

Revista de la Asociación Mexicana de  
**Medicina Crítica y Terapia Intensiva**

Volumen **18**  
Volume

Número **2**  
Number

Marzo-Abril **2004**  
March-April

*Artículo:*

Uso de drotrecogin alfa (activado) en  
pacientes con sepsis grave. Experiencia  
en México

Derechos reservados, Copyright © 2004:  
Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva, AC

**Otras secciones de  
este sitio:**

-  **Índice de este número**
-  **Más revistas**
-  **Búsqueda**

***Others sections in  
this web site:***

-  ***Contents of this number***
-  ***More journals***
-  ***Search***

## Uso de drotrecogin alfa (activado) en pacientes con sepsis grave. Experiencia en México

Dr. Guillermo Domínguez-Cherit,\* Dr. Juan Gabriel Posadas-Calleja†

### RESUMEN

**Introducción:** Se define sepsis grave como la asociación entre sepsis y la presencia de falla orgánica aguda. La mortalidad por sepsis grave alcanza 35 a 45% en una población heterogénea. Los costos de la atención de estos enfermos alcanzan los 16.7 billones de dólares en los EUA. Existe evidencia que demuestra disminución de la mortalidad en pacientes con sepsis grave, utilizando proteína C activada contra placebo. Aquí presentamos los datos del uso de proteína C activada en pacientes con sepsis grave en México.

**Pacientes y métodos:** Se incluyeron enfermos con el diagnóstico de sepsis grave definida por la presencia de respuesta inflamatoria sistémica secundaria a un proceso infeccioso demostrado o con sospecha del mismo y una o más fallas orgánicas. Se indicó infusión del fármaco por 96 h a dosis de 24 µg/kg/h. Se realizó seguimiento de los enfermos hasta su desenlace (egreso de hospital o muerte).

**Resultados:** Catorce pacientes recibieron el fármaco. La mortalidad reportada en nuestra muestra de enfermos fue de 28.6% (24.7% en PROWESS). Se presentaron 3 casos de sangrado grave y en dos de ellos fue necesario suspender el fármaco.

**Conclusión:** En este reporte, la proteína C activada recombinante humana mostró tendencia hacia la disminución de la mortalidad en relación con el grupo placebo del estudio PROWESS en los pacientes con 2 a 4 fallas orgánicas, particularmente aquéllos con requerimientos de ventilación mecánica.

**Palabras clave:** Sepsis, sepsis grave, proteína C activada, falla orgánica aguda.

### SUMMARY

**Introduction:** Severe sepsis is defined by the association of sepsis and acute organic failure. Mortality of severe sepsis is reported between 35-45%. The annual costs associated with sepsis care have been estimated at \$16.7 billion. It has been demonstrated a significantly lower mortality in patients taking protein C activated when compared with placebo. We report the results of use of protein C activated in patients with severe sepsis in Mexico.

**Patients and Methods:** We included patients with severe sepsis, without contraindications to protein C activated, but they could not buy the drug. The patients received a 96-hour infusion of 24 µg/kg/h of protein C activated. The patients were followed until they died or were delivered.

**Results:** We delivered protein C activated to 14 patients. The mortality in this population was 28.6% (24.7% in PROWESS). We had severe bleeding in three patients (21.4%) and we have had to discontinue the infusion in two of them.

**Conclusion:** In this report, protein C activated showed a tendency to lower mortality in patients with severe sepsis when compared with the PROWESS placebo group, especially in patients with 2-4 organic failure and mechanical ventilation requirements.

**Key words:** Sepsis, severe sepsis, protein C Activated, acute organic failure.



La sepsis se ha convertido en una de las entidades de mayor relevancia en la última década, con una mortalidad estimada de 35 a 45%, en una población heterogénea y un curso impredecible. Se define sepsis como la respuesta inflamatoria sistémica en presencia de un proceso infeccioso o la sospecha del mismo.<sup>1,2</sup> La sepsis grave se define por la pre-

\* Jefe del Servicio, Terapia Intensiva; Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".

† Médico adscrito. Servicio de Terapia Intensiva. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".

sencia de 1 o más signos de falla orgánica; si ésta es cardiovascular, se denomina choque séptico.<sup>1,2</sup> Cerca de 2,000 personas diariamente desarrollan sepsis grave en los Estados Unidos y una tercera parte de esos pacientes mueren.<sup>3</sup>

La activación de una respuesta inmunológica innata mediante la presencia de diversos patógenos, induce la secreción de citocinas pro y antiinflamatorias, activación y migración leucocitaria, activación del proceso de la coagulación e inhibición de la fibrinólisis con aumento de la apoptosis.<sup>4-6</sup>

El incremento en la concentración de trombina como consecuencia de la activación de la cascada de la coagulación no sólo favorece el depósito de fibrina en la microvasculatura, también estimula mecanismos inflamatorios ya sea directa o indirectamente, lo cual es una de las causas del desarrollo de falla multiorgánica.<sup>7</sup>

A pesar de la mejoría en las técnicas de monitoreo, soporte y manejo de estos enfermos, los costos anuales asociados con el cuidado de los enfermos con sepsis se estiman en 16.7 billones de dólares y con un promedio de días-estancia de 19.6 días por paciente.<sup>12</sup>

Se reconoce el papel de la proteína C activada como un importante promotor de la regulación hemostática e inmunológica a través de sus propiedades antitrombóticas y profibrinolíticas.<sup>8</sup> Recientemente fueron publicados los resultados del estudio PROWESS (*Recombinant Human Activated Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis*) donde se demostró disminución significativa de la mortalidad por cualquier causa a 28 días (reducción de 19.4% de RR,  $p = 0.005$ )<sup>9</sup>. A partir de entonces se han publicados los resultados paralelos del estudio PROWESS, sobre todo en relación con su papel en la falla orgánica múltiple.<sup>10,11</sup>

Aquí presentamos los resultados del uso de la proteína C activada recombinante humana en México.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Después de conocer las conclusiones del estudio PROWESS en México, se utilizó la proteína C activada recombinante humana [*drotrecogin alfa (activada)*] para uso en aquellos enfermos que cumplieran con los criterios para la utilización del fármaco.

Se incluyeron pacientes con sepsis grave definida por la presencia de sepsis asociada con 1 o más signos de falla orgánica aguda.

Cuadro I. Características de los enfermos.

	Edad (años)	Origen de la Sepsis	Nº de fallas	Tiempo de Prot. C Act. (h)	Desenlace
1	50	Pulmonar	4	96	Muerte
2	73	Pulmonar	3	96	Alta
3	42	Abdominal	3	96	Alta
4	49	Abdominal	2	96	Alta
5	84	Abdominal	5	96	Muerte
6	22	Abdominal	3	96	Alta
7	78	Abdominal	3	96	Alta
8	59	Abdominal	5	96	Muerte
9	65	Abdominal	4	96	Alta
10	59	Abdominal	4	96	Alta
11	62	Abdominal	4	96	Alta
12	79	Abdominal	2	24	Alta
13	53	Pulmonar	2	4	Alta
14	76	Abdominal	4	90	Muerte

Cuadro II. Mortalidad de acuerdo al número de fallas.

Número de fallas	Frecuencia (n = 14)	Mortalidad relativa (n)
1	0	(0) 0
2	3	(0) 0
3	4	(0) 0
4	5	(2) 40%
5 o más	2	(2) 100%

Se indicó infusión de drotrecogin alfa (activada) a dosis de 24 µg/kg por hora por 96 h. Se realizó seguimiento de los enfermos desde el inicio de la infusión hasta su egreso o muerte.

Los criterios de falla orgánica aguda fueron:

- Falla cardiovascular, cualquiera de los siguientes: Presión arterial sistólica = 90 mmHg o presión arterial media = 70 mmHg por lo menos 1 h a pesar de una adecuada resucitación con líquidos o un estado adecuado de volumen intravascular.
- La necesidad de uso de vasopresores para mantener la presión arterial sistólica = 90 mmHg o presión arterial media = 70 mmHg.
- Falla respiratoria, cualquiera de los siguientes:
  - $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 = 250$  en presencia de otra falla orgánica (la causa de la sepsis no era neumonía).
  - $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 = 200$  si el pulmón era el único sitio de falla (la neumonía era la causa de la sepsis).
- Falla hematológica, cualquiera de los siguientes:
- Cuenta plaquetaria < 80,000/mm<sup>3</sup>.

Cuadro III. Reducción de la mortalidad de acuerdo a número de fallas.

Comparación con el estudio PROWESS.					
Nº fallas	Mortalidad grupo de tx PROWESS % (n = 860)	Mortalidad grupo placebo PROWESS % (n = 850)	Reducción absoluta de mortalidad (PCA/placebo PROWESS %)	Mortalidad en México % (n = 14)	Reducción absoluta de mortalidad contra el grupo placebo de PROWESS
1	19	21	-2	0 (n = 0)	NA
2	21	26	-5	0 (n = 3)	-26
3	26	34	-8	0 (n = 4)	-34
4	39	47	-8	40 (n = 5)	-7
5 o más	32	53	-21	100 (n = 2)	+47

Cuadro IV. Reacciones adversas.

Reacciones adversas	Nº de pacientes (%)	Abandonos por sangrado (%)
Sangrado gastrointestinal	1 (7.1%)	1
Sangrado activo en herida quirúrgica	1 (7.1%)	0
Sangrado pulmonar	1 (7.1%)	1 (7.1%)
Total	3 (21.4%)	2 (14.2%)

- Disminución de un 50% en la cuenta plaquetaria en relación con la mayor cuenta obtenida en los 3 días previos.
- Falla renal:
- Gasto urinario < 0.5 mL/kg/h por 1 hora, a pesar de la adecuada reposición hídrica.
- Falla metabólica, acidosis metabólica inexplicable definida por:
- pH = 7.30 o déficit de base = 5.0 mEq/L.
- Lactato plasmático > 1.5 veces el valor normal del laboratorio.

Se obtuvo consentimiento informado en todos los casos y el estudio fue avalado por el Comité de Ética del hospital.

#### *Definición de eventos de sangrado y/o trombóticos*

Se definió como eventos serios de sangrado a la presencia de cualquier hemorragia intracraneal, cualquier sangrado que pusiera en peligro la vida, cualquier sangrado que requiriera de tres o más paquetes globulares por día por dos días consecutivos.

Un evento trombótico serio se definió como la presencia de trombosis arterial cerebral, infarto ce-

rebral, accidente vascular cerebral (excluyendo hemorragia), infarto del miocardio, trombosis arterial periférica, trombosis venosa profunda o tromboembolia pulmonar.

## RESULTADOS

Se inició tratamiento en 14 pacientes, con edad promedio de  $60.8 \pm 17$  años, el número de fallas orgánicas encontradas por paciente fue de  $3.4 \pm 1$  falla.

Se completó el tratamiento de 96 h en 11 (78.5%) pacientes, 2 (14.2%) de los enfermos en quienes se suspendió el tratamiento presentaron sangrado grave de acuerdo con las definiciones señaladas anteriormente y 1 (7.1%) falleció después de 90 h de infusión del fármaco.

Se reportaron 3 (21.4%) eventos de sangrado grave durante la infusión de drotrecogin alfa (activada). Cuatro (28.5%) de los enfermos fallecieron durante el estudio.

78.6% de los enfermos presentaban sepsis de origen abdominal, en el resto (21.4%) el origen era pulmonar. 28.6% de los enfermos fue sometido a tratamiento quirúrgico abdominal.

78.6% recibieron ventilación mecánica en algún momento de su evolución. 100% cumplió criterios de choque séptico. Se utilizaron vasopresores en 100% de los enfermos.

La mortalidad en los enfermos con ventilación mecánica fue de 27.3%, la mortalidad de los enfermos con choque séptico fue de 28.6%.

Como reacciones adversas se reportaron: sangrado gastrointestinal en 1 paciente, sangrado activo en herida quirúrgica en 1 enfermo, 1 caso de sangrado pulmonar. No se reportaron casos de hemorragia cerebral. Se presentaron 2 (14.2%) abandonos por sangrado.

## DISCUSIÓN

El drotrecogin alfa (activado) es la forma recombinante de la proteasa de la serina con la misma secuencia de aminoácidos de la proteína C activada derivada del plasma humano, tiene además los mismos sitios de glucosilación. Estas similitudes permiten pensar que el drotrecogin alfa (activado) funciona de la misma manera que lo hace la proteína C activada, aunque esto no ha sido definido claramente.

Desde el punto de vista fisiológico, se conocen tres mecanismos mediante los cuales la proteína C activada tiene efectos sobre la sepsis:<sup>13</sup>

1. Inhibe los factores Va y VIIIa con un efecto anti-trombótico claro.
2. Disminuye la actividad del inhibidor del factor tisular del plasminógeno-1 y limita la producción de TAFI (inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina).
3. Datos *in-vitro* sugieren que la proteína C activada limita la adhesión de los leucocitos a las selectinas, inhibiendo la producción en los monocitos de factor de necrosis tumoral alfa. También se ha demostrado la disminución de la producción de IL-1 e interfiere con la interacción entre lipopolisacáridos y los CD14.<sup>14</sup>

Todos estos mecanismos producen disminución de la respuesta inflamatoria dependiente de trombina a nivel del endotelio microvascular.

El estudio PROWESS, internacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo involucró a 1,690 pacientes (840 en el grupo placebo y 850 en el grupo de tratamiento con drotrecogin alfa [activado]) con sepsis grave, fue el primero en varios años en demostrar la eficacia de un medicamento en disminuir la mortalidad en sepsis grave a los 28 días. Los pacientes recibieron el fármaco en infusión continua por 96 h a dosis de 24 µg/kg/h o placebo durante el mismo tiempo. El desenlace primario fue la medición de la mortalidad a los 28 días. Se reportó reducción absoluta de 6.1% de la mortalidad por cualquier causa y 19.4% de disminución del riesgo relativo de muerte (IC 95% 6.6-30.5,  $p = 0.005$ ).<sup>9</sup>

La experiencia en México con el uso compasivo de drotrecogin alfa (activado) mostró tendencia a la disminución de la mortalidad en relación con el placebo histórico del grupo PROWESS (28.6% vs 30.8%), sobre todo en aquellos pacientes con requerimientos de ventilación mecánica.

Las complicaciones reportadas fueron 3 (21.4%), considerados como sangrados graves, ocasionando la suspensión de la infusión en dos de ellos. Si bien el porcentaje de las complicaciones fue mayor que el reportado en el estudio PROWESS (2.4%) seguramente obedece a la diferencia en la muestra; pero tampoco podemos dejar pasar esta información y dedicar especial énfasis en la evaluación de enfermos con riesgo de sangrado por coagulopatía o bien con alguna condición que aumente ese riesgo.

Cabe mencionar que uno de los enfermos que falleció, recibió el fármaco hasta después de 5 días de iniciado el proceso séptico. Esto viene a colación del hecho que la recomendación para la administración temprana (dentro de las primeras 48 h) del drotrecogin alfa (activado), demostró los mejores resultados. Se sabe que una vez establecida la cascada inflamatoria, poco se puede hacer para revertirla toda vez que se constituye en un complejo difícil de manejar.

Las recomendaciones para la selección de drotrecogin alfa (activado) son: pacientes adultos con sepsis grave de reciente inicio o choque séptico que están en alto riesgo de muerte con APACHE II de 25 o más.

En general, las contraindicaciones para su uso pudieran considerarse como relativas, principalmente se menciona el riesgo elevado de sangrado, aquéllos con cuenta plaquetaria menor a 30,000/mm<sup>3</sup>, la presencia de INR superior a 3.0, sangrado gastrointestinal reciente (en las últimas 6 semanas), terapia con trombolíticos (en los últimos 3 días), uso de anticoagulantes orales o inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa (en los últimos 7 días), terapia con ácido acetilsalicílico en dosis superiores a 650 mg por día o cualquier otro inhibidor de la agregación plaquetaria (en los últimos 7 días), evento vascular cerebral isquémico (en los últimos 3 meses), malformaciones arterio-venosas intracraneales o aneurismas, diátesis hemorrágica conocida y la presencia de enfermedad hepática grave crónica. Es importante hacer mención que estas contraindicaciones fueron parte del protocolo de estudio, pero que actualmente no deben considerarse como absolutas y se recomienda individualizar el análisis de riesgo-beneficio en cada paciente.

## CONCLUSIÓN

La sepsis es la respuesta sistémica a la infección que en ocasiones se complica con falla multiorgánica y produce la muerte. El tratamiento tradicional tie-

ne como objetivo principal la erradicación de la infección subyacente con antibioticoterapia y manejo de soporte de la disfunción orgánica. Actualmente se han desarrollado nuevas opciones terapéuticas que han demostrado mejoría en la sobrevida de estos pacientes. En este reporte, la proteína C activada recombinante humana mostró tendencia hacia la disminución de la mortalidad en relación con el grupo placebo del estudio PROWESS en los pacientes con 2 a 4 fallas orgánicas, particularmente aquellos con requerimientos de ventilación mecánica.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Members of the American College of Chest Physicians/ Society of Crit Care Med Consensus Conference Committee. Definitions for the sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20:864-874.
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003;31:1250-1256.
- Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome and associates cost of care. *Crit Care Med* 2001;29:1303-1310.
- Beutler B, Poltorak A. Sepsis and evolution of the innate immune response. *Crit Care Med* 2001;29:S2-S6.
- Aird WC. Vascular bed-specific hemostasis: role of endothelium in sepsis pathogenesis. *Crit Care Med* 2001;29: S28-S34.
- Hack CE, Zeerleder S. The endothelium in sepsis: source of and a target for inflammation. *Crit Care Med* 2001;29: S21-S27.
- Bauer PR. Microvascular responses to sepsis: Clinical significance. *Pathophysiology* 2002;8:141-148.
- Grinnell BW, Joyce D. Recombinant human activated protein C: a system modulator of vascular function for treatment of severe sepsis. *Crit Care Med* 2001;29:S53-S60.
- Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;344:699-709.
- Vincent JL, Angus DC, Artigas A et al. Effects of the drotrecogin alfa (activated) on organ dysfunction in the PROWESS trial. *Crit Care Med* 2003;31:834-840.
- Dhainaut JF, Laterre PF, Janes JM. Drotrecogin alfa (activated) in the treatment of severe sepsis patients with multiple-organ dysfunction: data from the PROWESS trial. *Intensive Care Med* 2003;29:894-903.
- Launois R, Franca LR, Guidet B et al. Cost effectiveness analysis of drotrecogin alfa (activated) as a treatment for severe sepsis in hospitalized patients. *Crit Care Forum* 2002;6(Suppl 1):116.
- Marlar RA, Endros-Brooks J, Miller C. Serial studies of protein C and plasma inhibitor in patients with disseminated intravascular coagulation. *Blood* 1985;66:59-63.
- Wheeler AP, Bernard GR. Treating patients with severe sepsis. *N Engl J Med* 1999;340:684-693.

Correspondencia:  
Dr. Guillermo Domínguez Cherit.  
Departamento de Medicina Crítica,  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y  
Nutrición "Salvador Zubirán".  
Vasco de Quiroga 15, Sección XVI,  
Tlalpan, México DF.  
Teléfono: (55) 55-73-12-00, ext. 5020  
Correo electrónico: guidom@prodigy.net.mx