

## Uso de proteína C activada en el tratamiento de sepsis grave o choque séptico

Asisclo Villagómez-Ortiz,\* Raúl Medellín,† Nancy Trujillo,† Raquel Méndez,† Ricardo Guzmán,‡ Vicente Rosas,§ Silvia García,||

### RESUMEN

**Antecedentes:** La sepsis y el choque séptico, tienen una mortalidad promedio ~50% y son la primera causa de ingreso a las unidades de cuidados intensivos. El estudio PROWESS demostró una disminución de la mortalidad en 6.1%, por lo que en 2001 la FDA autorizó el uso de la proteína C activada para estos enfermos; sin embargo, estudios posteriores han mostrado resultados contradictorios. **Objetivo:** Evaluar la mortalidad a 28 días, en pacientes con sepsis grave o con choque séptico, manejados con proteína C activada y comparándolos con un grupo control. **Material y pacientes:** Fue una investigación clínica de cohorte en condiciones reales, comparativa, no aleatorizada, abierta y analítica en enfermos con choque séptico o sepsis grave, los cuales fueron tratados con proteína C activada; se compararon con un grupo control pareando por gravedad, edad y sexo; esta investigación fue realizada en la unidad de cuidados intensivos adultos del Hospital Regional 1° de Octubre del ISSSTE en el lapso de enero del 2007 a diciembre del 2009.

**Resultados:** Doscientos pacientes con sepsis grave fueron incluidos y se dividieron en dos grupos de 100 enfermos cada uno (tratados con proteína C activada y controles). Al ingreso a la unidad de cuidados intensivos, ambos grupos eran similares a excepción del sexo. El origen de la sepsis fue respiratoria en 43% y abdominal en 41%. Durante el seguimiento hubo mayor falla hepática en el grupo tratado (72% versus 44%) ( $p < 0.001$ ). No hubo diferencia en la mortalidad en ambos grupos. Los factores que impactaron en la mortalidad fueron: la edad

### SUMMARY

**Background:** Severe sepsis and septic shock has mortality ~50%, it is the main cause of admission to adults intensive care units. PROWESS trial showed reduction in mortality in 6.1%, in 2001, the FDA authorized the use of activated protein C for these patients; subsequent studies have had great disparity in their results.

**Objective:** Evaluate mortality at 28 days in patients with severe sepsis treated with activated protein C compared with a control group.

**Material and methods:** We conducted a clinical research in natural conditions, comparative, no randomized, open and analytic in patients with septic shock or severe sepsis. Control group was treated with activated protein C and control group in intensive care unit of Hospital Regional 1° de Octubre from January 2007 to December 2009.

**Results:** Two hundred patients with severe sepsis were enrolled and divided into two groups with 100 patients each one (treated with two thousand and controls). Both groups were similar at admission moment to exception of the sex. The sepsis was origin respiratory in 43% and abdominal in 41%, during the follow-up there were greater liver failure in the treated group (72/44) ( $p < 0.001$ ) There was no difference in mortality between both groups. The factors that impacted on the mortality were: age ( $p < 0.01$ ), the time of vasopressors drug administration ( $p < 0.003$ ), involved lung ( $p 0.004$ ) and renal ( $p < 0.002$ ).

**Conclusions:** We found no difference in mortality and greater risk of bleeding in patients treated with activated

\* Jefe de Terapia Intensiva, Hospital Regional 1° de Octubre, ISSSTE.

† Terapia Intensiva, Hospital Regional 1° de Octubre, ISSSTE.

‡ Coordinador de Urgencias y Terapia Intensiva, Hospital Regional 1° de Octubre, ISSSTE.

§ Jefe de Investigación, Hospital Regional 1° de Octubre, ISSSTE.

|| Coordinación de Investigación, CMN 20 de Noviembre, ISSSTE.

( $p < 0.01$ ), el tiempo de administración de drogas vaso-pressoras ( $p < 0.003$ ), involucro pulmonar ( $p < 0.004$ ) y el involucro renal ( $p < 0.002$ ).

**Conclusiones:** No se encontró diferencia en la mortalidad pero sí mayor riesgo de sangrado en los pacientes tratados con proteína C activada. Este trabajo tiene la fortaleza de haber sido hecho en condiciones reales.

**Palabras clave:** Sepsis grave, proteína C activada, mortalidad.

## INTRODUCCIÓN

### Generalidades

La sepsis es un fenómeno clínico sumamente complejo, donde interactúa el agente patógeno con el huésped, pero fundamentalmente es la reacción del hospedero la que genera mayor menoscabo al organismo; más aún, todos los fenómenos inmersos todavía siguen sin ser comprendidos por completo. Esencialmente, la sepsis puede ser definida como la respuesta inflamatoria sistémica secundaria a la infección y desafortunadamente, tiene un pronóstico poco halagüeño, ya que con frecuencia puede evolucionar a sepsis grave, choque séptico y disfunción orgánica múltiple, lo cual conduce a estancias hospitalarias prolongadas y onerosos costos de atención, cuya mortalidad se estima que es, a los 28 días, de 56% (IC 95%, 52% a 60%) en pacientes con sepsis severa y de 60% (I 95%, 55% a 66%) si el cultivo fue negativo.<sup>1</sup>

Se toma como criterio, la respuesta sistémica del huésped ante el proceso infeccioso a la que se ha denominado síndrome de la respuesta inflamatoria sistémica (SRIS); entonces, su frecuencia es 50% de todos los pacientes de una unidad de cuidados intensivos (UCI) y hasta de más de 80% si es un enfermo quirúrgico.<sup>2</sup>

En el mundo, la sepsis o choque séptico se ha posicionado como un serio problema de salud, ya que representa la principal causa de morbilidad y mortalidad.<sup>3</sup> Esta aseveración que pudiera parecer excedida, tiene un sustento, aunque si bien son patologías, tales como la diabetes mellitus, los procesos cardiovasculares, el cáncer, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y las neumonías, las que encabezan la lista, la sepsis o choque séptico suele acompañar a estos enfermos en diferentes estadios de una enfermedad; en las etapas finales de estas patologías la sepsis es un evento determinante, se ha calculado que la mortalidad por sepsis en un hospital general puede llegar a ser hasta de 80%.<sup>4</sup>

*protein C. Our trial has the advantage of having been done in real-conditions.*

**Key words:** Severe sepsis, activated protein C, mortality.

La sepsis y el choque séptico son considerados la primera causa de muerte en unidades de cuidados intensivos no coronarios,<sup>5</sup> en EUA es la onceava causa de muerte y se calcula que tiene un costo de atención de 16.7 mil millones de dólares anualmente.<sup>6,7</sup>

De acuerdo a los datos de distintas regiones geográficas, se ha observado que en Europa y Norteamérica, la sepsis y el choque séptico en conjunto son la principal causa de muerte en pacientes que ingresan a terapia intensiva, con una mortalidad asociada del 30 al 78%.<sup>8-10</sup> Entre los países de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE), más de 1.5 millones de casos de sepsis grave son reportados por año; mientras en los Estados Unidos de América se calculan alrededor de 700,000 casos de sepsis grave por año.<sup>11,12</sup>

Dentro de los datos trascendentales reportados en la Comunidad Económica Europea, en Francia, la sepsis representa 9% de los ingresos a las unidades de cuidados intensivos no coronarias, lo cual indica que la importancia de esta entidad es común en muchos países y en diversas culturas.

Un dato relevante es que la frecuencia y el desenlace de los pacientes con sepsis grave se modifican en las diferentes poblaciones; estas diferencias están relacionadas a los aspectos socioculturales y económicos de cada región, a la accesibilidad a los servicios de salud, las enfermedades preexistentes etc., así, el linaje poblacional no parece ser un factor determinante.<sup>13</sup>

En México, en una encuesta realizada por el Dr. Conde Mercado en el año 2007, en 18 unidades de cuidados intensivos, se encontró a la sepsis y el choque séptico como la primera causa de morbilidad y mortalidad;<sup>14</sup> dos años después en la Encuesta Nacional de Sepsis (ENS),<sup>15</sup> esta entidad representó 27.3% de los ingresos a las UCIs. La mortalidad tuvo una media de 30%. Los costos en las UCIs de instituciones públicas ascendió a 600 mil pesos mexicanos por paciente y en las UCIs privadas a 1,870,000 pesos mexicanos, lo que representa más

de 9 mil 769 millones de pesos por año (835 millones de dólares); el costo promedio de atención por paciente fue de 73,000 dólares americanos.

Como se puede apreciar éste es un problema frecuente, que tiene grandes costos a los sistemas de salud pública y privada y con una mortalidad elevada, problema del que nuestro país no se escapa, ya que la mayor parte de las cifras de la Encuesta Nacional de Sepsis concuerdan con los grupos internacionales. En el Hospital Regional «1º de Octubre» del ISSSTE, la sepsis y el choque séptico, lugar donde trabajan los autores son la primera causa de morbilidad y mortalidad.<sup>16</sup>

### Definiciones

Es imprescindible hacer algunas consideraciones en lo relativo a las diferentes definiciones concernientes a la sepsis y el choque séptico, la terminología que a continuación se enlista fue consensuada en 1992 con revisiones posteriores.<sup>17,18</sup>

**Infección:** proceso patológico consistente en la reacción inflamatoria del organismo, debida a la presencia de gérmenes patógenos en el mismo.

**Bacteriemia:** presencia de bacterias viables en la sangre.

**Septicemia:** presencia de microorganismos o de toxinas de los mismos en la sangre. Se trata de un término ambiguo cuya utilización es poco recomendable y poco utilizada en el presente.

**Síndrome de la respuesta inflamatoria sistémica (SRIS):** existencia de dos o más de las cuatro condiciones siguientes:

Fiebre (temperatura oral  $> 38^{\circ}\text{C}$ ) o hipotermia (temperatura oral  $< 36^{\circ}\text{C}$ ).

Taquicardia ( $> 90$  latidos por minuto).

Taquipnea ( $> 20$  respiraciones por minuto) o hiperventilación (presión parcial arterial de  $\text{CO}_2 < 32$  mmHg) o necesidad de ventilación mecánica.

Leucocitosis ( $> 12.000/\text{mm}^3$ ), leucopenia ( $< 4.000/\text{mm}^3$ ) o  $> 10\%$  de formas inmaduras en el recuento de leucocitos (bandas).

Es importante tener en cuenta que el SRIS no siempre está producido por una infección, también puede ocurrir por disección aórtica, pancreatitis aguda, insuficiencia suprarrenal aguda, choque de cualquier etiología, quemaduras, traumatismos, cirugía mayor, preeclampsia severa, sobredosis de fármacos y de drogas, entre las causas más frecuentes.

**Sepsis:** SRIS generado por etiología infecciosa.

**Sepsis grave:** sepsis con disfunción de uno o más órganos o sistemas, como por ejemplo:

- **Cardiovascular:** presión arterial sistólica  $\leq 90$  mmHg o presión arterial media  $\leq 70$  mmHg, la cual se normaliza con la administración de perfusiones endovenosas.
- **Perfusión periférica:** tiempo de llenado capilar  $> 3$  segundos.
- **Renal:** diuresis  $< 0,5 \text{ mL/kg}$  a la hora, a pesar de una adecuada hidratación.
- **Respiratorio:** presión parcial arterial de  $\text{O}_2/\text{fracción inspiratoria de O}_2 \leq 250$ , o  $\leq 200$  si sólo existe disfunción respiratoria ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ).
- **Hematológico:** recuento de plaquetas  $< 80.000/\text{mm}^3$ , o bien disminución del recuento de plaquetas al  $< 50\%$  del mayor valor en los tres días previos.
- **Acidosis metabólica sin otra causa que la explique:**  $\text{pH} \leq 7.30$  y niveles plasmáticos de ácido láctico  $> 1.5$  veces del límite normal.

En la sepsis grave, con una adecuada hidratación, generalmente la presión de oclusión de la arteria pulmonar es  $\geq 12$  mmHg y la presión venosa central es  $\geq 8$  mmHg.

**Choque séptico:** sepsis con una o dos de las siguientes condiciones:

1. Hipotensión (presión arterial sistólica  $< 90$  mmHg o  $40$  mmHg inferior a la habitual para el paciente) durante al menos una hora y sin respuesta a la hidratación adecuada.
2. Necesidad de emplear fármacos vasopresores para mantener la presión arterial sistólica  $\geq 90$  mmHg o la presión arterial media  $\geq 70$  mmHg.

**Choque séptico refractario:** choque séptico de más de una hora de duración y que no se corrige con la hidratación y la administración de fármacos vasopresores.

**Síndrome de la disfunción multiorgánica:** disfunción de más de un órgano o sistema que requiere tratamiento intensivo para mantener la homeostasis.

### Etiología

La sepsis es una anomalía que comienza con una infección, ésta es protagonizada por un microorganismo que invade al huésped cruzando las barreras protectoras (piel o mucosas). Antes del uso indiscriminado de los antibióticos, los microorganismos

más frecuentes eran los gérmenes Gram positivos, y de entre ellos, el *Streptococcus pyogenes* y el *Staphylococcus aureus*. Sin embargo, los agentes antimicrobianos de amplio espectro han brindado otro escenario tanto más amplio como más complejo y se han incluido microorganismos Gram negativos con mayor frecuencia (*Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus* y *Pseudomonas aeruginosa*) como los principales productores de la sepsis y el choque séptico, además de que se han producido cepas resistentes de gérmenes Gram positivos particularmente *Staphylococcus*. Adicionalmente se han propiciado condiciones para que hongos (sobre todo especies de cándida), virus, *Rickettsias*, *protozoos* o *metazoos* no sean excepcionales como causa de sepsis, así como también la participación de procesos polimicrobianos.<sup>19</sup>

La población en México no ha sido la excepción. De los casos reportados en la ENS,<sup>15</sup> el origen más frecuente de sepsis en paciente mexicanos fue la infección abdominal en 47% de los casos, proceso pulmonar en 33%, tejidos blandos en 8%, renal en 7% y otros en 5% (neurológico y osteoarticular). Mientras que los microorganismos aislados, en 52% fueron bacterias Gram negativas (*Pseudomonas* en la mitad de los casos, *Escherichia coli* en 30%, *Proteus* en 10%, *Acinetobacter* en 7% y *Klebsiella* en 3%); en 38% la infección fue atribuible a gérmenes Gram positivos (*Staphylococcus aureus* en 60%, enterococos en 20%, neumococos en 10% y *Staphylococcus epidermidis* en 10%). Finalmente en 10% se documentaron procesos mediados por hongos (76% por *Candida albicans* y en 24% especies no *albicans* de cándida).

#### Fisiopatología de la sepsis

En condiciones normales, ante el embate de uno o varios gérmenes, la respuesta global y particularmente la inflamatoria del hospedero es adecuada, por lo que la infección se controla y los microorganismos o sus toxinas son eliminados o neutralizados. No obstante, si la respuesta es localmente insuficiente, ésta se perpetúa a través de mecanismos moleculares, y la vuelven excesiva e incontrolada; esto termina comprometiendo los órganos alejados del foco infeccioso inicial. Estos mecanismos moleculares que, teóricamente, deberían tener una finalidad defensiva, ponen de manifiesto la capacidad del sistema inmunitario para que en circunstancias particulares se vuelva contra uno mismo.<sup>20,21</sup>

El sistema inmunológico funciona con células que interactúan entre sí a través de múltiples mediadores y receptores químicos. Una de las familias de intermediarios más estudiados son las citoquinas proinflamatorias (el factor de necrosis tumoral [TNF], la interleucina-1 [IL-1], la interleucina-6 [IL-6]), las cuales son liberadas en la circulación sistémica por el torrente sanguíneo, produciendo la activación de neutrófilos, monocitos, macrófagos, plaquetas y células endoteliales. Por otro lado, se promueve la activación de las cascadas mediadas por proteínas plasmáticas de la coagulación, de la fibrinólisis, del complemento y calicreína-quinina; también de mediadores lipídicos, tales como los eicosanoides, el factor activador de plaquetas (PAF), los radicales de oxígeno y el óxido nítrico. En esta vorágine de fenómenos proinflamatorios, de forma simultánea, se producen citoquinas que tienen efecto antiinflamatorio (la interleucina-10 [IL-10]), los antagonistas de citoquinas (antagonista del receptor de la IL-1 [IL-1Ra]) así como los receptores solubles (para TNF [sTNF-R]), entre los más importantes.<sup>22-24</sup>

Este breve acercamiento al proceso, vinculado a la sepsis, deja en claro que la «presencia del agente causal en la sangre» no es el fenómeno fundamental, sino que la respuesta inflamatoria excesiva e «inapropiada» parece ser la que propicia la mayor cantidad de eventos deletéreos en el enfermo séptico.<sup>25,26</sup>

Esto plantea que el reto es desentrañar e interpretar qué significa que el sistema inmunológico responda simultáneamente con cambios moleculares y sustancia activas, tanto proinflamatorias como antiinflamatorias. Aunque en realidad no se sabe con certeza, desde los noventa se propuso que en la cascada de eventos inflamatorios, pese a que se genera por la presencia de los gérmenes, el organismo pretende eliminarlos mediante el efecto inflamatorio; si este efecto es excesivo, los gérmenes también contribuyen al inicio y perpetuación de la respuesta inflamatoria y, en contraparte este mismo sistema promueve un fenómeno compensatorio con diversas sustancias con actividad antiinflamatoria, con la finalidad de restaurar el equilibrio homeostático del individuo.<sup>27</sup> Si la respuesta proinflamatoria es excesiva y sobrepasa su mecanismo compensatorio, entonces la inflamación sistémica progresará y en general conduce a una falla multiorgánica. Por otro lado, si lo que prevaleciera fuera el fenómeno antiinflamatorio sobre el inflamatorio, se provocaría un estado de inmunodeficiencia o «inmunoparálisis», también

con resultados ominosos.<sup>28</sup> Parece entonces que el fracaso terapéutico estriba en la enorme dificultad que conlleva lograr el equilibrio inmunológico entre dos fuerzas que tiran en sentido opuesto y que son activadas simultáneamente por un agente exógeno,<sup>29</sup> pero que, sin embargo, parecen ser resultado de la predisposición individual marcada genéticamente en uno u otro sentido. De hecho, existen algunos polimorfismos asociados a un mayor desarrollo de la respuesta inflamatoria o polimorfismos asociados a un mayor riesgo de disfunción orgánica o muerte en pacientes sépticos.

### Proteína C

La proteína C es una proteasa plasmática de elevado peso molecular (55 kDa), dependiente de la vitamina K y que desempeña un papel central en la anticoagulación endógena; ésta se activa cuando la unión de trombina-trombomodulina rompe la forma zimógena de la proteína C sintetizada en el hígado, convirtiéndola en proteína C activada, la cual es un anticoagulante potente y una enzima profibrinolítica capaz de activar los factores Va y VIIIa de la cascada de la coagulación y al inhibidor del activador del plasminógeno. Las citocinas proinflamatorias provocan una disminución de la activación de la trombomodulina con lo que se inhibe la conversión de la forma zimógena de la Proteína C a la forma activada. Esto explica porque el nivel de proteína C activada se encuentra disminuido en sepsis. A partir de ello, algunos investigadores la asociaron a una mayor mortalidad y además esto fue el sustento para considerar que la administración exógena de proteína C activada podría abatir la mortalidad de los pacientes con sepsis grave al actuar como un modulador de la coagulación.

Esto abre la interrogante, ¿de qué manera la proteína C activada interactúa en la sepsis? Un efecto biológico bien identificado es su actividad anticoagulante, también se ha demostrado *in vitro*, que inhibe de forma importante la respuesta inflamatoria sistémica, la producción de óxido nítrico, la apoptosis linfocitaria y de células endoteliales y la activación de los neutrófilos. En modelos animales sanos, la proteína C activada con actividad anticoagulante reducida, obtenida por ingeniería genética, produce los mismos efectos que la nativa; en tanto que en animales con peritonitis y neumonía este beneficio está vinculado al efecto anticoagulante. En este contexto, llama la atención que otros agentes antitrombóticos no tienen ningún efecto en la

tasa de mortalidad de los enfermos con sepsis, lo que es motivo de reflexión.

### Papel de la proteína C activada en la sepsis

La respuesta inicial del huésped a los microorganismos es mediante los receptores *toll-like*, los cuales reconocen las moléculas de la pared celular de las bacterias, los virus y los hongos; esto dispara la respuesta inmune,<sup>30</sup> se liberan los mediadores proinflamatorias IL-1, IL-6, FNT- $\alpha$  y las proteínas de fase aguda, entre otros.

La proteína C activada se encuentra disminuida en personas con sepsis. En condiciones normales ésta actúa como modulador de la respuesta inflamatoria y, en la coagulación, mejora la actividad fibrinolítica. Existen estudios que señalan un aumento de la mortalidad cuando existen niveles bajos de proteína C activada.<sup>31,32</sup>

La proteína C se activa al unirse al complejo trombina-trombomodulina en la superficie endotelial; ya activada inhibe los factores Va y VIIIa lo que bloquea la cascada de la coagulación generada por el proceso séptico. De igual forma, limita la respuesta inflamatoria inhibiendo FNT- $\alpha$ , IL-1, IL-8, así como la quimiotaxis. Otro mecanismo de acción propuesto es favorecer la fibrinólisis a través de su unión al inhibidor del activador de plasminógeno-1; sin embargo, la fibrinólisis suele estar bloqueada en los pacientes sépticos.<sup>33-35</sup> En teoría estos mecanismos fisiopatológicos son modulados por la proteína C activada exógena, ya que la endógena está disminuida y con menor función durante la sepsis.

En pacientes con sepsis grave, el tratamiento con PCA provoca un aumento del aPTT de ~7 s el primer día, el cual se reduce en los siguientes días de tratamiento, probablemente como consecuencia de la mejoría de la CID (coagulación intravascular diseminada). En el estudio de Bernard y colaboradores<sup>36</sup> donde se evaluaron distintas dosis y duraciones de la infusión, ellos encontraron que a la dosis de 24  $\mu$ g/kg/hora, en 8.3% de los pacientes tenía un aPTT superior a 95 s, por lo que su medición es necesaria durante el tratamiento, particularmente el primer día. El incremento del aPTT puede variar durante el tratamiento, no obstante, a las dos horas de interrumpir la infusión cualquier efecto del tratamiento con PCA sobre las pruebas de laboratorio de hemostasia desaparecen.

La concentración del equilibrio se consigue rápidamente después del inicio de la infusión, alcan-

zándose 75% en 40 minutos y 90% en 1.8 horas, por lo que no se requiere de la administración del bolo inicial. A los 40 minutos, 1.8 horas y 4.5 horas de suspender la infusión de PCA, se eliminan aproximadamente, 75, 90 y 97% del fármaco respectivamente, de manera que a las dos horas de suspendida la infusión no queda ningún efecto farmacológico.

### Ensayos clínicos

A pesar de los avances médicos y tecnológicos, la sepsis severa sigue siendo un reto, ya que pese a todo, su mortalidad continúa siendo muy elevada, con tasas alrededor de 50%. De allí la búsqueda de alternativas de manejo que modifiquen favorablemente este escenario y que la proteína C activada aparezca con esta expectativa.

El tratamiento de la sepsis grave se enfoca simultáneamente en tres objetivos: el tratamiento de la infección, el tratamiento de la respuesta inflamatoria (sepsis) y el tratamiento de soporte de los órganos disfuncionantes (sepsis grave).

A partir de estudios fase 2 con proteína C activada en pacientes con sepsis grave, se seleccionó la dosis de 24  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  que fue la utilizada en el estudio fase 3, el *Recombinant Human Activated Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS)*<sup>37</sup>; éste es un ensayo clínico multicéntrico, controlado con placebo, aleatorizado y doble ciego; en él se evaluaron 1,690 pacientes, de los cuales alrededor de 75% tenía disfunción multiorgánica. Después de 28 días de la administración de drotrecogin alfa recombinante, iniciada a las 24 horas del diagnóstico, la tasa de mortalidad se redujo 24.7% versus 30.8% en el grupo placebo, pero también se observó una mayor incidencia de hemorragia en el grupo tratado (2.4% versus 1.0%). Los beneficios del tratamiento con drotrecogina alfa recombinante se observaron en los pacientes con mayor riesgo de muerte. Este estudio sustentó que la *Food and Drug Administration (FDA)* y la Agencia Europea de Medicamentos (AEM) aprobaron el uso de la drotrecogin alfa recombinante en pacientes con sepsis que presentaban mayor riesgo de muerte.

Algunos estudios han apoyado el uso de la proteína C activada (PCA) dado que inicialmente se encontró una reducción de la mortalidad en 6.1% entre los pacientes tratados;<sup>38-40</sup> esto motivó que fuera recomendada para tratar la sepsis grave o el choque séptico por el grupo de expertos de la «campaña sobreviviendo a la sepsis» (*surviving*

*sepsis campaign*), ya que equivaldría, de acuerdo a este resultado, en un número necesario a tratar de 16 para obtener un efecto de salvar una vida más (NNT 16).

Un estudio abierto conocido como ENHANCE,<sup>41</sup> realizado posterior a esta recomendación, evaluó 261 centros de 25 países; un total 2,378 pacientes recibieron PCA con resultados halagadores en estos casos. Sin embargo, advirtieron un aumento significativo de sangrado en pacientes tratados con PCA. En el estudio de Vincent y colaboradores,<sup>42</sup> también se encontró un beneficio del uso de PCA y además se demostró que entre más temprano se usa la PCA, se obtienen mejores resultados.

El estudio *Administration of Drotrecogin Alfa (Activated) in Early Stage Severe Sepsis, ADDRESS*,<sup>43</sup> realizado en pacientes con sepsis severa y bajo riesgo de muerte, no mostró alguna utilidad del uso de la proteína C activada. Este estudio evaluó el papel del medicamento en pacientes con sepsis grave y falla de un solo órgano o con un puntaje APACHE II < 25. El estudio se detuvo después de incluir 2,640 pacientes, ya que los resultados no habían mostrado un efecto positivo. La tasa de mortalidad al día 28 fue de 18.5% versus 17% en el grupo placebo. La tasa global de mortalidad hospitalaria fue de 20.6% versus 20.5% en el grupo placebo. En 2.4% de los tratados hubo hemorragia grave versus 1.2% de los que recibieron placebo. Estos datos mostraron que los pacientes con bajo riesgo de muerte (esto es, pacientes con sepsis severa pero puntuación de APACHE menor a 25 o sin disfunción orgánica múltiple) la proteína C activada no fue de utilidad.

No obstante, Martí-Carvajal y asociados<sup>44</sup> en 2008, publicaron un metaanálisis, cuyos objetivos fueron valorar la efectividad de la PCA en pacientes con sepsis y choque séptico. Ellos analizaron 4 estudios con un total de 4,911 pacientes; de ellos hubo 4,434 adultos y 477 niños. La mortalidad fue evaluada a los 28 días y encontraron que el uso de PCA no reducía la tasa de mortalidad (RR 95% = 0.92; IC 0.72-1.18;  $p = 0.5$ ); esta respuesta no fue modificada por la gravedad del proceso séptico y además recomendaron no usarla hasta que no existan mayor número de estudios aleatorizados. Estos mismos autores en 2012,<sup>45</sup> extendieron el metaanálisis y confirmaron estos resultados; el uso de PCA no redujo el riesgo de muerte (IC 95% RR 0.97, -0.78 -1.22  $p = 0.82$ ). Por otro lado, se asoció a un riesgo mayor de sangrado (IC 95% RR 1.47 -1.09 -2.00;  $p = 0.01$ ) en este análisis también inclu-

yeron niños pero los analizaron por separado con resultados similares. Ranieri y colaboradores (grupo PROWESS)<sup>46</sup> publicaron en 2012, un estudio controlado, doble ciego, aleatorizado y multicéntrico donde incluyeron 223 pacientes tratados con PCA (24 µg/kg/h) y 202 con placebo e hicieron un seguimiento a 90 días y no a 28 como convencionalmente se hace; los resultados fueron los mismos y no incidió favorablemente en abatir la mortalidad; además hubo aumento del riesgo de sangrado en el grupo tratado. Un punto débil de estos metaanálisis es que incluyeron enfermos con sepsis no grave o con escala de APACHE menor a 15 puntos, ambos fuera de la recomendación de los expertos.

En 2007 se decide hacer el presente trabajo (antes del metaanálisis publicado en el 2012), esto es, cuando la evidencia científica era discordante sobre la utilidad de la proteína C activada en el manejo de la sepsis grave; para entonces las indicaciones de este tratamiento eran: 1) sepsis grave acompañada del falla de más de un órgano, lo que debía ser validado por sistemas de puntuación, como el *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) o el APACHE II  $\geq 25$ ; 2) tiempos de coagulación normales y 3) cuenta plaquetaria de  $< 30.000/\text{mm}^3$ .

No estaba indicada en sepsis con un riesgo bajo de muerte o con falla de un solo órgano, ni en niños. Y estaba formalmente contraindicada en quienes habían tenido hemorragia, habían sido sometidos a cirugía intracraneana, cualquier otro acto quirúrgico durante las 12 últimas horas o con una lesióncefálica grave; había mucha controversia, aunque la mayoría lo contraindicaba, después de una toracotomía o en pacientes con lesiones graves en los tejidos blandos.

Su administración debía ser dentro de las 24 horas del diagnóstico de sepsis grave. La dosis de 24ug/kg/h administrada en infusión intravenosa continua durante un periodo de 96 horas y no se aconsejaba modificar dosis ni velocidad de infusión dada la gravedad del enfermo.

Es importante comentar que en el momento que se decide hacer esta investigación la percepción de la mayoría de los especialistas en Medicina Crítica en México y en el mundo estaba inclinada hacia un beneficio en el paciente con sepsis grave. Para la seguridad social en México como en el resto de países similares, el reto era sufragar los costos de su utilización, tanto para medios privados como en las instituciones de salud pública, por lo que paralelamente se hizo un estudio de costo-efectividad, cuyos resultados obtuvimos en 2008 y nos mostraron que no era costo-efectiva su utilización (datos no publicados), lo que apoyó la necesidad de hacer esta investigación.

Es necesario asentar que para entonces, ya había detractores que aducían su inutilidad, lo que aunado a su alto costo, la hacía una alternativa indeseable. El metaanálisis de Martí-Carvajal y colaboradores<sup>44</sup> en 2008 apuntaba a ese sentido; aunque también hay que resaltar que la mayoría de los estudios lo planteaban como la única alternativa que podría cambiar favorablemente una media de mortalidad de 50%. Ante este escenario de incertidumbre se decidió realizar esta investigación en la que pretendíamos conocer los resultados del uso de la proteína C activada en sepsis grave, en una población mexicana de un hospital público en la ciudad de México, contexto en el que desarrollamos nuestra actividad profesional de manera cotidiana.

## PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe diferencia en la sobrevida de los enfermos con sepsis grave o choque séptico que son tratados con proteína C activada, comparada contra un grupo en las mismas condiciones médicas en quienes no se usó?

## HIPÓTESIS

La mortalidad de los enfermos con sepsis grave o choque séptico es significativamente menor cuando son tratados con proteína C activada en relación con aquellos enfermos que no reciben este tratamiento.

## JUSTIFICACIÓN

El choque séptico y la sepsis grave tienen una altísima mortalidad, ésta alcanza hasta 50% en las diversas series. Hasta antes del advenimiento de la PCA, no existía ningún medicamento que pudiera modificar este desenlace más allá de las acciones específicas y tempranas que se hiciesen para tratar la causa subyacente. Pero una vez establecido y echada andar la cascada de eventos inflamatorios como una respuesta excesiva del huésped, los cuidados, tanto para tratar la causa que originó el estado séptico como, para modular la inapropiada respuesta del huésped son inefectivos.

En nuestra institución (ISSSTE) como en el resto del sector salud, la sepsis y el choque séptico son frecuentes en las unidades de cuidados intensivos

no cardiológicos, representando la primera causa de egreso. Por tanto, la búsqueda de estrategias que permitan a los enfermos mejores opciones de manejo y mayores posibilidades de sobrevivir, será siempre una búsqueda incansable por los médicos que atienden estos casos.

Conocer los resultados del uso de la proteína C activada, en una cohorte de pacientes con sepsis grave o choque séptico del Hospital Regional «1° de Octubre» del ISSSTE, será de gran valor dado que es un fármaco muy costoso y existe controversia de su eficacia y seguridad. Este trabajo se realizó en pacientes mexicanos atendidos en un hospital público del Distrito Federal, lo que además permitirá evaluar su eficacia en condiciones reales, esto es, los entornos y el contextos de trabajo cotidiano de una unidad de cuidados intensivos en un hospital público en México y, con ello, justipreciar la utilidad del fármaco en esta devastadora condición, entendiendo por otro lado, que en el ensayo clínico controlado y aleatorizado, la atención del grupo de enfermos está en «condiciones ideales», ya que son excluidos muchos enfermos, algo que en la situación cotidiana no sucede.

## OBJETIVOS

### Objetivo primario

Evaluar la mortalidad a 28 días en pacientes con choque séptico grave, manejados con proteína C activada *versus* aquellos que no recibieron este tratamiento.

### Objetivos secundarios

Conocer las características demográficas de los enfermos estudiados.

Cuantificar el tiempo de estancia hospitalaria en UTI en ambos grupos.

Conocer las principales fuentes de sepsis grave en los pacientes del Hospital Regional «1° de Octubre».

Cuantificar los días de ventilación mecánica y el grado de disfunción orgánica en los enfermos con sepsis grave o choque séptico con y sin el uso de proteína C activada.

## DISEÑO

Se realizó un estudio clínico cuasiexperimental, longitudinal, comparativo, no aleatorizado, abierto

y analítico en enfermos con sepsis severa o choque séptico, tratados con proteína C activada recombinante y se comparó con un grupo de enfermos con sepsis grave sin el uso de la proteína C activada, pareando ambos grupos por gravedad, edad y sexo; la investigación se efectúa en la Unidad de Cuidados Intensivos Adultos (UCIA) del Hospital Regional «1° de Octubre» del ISSSTE.

El desarrollo de esta investigación se hizo con enfermos con sepsis grave o choque séptico, el cual se determinó de acuerdo a los criterios estandarizados de la conferencia de consenso, sobreviviendo a la sepsis.

Todos los pacientes ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos del Adultos (UCI) del H.R «1° de Octubre» y a todos se les realizaron los estudios diagnósticos pertinentes para su caso, de acuerdo con los protocolos de estudio de la UCI. Todos firmaron una carta de consentimiento escrito bajo información.

En todos se implementaron las acciones correspondientes al paciente con choque séptico con previo consentimiento informado firmado, que incluyó catéter central, vía arterial, ventilación asistida, manejo antibiótico, medicamentos vasomotores, etc. La decisión de administrar la proteína C activada recombinante fue del médico que recibió al enfermo, pero siempre al paciente siguiente que era pareable en sexo y edad no se le administraba y viceversa.

Los pacientes se dividieron en dos grupos: quienes fueron tratados con Proteína C activada y quienes no recibieron este tratamiento. Por lo demás, el tratamiento en ambos grupos fue realizado de acuerdo a las recomendaciones de la Campaña Sobreviviendo a la Sepsis;<sup>47</sup> a los enfermos del grupo (1) o tratados se les administró PCAa24 µg/kg/h por 96 horas en infusión continua.

## TAMAÑO DE LA MUESTRA

El cálculo de tamaño de muestra se realizó a través de la fórmula de proporciones para una población finita:

$$n = \frac{N \cdot Z_{\alpha/2}^2 p \cdot q}{d^2 \cdot (N-1) + Z_{\alpha/2}^2 p \cdot q} = 80.16$$

N = Total de la población

135 total ingresos (promedio/anual)

Z<sub>α</sub> = 1.96 al cuadrado para 95% de confianza

1.96<sup>2</sup>

$p$ = proporción esperada <sup>48</sup>	0.85
$q = 1-p$	0.15
$d$ = precisión (en su investigación use un 5%).	0.05

La  $n$  calculada fue de 80 pacientes por año, que dividido entre dos grupos, es igual a 40 pacientes para cada grupo por año; para tres años, 120 en total por grupo y logramos una  $n$  de 100 así que alcanzamos el 83.3% de la  $n$  calculada. Ésta fue una muestra consecutiva de pacientes que ingresaron a la UCIA en el periodo comprendido de enero de 2007 a diciembre de 2009.

## SELECCIÓN DE SUJETOS

### Criterios de inclusión

Fueron incluidos pacientes con sepsis grave o choque séptico de origen abdominal y/o pulmonar.

Mayores de 18 años de edad.

Ambos sexos.

Atendidos en la UCIA del Hospital Regional «1° de Octubre» del ISSSTE y que aceptaron participar en el estudio para lo cual suscribieron una carta de consentimiento informado bajo información.

### Criterios de exclusión

Se excluyeron enfermos con inmunodeficiencia primaria o adquirida.

Mujeres embarazadas.

Enfermos con cuentas plaquetarias de < 30,000.

Sujetos sometidos a un procedimiento anestésico espinal o cirugía en las 12 horas previas a la infusión de PCA.

Enfermos con estados de hipercoagulabilidad conocida.

Pacientes con historia de trasplante.

Aquellos aquejados de insuficiencia renal crónica terminal (en programa de sustitución de la función renal).

Sujetos con enfermedad hepática crónica.

Pacientes moribundos.

### Criterios de eliminación

Pacientes con expediente incompleto.

Enfermos que fueron trasladados a otra unidad.

Personas que decidieron dejar de participar en el estudio.

Sujetos en quienes se desconoció el desenlace a 28 días.

## DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

**Edad.** Se definió como el número de años cumplidos, se manejó como variable numérica discreta de razón.

**Sexo.** Se definió de acuerdo a las características fenotípicas, se manejó como variable cualitativa categórica dicotómica.

**Peso.** Se definió como el número de kilos, se manejó como variable numérica continua de razón.

**Número de órganos con disfunción orgánica múltiple (DOM).** Se definió como el número de órganos afectados, se manejó como variable numérica discreta de razón.

**Origen de la sepsis.** Se definió de acuerdo al órgano o al sistema donde se inició el proceso séptico, se manejó como variable cualitativa nominal.

**Mortalidad a 28 días.** Se definió de acuerdo a la sobrevida o no, se manejó como variable cualitativa nominal dicotómica.

**Escala APACHE.** Se cuantificó de acuerdo a la escala estandarizada de APACHE, se manejó como variable numérica discreta.

**Evaluación escala SOFA.** Se cuantificó de acuerdo a la escala estandarizada de SOFA, se manejó como variable numérica discreta.

**Glicemia (ingreso y egreso).** Se definió de acuerdo a miligramos por decilitro, se manejó como variable numérica continua.

**Leucocitos.** Se definió de acuerdo a al número de leucocitos por decilitro, se manejó como variable numérica discreta.

**Neutrófilos.** Se definió de acuerdo a al número de neutrófilos por decilitro, se manejó como variable numérica discreta.

**Linfocitos.** Se definió de acuerdo al número de linfocitos por decilitro, se manejó como variable numérica discreta.

**Plaquetas.** Se definió de acuerdo al número de plaquetas por decilitro, se manejó como variable numérica discreta.

**Días de estancia.** Se definió de acuerdo al número de días que permaneció en la UCIA, se manejó como variable numérica discreta.

**Ventilación mecánica.** Se definió de acuerdo al número de días que el paciente permaneció con apoyo ventilatorio, se manejó como variable numérica discreta.

**Uso de medicamentos vasopresores.** Se definió de acuerdo al número de días que permaneció con apoyo con sustancias vasopresoras, se manejó como variable numérica discreta.

**Criterios de SIRS al ingreso.** Se definió de acuerdo a los criterios de SIRS como el número de criterios que se cumplieron al momento de ingreso a UCIA, se manejó como variable numérica discreta.

**Tiempo de apoyo nutricio.** Se definió de acuerdo a al número de días que permaneció con apoyo nutricio, se manejó como variable numérica discreta.

#### DEFINICIÓN DE EVENTOS

**SRIS: (Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica).** Se requieren de al menos dos criterios o más de los siguientes:

- Temperatura central < 36 °C o > 38 °C
- FC > 90 lpm
- FR > 20 rpm, PaCO<sub>2</sub> < 32mmHg o requerimiento de ventilación mecánica
- Leucocitos > 12000/mm<sup>3</sup> o < 4000/mm<sup>3</sup> o > 10% formas inmaduras

**Hipotensión inducida por sepsis:** presión arterial sistólica < 90 mmHg o reducción ≥ 40 mmHg del valor basal en ausencia de otras causas de hipotensión.

**Sepsis:** Se definió como el síndrome de respuesta inflamatoria sistémico secundario a un proceso séptico (de acuerdo a la reunión de consenso de expertos en sepsis).

**Sepsis severa:** Se definió como la sepsis que se asocia a hipotensión que responde a líquidos o la sepsis que se asocia a disfunción orgánica (de acuerdo a la reunión de consenso de expertos en sepsis).

**Choque séptico:** Se definió como aquel enfermo con estado séptico que no responde al manejo de líquidos y que amerita vasopresores para mantener la presión arterial (de acuerdo a la reunión de consenso de expertos en sepsis).

El tiempo de tratamiento se precisó como el intervalo de tiempo que trascurre entre la primera disfunción orgánica inducida documentada por la sepsis y entre la administración de PCA, que se administrará en infusión continua durante 96 horas a dosis de 24 µg/kg/hr.

La mortalidad se definió como la muerte en los siguientes 28 días del diagnóstico e inducida por la sepsis o choque séptico.

#### ASPECTOS ÉTICOS

Esta investigación se realizó partiendo y ciñéndose a los lineamientos de la declaración de Helsinki y del informe Belmont, documentos que postulan los principios éticos para la investigación en seres humanos.

La investigación fue aprobada y supervisada por la Comisión de Ética en Investigación de la Coordinación de Enseñanza e Investigación del Hospital Regional «1° de Octubre» del ISSSTE, la cual se encuentra debidamente registrada en COFEPRIS.

Durante el reclutamiento de las personas que participaron en este investigación, a cada una de ellas -si la situación del enfermo lo permitía- o bien a su familiar más cercano, le fue explicado de manera personal los motivos de la investigación sus posibles alcances y las limitaciones y, una vez que fueron formalmente invitados a participar, tomaron la decisión voluntariamente de hacerlo o no, sin que ello mermara en aspecto alguno, la atención que recibían de los médicos de la unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional «1° de Octubre» del ISSSTE; quienes aceptaron incorporarse al estudio firmaron el documento denominado consentimiento escrito bajo información con una previa lectura asistida.

#### ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para la estadística descriptiva, se calcularon las frecuencias relativas, las medidas de tendencia central y de dispersión para las diversas variables.

##### Análisis univariado

Con el propósito de examinar los datos, antes se realiza una técnica estadística específica, se conoce el comportamiento básico de los datos y de las relaciones entre las variables, se organizan los datos y se detectan las fallas en el diseño, la evaluación de datos ausentes e identificación de casos atípicos; en síntesis, para evaluar la calidad de la información,<sup>49</sup> se realizó el análisis exploratorio de cada una de las variables.

##### Análisis bivariado

Las variables numéricas continuas en muestras dependientes se analizan mediante:

**Estadística paramétrica.** T pareada si la distribución es normal.

**Estadística no paramétrica.** Rangos señalados de Wilcoxon si la distribución no es normal; cuando los datos tenían una  $n$  mayor de 30 se realizó la transformación en base a la teoría del límite central para poder usar pruebas paramétricas con mayor poder.

Para examinar la asociación entre los grupos y las variables discretas, se utilizaron la prueba de  $\chi^2$  o prueba exacta de Fisher dependiendo de la distribución de las frecuencias.

#### Análisis multivariado

Se utilizó un modelo regresión logística (RI) binaria multivariante para identificar los predictores de remodelado, estratificando por edad y sexo, ajustado por posibles factores confusores.

Se consideró una diferencia significativa cuando  $p < 0.05$ .

#### RESULTADOS

En el periodo comprendido de enero de 2007 a diciembre de 2009, fueron reclutados 200 enfermos que cumplieron los criterios de inclusión; de ellos 100 pacientes constituyeron el grupo (1) de estudio (tratamiento con proteína C activada) y 100 el grupo (2) control; todos los pacientes fueron tratados en la UCIA del Hospital Regional «1º de Octubre» con el manejo convencional recomendado por la Campaña Sobreviviendo a la Sepsis.

De los 100 pacientes que conformaron el grupo tratamiento, 45 fueron hombres y 55 mujeres; en tanto que en el grupo 2 (control), 61 fueron varones y 39 mujeres ( $p < 0.02$ ). La edad global de los par-

ticipantes, describió una distribución normal (K-S  $p < 0.71$ ) y tuvo una media de  $59.37 \pm 16.0$ , con un rango de 76 años con un mínimo de 19 años y máximo de 95 años; en el grupo (1) (K-S  $p < 0.98$ ) la media fue de  $58.6 \pm 16.5$ , con una edad mínima 19 y máxima de 95 años; en el grupo (2) (K-S  $p < 0.26$ ), la media fue de  $60.06 \pm 15.06$  con una edad mínima de 23 y máxima 95 años y rango de 72; entre ambos grupos de edad no hubo diferencia ( $p < 0.54$ ). En lo relativo al peso, en el grupo (1) se describió una curva de normalidad (K-S  $p < 0.14$ ) con media de  $72.51 \pm 16.6$  mínimo 35 y máximo 150 kg; para el grupo (2) (K-S  $p < 0.61$ ) media de  $70.05 \pm 14.02$  mínimo 45 y máximo 102 kilogramos. La comparación de ambas medias no mostró una diferencia estadística ( $p < 0.26$ ). La cuantificación de la escala de APACHE al ingreso a UCIA en el grupo tratado (K-S  $p < 0.58$ ) tuvo una media de  $22.31 \pm 7.2$  mínimo y 7 máximo, con 36 rango 29 puntos; para el grupo no tratado (K-S  $p = 0.67$ ) hubo una media  $24.10 \pm 8.7$  mínimo 9 y máximo 48 rango, 39 puntos, entre ambos grupos ( $p < 0.11$ ).

De la cuantificación en la escala de SOFA al ingreso a UCIA en el grupo (1) (K-S  $p < 0.96$ )  $9.44 \pm 2.9$  (mínimo 3, 17 máximo puntos); para el grupo (2) (K-S  $p < 0.979.80 \pm 3$  (mínimo 1, 17máximo); entre ambos grupos  $p < 0.88$  (T de Student). La glicemia al ingreso a la UCIA en el grupo (1) (K-S  $p < 0.036$ )  $156.51 \pm 60.33$  mg/dL (mínimo 64, máximo 364.1 mg/dL); para el grupo (2) (K-S  $p = .001$ ) fue  $163.23 \pm 92.34$  (mínimo 37, máximo 510 mg/dL), entre ambos grupos  $p = 0.41$  (t de Student) (*Cuadro I*).

En cuanto al sitio donde se originó la sepsis se puede apreciar en *el cuadro II* para cada grupo de

**Cuadro I. Características generales de los pacientes al ingreso al estudio.**

	Pacientes tratados	Pacientes no tratados	p
Total	100 pacientes	100 pacientes	
Sexo	45 hombres 55 mujeres	61 hombres 39 mujeres	0.02
Edad (en años)	$58.6 \pm 16.5$ (mínimo 19, 95 máximo años)	$60.06 \pm 15.06$ (mínimo 23, 95 máximo años)	0.54
Peso (en kg)	$72.51 \pm 16.6$ (mínimo 35, 150 máximo)	$70.05 \pm 14.02$ (mínimo 32, 102 máximo)	0.26
APACHE Ingreso	$22.31 \pm 7.2$ (mínimo 7, 36 máximo puntos)	$24.10 \pm 8.7$ (mínimo 9, 48 máximo puntos)	0.11
SOFA al ingreso	$9.44 \pm 2.9$ (mínimo 3, 17 máximo puntos)	$9.80 \pm 3$ (mínimo 1, 17 máximo puntos)	0.33
Glicemia al ingreso mg/dL	$156.51 \pm 60.33$ mg/dL (mínimo 64, máximo 364.1 mg/dL)	$163.23 \pm 92.34$ (mínimo 37, máximo 510 mg/dL)	0.41

Cuadro II. Origen de la sepsis entre ambos grupos.

	No identificado	Vías respiratorias	Vías urinarias	Abdominal	Pélvica	Sistema nervioso	Tejidos blandos	Total
Grupo tratado	0	52	2	42	0	0	4	100
Grupo no tratado	5	34	2	40	0	2	17	100
Total	5	86	4	82	0	2	21	

\* 5 pacientes con más de un sitio primario de sepsis. p =0.02

\*\* 2 pacientes con más de un sitio primario de sepsis. p =0.44

estudio que en 5 pacientes del grupo tratado, se detectó más de un sitio primario de sepsis y en el grupo no tratado 2 enfermos en tales circunstancias (p < 0.44).

Treinta y seis pacientes del grupo 1 y 20 del grupo 2 desarrollaron síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto (SIRA) p < 0.491. La falla renal estuvo presente en 60 pacientes del grupo 1 y 62 en el grupo 2 (p > 0.889); la insuficiencia hepática se presentó en 72 enfermos del grupo 1 y en 44 del grupo 2 (p < 0.0001) con RR 3.273 IC 95% (1.817-5.896). La participación gastrointestinal estuvo en 9 y 11 enfermos del grupo 1 y 2 respectivamente (p > 0.814); el involucro hematológico se encontró en 29 enfermos del grupo 1 y en 26 de los del 2 (p < 0.365) y la afectación neurológica en 19 y 21 pacientes respectivamente (p < 0.860). No hay una explicación clara para el hallazgo de mayor falla hepática en el grupo tratado, lo cual será abordado más profundamente en la discusión).

Hubo compromiso pulmonar en 96 enfermos del grupo 1 y en 86 del grupo 2 (p < 0.008) RR 4.235, IC 95% (1.353-13.355); requirieron ventilación mecánica 98 y 96 pacientes respectivamente (p < 0.683) y el tiempo de ventilación mecánica en el grupo 1 (K-S p < 0.39) la media fue 7.48 ± 3.42 (mínimo 1, máximo 17) en tanto que en el grupo 2 (K-S p < 0.06) la media 8.03 ± 6.19 (mínimo 0, máximo 28) entre ambos grupos no hubo diferencia (p < 0.43).

En cuanto a los días de estancia en la UCIA para el grupo 1 (K-S p < 0.20) la media fue de 8.86 ± 3.49 (mínimo 2, máximo 19 y rango 17 días) en el grupo 2 (K-S p < 0.031) la media fue de 9.23 ± 6.47 y la mediana de 8 días (mínimo 2, máximo 32 y rango 31 días). Tampoco hubo diferencia entre ambos grupos (p < 0.99) (t de Student), aunque hay cierta tendencia a ser mayor en el grupo control.

El uso de drogas vasopresoras en el grupo (1) (KS p > 0.001) tuvo una media 5.65 ± 4.8 (mínimo

1, máximo 27) y para el grupo (2) (K-S p > 0.001) 5.05 ± 4.85 (mínimo 1, máximo 27) entre ambos grupos sin diferencia (p 0.59) (Cuadro III).

Las cifras de leucocitos totales en el grupo (1) (K-S p > 0.092) fue de 9,867.45 ± 6,699.12 (mínimo 1,400, máximo 28,800) para el grupo (2) (K-S p > 0.377) 14,245.93 ± 8,205.35 (mínimo 900, máximo 36,900) entre ambos grupos p > 0.001 con cifras totales mayores en el grupo control.

Las cifras de linfocitos totales en el grupo (1) (K-S p > 0.001) 975.48 ± 721.45 (mínimo 100, máximo 4,200) para el grupo 2 (KS p > 0.005) y una media de 1,332.04 ± 912.70 (mínimo 100, máximo 4,059); hubo una diferencia significativa entre ambos grupos p > 0.77.

Las cifras de neutrófilos totales en el grupo (1) (K-S p > 0.007) fueron de 8,217.63 ± 6,259.63 (mínimo 1,040, máximo 25,900) para el grupo (2) (K-S p > 0.317) y 12,519.27 ± 7,516.11 (mínimo 1,400, máximo 33,900) entre ambos grupos p > 0.26.

En las cuentas leucocitarias hubo una tendencia con significancia estadística a ser mayores en el grupo dos, probablemente evidenciando una mejor respuesta inmunológica.

Las cifras plaquetarias en el grupo (1) (K-S p > 0.197) fueron de 149,668.89 ± 75,754.48 (mínimo 10,300, máximo 471,000) para el grupo (2) (K-S p > 0.01) 160,793.33 ± 118,703.26 (mínimo 10,000, máximo 501,000), sin diferencia entre ambos grupos p > 0.69.

Al egreso, las cifras de glicemia en el grupo (1) (KS p > 0.192) fueron 143.15 ± 55.185 (mínimo 24, máximo 342); para el grupo (2) (K-S p > 0.440) fue 145.66 ± 60.64 (mínimo 41, máximo 342) entre ambos grupos p = .63.

Veintitrés pacientes del grupo (1) y 15 del grupo (2) fueron sometidos a hemodiálisis (p > 0.84); la diferencia absoluta fue de 8 pacientes menos sometidos a este procedimiento en el grupo (2), lo que constituye una diferencia clínicamente importante, aunque no hubo diferencia estadística (Cuadro IV).

**Cuadro III. Características evolutivas de los pacientes por grupos.**

	Grupo tratado	Grupo no tratado	p	RR	IC 95%
Total	100 pacientes	100 pacientes			
SIRA	36	20	0.49		
Falla renal	60	62	0.81		
Falla hepática	72	44	0.0001	3.27	1.81-5.89
Gastrointestinal	9	11	0.81		
Hematológica	29	26	0.36		
Neurológica	19	21	0.86		
Pulmonar	96	86	0.008	4.23	1.25-13.35
Ventilación mecánica	98	96	0.68		
Días/ventilación/mecánica	7.48 ± 3.42 (mínimo 1, máximo 17)	8.03 ± 6.19 (mínimo 0, máximo 28)	0.43		
Estancia/UCIA/días	8.86 ± 3.4 (mínimo 2, máximo 19)	9.2 ± 6.47 (mínimo 1, máximo 32)	0.99		
Uso/vasopresores/días	5.65 ± 4.8 (mínimo 1, máximo 27)	5.05 ± 4.85 (mínimo 1, máximo 27)	0.59		

**Cuadro IV. Características bioquímicas durante la evolución entre ambos grupos.**

	Grupo tratado	Grupo no tratado	p
Hemodiálisis	23/100	15/100	0.84
Leucocitos mm <sup>3</sup>	9,867.45 ± 6699.12 (mínimo 1,400, máximo 28,800)	14,245.93 ± 8,205.35 (mínimo 900, máximo 36,900)	0.0001
Linfocitos mm <sup>3</sup>	975.48 ± 721.45 (mínimo 100, máximo 4,200)	1,332.04 ± 912.70 (mínimo 100, máximo 4,059)	0.77
Neutrófilos mm <sup>3</sup>	8,217.63 ± 6,259.63 (mínimo 1,040, máximo 25,900)	12,519.27 ± 7,516.11 (mínimo 1,400, máximo 33,900)	0.26
Plaquetas mm <sup>3</sup>	149,668.89 ± 75,754.48 (mínimo 10,300, máximo 471,000)	160,793.33 ± 118,703.26 (mínimo 10,000, máximo 501,000)	0.69
Glicemia de ingreso mg/dL	143.15 ± 55.185 (mínimo 24, máximo 342)	145.66 ± 60.64 (mínimo 41, máximo 342)	0.63

La mortalidad a 28 días en el grupo (1) fue de 46 enfermos, en tanto que en el grupo (2) fue de 42 ( $p > 0.66$ ); en ésta, que fue la variable principal de impacto, hubo una menor mortalidad absoluta de 4 enfermos en el grupo no tratado aunque sin diferencia estadística. La mortalidad global fue mayor en individuos más viejos  $p < 0.009$ , cuando los estratificamos por grupos esta significancia prevaleció en el grupo (2) ( $p < 0.001$ ) pero no en el grupo (1)  $p < .758$ .

En términos globales murieron 50 (0.5) hombres y 38 (0.38) mujeres y, pese a que fallecieron 12 varones más, no hubo significancia estadística ( $p > 0.392$ ); estratificados por sexo en el grupo (1) fallecieron 22 hombres y 24 mujeres ( $p > 0.688$ ) y en grupo dos fallecieron 28 (0.28) hombres y 14 (0.14) mujeres, esto es, 50% más varones, lo cual reviste

gran trascendencia desde el punto de vista clínico pese a que no hubo significancia estadística.

El segundo evento de impacto fue el sangrado grave que se observó en tres (.03) pacientes de los tratados y en 1 (.01) de los no tratados (0.01)  $p > 0.62$ , lo cual aunque con importante trascendencia clínica, no tuvo significancia estadística.

En el cuadro V se evaluaron algunas variables y también se evaluó la mortalidad en cada uno de los grupos estudiados. En relación a los días de estancia, los pacientes que sobrevivieron, tenían una tendencia no significativa a estancias más prolongadas  $p > 0.09$ ; a mayor tiempo de alimentación parenteral hubo mayor mortalidad ( $p > 0.01$ ). Los paciente a quienes se les administraron durante un mayor tiempo, drogas vasopresoras tuvieron una mortalidad mayor ( $p > 0.03$ ). La edad

**Cuadro V. Análisis de algunas variables biológicas y su asociación con la mortalidad en la población estudiada y dividida por grupo.**

	Fallecieron	No fallecieron	p
Media ± DE			
Edad (años cumplidos)	61.81 ± 15.59	56.26 ± 16.18	0.01
APACHE ingreso	22.23 ± 8.30	23.97 ± 7.7	0.28
Glicemia de ingreso	170.09 ± 76.08	159.95 ± 78.70	0.38
Criterios SIRS ingreso	2.56 ± 0.97	2.73 ± 0.88	0.20
Peso (k)	61.74 ± 14.66	61.95 ± 13.97	0.67
Días de estancia	9.73.67 ± 4.86	8.51 ± 5.39	0.09
Cuenta de leucocitos	11,966.62 ± 7,938.81	11,813.47 ± 7,599.68	0.87
Cuenta de neutrófilos	9,380.53 ± 6,671.63	10,515.55 ± 6,226.15	0.22
Cuenta plaquetaria	151,320.23 ± 95,317	165,549.39 ± 1,038,000	0.38
Días de ventilación mecánica	7.38 ± 3.42	7.82 ± 3.60	0.38
Días de apoyo nutricio	11.39 ± 6.9	8.46 ± 6.4	0.01
Días de uso de vasopresores	6.62 ± 5.33	4.98 ± 5.38	0.03
Número de órganos afectados	3.82 ± 1.13	3.77 ± 1.17	0.35

**Cuadro VI. Análisis sobre el impacto de la edad sobre la mortalidad.**

	Menores de 40 años		De 41 a 50 años		De 51 a 60 años		Más de 60 años		Total	
	Grupo tratado	Grupo no tratado	Grupo tratado	Grupo no tratado	Grupo tratado	Grupo no tratado	Grupo tratado	Grupo no tratado	Grupo tratado	Grupo no tratado
Fallecieron	6	0	7	7	9	7	24	28	46	42
No fallecieron	9	9	7	8	15	26	23	15	54	58

p 0.68 para el grupo tratado.

p 0.0001 para el grupo no tratado.

jugó un papel importante en la mortalidad, ya que los pacientes que sobrevivieron fueron significativamente más jóvenes ( $p > 0.01$ ). Adicionalmente se analizó la influencia de aparatos y sistemas involucrados; en su repercusión en la mortalidad encontramos que la participación pulmonar ( $p > 0.025$ ) y renal influyeron en una mayor mortalidad ( $p > 0.001$ ), pese a la mayor falla hepática en el grupo tratado no pareció haber influido en la mortalidad ( $p > 0.147$ ).

Se hizo un análisis para conocer si la edad estatificada actuó como confusor para la mortalidad (*Cuadro VI*), mientras en el grupo 1 no hubo diferencia en la mortalidad. Entre los cuatro estratos etarios en el grupo 2, se advierte claramente que entre más viejos hay más mortalidad. El sexo también se evaluó pero no incidió en ningún grupo.

También analizamos la mortalidad de acuerdo al número de órganos y sistemas comprometidos y en ambos grupos, vimos que a mayor participación

mayor la mortalidad ( $p 0.05$  y  $0.03$ ) respectivamente (*Cuadro VII*).

Una vez hecho el análisis bivariado se realizó el análisis de regresión logística (RL) binaria multivariante (*Cuadro VIII*). Sólo la mayor edad, el mayor número de órganos comprometidos y la participación renal y pulmonar influyeron en la mortalidad.

## DISCUSIÓN

Durante el estudio se lograron incluir 200 pacientes, de los cuales 100 fueron tratados con PCA, en el *cuadro I* se sintetizan las características de ambos grupos a su ingreso en la UCIA, como se aprecia, son grupos equiparables en edad, peso, escalas de APACHE y de SOFA y en los niveles de glicemia además de en más de un origen de la sepsis; sin embargo, no en sexo, ya que la proporción hombre/mujer en el grupo tratado es de 1.56/1, en tanto que en el grupo control esto se invirtió a 1/1.8. Relati-

**Cuadro VII. Análisis de mortalidad de acuerdo al número de órganos y sistemas afectados.**

	Órganos comprometidos					p
	1 órgano	2 órganos	3 órganos	4 o más órganos	total	
Grupo tratado	3	5	30	62	100	0.05
Grupo no tratado	3	18	27	52	100	0.03
Total	6	23	57	114	200	

**Cuadro VIII. Regresión logística (RI) binaria multivariante.**

	Puntuación	gL	Significancia
Edad	5.922	1	0.015
Sexo	0.219	1	0.640
Peso	0.010	1	0.919
Glucemia ingreso	0.847	1	0.357
SOFA ingreso	0.010	1	0.919
Criterios SIRS ingreso	1.590	1	0.207
Número de órganos afectados	0.848	1	0.357
Días de estancia	1.089	1	0.357
Días de ventilación mecánica	0.77	1	0.380
Días de nutrición parenteral	0.184	1	0.668
Días de uso de drogas vasopresoras	4.520	1	0.03
Cuenta de linfocitos	0.584	1	0.445
Cuenta de neutrófilos	1.541	1	0.214
Cuenta plaquetaria	0.770	1	0.380
Participación gastrointestinal	0.524	1	0.469
Participación hematológica	1.792	1	0.181
Participación neurológica	2.147	1	0.143
Participación hepática	0.008	1	0.388
Participación renal	9.354	1	0.002
Participación pulmonar	8.808	1	0.004

vo al origen de la sepsis en el grupo tratado, hubo significativamente más infecciones respiratorias (52 versus 34); en tanto que en el grupo no tratado en cinco casos versus cero casos del grupo tratado, no se identificó la causa y 17 (no tratados) casos versus 4 (tratados) el origen fue tejidos blandos; en este sentido los grupos también difieren ( $p = 0.02$ ).

Ciertamente estos hallazgos evidencian que el proceso de parear los grupos tuvo deficiencias, lo cual puede ocurrir cuando se hace un diseño de esta naturaleza, máxime que el ingreso de estos enfermos es a cualquier hora del día y en cualquier día, lo que dificulta que los investigadores tengan siempre el control de la asignación, este hándicap deberá tenerse en cuenta a la luz de nuestros resultados.

En la evolución observamos que en eventos como SIRA (síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto), la falla renal, las alteraciones gas-

trointestinales, las alteraciones hematológicas, las alteraciones neurológicas, los días de ventilación mecánica y los días de estancia en UCIA no presentaron diferencias entre ambos grupos; pero fue muy significativo encontrar falla hepática en 72 pacientes del grupo tratado versus 44 del grupo control ( $p = 0.0001$ ), lo cual podría indicar que el grupo tratado tuvo una evolución más tortuosa, quizás explicada por haber recibido la PCA, pero también se le puede atribuir a que hubo significativamente más pacientes con procesos sépticos de origen respiratorio, los cuales suelen tener mayor morbilidad. En el estudio PROWESS<sup>50</sup> el subgrupo de neumonía adquirida en la comunidad representaba el más numeroso (36.6% del total) y, dentro este estudio, los pacientes en quienes se documentó *Streptococcus pneumoniae* la PCA impactó positivamente en el desenlace. Sin embargo, nuestros pacientes suelen

tener neumonías nosocomiales, cuyo pronóstico difiere significativamente de manera desfavorable. La misma explicación cabría para el tiempo mayor de uso de drogas vasopresoras, el cual requirió este grupo, así como la falla hepática. Ésta última es causa de la gravedad y no es consecuencia de la administración del tratamiento, ya que la falla hepática ya existía al momento del inicio del tratamiento. Sin embargo, la mayor presencia de falla hepática en el grupo tratado sí es un dato muy significativo, ya que la posibilidad de coagulopatía por consumo es mayor; esto abonaría a un incremento de la probabilidad de sangrado grave, como ocurrió en los pacientes tratados ( $0.03$  versus  $0.01$ ), aunque es imprescindible comentar que la posibilidad de sangrado en pacientes tratados con PCA está *per se* incrementada por los efectos mismos de este medicamento. En síntesis, los pacientes tratados tuvieron dos causas adicionales a la sepsis que los hacían más proclives al sangrado grave, éstas fueron la mayor frecuencia de falla hepática y la administración de PCA.

Dentro de las variables analizadas se encontró que la respuesta leucocitaria fue un tanto más eficiente en el grupo no tratados ( $9,867.45 \pm 6,699.12$  versus  $14,245.93 \pm 8,205.35$ ), aunque esta tendencia no tuvo diferencia estadística ( $p = 0.21$ ) desde el punto de vista clínico, sí es trascendente; la explicación a esta tendencia puede ser muy variada, quizás se tenía un grupo más grave entre los pacientes tratados, lo cual limitó una respuesta leucocitaria eficiente y de hecho, está plenamente demostrado que el riesgo de muerte es mayor en los sujetos que tienen una respuesta leucocitaria menor, lo que podría traducir una respuesta deficitaria al proceso

infeccioso grave y, por ende, con mayor riesgo de muerte. En este estudio no hubo diferencia estadística en estos valores y tampoco en la mortalidad entre ambos grupos.

Otras variables como los niveles de glicemia, el requerimiento de hemodiálisis y las cuentas de neutrófilos, linfocitos y plaquetas no tuvieron diferencias entre ambos grupos, este último, plaquetas, fue esperable, dado que la sepsis afecta la función plaquetaria, en tanto que la PCA no se le ha demostrado algún efecto a este nivel; así que era esperable no encontrar diferencia entre ambos grupos.

En relación a la variable de mayor impacto en el estudio, lo fue la mortalidad a 28 días; en el grupo tratado fue de  $0.46$  versus  $0.42$  en los no tratados ( $p = 0.66$ ). Al igual que la mayoría de los estudios publicados en 2012, no se encontró ninguna evidencia que el tratamiento con PCA incidiera en la tasa de mortalidad, como los estudios habían sido controvertidos en este sentido; sin embargo fue el estudio PROWESS<sup>36,37</sup> quien sentó las bases para que se difundiera su uso y más y para que la FDA lo autorizara para el tratamiento de pacientes con sepsis grave. El estudio ENHANCE<sup>41</sup> demostró que en pacientes con bajo riesgo no tenía utilidad y el estudio ADDRESS<sup>43</sup> apoyó su uso temprano como medida de mejor pronóstico. Sin embargo, el grupo PROWESS en un estudio, que ha sido denominado PROWESS-SHOCK, publicado en 2012, ya no se encontraron diferencias entre pacientes tratados y no tratados con PCA.<sup>45</sup> En *el cuadro IX* se sintetizan los principales estudios clínicos con PCA.

Los metanálisis de Martí-Carvajal y colaboradores, en 2008,<sup>43</sup> ya recomendaban no usar PCA hasta tener más evidencia de su beneficio; ellos

Cuadro IX. Los estudios clínicos realizados con PCA.

Estudio	Año	PCA	Mortalidad		Sangrado grave		
			Control		PCA	Control	p
PROWESS	2005	24.7%	30.8%	6.1%*	2.4%	1.0%	0.024**
PROWESS-SHOCK	2012	26.4%	24.2%	SD****	4.48%	3.96%	SD
ENHANCE***	2005	22.9%	27.4%	p = 0.01	3.6%	2.4%	SD
ADDRESS	2005	18.5%	17%	SD	2.4%	1.2%	0.02
Villagómez y cols.	2012	0.46	0.42	SD	0.03	0.001	0.01

\* Reducción absoluta del riesgo de muerte.

\*\* Dentro de la primera semana.

\*\*\* Pacientes con bajo riesgo de muerte.

\*\*\*\* Sin diferencia estadística.

mismos en su publicación de este año,<sup>44</sup> donde hicieron un seguimiento a 90 días, encontraron que la PCA no incidió favorablemente en abatir mortalidad y hubo un aumento del sangrado en el grupo tratado, resultados en lo que coincide con el presente estudio.

Un punto sobresaliente es que la mortalidad (en ambos grupos) fue significativamente mayor a la reportada en las series donde evaluaron la PCA, lo que debe ser motivo de un análisis minucioso y también se debe encontrar la fuente de tales resultados, que pueden estar vinculados a las características de los enfermos de nuestra unidad o de nuestro personal. Sin embargo, cabe comentar que éste no fue un estudio controlado como los que se han referido. Los estudios controlados tienen la virtud de eliminar todos los posibles factores de sesgo o confusión, por lo que homogeneizar los procesos inmersos en la investigación, es vital. Pero, por otro lado, también tienen la debilidad de que el tratamiento en estas condiciones difiere en mucho a lo que ocurre en circunstancias reales.

En este mismo sentido, la UCIA donde se llevó a cabo este estudio es semiabierta, inmersa en un Hospital Regional del ISSSTE y tiene un porcentaje de ocupación superior al 90% de lo que se puede inferir debido a la gran demanda que se tiene y lo que, en términos cotidianos, significa que se está esperando que se desocupe una cama para que un paciente con las indicaciones de ingresar a la unidad, pueda ser admitido; esto evidentemente impacta en la prontitud del manejo de éstas y otras patologías.

Otro elemento a considerar es que la mayor parte (~50%) de los pacientes con sepsis grave son enfermos con complicaciones transquirúrgicas y postquirúrgicas, lo cual significa que tuvieron manipulaciones propias de la cirugía y manipulaciones metabólicas y anestésicas, que los convierten en pacientes más frágiles; esto sumado a la llegada no oportuna a la UCIA, prevé una mayor morbilidad. Así mismo, los procesos respiratorios infecciosos de los pacientes de este estudio fueron adquiridos en el hospital (nosocomiales) y distan mucho del perfil del paciente que el primer estudio de PROWESS<sup>47</sup> encontró, esto es, un grupo numeroso de enfermos con neumonía adquirida en la comunidad.

Finalmente las cifras, si bien altas, se asemejan más a las de las series epidemiológicas que evalúan la mortalidad en sepsis grave; en general sitúan la mortalidad alrededor del 50%;<sup>1-5</sup> estas cifras, que por otro lado, están lejos de los grupos

controles de los estudios comentados, las cuales oscilaron entre 17 y 30% de mortalidad, lo que abona al planteamiento de que los estudios controlados son muy útiles para evaluar la seguridad, eficacia y tolerancia, pero no replican las condiciones de trabajo diario que representa una fortaleza de la presente investigación.

Es muy importante señalar que en un estudio en el que recientemente se evaluaron los resultados de la campaña sobreviviendo a la sepsis, el cual incluyó la participación de 200 UCIs en Estados Unidos y Europa con un total de 23,375 pacientes y en donde la mortalidad fue más alta en Europa que en Estados Unidos (41.1% *versus* 28.3%) esa mortalidad europea se encuentra más cercana a nuestros resultados. Habrá que hacer un análisis minucioso para determinar esa diferencia en la mortalidad. En esta publicación,<sup>48</sup> los europeos también tuvieron un gran porcentaje de enfermos con sepsis de origen pulmonar como en nuestro caso (47.1%), lo que podría ser también una explicación.

Evaluados, a través de análisis bivariado, los factores que impactaron en la mortalidad fueron: la edad menor (*p* 0.01), el menor tiempo de requerimientos de apoyo nutricio (parenteral) y un tiempo menor de administración de drogas vasopresoras impactaron favorablemente en la sobrevida de este grupo de enfermos.

En el análisis de regresión logística se constató que estos factores influyeron en la mortalidad, a excepción del tiempo de nutrición parenteral. Además, en el modelo se corroboró que los pacientes que tenían involucro pulmonar y renal se asociaron a mayor mortalidad.

Estos últimos hallazgos serán de gran valía en los programas y guías a implementar en la UCIA del Hospital Regional «1° de Octubre» ISSSTE; además, permitirá establecer medidas tempranas tanto de diagnóstico y tratamiento así como tener elementos sólidos de pronóstico.

## CONCLUSIONES

1. En esta investigación no se encontró diferencias significativas en el desenlace (mortalidad a 28 días) entre el grupo de pacientes tratados *versus* el grupo no tratado con PCA.
2. En el grupo tratado hubo más sangrados graves en relación a los controles.
3. La mortalidad global fue significativamente mayor a la de otras series y muy parecida a la mortalidad encontrada en Europa.

4. Enfermos de edades menores y menor requerimiento de drogas vasopresoras se asociaron a una mayor sobrevida.
5. La participación pulmonar y renal se asociaron a una mayor mortalidad.
6. La principal fortaleza de este estudio es que se evaluó la PCA en condiciones reales en una UCIA de un hospital público en México.

#### FORTALEZAS DE LA INVESTIGACIÓN

1. Fue una investigación en condiciones reales lo que proporciona una información invaluable de lo que ocurre con los pacientes en las circunstancias habituales.
2. Este estudio se realizó de manera paralela con el estudio PROWESS-SHOCK y pese a que el diseño no es análogo, los resultados fueron similares, lo que le da fortaleza a nuestros resultados.
3. Permitió conocer las características demográficas de los enfermos de la UCIA del un hospital público en México, así como el origen de la sepsis grave, lo que permitirá hacer una planeación estratégica preventiva y de detección temprana para abatir la mortalidad.

#### LIMITACIONES DEL ESTUDIO

1. Desde el punto de vista metodológico, no cumple con los lineamientos ideales de un estudio clínico, estos lineamientos son: aleatorización y estar cegado. En nuestro descargo podemos argumentar que propositivamente no se diseñó de esa manera porque se pretendía conocer la utilidad de este fármaco en condiciones cotidianas y no la eficacia y seguridad que se han evaluado en múltiples trabajos.
2. Pese al esfuerzo, no se logró que los pacientes fueran homogéneos en todas sus características al ingreso del estudio, lo cual le resta peso a los resultados obtenidos.

#### APORTACIONES DEL ESTUDIO

1. Los resultados obtenidos aportan información sólida sobre el uso de PCA en pacientes mexicanos con sepsis grave.
2. Estos resultados son concordantes con los estudios y metaanálisis publicados en 2012, además brindan elementos sólidos para aseverar que la PCA en pacientes con sepsis no es de utilidad.

#### PROYECCIONES AL FUTURO

1. La información disponible en la actualidad nos retorna al inicio -antes que la FDA autorizara la PCA para estos pacientes- y nuevamente el escenario es de una alta mortalidad en este grupo de enfermos y sin una alternativa que pueda cambiar este pronóstico, lo cual abre el espacio para investigar nuevas estrategias o tratamientos que puedan modificar una mortalidad tan elevada.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, Dellamonica P, Gouin F, Lepoutre A, et al. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. *JAMA*. 199;274:968-974.
2. Brun-Buisson C. The epidemiology of the systemic inflammatory response. *Intensive Care Med*. 2000;26(Suppl 1):S64-74.
3. Sands KE, Bates DW, Lanken PN, Graman PS, Hibberd PL, Kahn KL, Parsonnet J, Panzer R, et al. Academic Medical Center Consortium Sepsis Project Working Group. Epidemiology of sepsis syndrome in Academic medical centers. *JAMA*. 1997;278:234-240.
4. Angus DC, Wax RS. Epidemiology of sepsis: an update. *Crit Care Med*. 2001;29:S109-116.
5. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carrillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001;29:1303-1310.
6. Brun-Buisson CH, Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, Dellamonica P, Gouin F, Lepoutre A, et al. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults: A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU group for severe sepsis. *JAMA*. 1995;274:968-974.
7. Melamed A, Sorvillo FJ. The burden of sepsis-associated mortality in the United States from 1999 to 2005: an analysis of multiple-cause-of-death data. *Critical Care*. 2009;13:R28. doi:10.1186/cc7733). Available in: <http://ccforum.com/content/13/1/R28>
8. Natanson CH, Esposito CJ, Banks Steven M. The sirens songs of confirmatory sepsis trials: selection bias and sampling error. *Care Med*. 1998;26:1927-1931.
9. Friedman G, Silva E, Vincent JL. Has the mortality of septic shock changed with time? *Crit Care Med*. 1998;26:2078-2086.
10. Twelfth Annual Health Grades Hospital Quality in America Study 2009. 1-105.
11. Organisation for Economic Co-operation and Development. OECD Health Data. UK: Department of Health; 2002.
12. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, Dellamonica P, Gouin F, Lepoutre A, French ICU Group for Severe Sepsis, et al. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults a multicenter prospective study in intensive care units. *JAMA*. 1995;274:968-974.
13. Vogel TR. Update and review of racial disparities in sepsis. *Surg Infect (Larchmt)*. 2012;13:203-208.
14. Conde Mercado JM. Epidemiología y etiología en sepsis y disfunción orgánica múltiple. En: González Chávez A,

- Conde Mercado JM. Cuidados intensivos en el paciente séptico. México: Prado; 2002: pp. 1-18.
15. Carrillo-Esper R, Carrillo-Córdova JR, Carrillo-Córdova LD. Estudio epidemiológico de la sepsis en unidades de terapia intensiva mexicanas. *Cir Ciruj.* 2009;77:301-308.
  16. Archivo Unidad de Terapia Intensiva Hospital Regional 1° de Octubre del ISSSTE. 2009.
  17. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med.* 1992;20:864-874.
  18. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med.* 2003;31:1250-1256.
  19. Carcillo JA, Cunnion RE. Septic shock. *Crit Care Clin.* 1997;13:553-574.
  20. Wheeler A, Bernard G. Treating patients with severe sepsis. *N Engl J Med.* 1999;340:207-214.
  21. Morrell MR, Micek ST, Kollef MH. The management of severe sepsis and septic shock. *Infect Dis Clin North Am.* 2009;23:485-501.
  22. Antonelli M. Sepsis and septic shock: proinflammatory or anti-inflammatory state? *J Chemoter.* 1999;11(6):536-540.
  23. Dinarello C. Proinflammatory and antiinflammatory cytokines as mediators in the pathogenesis of septic shock. *Chest.* 1997;112(Suppl 6):321-329.
  24. Munford RS, Pugin J. Normal responses to injury prevent systemic inflammation and can be immunosuppressive. *J Respir Crit Care Med.* 2001;163(2):316-321.
  25. Pollock AV. At what point is infection cured but inflammation persists? *Eur J Surg.* 1996;576:13-15.
  26. Nyström PO. The systemic inflammatory response syndrome: definitions and aetiology. *J Antimicrob Chemother.* 1998;41(Suppl A):1-7.
  27. Tsiotou AG, Sakorafas GH, Anagnostopoulos G, Bramis J. Septic shock, current pathogenetic concepts from a clinical perspective. *Med Sci Monit.* 2005;11(3):76-85.
  28. Bone RC. Sepsis and SRIS. *Nephrol Dial Transplant.* 1994;9(Suppl 4):99-103.
  29. Vincent J. Search for effective immunomodulating strategies against sepsis. *Lancet.* 1998;351:922-923.
  30. Cinel I, Dellinger RP. Advances in pathogenesis and management of sepsis. *Curr Opin Infect Dis.* 2007;20:345-352.
  31. Fijnvandraat K, Derkx B, Peters M, et al. Coagulation activation and tissue necrosis in meningococcal septic shock: severely reduced protein C levels predict a high mortality. *Thromb Haemost.* 1995;73:15-20.
  32. Yan SB, Helterbrand JD, Hartman DL, Wright TJ, Bernard GR. Low levels of protein C are associated with poor outcome in severe sepsis. *Chest.* 2001;120:915-922.
  33. Cheng T, Liu D, Griffin JH, et al. Activated protein C blocks p53-mediated apoptosis in ischemic human brain endothelium and is neuroprotective. *Nat Med.* 2003;9:338-342.
  34. Guo H, Liu D, Gelbard H, et al. Activated protein C prevents neuronal apoptosis via protease activated receptors 1 and 3. *Neuron.* 2004;4:563-572.
  35. Houston G, Cuthbertson BH. Activated protein C for the treatment of severe sepsis. *Clinical Microbiology and Infection.* 2009;15:319-324.
  36. Bernard GR, Ely EW, Wright TJ, Fraiz J, Stasek JE Jr, Russell JA, Mayers I, Rosenfeld BA, et al. Safety and dose relationship of recombinant human activated protein C for coagulopathy in severe sepsis. *Crit Care Med.* 2001;29:2051-2059.
  37. Laterre PF, Levy H, Clermont G, Ball DE, Garg R, Nelson DR, Dhainaut JF, Angus DC. Hospital mortality and resource use in subgroups of the Recombinant Human Activated Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) trial. *Crit Care Med.* 2004;32:2207-2218.
  38. Gordon RB, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, Steingrub JS, Garber GE, Helterbrand JD, Ely W, Fisher ChJ. For the recombinant human activated protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group. Efficacy and safety of recombinant human activated protein c for severe sepsis. *N Engl J Med.* 2001;344:699-709.
  39. Vincent JL, Bernard GR, Beale R, Doig C, Putensen C, Dhainaut JF, Artigas A, Fumagalli R, Macias W, et al. Drotrecogin alfa (activated) treatment in severe sepsis from the global open-label trial ENHANCE. *Crit Care Med.* 2005;33:2266-2277.
  40. Mackenzie AF. Activated protein C: Domore survive? *Intensive Care Med.* 2005;31:1624-1626.
  41. Vincent J, Bernard G, Beale R, Doig C, Putensen C, Dhainaut J, Artigas A, Fumagalli R, et al. For the ENHANCE study group: Drotrecogin alfa (activated) treatment in severe sepsis from the global openlabel trial ENHANCE: Further evidence for survival and safety and implications for early treatment. *Crit Care Med.* 2005;33:2266-2277.
  42. Vincent JL, O'Brien J Jr, Wheeler A, Wittebole X, Garg R, Trzaskoma BL, Sundin DP. Use of an integrated clinical trial database to evaluate the effect of timing of drotrecogin alfa (activated) treatment in severe sepsis. *Crit Care.* 2006;10. Available in: <http://ccforum.com/content/10/3/R74>
  43. Abraham E, Laterre PF, Garg R, Levy H, Talwar D, Trzaskoma BL, François B, et al. Administration of drotrecogin alfa (activated) in Early Stage Severe Sepsis (ADDRESS) study group for the administration of drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death. *New Engl J Med.* 2005;353:1332-1341.
  44. Martí-Carvajal A, Salanti G, Cardona AF. Human recombinant activated protein C for severe sepsis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;23:CD004388.
  45. Martí-Carvajal AJ, Solá I, Lathyris D, Cardona AF. Human recombinant activated protein C for severe sepsis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;14;3:CD004388.
  46. Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, Dhainaut JF, Douglas IS, Finfer S, Gårdlund B, et al. PROWESS-SHOCK Study Group. Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. *N Engl J Med.* 2012;31:366(22):2055-2064.
  47. <http://www.survivingsepsis.com/> [acceso 17/03/13].
  48. Cabrera Rayo A, Laguna Hernández G, López Huerta G, Villagómez Ortiz A, Méndez Reyes R, Guzmán Gómez R. Mecanismos patogénicos en sepsis y choque septic. *Med Int Mex.* 2008;24:38-42.
  49. Figueiras SM, Gargallo P. Análisis Exploratorio de Datos [en línea]. 2003: [consultado 10 julio 2013]. Disponible en: <http://www.5campus.com/leccion/aed/>
  50. Laterre PF, Garber G, Levy H, Wunderink R, Kinasewitz GT, Sollet JP, et al. Severe community-acquired pneumonia as a cause of severe sepsis: data from the PROWESS trial. *Crit Care Med.* 2005;33:952-961.

Correspondencia:

Asisclo Villagómez-Ortiz

Av. Instituto Politécnico Nacional Núm. 1669

primer piso, Terapia Intensiva.

Colonia Lindavista, México, D.F.

E-mail: asisclo\_villagomez@yahoo.com