

Proteína C activada recombinante humana para el tratamiento de sepsis grave

Acad. Dr. Raúl Carrillo Esper,* Dra. Sandra Elizondo Argueta,† Dr. Martín de Jesús Sánchez Zúñiga,‡ Acad. Dr. Antonio González Chávez,§ Dr. Jorge Raúl Carrillo Córdova||

RESUMEN

Introducción: La sepsis es una de las principales causas de ingreso y mortalidad en las unidades de terapia intensiva (UTI). La proteína C activada recombinante humana (PCa) modifica la evolución de la enfermedad e incrementa la sobrevida.

Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, de 43 pacientes a quienes se les administró PCa. Se evaluó el SOFA y APACHE II al ingreso y egreso de la UTI, así como al inicio y final del tratamiento con PCa y la mortalidad a 28 días. Los resultados se analizaron a través de un modelo estadístico descriptivo y de correlación, aplicando prueba de *t* de Student y considerando una $p < 0.05$ significativa.

Resultados: Un total de 43 pacientes recibieron tratamiento con PCa, 35 completaron la dosis de 24 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ durante 96 horas. Se observó disminución estadísticamente significativa ($p < 0.05$) de los valores APACHE II inicial de 21 (20.04-22.99), y final de 12 (11.13-14.47), SOFA inicial de 9 (8.92-10.78) y final de 6 (5.43-6.99). La mortalidad a 28 días fue de 25%, con una reducción del riesgo relativo de muerte de 17.3%.

Conclusiones: La PCa es una opción terapéutica para el manejo de la sepsis grave y el choque séptico.

Palabras clave: Sepsis grave, choque séptico, Proteína C activada recombinante humana, sobrevida, disfunción orgánica múltiple.

SUMMARY

Background: Sepsis is one of the main entrance causes and mortality in the Intensive Care Units (ICU). Recombinant human activated protein C (PCa) modifies the disease evolution and increased surviving.

Methods: We carried out a retrospective and descriptive study of 43 patients who were administered PCa. The prognostic scales SOFA and APACHE II were evaluated at the entrance and discharge of ICU and at the beginning and end of the treatment with PCa; the mortality was evaluated at 28 days. The results were analyzed through descriptive statistical model applying *t* Student and with $p < 0.05$ as significant.

Results: A total of 43 patients received treatment with PCa, 35 completed the dose of 24 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ during 96 hours. A decrease statistically significant was observed ($p < 0.05$) of the prognostic scales APACHE II initial of 21 (20.04-22.99), and final of 12 (11.13-14.47), initial SOFA of 9 (8.92-10.78) and final of 6 (5.43-6.99). The mortality at 28 days was of 25% with a reduction of the relative risk of death of 17.3%.

Conclusions: The PCa is a therapeutic option for the treatment of severe sepsis and septic shock.

Key words: Severe sepsis, septic shock, recombinant human activated protein C, survivor, multiorganic dysfunction.

INTRODUCCIÓN

La sepsis y el choque séptico representan una de las principales causas de ingreso y mortalidad en las unidades de terapia intensiva (UTI) y habitualmente son infradiagnosticados y mal manejados en nuestro país. Estadísticas de los Estados Unidos de Norteamérica reportan una incidencia anual de 750,000 casos con aproximadamente 200,000 fallecimientos. Los costos de atención de enfermos con sepsis son elevados debido al número de medicamentos empleados y a las terapias de apoyo.¹⁻⁴

* Academia Nacional de Medicina, Academia Mexicana de Cirugía. Coordinador General del Curso Universitario de Postgrado de Medicina del Enfermo en Estado Crítico de la Facultad de Medicina de la UNAM.

† Médico Internista. Residente del Curso Universitario de Postgrado de Medicina del Enfermo en Estado Crítico de la Facultad de Medicina, UNAM.

‡ Médico Internista e Intensivista, adscrito al Servicio de Terapia Intensiva Hospital Santa Fe. Adscrito a la Unidad de Medicina Crítica del Hospital Ángeles Lomas.

§ Academia Mexicana de Cirugía, adscrito al Servicio de Terapia Intensiva Hospital Central Sur de Alta Especialidad, PEMEX. Unidad 108 de Medicina Interna Hospital General de México.

|| Pregrado. Grupo NUCE, Facultad de Medicina, UNAM.

La sepsis es la respuesta inflamatoria sistémica del huésped a la infección; tiene una fisiopatología compleja, en la que están involucradas la respuesta inmune innata, alteraciones de la hemostasia y disfunción endotelial, lo que condiciona un grave imbalance proinflamatorio-antiinflamatorio y procoagulante-anticoagulante, que de no controlarse evoluciona a disfunción orgánica múltiple.⁵⁻⁸

Uno de los nuevos tratamientos utilizados como modificador de la enfermedad es el empleo de PCa, una forma recombinante de la proteína C activada humana, que ha sido aprobada por la FDA (Food and Drug Administration) y por la Agencia Reguladora Europea para el tratamiento de pacientes con sepsis grave y alto riesgo de muerte o disfunción orgánica múltiple.⁹⁻¹²

La proteína C endógena, dependiente de vitamina K, se sintetiza en el hígado y tiene propiedades anti-trombóticas, antiinflamatorias y profibrinolíticas. En modelos experimentales el tratamiento con PCa disminuye los niveles de mediadores inflamatorios. Esta actividad se encuentra mediada por la inhibición de la generación de trombina, lo que permite disminuir la activación plaquetaria, el reclutamiento de neutrófilos y la degranulación de mastocitos, además de inhibir en forma directa la activación de neutrófilos, producción de citocinas y moléculas de adhesión.^{9,13,14}

El fundamento clínico del uso de PCa en sepsis grave y choque séptico se basa en los resultados del estudio PROWESS, en el cual la administración de PCa redujo la muerte por cualquier causa a 28 días en pacientes con diagnóstico de sepsis grave, con una reducción del riesgo relativo de muerte de 10.4% y una reducción absoluta de 6.1%. Este medicamento fue aprobado para su uso en enfermos con sepsis grave y choque séptico en noviembre de 2001 por la Food and Drug Administration (FDA). Está indicada en pacientes con sepsis grave y choque séptico con una puntuación APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) de 25 puntos o más, falla orgánica múltiple inducida por sepsis, síndrome de insuficiencia respiratoria secundaria a sepsis, y que no existan contraindicaciones para el uso de la misma.¹⁵⁻²⁰

Por lo anterior, se realizó un estudio retrospectivo para evaluar la experiencia en el uso de PCa, en el cual se determinó la evolución del paciente a través de las escalas pronósticas SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) y APACHE II,^{21,22} así como la sobrevivida a 28 días, siendo ésta la serie más grande reportada al momento en la literatura latinoamericana.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó la revisión de un total de 43 expedientes de pacientes a quienes se les administró PCa, medicamento utilizado desde el año 2002 en esta institución. Se evaluaron las escalas pronósticas SOFA y APACHE II al ingreso de la hospitalización en UTI, al inicio del tratamiento con PCa, así como al término del mismo, se evaluó la mortalidad a 28 días por cualquier causa. Los resultados se analizaron a través de un modelo estadístico descriptivo y de correlación, aplicando *t de Student* y con una $p < 0.05$ como significativa.

RESULTADOS

A un total de 43 pacientes hospitalizados en la UTI se les administró PCa, con edad promedio de 50 años (18 a 90 años), siendo un total de 23 hombres y 20 mujeres, con una estancia en UTI de 15 días en promedio.

Los principales diagnósticos de ingreso se presentan en el *cuadro I*; los agentes bacterianos aislados en su mayoría fueron *Candida albicans*, *tropicalis* y *glabrata*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomona* sp. y *S. epidermidis*.

De los 43 pacientes a 8 no se les administró el tratamiento completo, 3 casos por defunción, 4 por desarrollar durante la administración trombocitopenia y sangrado activo y uno por presentar durante la administración hemorragia intracerebral.

La dosis de PCA fue 24 µg/kg/h durante 96 horas y en algunos casos se suspendió de acuerdo a los protocolos establecidos para la realización de procedimientos como fue cirugía, punciones percutáneas, etc. Además de mantener durante el mismo tiempo el tratamiento establecido por las guías de la Campaña para Incrementar la Sobrevivida en Sepsis.^{10,12}

Todos los pacientes presentaron al menos dos fallas orgánicas, las principales fueron respiratoria y hemodinámica, en dos casos las fallas involucraron a más de cinco sistemas (respiratorio, hemodinámico, renal, metabólico y digestivo).

Se evaluó el APACHE II al inicio y final del tratamiento, así como el SOFA de los enfermos a quienes se les administró el tratamiento completo ($n = 35$). Se realizó un análisis estadístico aplicando la prueba de *t de Student*, observando una significancia estadística de $p < 0.05$ al comparar la

Cuadro I. Diagnóstico por grupo de pacientes.

Trauma	Neumonía adquirida en la comunidad	Infección en quemados	Pancreatitis	Necrólisis epidérmica tóxica	Neumonía nosocomial	Sepsis postoperatoria
1	5	3	3	2	5	24
Diagnóstico primario de los pacientes con neumonía nosocomial				Diagnóstico de los pacientes con sepsis postoperatoria		
<ul style="list-style-type: none"> • Leucemia mieloide aguda: 1 • Leucemia linfocítica aguda con mucormicosis renal: 1 • Lupus eritematoso generalizado: 1 • Psoriasis pustular: 1 • Epidermólisis: 1 				<ul style="list-style-type: none"> • Peritonitis: <ul style="list-style-type: none"> • Primaria: 7 • Secundaria: 6 • Terciaria: 2 • Toracotomía con mediastinitis: 6 • Infección de tejidos blandos: 1 • Absceso renal: 2 		

disminución de los valores SOFA y APACHE II durante la administración de PCa, así como al comparar estas mismas escalas a su ingreso, inicio de tratamiento, fin del tratamiento y egreso de la UTI (Figuras 1 y 2).

Con una puntuación APACHE II inicial de 21 (20.04-22.99), y APACHE II final 12 (11.13-14.47), los valores de SOFA al inicio de 9 (8.92-10.78) y al final de 6 (5.43-6.99) (Figura 3). Además, al evaluar los valores de los puntajes APACHE II y SOFA al ingreso y egreso de la UTI, se observó que la disminución de los mismos se mantuvo posterior al término del tratamiento y se conservó hasta el momento de egreso del paciente. Aunque no se determinaron estos valores a 28 días, punto de corte para evaluar la mortalidad, ya que la mayor parte de los pacientes al estar fuera de la UTI no son mediciones que se realicen en forma rutinaria.

En cuanto a la mortalidad, ésta fue a 28 días de 25% (11 pacientes en total), con una reducción del riesgo relativo de muerte de 17.3%. Considerando que de estos pacientes 3 fallecieron durante la administración de PCa, y de los 8 restantes sólo uno de ellos no completó el tratamiento por 96 h (Figura 4).

DISCUSIÓN

A pesar de los adelantos en el tratamiento de los pacientes con sepsis grave, ésta aún es considerada una de las principales causas de morbilidad a nivel hospitalario y específicamente de las unidades de cuidados intensivos. Se han publicado en la literatura mundial diversas guías con el fin de unificar los criterios en cuanto a la definición de sepsis, su diagnóstico y tratamiento, y esto no sólo

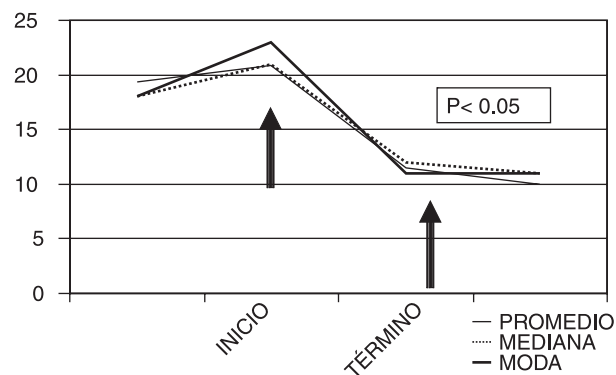


Figura 1. Puntaje de APACHE II al inicio y término del tratamiento con PCa.

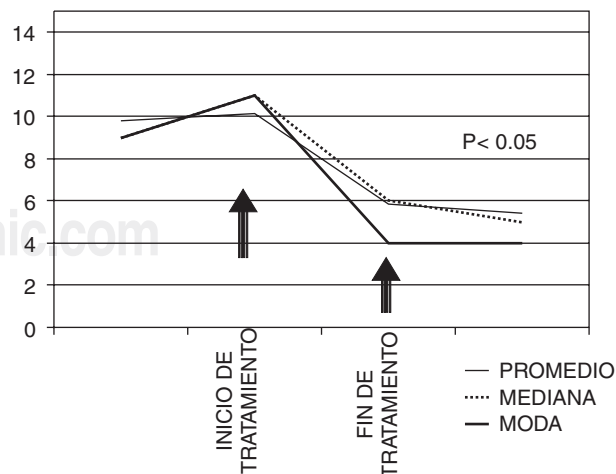


Figura 2. Puntaje de SOFA al inicio y término del tratamiento con PCa.

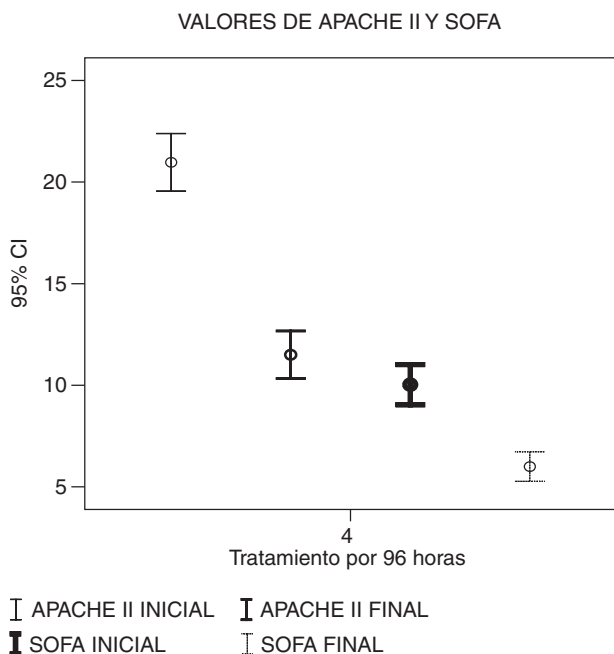


Figura 3. Patrón evolutivo durante el tratamiento con PCa.

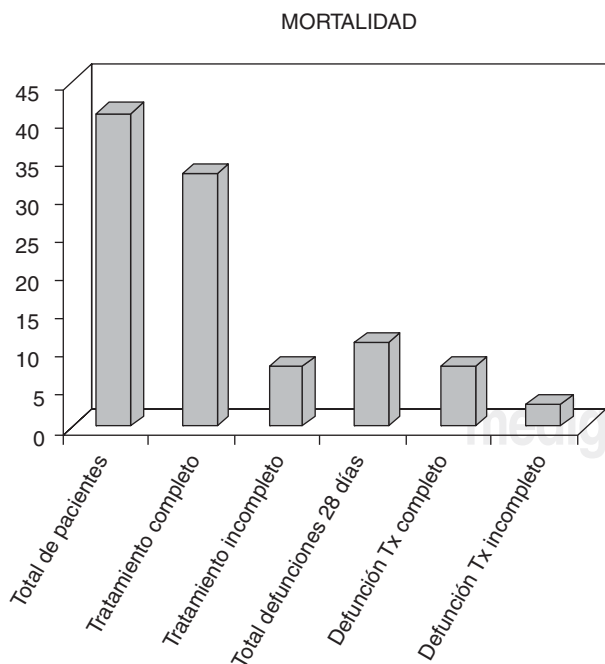


Figura 4. Mortalidad del grupo tratado con PCa.

con el fin de incrementar la sobrevida del paciente, sino también disminuir las controversias existentes durante la realización de los estudios clínicos.^{1,10,12}

Las indicaciones del uso de PCa se basan principalmente en el cuadro clínico del paciente, puntuación APACHE II mayor de 25 y la ausencia de contraindicaciones para el uso de la misma. En la revisión de casos realizada, la media en el puntaje APACHE II fue de 21 y se asoció invariablemente a disfunción orgánica múltiple.

Las indicaciones para iniciar el tratamiento con PCa de acuerdo a la FDA son sepsis grave con un puntaje APACHE II mayor de 25 con riesgo alto de muerte, la Agencia Reguladora Europea considera la presencia de varias disfunciones orgánicas y las indicaciones más aceptadas para los diferentes protocolos de tratamiento son las recomendaciones realizadas por la Campaña para Incrementar la Sobrevida en Sepsis, lo cual se corroboró con el estudio ENHANCE en el cual se demostró una disminución significativa en la mortalidad en sepsis grave con el uso de PCa en pacientes con riesgo alto de muerte y puntaje APACHE II mayor de 25, confirmando los resultados del estudio PROWESS.²³⁻²⁵

En nuestra serie de casos, todos los pacientes que sobrevivieron tenían más de dos disfunciones orgánicas, y puntajes APACHE II y SOFA elevados. Al término del tratamiento se observó reversión de las disfunciones y disminución significativa de los puntajes. La mejoría persistió hasta el egreso del paciente.

En los estudios PROWESS y ENHANCE, al evaluar la mortalidad a 28 días se observó una disminución en la mortalidad por cualquier causa en los pacientes tratados con PCa, (PROWESS 24.7% y ENHANCE 25.3%) a diferencia de los pacientes que recibieron placebo. En el estudio INDEPTH, el riesgo relativo de muerte es de 0.71, corroborándose los resultados de los estudios previos. En nuestra serie el riesgo relativo de muerte se redujo con el empleo de PCa en 17.3%, lo que está en estrecha relación con los resultados de los estudios PROWESS y ENHANCE, en los cuales la disminución en el riesgo relativo de muerte fue de 19 y 18.2% respectivamente.^{10,26-30}

El sangrado es la principal complicación del uso de PCa. En esta serie el riesgo relativo de hemorragia fue de 0.82 y se presentó en 5 pacientes en quienes se suspendió el tratamiento, en 4 asociadas a trombocitopenia, que no puso en riesgo la vida y en un caso se presentó hemorragia cerebral, la cual se delimitó, no puso en riesgo la vida ni dejó

secuelas neurológicas. El riesgo relativo de hemorragia en el estudio ENHANCE fue de 0.73 y en el PROWESS 0.42. La diferencia de nuestros resultados en comparación con otros estudios publicados puede estar en relación al tamaño de la muestra, dado que nuestra serie únicamente incluye a 43 pacientes.^{10,20,25, 26}

Con la finalidad de disminuir la elevada morbimortalidad asociada a sepsis, se ha implementado la Campaña para Incrementar la Sobrevida en Sepsis, la cual regula y fundamenta el manejo del paciente con sepsis y choque séptico en base a las siguientes medidas terapéuticas que han demostrado de acuerdo a la evidencia científica disminuir de manera significativa la mortalidad: Reanimación temprana dirigida por metas, control estricto de la glucosa, ventilación con protección pulmonar y apertura alveolar, uso de dosis de estrés de hidrocortisona, proteína C activada recombinante humana (PCa), control del disparador (desbridación, drenaje y retiro de dispositivos), tratamiento antimicrobiano inicial temprano de de-escalamiento, tromboprolifaxis y prevención de úlceras de estrés.^{5,6,8,12,31}

CONCLUSIONES

La PCa es una excelente opción terapéutica para el manejo de la sepsis grave y el choque séptico. Es importante enfatizar que deberá manejarse siguiendo todas las recomendaciones de la Campaña para Incrementar la Sobrevida en Sepsis. En nuestra serie se reproducen los resultados de los estudios PROWESS y ENHANCE y es una de las más grandes en América Latina relacionada al empleo de PCa en sepsis grave.

BIBLIOGRAFÍA

- Carrillo ER. El reto en sepsis. *Cir Ciruj* 2005;73:77-78.
- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992;101:1644-55.
- Sands KE, Bates DW, Lanken PN, Graman PS, Hibberd PL, Kahn KL et al. Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers. *JAMA* 1997;278:234-40.
- 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 cost of care. *Crit Care Med* 2001;29:29:1303-1310.
- Carrillo ER, Carvajal RR. Sepsis conceptos actuales (Primera de dos partes). *Rev Fac Med UNAM* 2004;47(6): 238-245.
- Carrillo ER, Carvajal RR. Sepsis conceptos actuales (Segunda de dos partes). *Rev Fac Med UNAM* 2005; 48(1):24-29.
- Liaw PC. Endogenous protein C activation in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 2004;32(Suppl):214-218.
- Balk RA. Optimum treatment of severe sepsis and sepsis shock: evidence in support of the recommendations. *Dis Mon* 2004;50:163-213.
- Dhainaut JF, Yan B, Claessens YE. Protein C/activated protein C pathway: overview of clinical trial results in severe sepsis. *Crit Care Med* 2004;32(Suppl):194-201.
- Bernard GR. Drotrecogin alfa (activated) (recombinant human activated protein C) for the treatment of severe sepsis. *Crit Care Med* 2003;31(Suppl):583-593.
- Abraham E, Laterre PF, Garg R, Levy H, Talwar D, Trzaskoma BL et al. Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and low risk of death. *N Engl J Med* 2005;353:1332-1341.
- Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Med* 2004;32(3):858-873.
- Hashmi S, Rogers OS. Current concepts in critical care. *J Am Coll Surg* 2005;200(1):88-96.
- Cariou A, Vinsonneau C, Dhainaut JF. Adjunctive therapies in sepsis: An evidence based review. *Crit Care Med* 2004;32(11-Suppl):S562-S570.
- Fourrier F. Recombinant human activated protein C on the treatment of severe sepsis: An evidence-based review. *Crit Care Med* 2004;32(Suppl):S534-S541.
- Pastores SM. Drotrecogin alfa (activated): a novel therapeutic strategy for severe sepsis. *Postgrad Med J* 2003;79:5-10.
- Dellinger RP. Recombinant activated protein C: decisions for administration. *Crit Care Med* 2006;34:1-2.
- Manns BJ, Lee H, Doig ChJ, Johnson D, Donaldson C. An economic evaluation of activated protein C treatment for severe sepsis. *N Engl J Med* 2002;347:393-1000.
- Ely EW, Laterre PF, Angus DC, Helterbrand JD, Levy H, Dhainaut JF et al. Drotrecogin alfa (activated) administration across clinically important subgroups of patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 2003;31(1): 12-19.
- Bernard GB, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, López-Rodríguez A, Steingrub JS et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;344:699-709.
- Jean-Louis V, de Mendonca A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM et al. Sequential organ failure assessment. *Crit Care Med* 1998;26(11):1793-1800.
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13(10):818-829.
- Warren HS, Suffredini AF, Munford RS. Risks and benefits of activated protein C treatment for severe sepsis. *N Engl J Med* 2002 ;347(13):1027-1030.
- Eichacker PQ, Danner RL, Suffredini et al. Reassessing recombinant human activated protein C for sepsis: time for a new randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2005;33:2426-2428
- Vincent JL, Angus DC, Artigas A, Kalil A, Basson BR, Jamal HH et al. Effects of drotrecogin alfa (activated) on organ dysfunction in the PROWESS trial. *Crit Care Med* 2003;31:834-840.
- Bernard GR, Margolis BD, Shanies HM, Ely W, Wheeler AP, Levy H et al. Extended evaluation of recombinant

- human activated protein C United States Trial (ENHANCE US). A single-arm, phase 3B, multicenter study of drotrecogin alfa (activated) in severe sepsis. *Chest* 2004;125:2206-2216.
27. Laterre PF, Levy H, Clermont G, Ball DE, Garg R, Nelson DR et al. 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.
 28. Mackenzie AF. Activated protein C: do more survive? *Intensive Care Med* 2005;31:624-1626.
 29. Angus DC, Laterre PF, Helterbrand J, Ely W, Ball DE, Garg R et al. The effect of drotrecogin alfa (activated) on long term survival after severe sepsis. *Crit Care Med* 2004;32:2199-2206.
 30. Sashegyi A, Trzaskoma BL, Nelson DR, Williams MD, Macias W. International integrated database for the evaluation of severe sepsis and drotrecogin alfa (activated) therapy: component trials and statistical methods for INDEPTH. *Curr Med Res Opin* 2006;22:1001-1012.
 31. Micek ST, Isakow W, Shannon W, Kollef MH. Predictors of hospital mortality for patients with severe sepsis treated with drotrecogin alfa (activated). *Pharmacotherapy* 2005;25:26-34.

Correspondencia:

Acad. Dr. Raúl Carrillo Esper
Unidad de Terapia Intensiva Hospital
Santa Fe. San Luis Potosí Núm. 144
Col. Roma Deleg. Benito Juárez.
Tel. 10844747