

## La ilusión de un fármaco efectivo en situaciones de gravedad extrema

Arturo Cortés-Telles\*

### Sr. Editor:

En el artículo «Neumonía comunitaria en el adulto mayor», publicado por García-Zenón y colaboradores<sup>1</sup> (Vol. 6 Núm. 1), recomiendan en el apartado de «Terapia no antibiótica» el uso de la proteína C activada recombinante humana (Drotrecogin alfa activada, DAA) en pacientes graves con neumonía; más aún, enfatizan pacientes con sepsis grave. Sin embargo, actualmente no existe una justificación basada en evidencia científica que respalde la recomendación emitida por los autores.

Inicialmente resultó prometedor el uso de Drotrecogin alfa activada en pacientes con mayor riesgo de fallecer como complicación de sepsis grave. El estudio PROWESS, publicado en 2001, incluyó 1,690 pacientes (850 en el grupo de DAA) y demostró una reducción relativa del 19.4% (en términos clínicos aplicables, lograba disminuir la mortalidad en uno de cada cinco pacientes tratados) y una reducción absoluta del 6.1%. Con estos datos, los investigadores evidenciaban que se requería tratar 16 pacientes para observar un evento de supervivencia.<sup>2</sup> Derivado de estos resultados, se aprobó el uso para pacientes críticamente enfermos que reunieran los criterios de acuerdo con lo establecido en el estudio PROWESS. Sin embargo, múltiples observaciones derivadas de un análisis interno

generaron dudas sobre la utilidad real del fármaco; como consecuencia, se desarrollaron ensayos subsecuentes y la evidencia acumulada no logró reproducir los hallazgos evidenciados en el análisis original.

El ensayo ADDRESS, finalizado en 2005, incluyó pacientes con sepsis grave y bajo riesgo de mortalidad (APACHE II menor a 25 puntos o falla de un solo órgano).<sup>3</sup> Cabe destacar que fue suspendido de manera temprana, dado que los resultados no mostraron diferencias en mortalidad a 28 días (grupo con placebo 17% versus grupo con DAA 18.5%,  $p = 0.34$ ). Por otro lado, informa sobre riesgos importantes de sangrado (grupo con DAA 2.4% versus grupo con placebo 1.2%) durante el periodo de infusión continua.

Un análisis posterior exploró los efectos en población pediátrica. El estudio RESOLVE incluyó 477 niños (240 en el grupo con DAA) con sepsis grave y disfunción orgánica. Se obtuvieron resultados similares en mortalidad (grupo con placebo 17.5% versus grupo con DAA 17.2%,  $p = 0.93$ ). No obstante, los investigadores enfatizan los eventos adversos, particularmente sangrado. Si tomamos en consideración cifras absolutas, no se observaron diferencias significativas vinculadas con eventos graves (grupo con placebo 6.8% versus grupo con DAA 6.7%,  $p = 0.97$ ); por otro lado, en números, se registraron más eventos

**Recibido para publicación:** 15 abril 2014. **Aceptado para publicación:** 10 junio 2014.

\* Laboratorio de Fisiología Pulmonar. Departamento de Neumología.  
Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán.

### Correspondencia:

Dr. Arturo Cortés-Telles  
Laboratorio de Fisiología Pulmonar.  
Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán.  
Carretera Mérida-Cholul kilómetro 8.5, S/N. Col. Maya, 97130, Mérida, Yucatán, México.  
Tel: (999) 942-7600 extensión 54302.  
E-mail: dr\_morenheim@hotmail.com

de sangrado en sistema nervioso central en el grupo con DAA, 11 (4.6%) versus el grupo con placebo, 5 (2.1%).<sup>4</sup>

Con base en estos datos controversiales y el seguimiento anual por parte de las agencias reguladoras, se votó a favor de la generación de un nuevo ensayo clínico que permitiera aclarar estas diferencias. En marzo del 2008, comenzó el estudio multicéntrico (208 centros a nivel mundial) PROWESS-SHOCK, que reclutó 1,697 pacientes con criterios de sepsis grave-choque séptico y elevado riesgo de mortalidad (incluyendo, entre otros, APACHE II mayor a 25 puntos).<sup>5</sup> Los resultados no fueron diferentes a lo observado en los ensayos previos. La frecuencia de mortalidad a 28 días fue similar (grupo placebo 24.2% versus grupo con DAA 26.4%,  $p = 0.31$ ). Más aún, el efecto persistió a 90 días (grupo con placebo 32.7% versus grupo con DAA 34.1%,  $p = 0.51$ ).

Finalmente, en 2013 se publican los datos del estudio multicéntrico APROCCHSS.<sup>6</sup> El objetivo fue analizar la tasa de mortalidad a 90 días utilizando DAA en pacientes con choque séptico. Reclutó pacientes desde septiembre del 2008 y tuvo que suspender la inclusión el 25 de octubre del 2011. Con los datos registrados, no se observó una diferencia en la frecuencia de mortalidad entre los grupos de estudio (grupo con placebo 46.3% versus grupo con DAA 47.6%,  $p = 0.79$ ).

Con suficiente evidencia, en octubre de 2011, la compañía productora de Drotrecogin alfa (Xigris™) retiró del mercado el producto, dado que los ensayos clínicos en niños y adultos con sepsis grave-choque séptico no evidenciaron un beneficio en la frecuencia de mortalidad. La agencia reguladora de fármacos en los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) emitió un comunicado en-

fatizando los hallazgos y la inmediata suspensión de todo proyecto que pretendiera utilizar el fármaco con propósitos de investigación y/o intervención terapéutica. Asimismo, la actualización de los lineamientos de «Sobreviviendo a la Sepsis», publicados en febrero del 2013, refuerza la negativa sobre emitir recomendaciones para su uso en la actualidad.<sup>7</sup>

El autor declara no tener conflictos de intereses.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. García-Zenón T, Villalobos-Silva JA, Trabado-López ME. Neumonía comunitaria en el adulto mayor. *Evid Med Invest Salud*. 2013; 6: 12-17.
2. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Eng J Med*. 2001; 344: 699-709.
3. Abraham E, Laterre PF, Garg R, Levy H, Talwar D, Trzaskoma BL et al. Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death. *N Eng J Med*. 2005; 353: 1332-1341.
4. Nadel S, Goldstein B, Williams MD, Dalton H, Peters M, Macias WL et al. Drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis: a multicentre phase III randomised controlled trial. *Lancet*. 2007; 369: 836-843.
5. Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, Dhainaut JF, Douglas IS, Finfer S et al. Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. *N Eng J Med*. 2012; 366: 2055-2064.
6. Annane D, Timsit JF, Megarbane B, Martin C, Misset B, Mourvillier B et al. Recombinant human activated protein c for adults with septic shock: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 187: 1091-1097.
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: 580-637.