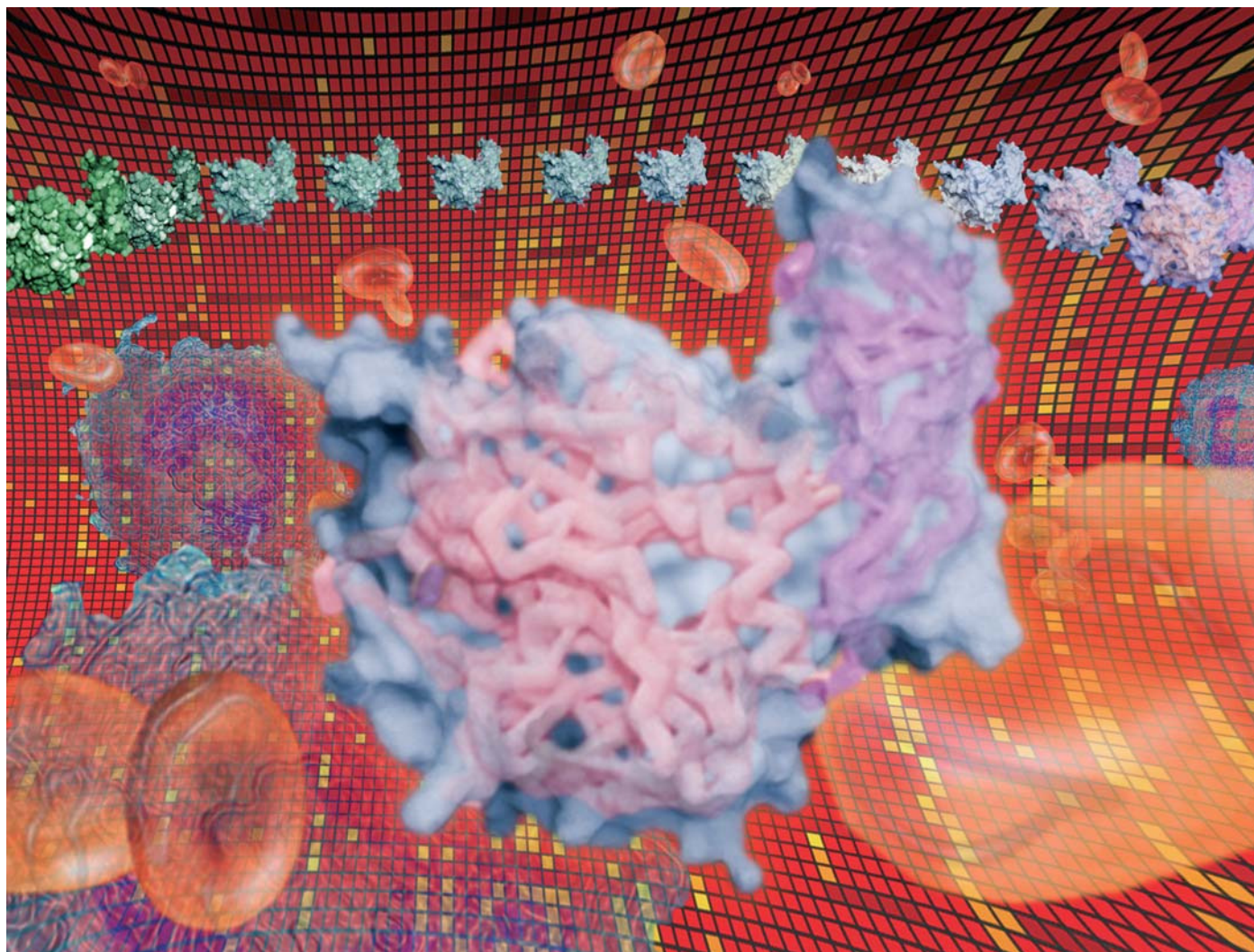


Proteína C activada (drotrecogina alfa activada) en el tratamiento de la sepsis grave

JUAN ANTONIO SOULT Y JOSÉ DOMINGO LÓPEZ

Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Infantil Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España.
jasoult@terra.es; pepedomi@terra.es



Axel Oliveres

Puntos clave

● El tratamiento con proteína C activada (PCa), en una dosis de 24 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, durante 96 h, reduce la mortalidad en pacientes adultos con sepsis grave.

● La PCa es más eficaz en pacientes adultos con una puntuación APACHE II mayor de 25.

● El empleo de PCa se puede asociar con un aumento significativo del riesgo de sangrado.

● No existe evidencia sobre la seguridad y eficacia del uso de PCa en la sepsis grave del niño.

● Los resultados de un estudio aleatorizado y controlado que se desarrolla en la actualidad permitirán establecer la eficacia y seguridad de la PCa en niños.

La sepsis grave es una respuesta sistémica generalizada a la infección (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica [SRIS]), basada en una hiperrespuesta patológica de los sistemas inflamatorio y procoagulante del huésped, que conduce al shock y a la disfunción orgánica^{1,2}. La sepsis sigue siendo un importante problema en pediatría, por su elevada prevalencia, morbilidad y mortalidad. El tratamiento de la sepsis grave y del shock séptico comprende, además de la terapia antibiótica, un conjunto de medidas de apoyo que intentan prevenir y tratar la disfunción multiorgánica³. A pesar del tratamiento intensivo, la mortalidad de la sepsis continúa siendo elevada, motivo por el cual en los últimos años se han desarrollado líneas terapéuticas que intentan modular la acción de los mediadores que participan en el SRIS⁴. La más prometedora es la drotrecogina alfa (activada), que es una versión recombinante de la proteína C activada (PCa) endógena⁵.

La PCa inhibe la coagulación y la inflamación, y favorece la fibrinólisis en pacientes con sepsis grave. Sus valores plasmá-

ticos descienden en la sepsis grave, y su deficiencia se correlaciona con la mortalidad. Su mecanismo de acción principal es limitar la formación de trombina por inactivación de los factores Va y VIIIa; así, inhibe la coagulación por retroalimentación negativa⁶. Además, tiene acción fibrinolítica ejercida mediante la inhibición del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) y aumenta la acción del activador tisular del plasminógeno (t-PA) en los coágulos de fibrina⁷. Posee también una acción antiinflamatoria directa, al disminuir la producción de citocinas: factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e interleucina-1 beta (IL-1 β), inhibir la activación y la adhesión de neutrófilos al endotelio e interferir en la activación del receptor CD14 por el lipopolisacárido bacteriano^{8,9}. De forma indirecta, inhibe la acción inflamatoria de la trombina.

Se analizan los conocimientos actuales sobre el uso de la drotrecogina alfa (activada) en la sepsis grave^{10,11}.

Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, López-Rodríguez A, and the Recombinant Human Activated Protein C Worldwide Evaluation in Sepsis (PROWESS) Study Group. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. N Engl J Med 2001;344:699-709.

Resumen

Ensayo clínico multicéntrico, en fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado, con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de la PCa en el tratamiento de la sepsis grave del adulto. Se incluyó a 1.690 pacientes que fueron aleatorizados para recibir placebo (n = 840) o PCa (n = 850) a una dosis de 24 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ durante 96 h. Los criterios de inclusión fueron la presencia de infección, la evidencia de al menos 3 signos de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) y la presencia de disfunción de, al menos, un órgano, en un período ventana de 24 h desde el inicio de la sepsis. Se valoró el riesgo absoluto de mortalidad por cualquier causa en los 28 días siguientes al inicio del tratamiento. La mortalidad fue del 30,8% en el grupo placebo y del 24,7% en el grupo tratado con PCa. Por tanto, el tratamiento con PCa se asoció con una reducción absoluta de la mortalidad del 6,1% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,9-10,4%) y una reducción relativa del riesgo del 19,4% (IC del 95%, 6,6-30,5%). Es decir, se previene una muerte durante los primeros 28 días por cada 16 pacientes con sepsis grave que se tratan con drotrecogina alfa (activada) a las dosis descritas. La incidencia de sangrado grave fue más alta en el grupo tratado con PCa comparado con el placebo (el 3,5 frente al 2%; p = 0,06). En el grupo tratado con PCa se observaron unos valores de dímeros-D y de IL-6 significativamente más bajos desde el día 1 al 7, y se evidencia una menor activación de la coagulación y una menor respuesta inflamatoria tras la administración de PCa. Los autores concluyen que el tratamiento con PCa reduce la mortalidad en pacientes con sepsis grave, aunque se puede asociar con un aumento del riesgo de sangrado.

Barton P, Kalil AC, Nadel S, Goldstein B, Okhuysen-Cawley R, Brill R, et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis. Pediatrics 2004;113:7-17.

Resumen

Ensayo clínico multicéntrico, abierto, no aleatorizado y secuencial, que constó de 2 fases, con el objetivo de evaluar la seguridad y farmacocinética de la PCa en niños con sepsis grave. Se incluyó a 83 niños de edades comprendidas entre recién nacidos y 18 años. Se monitorizó el aclaramiento y la concentración plasmática de PCa, dímeros-D y antitrombina III, así como los posibles efectos adversos del fármaco. En la primera fase se administró PCa a dosis crecientes: 6, 12, 24 y 36 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, durante 6 h (n = 21). Con la dosis de 24 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, se consiguió una concentración plasmática cuantificable de PCa > 10 ng/ml, motivo por el cual se eligió una tasa de infusión de 24 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, durante 96 h, que fue la empleada en la segunda fase del ensayo (n = 62). A esta dosis se observó una concentración plasmática de PCa (media de 51,3 ng/ml) similar a la obtenida en adultos, con la misma dosis. La concentración plasmática de PCa aumentó un 79%, la de antitrombina III se incrementó un 24% y los dímeros-D disminuyeron un 26% tras la infusión del fármaco. La vida media plasmática de la PCa fue de 30 min. La incidencia de sangrado importante fue del 2,4% durante la infusión del fármaco y del 4,8% durante todo el período de estudio. Los autores concluyen que la farmacocinética y seguridad de la PCa en niños con sepsis grave son similares a los publicados en adultos, pero que los resultados de ensayos clínicos en adultos no pueden extrapolarse a los niños, por lo que es necesario realizar ensayos clínicos multicéntricos, aleatorizados y doble ciego para determinar la eficacia y la seguridad de la PCa en el tratamiento de la sepsis grave del niño.

Discusión

La drotrecogina alfa (activada) es una versión recombinante de la proteína C activada endógena, producida por ingeniería genética, a partir de una línea celular humana. La PCa se encuadra dentro de lo que se denomina "tratamiento fisiopatológico" de la sepsis, encaminado a bloquear los mecanismos del complicado proceso que da lugar al SRIS^{12,13}. En esta búsqueda por el bloqueo de la sinergia coagulación-inflamación se han experimentado diversas moléculas, como la antitrombina III¹⁴, que no ha llegado a cumplir las expectativas previstas. En el momento actual, la PCa es quizá de los pocos productos que aporta resultados clínicos alentadores⁵.

Farmacodinámica. Farmacocinética

La PCa tiene propiedades anticoagulantes, antiinflamatorias y profibrinolíticas. En ensayos clínicos controlados^{15,16}, se ha observado que la PCa reduce de manera dependiente de la dosis los valores de dímero-D, marcador de la coagulopatía y de IL-6, marcador de la inflamación. Se demuestra su efecto anticoagulante y antiinflamatorio. Sin embargo, tras la administración de PCa, a dosis de 24 µg/kg/h durante 96 h, se ha observado una concentración media plasmática menor en pacientes con sepsis grave, que en voluntarios sanos (44,9 frente a 72 ng/ml, respectivamente) y su aclaramiento plasmático es también mayor en pacientes con sepsis, que en sujetos sanos (41,8 l/h frente a 28,1 l/h, respectivamente). Lo que demuestra que el producto sufre una rapidísima eliminación en los pacientes con sepsis grave¹⁷. En el estudio PROWESS¹⁰, ensayo clínico aleatorio y controlado, se estudiaron los efectos de la PCa a dosis bajas (12 o 18 µg/kg/h), PCa a dosis altas (24 o 30 µg/kg/h) o placebo, durante 48 o 96 h, y se observaron diferencias significativas tanto en la reducción de los valores plasmáticos del marcador dímero-D como en las tasas de mortalidad entre los 3 grupos de pacientes (el 35, el 21 y el 34%, respectivamente). Según estos datos, quedó establecida como dosis efectiva: 24 mg/kg/h, en perfusión continua, durante 96 h.

Eficacia

Los efectos anticoagulante y antiinflamatorio de la PCa se traducen en una mejora en las tasas de supervivencia en los pacientes con sepsis grave. El estudio PROWESS¹⁰ fue suspendido en julio de 2000, antes de llegar al número de pacientes propuesto inicialmente, ya que la mortalidad en los tratados con PCa era significativamente menor que en el grupo control. La FDA, en su reunión del 16 de octubre de 2001, decidió dar el visto bueno para la aprobación del uso de este fármaco en humanos. Sin embargo, en una reevaluación posterior de los resultados del estudio PROWESS, la FDA estableció que las diferencias claras en la reducción de la mortalidad se restringen a los pacientes con una puntuación APACHE II > 25; es decir, aquellos con una enfermedad más grave, según el índice pronóstico del riesgo de mortalidad APACHE II¹⁸.

En niños y menores de 18 años, la experiencia es muy limitada y no se ha establecido la seguridad y la eficacia del fármaco. Existen datos preliminares en niños con sepsis graves¹¹, que son coherentes con los descritos en el adulto, en cuanto a farmacocinética y seguridad del fármaco. No obstante, los criterios de in-

clusión en ese estudio¹¹ fueron más restrictivos y destacó una mayor incidencia de meningitis en niños, como origen de la infección. Las características clínicas de la sepsis son muy diferentes en el niño, en relación con el adulto y, por tanto, los resultados en adultos no son extrapolables al niño. Esto hace que sean necesarios ensayos clínicos aleatorizados y controlados, que confirmen la eficacia de la PCa en el tratamiento de la sepsis grave del niño.

Seguridad

En relación con los efectos adversos, según el estudio PROWESS¹⁰, se puede afirmar que la hemorragia es el efecto adverso más frecuentemente asociado a la administración de PCa y que la incidencia de sangrado grave puede ocurrir en uno de cada 66 pacientes tratados. Estos datos condicionan el uso de este producto, quedando contraindicado en casos de sangrado interno activo, enfermedad intracraneal, tratamiento concomitante con heparina a dosis superiores a 15 U/kg/h, diátesis hemorrágica previa conocida, enfermedad hepática crónica grave, recuento plaquetario menor de $30.000 \times 10^6/l$ y, en general, cualquier paciente con riesgo incrementado de sangrado¹⁹. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la administración de dosis profilácticas de heparina de bajo peso molecular o no fraccionada, no se ha relacionado con un incremento del riesgo de hemorragia.

En niños, en ensayo abierto y no controlado¹¹, se registraron 20 efectos adversos graves en 83 pacientes, uno de ellos con muerte por hemorragia y edema cerebral; así como 4 casos con sangrado grave (4,8%). Se observó, al menos, un efecto adverso en el 94% de los pacientes; los más frecuentes fueron: fiebre (19,3%) y edema generalizado (15,7%).

Coste-efectividad

Se ha realizado análisis de coste-efectividad del tratamiento con PCa²⁰, y se ha demostrado que es más efectivo tratar a los pacientes con APACHE II > 25 puntos, que a los de APACHE II < 25 (24.484 frente a 35.632 dólares por año de vida ganado, respectivamente). Asimismo, se hizo un análisis según edad, dentro del grupo con APACHE II > 25, y se encontró un incremento del coste de cada año de vida ganado en los pacientes de edad más avanzada (16.309 para menores de 40 años frente a 28.100 dólares para mayores de 80 años). Por ello, los autores concluyen que la PCa es relativamente más eficaz, desde el punto de vista coste-efectividad, cuando los pacientes objetivo del tratamiento son aquellos con sepsis grave que parten de una mayor gravedad del proceso (APACHE II > 25) y de una razonable mayor expectativa de vida en el caso de que sobrevivan al episodio de sepsis. En estos casos, el índice de coste-efectividad sería similar al de otras terapias aceptadas.

Uso clínico

La gran heterogeneidad de la potencial población a la que va dirigida el tratamiento y la gran variabilidad entre los diversos subgrupos de pacientes hacen que actualmente no esté aceptado el uso generalizado de la PCa en el tratamiento de la sepsis^{21,22}. La evaluación cuidadosa de los parámetros relevantes, incluyen-

Tabla 1. Criterios recomendados para el empleo de proteína C activada en la sepsis grave

Ingreso en la unidad de cuidados intensivos
Utilizar todas las medidas de soporte vital necesarias
Perspectivas de supervivencia razonables
Diagnóstico de infección
Reunir 3 de los 4 criterios de SRIS
Fiebre o hipotermia
Taquipnea
Taquicardia
Leucocitosis (> 12.000), leucopenia (< 4.000) o > 10% cayados
Hipotensión refractaria a volumen o hipoxemia grave ($PaO_2/FiO_2 < 250$) o precisar ventilación mecánica
No presentar contraindicaciones: sangrado activo, cirugía reciente (12 h), sangrado gastrointestinal reciente (6 semanas), ictus en los últimos 2 meses, catéter epidural reciente o planeado
Sopesar riesgos y beneficios en
Trombocitopenia < 30.000, TTPa > 120
Cirrosis o hipertensión portal
Diálisis crónica
Discrasia sanguínea conocida
Trasplante de médula ósea o de órganos sólidos
Embarazo o lactancia
Menores de 18 años

SIRS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

do el índice pronóstico del riesgo de mortalidad APACHE II y el riesgo de hemorragia, es necesaria para identificar a los pacientes con una mayor probabilidad de obtener un efecto beneficioso. En la actualidad, la indicación aprobada por la FDA es el tratamiento de pacientes adultos con sepsis grave y fallo multiorgánico que reúnan una serie de criterios establecidos (tabla 1). Se recomienda administrar a una dosis de 24 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, en perfusión continua, durante 96 h. Esta autorización es válida en toda la Comunidad Europea y está comercialmente disponible en España.

Aunque se considera que los mecanismos fisiopatológicos de la sepsis y del SRIS en niños son análogos a los del adulto, incluyendo el déficit de proteína C, y que los efectos farmacodinámicos, farmacocinéticos y de seguridad de la PCa son similares, no se puede extrapolar al niño los resultados obtenidos en adultos, por lo que debemos esperar los resultados de un amplio estudio en fase III, aleatorizado y controlado que se está desarrollando en la actualidad y permitirá establecer la seguridad y eficacia de la PCa en niños con sepsis grave.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Ensayo clínico controlado

■ Fisiopatología

1. Levi M, Keller TT, Van Gorp E, Ten Cate. Infection and inflammation and the coagulation system. *Cardiovasc Res* 2003;60:26-39.
2. Ten Cate H. Pathophysiology of disseminated intravascular coagulation in sepsis. *Crit Care Med* 2000;28:S9-11.
3. Levi M, De Jonge E, Van der Poll T. Rationale for restoration of physiological anticoagulant pathways in patients with sepsis and disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med* 2001;29:S90-4.
4. Vincent JL, Sun Q, Dubois MJ. Clinical trials of immunomodulatory therapies in severe sepsis and septic shock. *Clin Infect Dis* 2002;34:1084-93.
5. Matthay MA. Severe sepsis. A new treatment with both anticoagulant and anti-inflammatory properties. *N Engl J Med* 2001;344:759-62.
6. Murakami K, Ojakima K, Uchiba. Activated protein C prevents LPS-induced pulmonary vascular injury by inhibiting cytokine production. *Am J Physiol* 1997;272:197-202.
7. 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:S53-60.
8. Grey ST, Tsuchida A, Hau H. Selective inhibitory effects of the anticoagulant activated protein C on the responses of human mononuclear phagocytes to LPS, IFN-, or phorbol ester. *J Immunol* 1994;153:3664-72.
9. Joyce DE, Gelbert L, Ciaccia A. Gene expression profile of antithrombotic protein C defines new mechanisms modulating inflammation and apoptosis. *J Biol Chem* 2001;276:11199-203.
10. ●● Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, López-Rodríguez A, and the Recombinant Human Activated Protein C Worldwide Evaluation in Sepsis (PROWESS) Study Group. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;344:699-709.
11. ●● Barton P, Kalil AC, Nadel S, Goldstein B, Okhuysen-Cawley R, Brill RJ, et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis. *Pediatrics* 2004;113:7-17.
12. Levi M. Pathogenesis and treatment of disseminated intravascular coagulation in the septic patient. *J Crit Care* 2001;16:167-77.
13. Levi M, De Jonge E, Van der Poll T, Ten Cate H. Advances in the understanding of the pathogenetic pathways of disseminated intravascular coagulation result in more insight in the clinical picture and better management strategies. *Semin Thromb Hemost* 2001;27:569-75.
14. Nielsen JD. The effect of antithrombin on the systemic inflammatory response in disseminated intravascular coagulation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998;9:S11-5.
15. ● Hartman DL, Bernard GR, Helterbrand JD. Recombinant human activated protein C (rhAPC) improves coagulation abnormalities associated with severe sepsis. *Intensive Care Med* 1998;24:S77.
16. ●● Bernard GR, Ely EW, Wright TJ, Fraiz J, Stasek JE Jr, Russell JA, et al. Safety and dose relationship of recombinant human activated protein C for coagulopathy in severe sepsis. *Crit Care Med* 2001;29:2051-9.
17. Derhaschnig U, Reiter R, Knöbl P, Baumgartner M, Keen P, Jilma B. Recombinant human activated protein C (rhAPC; drotrecogin alfa [activated]) has minimal effect on markers of coagulation, fibrinolysis, and inflammation in acute human endotoxemia. *Blood* 2003;102:2093-8.
18. ●● Dhainaut JF, Laterre PF, Janes JM, Bernard GR, Artigas A, Bakker J, and Recombinant Human Activated Protein C Worldwide Evaluation in Sepsis (PROWESS) Study Group. 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.
19. ● Bernard GR, Macias WL, Joyce DE, Williams MD, Bailey J, Vincent JL. Safety assessment of drotrecogin alfa (activated) in the treatment of adult patients with severe sepsis. *Crit Care* 2003;7:155-63.
20. ● Manns BJ, Lee H, Doig CJ, Johnson D, Donaldson C. An economic evaluation of activated protein C treatment for severe sepsis. *N Engl J Med* 2002;347:993-1000.
21. Angus DC. Drotrecogin alfa (activated). A viewpoint. *Drugs* 2002;62:631-2.
22. Warren HS, Suffredini AF, Eichaker PQ, Munford RS. Risks and benefits of activated Protein C treatment for severe sepsis. *N Engl J Med* 2002;347:1027-30.