

Drotrecogina alfa (activada): tratamiento específico para la sepsis grave

N. Miserachs Aranda, D. Soy Muner, C. Codina Jané, J. Ribas Sala

Servicio de Farmacia. Hospital Clínic. Barcelona

Resumen

La sepsis grave es una patología de elevada prevalencia en las unidades de cuidados intensivos sin un tratamiento específico hasta hace poco. En diferentes estudios se demuestra una disminución de los niveles de proteína C (activada) en plasma en este tipo de pacientes. Recientemente se ha introducido en España, drotrecogina alfa (activada), una forma recombinante de la proteína C (activada) endógena del plasma, para el tratamiento de la sepsis grave en pacientes adultos como coadyuvante a los mejores cuidados estándar. La proteína C activada posee actividad antitrombótica, profibrinolítica y antiinflamatoria. El principal ensayo clínico con drotrecogina alfa (activada) realizado hasta el momento, es el Prowess (fase III) que demuestra su eficacia y seguridad, así como una reducción del 19,4% del riesgo relativo de muerte respecto placebo. Sin embargo, la poca experiencia de uso de este fármaco, su elevado coste económico y su relación beneficio-riesgo hacen que existan todavía dudas acerca de su utilización.

Esta revisión pretende dar una visión desde diferentes perspectivas de esta nueva especialidad farmacéutica hospitalaria.

Palabras clave: Drotrecogina alfa (activada). Proteína C (activada). Sepsis grave. Shock séptico. SRIS.

Summary

Severe sepsis is a high prevalent disease at Intensive Care Units with no specific treatment till recently. Several clinical trials show low serum levels of activated protein C in this kind of patients. Recently, drotrecogin alfa (activated), a recombinant

Miserachs Aranda N, Soy Muner D, Codina Jané C, Ribas Sala J. Drotrecogina alfa (activada): tratamiento específico para la sepsis grave. *Farm Hosp* 2005; 29: 55-63.

Recibido: 26-01-2004
Aceptado: 13-05-2004

Correspondencia: Núria Miserachs Aranda. Servicio de Farmacia. Hospital Clínic. C/ Villarroel, 170. 08036 Barcelona. e-mail: miserachs.aranda@cofb.net

human activated protein C, has been approved in Spain for severe sepsis treatment in addition to the best patient care. Protein C (activated) has antithrombotic, profibrinolytic and anti-inflammatory properties. So far, Prowess (phase 3 trial) is the most important clinical trial conducted with drotrecogin alfa (activated) at the moment. It demonstrates not only its efficacy and safety, but also a 19.4% reduction in the relative risk of death. Nevertheless, it is difficult to decide which patients would be candidate for this new therapy due to its lack of experience, high cost and the risk-benefit relationship.

This review attempts to provide an overview about this new hospital drug.

Key words: Drotrecogin alfa (activated). Protein C (activated). Severe sepsis. Shock septic. SIRS.

INTRODUCCIÓN

A pesar de los avances médicos en antibioticoterapia y cuidados intensivos, la mortalidad asociada a sepsis grave continúa oscilando entre el 30 y 50%. Datos recientes apuntan alrededor de 750.000 y 146.000 muertes por sepsis en EE.UU. y Europa, respectivamente¹. No sólo no ha podido controlarse, sino que en los últimos años la prevalencia de muerte debida a sepsis o cualquiera de sus variantes ha ido aumentando por diferentes motivos: neoplasias, cirrosis hepática, insuficiencia renal crónica, sida, pacientes inmunodeprimidos, tratamiento y cirugía más invasivas, edad avanzada, etc.^{2,3}.

Sepsis, SRIS y shock séptico

Se entiende por sepsis la manifestación del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), debido a una infección. Inflamación e infección no siempre se dan simul-

táneamente. La inflamación puede ser consecuencia de una infección previa, pero también se puede dar a causa de quemaduras, politraumatismos, endotoxinas intestinales, isquemia, sustancias nocivas, pancreatitis, shock, etc. Es la respuesta del propio organismo como defensa a algo nocivo, pero desmesurada, amplificada y con pérdida de control, cuya expresión clínica sería la disfunción orgánica múltiple que puede progresar hacia el fracaso orgánico múltiple.

Se denomina SRIS al cuadro clínico caracterizado por la presencia de dos o más signos de respuesta inflamatoria sistémica: temperatura corporal superior a 38 °C o inferior a 36 °C; taquicardia (> 90 lat/min); taquipnea (> 20); hiperventilación (PaCO₂ < 32 mmHg) y leucocitosis (> 12.000/mm³) o leucopenia (< 4.000/mm³). Si la causa de esta sintomatología es una infección, se trata de sepsis, y cuando la sepsis se asocia a disfunción orgánica se habla ya de sepsis grave. Por shock séptico se entiende sepsis grave acompañada de algún signo de hipoperfusión (oliguria, acidosis láctica o alteraciones mentales), refractaria al aporte volumétrico²⁻⁵.

En la mayoría de pacientes con sepsis, el origen de la infección es pulmonar, abdominal, urinario o por catéteres vasculares^{2,3}. Sin embargo, también se dan ocasiones en las que el foco de la infección es de origen desconocido. Conocer el foco de infección es de gran utilidad porque orienta acerca del posible microorganismo causante de la infección de forma previa los resultados de los cultivos microbianos.

De forma bastante aceptada, las infecciones en las unidades de cuidados intensivos (UCI) se pueden clasificar en: a) infecciones endógenas primarias, de colonización previa (orofaringe, nariz o tubo digestivo del paciente) en el momento del ingreso en UCI por: *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *E. coli*, *S. aureus* MR, *M. Catarrhalis*; b) infecciones endógenas secundarias, causadas por patógenos no presentes en el momento del ingreso y que causan infecciones nosocomiales: *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*, *S. maltophilia*, *S. aureus* MR, *S. epidermidis*, *Candida spp.*; c) infecciones exógenas: *Salmonella spp.*, *P. cepacea*, *A. Baumannii*⁶.

La probabilidad de desarrollar sepsis grave o shock séptico, no depende del patógeno en concreto, sino de la respuesta del organismo.

Fisiopatología de la sepsis

El mecanismo de la respuesta inflamatoria y procoagulante es bastante conocido. Diferentes factores desencadenan la activación de proteínas de fase aguda (proteína C reactiva), la liberación de citocinas (TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-8), y la activación de sistemas plasmáticos de coagulación, fibrinolisis y complemento (C5a)^{2,7}. El exceso de activación proinflamatoria produce elevadas concentraciones de citoquinas circulantes que atraerán y

estimularán células fagocíticas, así como la adhesión endotelial. Los neutrófilos y macrófagos liberan enzimas intragranulares responsables del daño tisular⁸. Contribuye al exceso de activación de la coagulación, un proceso de regulación negativa y el deterioro de las vías de actuación de proteínas anticoagulantes como la antitrombina y la proteína C que tienen efecto sobre la generación de trombina³. También se halla descrito el síndrome de respuesta antiinflamatoria compensatoria, que de forma contradictoria, contribuye a la morbi-mortalidad del proceso séptico⁹. Toda esta cascada acaba provocando el síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO), que se caracteriza por una lesión endotelial y fallo multiorgánico^{2,7,9,10}.

Tratamiento de la sepsis

Antimicrobianos

Hasta el momento, el tratamiento de la sepsis ha sido principalmente sintomático y según las necesidades del paciente en cada momento. Ante la sospecha de infección se inicia un tratamiento empírico con antimicrobianos. Se deberá tener en cuenta el posible origen de la infección (lugar de adquisición y tipo de infección), la concentración que puede alcanzar el antibiótico en ese foco, que este sea activo frente los microorganismos más frecuentemente aislados en la UCI, y el estado inmunitario del paciente^{5,6,11}. Generalmente se utilizan combinaciones de antibióticos: vancomicina para tratar infecciones por estafilococos, enterococos y estreptococos en asociación con aztreonam o un antibiótico aminoglicósido para gramnegativos intestinales; si se intuye el origen intestinal de la sepsis se añadirá clindamicina, cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona, cefotaxima), piperazilina-tazobactam o metronidazol. Otra opción ante la sospecha de sepsis de origen intestinal es la terapia única con imipenem⁵. Si se sospecha de *Pseudomonas spp.* se puede utilizar ceftazidima, quinolonas, piperacilina-tazobactam o *carbapenems*¹¹. En el caso de enterococo resistente a vancomicina se debe usar linezolid o quinupristina/dalfopristina. En muchos casos se dispone de más de un antimicrobiano adecuado, y la elección de uno u otro depende en última instancia de la experiencia del servicio en cada hospital y del perfil de resistencias presentes en cada momento.

Con el resultado de los cultivos microbiológicos, el uso de antibióticos es más específico y dirigido. Aunque no es infrecuente que el cuadro de sepsis no mejore, ya sea por reinfecciones del paciente o tratamientos inadecuados, y sea conveniente ampliar el espectro a cubrir con antifúngicos (fluconazol, anfotericina B, caspofungina, voriconazol), antivíricos (aciclovir, ganciclovir, foscarnet) y/o tuberculostáticos (rifampicina, isoniazida, etambutol, pirazinamida).

Control de la volemia y oxigenación sanguínea

El control de las alteraciones hemodinámicas (hipovolemia e hipotensión), es uno de los principales objetivos. En el shock se presenta una disminución de la volemia por diferentes causas: a) edemas por aumento de la permeabilidad capilar; b) la presencia del tercer espacio por el secuestro de líquido en las zonas inflamadas; c) lesiones y aumento de volumen intracelular; d) vasodilatación y disminución de la volemia efectiva. Esta situación obliga al uso de expansores plasmáticos (soluciones coloidales o cristaloides), de fármacos vasoactivos e inotrópicos (dopamina, noradrenalina, dobutamina) y de concentrados de hemafís, si además el hematocrito presenta valores inferiores a la normalidad².

La necesidad de ventilación mecánica combinando presión y composición de oxígeno del aire del respirador para mantener correctas saturaciones de oxígeno, es también habitualmente necesario en pacientes sépticos.

Últimas estrategias terapéuticas

Recientemente, y teniendo en cuenta el componente inflamatorio y procoagulante de la sepsis, se ha ensayado una serie de moléculas, la mayoría sin demasiado éxito: TFPI (inhibidor de la vía del factor tisular) y AT-III (antitrombina III); INF- γ o G-CSF (factor de crecimiento hematopoyético) para estimular el sistema inmune; neutralizadores o inhibidores de la endotoxina de microorganismos gramnegativos, como el E5 o el HA-1A, anticuerpos contra el lipopolisacárido; inhibidores o receptores solubles del TNF- α ; antagonistas del receptor de la IL-1; antagonistas o inhibidores de PAF, PGE1, radicales libres de oxígeno (N-acetilcisteína o selenio), óxido nítrico, fosfodiesterasa o C1 esterasa^{4,7,9}. Últimamente se han utilizado también pequeñas dosis de corticosteroides, como la fludrocortisona o la hidrocortisona, que sí han supuesto mejoras en la supervivencia de los pacientes.

Una tentativa de tratamiento exitosa para los pacientes con sepsis es la drotrecogina alfa (activada), una forma recombinante de la proteína C endógena humana activada del plasma. La medición de los niveles en sangre de proteína C endógena, demuestra que esta sufre una disminución en la mayoría de pacientes con sepsis, independientemente de la etiología de la infección^{2,4,10}. Esto podría indicar la importancia de esta proteína anticoagulante en el desenlace de la sepsis y las ventajas de su administración exógena³.

Es importante destacar que anteriormente a la comercialización de drotrecogina alfa (activada) ya se había utilizado, para el tratamiento de la sepsis grave, proteína C de forma exógena a partir de preparados de plasma fresco congelado y de concentrados del complejo de protombina que presentan limitaciones de uso por las propias características de los preparados¹².

DROTRECUGINA ALFA (ACTIVADA)

En agosto de 2002 se autorizó en España la comercialización de drotrecogina alfa (rh-APC)¹³, una forma recombinante de proteína C humana activada del plasma, con la única indicación de: tratamiento en pacientes adultos con sepsis grave (sepsis asociada a disfunción orgánica aguda como resultado de una inflamación generalizada y una respuesta procoagulante a la infección) con elevado riesgo de muerte^{10,13}. Drotrecogina alfa, comercializada como Xigris® (Eli Lilly, Indianápolis, EE.UU.), obtuvo previamente su aprobación por la *Food and Drug Administration* (FDA) en noviembre de 2001 con la misma indicación¹⁴.

Encontramos en el mercado otra forma de proteína C humana que es la proteína C concentrada comercializada como Ceprotin® (Baxter) diferenciándose de rh-APC, en que es una forma todavía inactiva que precisa ser activada en el organismo para ser funcional, entre cuyas indicaciones aprobadas no se encuentra el tratamiento de la sepsis grave.

Mecanismo de acción

La rh-APC es un enzima que posee actividad antitrombótica y profibrinolítica además de actividad antiinflamatoria, procesos que se encuentran desregulados en el paciente séptico^{10,13}.

La proteína C endógena humana es una serinproteasa vitamina-K-dependiente que se encuentra en el plasma en forma de zimógeno (precursor inactivo) a una concentración aproximada de 4 $\mu\text{g/mL}$. Su unión al complejo trombina-trombomodulina la convierte en proteína C activa que es muy lábil y se metaboliza en el plasma. Estudios recientes han demostrado que el efecto de rh-APC podría ser potenciado a través de la unión a un receptor celular endotelial (EPCR), que actuaría como co-receptor para su unión al receptor de proteasa activada-1 (PAR-1)⁷. La drotrecogina alfa (activada) solamente difiere de la proteína C (activada) endógena del plasma, en algunos oligosacáridos específicos de la porción carbohidratada de la molécula, proporcionándole una mayor resistencia a las serinproteasas inhibitoras plasmáticas lo que supone una mejora del tiempo de vida media de la proteína C (activa) endógena¹⁵.

El mecanismo de acción de la drotrecogina alfa (activada) es como el de la proteína C (activa) endógena humana, sin embargo no necesita ser activada en el organismo (a diferencia del concentrado de proteína C conjugada), ya que en su proceso de síntesis y producción es expuesta a trombina (el mismo enzima que activa la proteína C endógena de manera fisiológica), siendo de esta manera activada. El hecho de estar ya activada supone una ventaja añadida sobre la proteína C endógena, ya que en los pacientes con sepsis grave encontramos disfunción endotelial (con lo que la expresión del EPCR se ve alterada) y regulación negativa de la trombomodulina⁸. Recien-

tes estudios *in vitro* describen como endotoxinas y citoquinas pro-inflamatorias (TNF- α y IL-1), provocan una regulación negativa de la transcripción de genes que codifican trombosmodulina y EPCR^{16,17}.

El mecanismo de acción exacto de rh-APC no es del todo conocido. Se cree que posee: a) propiedades anticoagulantes por inhibición de los factores Va y VIIIa de la coagulación, ya que al unirse al cofactor (proteína S) adquiere propiedades proteolíticas¹⁶; b) propiedades antiinflamatorias directas por disminución de la producción de citoquinas pro-inflamatorias como TNF- α , IL-1 e IL-6, inhibiendo los procesos mediados por la trombina y bloqueando la adhesión de los leucocitos a las selectinas; y c) propiedades profibrinolíticas por disminución de la producción de trombina, inhibición de la liberación de PAI-1 (inhibidor directo de la vía del activador del plasminógeno) e inhibición de la activación del factor de activación tisular (TAFI)^{8,10,13,14}.

Estudios recientes han descubierto que drotrecogina alfa (activada) podría actuar, potencialmente, como una sustancia antiapoptótica en pacientes sépticos, ya que modula algunos genes de la vía de la apoptosis endotelial inhibiendo la inducción apoptótica^{13,18}.

Ensayos pre-clínicos

Varios ensayos pre-clínicos han demostrado la actividad y seguridad de proteína C (activada) (Tabla I).

Taylor y cols. demostraron en mandriles en los que reprodujeron un estado de shock séptico mediante infusión de determinadas concentraciones de una cepa de *E. coli*, que al administrarles una perfusión de drotrecogina alfa (activada) se observaban efectos anticoagulantes y una disminución de las coagulopatías, hepatotoxicidad y efectos letales por *E. coli*¹⁹.

Murakami y cols. vieron, en ratas, que la proteína C activada disminuía el daño vascular pulmonar inducido por endotoxinas a través de su capacidad de inhibir la acumulación de leucocitos y la producción de TNF- α , independientemente de su actividad anticoagulante²⁰.

Del mismo modo, Hirose y cols. observaron en un modelo inducido de daño de médula ósea en ratas, una reducción de la isquemia por inhibición de la activación de neutrófilos²¹.

Los efectos de la proteína C activada en un modelo de ratones con shock isquémico fueron estudiados por Shibata y cols. Los datos de dicho estudio mostraron una importante actividad antiinflamatoria, antitrombótica y neuroprotectora dosis dependiente²².

Efecto en los marcadores de la sepsis

Proteína C (activada)

Varias publicaciones constatan el hecho de que los pacientes sépticos presentan niveles de proteína C activada endógena disminuidos^{16,17,23}. En el ensayo Prowess (*Recombinant Human Activated Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis*), estudio multicéntrico de fase III, aleatorizado, a doble ciego y controlado, se vio que el 87,6% de los pacientes con sepsis grave, presentaban niveles de proteína C activada inferiores a 81%⁸.

Dímero D

Asimismo, en la sepsis o shock séptico encontramos valores plasmáticos de dímero D aumentados (valores normales 0-0,39 mg/mL), que nos revelan la existencia de procesos de coagulación y activación fibrinolítica³. Una reducción de estos nos indica una disminución de los efectos pro-coagulantes debidos al cuadro clínico de la sepsis.

Los resultados del estudio multicéntrico de fase II, a doble ciego, controlado con placebo de búsqueda de dosis y evaluación de la seguridad, mostraron una reducción de los niveles de dímero D estadísticamente significativa ($p < 0,001$) en los pacientes tratados con rh-APC respecto al grupo placebo. El porcentaje de cambios de la media de los niveles basales de dímero D tras la administración de drotrecogina alfa activada a dosis de 12 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ ($n = 21$), 18 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ ($n = 21$), 24 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ ($n = 22$), 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ ($n = 12$) y placebo ($n = 35$) fueron: -8,9; 4,4; -27,6; -45,9 y 0,4, respectivamente²⁴.

En el ensayo Prowess, también se observaron niveles de dímero D significativamente inferiores al final del tratamiento, en pacientes tratados con drotrecogina alfa activada respecto al grupo placebo: 4,15 vs 4,22 respectivamente¹⁰. Sin embargo, el aumento de los niveles de dímero D en el

Tabla I. Ensayos pre-clínicos con drotrecogina alfa (activada)

Autores	Población de estudio	Tratamiento	Resultados	Bibliografía
Taylor et al.	Mandriles con shock séptico (infusión <i>E. coli</i>)	Perfusión rh-APC	Disminución coagulopatía, hepatotoxicidad y efectos <i>E. coli</i>	J Clin Invest 1987; 79: 918-25
Murakami et al	Ratas con daño vascular pulmonar por endotoxinas	Perfusión rh-APC	Disminución daño vascular pulmonar	Blood 1996; 87 (2): 642-47
Hirose et al	Ratas con alteración de la médula ósea	Perfusión rh-APC	Reducción isquemia por inhibición de neutrófilos	Ann Surg 2000; 232 (2): 272-80
Shibata et al	Ratones con shock isquémico	Perfusión rh-APC	Neuroprotección, antiinflamación y antitrombosis	Circulation 2001; 103: 1799-805

periodo pos-infusional también es un factor conocido, lo que hace necesarios más estudios para utilizarlo como valor para la monitorización de rh-APC²⁵.

Marcadores de la producción de trombina

Según el ensayo Prowess, en la cuantificación de los niveles de F_{1,2} (resto peptídico resultado del paso de protombina a trombina) y del complejo trombina-antitrombina (AT), marcadores de la producción de trombina, se detectaron valores estadísticamente inferiores en el grupo tratado con drotrecogina alfa activada respecto al grupo placebo^{10,25}.

Tiempo de protrombina y tiempo de tromboplastina parcial activada

El tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA), de forma más importante, y el tiempo de protombina (TP), también se ven modificados con la perfusión de drotrecogina alfa (activada) según los datos aportados por el estudio Prowess. A pesar de estos cambios, ninguno de los dos valores debería monitorizarse como seguimiento de la evolución del paciente séptico, ya que también pueden ser alterados por múltiples factores. Por otra parte, las variaciones del valor de TTPA no sólo dependen de los niveles de drotrecogina alfa (activada), ya que están muy influenciadas por el error del método analítico empleado para su determinación^{8,10,25}.

Marcadores de la inflamación

La rh-APC no ejerce efectos únicamente en los marcadores de coagulación sino también en los marcadores de la inflamación. Los valores plasmáticos de IL-6 en pacientes sépticos están aumentados hasta cifras de 497 ng/L en el estudio Prowess (valores normales: 0,38-10 ng/L)⁸. Tras la administración de drotrecogina alfa (activada), la disminución de los valores plasmáticos de IL-6 el día 1 postratamiento, fue significativamente mayor que en el grupo placebo ($p = 0,009$)¹⁰.

En el ensayo de fase II, al finalizar la perfusión de drotrecogina alfa (activada), se observó una reducción de los niveles de IL-6 en -42,5; -57,4; -68,8; -86,4 y -45,9% respecto a sus valores basales para las dosis de 12, 18, 24 y 30 µg/kg/h, respectivamente²⁴.

Perfil farmacocinético

Macías y cols. observaron que drotrecogina alfa (activada) presenta una cinética lineal tras su estudio en pacientes con sepsis²⁶.

La concentración de fármaco que se alcanza en el estado de equilibrio estacionario (C^{ss}) difiere entre voluntarios sanos y pacientes. A la misma velocidad de infusión (24 µg/kg/h), se han observado valores medios de C^{ss} mayores en el primer grupo (72,4 µg/L vs 44,9 µg/L)^{8,14,27}.

En un estudio en voluntarios sanos, se observó que las concentraciones plasmáticas disminuían de forma bifásica y rápida con una fase de disposición rápida ($t_{1/2\alpha}$) de 13 minutos y una segunda fase de disposición más lenta ($t_{1/2\beta}$) de 1,6 horas. Dos horas tras la finalización de la perfusión de drotrecogina alfa (activada), sus concentraciones plasmáticas son inferiores a 10 ng/mL en la mayoría de pacientes^{8,26}.

Su eliminación es consecuencia de la degradación por serinoproteasas plasmáticas (proteína C inhibidora, α_1 -antitripsina, α_2 -antiplasmina, PAI-1). El valor medio de aclaramiento plasmático (CL) en voluntarios sanos es de 26 L/h, menor que el observado en pacientes sépticos: 40,1 L/h, motivo que justifica la diferencia de C^{ss} alcanzadas.

El volumen aparente de distribución en el estado estacionario es aproximadamente de 17,6 L. Sus características moleculares hacen que penetre escasamente en las membranas celulares^{8,14,27,28}.

Terapéutica

Dosificación

En un ensayo clínico multicéntrico de fase II, a doble ciego, controlado con placebo, se estudiaron diferentes dosis de drotrecogina alfa activada: 12, 18, 24 ó 30 µg/kg/h con una duración de 48 ó 96 horas. Los resultados de la disminución de valores de dímero D e IL-6 y la ausencia de diferencias significativas respecto a los efectos adversos aparecidos, indicaron como óptima la perfusión de 24 µg/kg/h durante una perfusión de 96 horas en adultos con sepsis grave²⁴. Si la perfusión se interrumpe por alguna causa, debe reiniciarse hasta completar totalmente el periodo de 96 horas.

La dosificación se realizó en función del peso real. En los criterios de exclusión de los principales ensayos clínicos está presente el sobrepeso (> 135 kg). Un caso referido en la literatura contempla la administración de drotrecogina alfa (activada) a un paciente con 322 kg (IMC de 80 kg/m²), el cual recibió una perfusión ajustada a un peso ideal de 150 kg por consenso de los clínicos, de 3,6 mg/h (24 µg/kg/h), basándose en la seguridad y el coste económico²⁸. Sería de utilidad la realización de más estudios a este nivel, ya que se ha descrito un CL plasmático aumentado en los pacientes obesos^{26,29}.

No parece necesario un ajuste de dosis por alteraciones renales o hepáticas, técnicas de hemodiálisis o hemofiltración, ni por características demográficas como sexo o edad^{11,26}.

Eficacia

Su efectividad se comprobó en el ensayo clínico Prowess, principal estudio realizado hasta el momento con drotrecogina alfa (activada)¹⁰. Se trata de un estudio multicéntrico, de fase III, aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo. Es importante remarcar que dicho estudio no finalizó el reclutamiento de individuos debido a una recomendación externa del Comité de Monitorización de la Seguridad y los Datos, al evidenciarse una reducción estadísticamente significativa de la mortalidad del grupo tratado respecto al grupo placebo.

Se incluyeron 1.690 pacientes con sepsis grave con una puntuación APACHE II (*Acute Physiology Chronic Health Evaluation*) basal superior a 25, o con un mínimo de dos disfunciones orgánicas agudas. A un grupo de 850 se les administró drotrecogina alfa (activada) a 24 µg/kg/hora en perfusión intravenosa continua durante 96 horas y al resto de los sujetos placebo. Ambos grupos recibieron los cuidados estándar con antibióticos adecuados, control del foco de infección y tratamiento de apoyo. Los criterios de inclusión en el estudio fueron: infección presente o sospechada; presencia de al menos 3 de los criterios de SIRS; y disfunción de menos de 24 horas de evolución de uno o más órganos o sistemas. Fueron excluidos del estudio los pacientes con elevado riesgo de sangrado, ya fuera por tratamientos o intervenciones previas o por alteraciones fisiopatológicas; pacientes con predisposición a situaciones de hipercoagulación; y poblaciones no adecuadas para el estudio como niños y embarazadas^{10,30,31}.

Ambos grupos, placebo y tratamiento con drotrecogina alfa (activada), presentaban características similares respecto al lugar de infección y tipo de microorganismo, edad, gravedad (puntuación APACHE) y niveles basales de proteína C^s. El resultado fue un modesto, pero estadísticamente significativo, aumento de la supervivencia a los veintiocho días en los pacientes tratados con drotrecogina alfa respecto al grupo placebo: tasa de mortalidad del 24,7 y del 30,8% ($p = 0,005$), respectivamente. Se calculó una reducción del 19,4% en el riesgo relativo de muerte y un 6,1% en el riesgo absoluto de muerte; así como una moderada mejora de la disfunción orgánica¹⁰. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en función de la edad, del sexo o de la raza. Pacientes con puntuaciones APACHE superiores (a partir del segundo cuartil) experimentaban disminuciones de la tasa de mortalidad mayores que pacientes con puntuaciones APACHE dentro del primer cuartil^{32,33}. Se puede concluir que a un mayor riesgo de muerte inicial, mejor relación beneficio-riesgo, siempre teniendo en cuenta que pacientes muy graves fueron excluidos del estudio. En el resultado del ensayo tampoco influyó el tipo de órgano dañado, pero sí se observó una correlación positiva con el número de sistemas afectados³². Sin embargo, hay que tener presente que este hecho disminuye la potencia estadística en el análisis de los diferentes subgrupos al disminuir el número de sujetos³³.

También se apreció una disminución de los días con terapia vasopresora y de ventilación mecánica en los pacientes tratados¹⁴.

Efectos adversos

Hemorragias

El principal efecto adverso del tratamiento con drotrecogina alfa (activada) es el sangrado, explicable por su actividad anticoagulante intrínseca.

En el ensayo Prowess se observó una mayor incidencia de hemorragias graves en los pacientes tratados con drotrecogina alfa (activada), respecto al grupo placebo (3,5 vs 2,0%, $p = 0,06$) durante el tiempo que duró la infusión. La complicación más frecuente (1,1%) en ambos grupos fue hemorragia del tracto gastrointestinal. Los efectos adversos graves de hemorragias se observaron en pacientes con predisposición a sangrar: úlcera gastrointestinal, TTPA > 120 segundos, TP con INR > 3, recuento de plaquetas < 30.000 mm³ o que presentaban algún vaso sanguíneo principal dañado de forma importante^{10,25,32}. A pesar de la predisposición a hemorragias en los pacientes ancianos, no se observó un aumento del riesgo de sangrado en el grupo de pacientes mayores de 75 años³⁴. La revisión de diversos protocolos con drotrecogina alfa (activada), objetivó que la meningitis y la trombocitopenia grave, podían ser factores de riesgo que aumentarían la incidencia de sangrado³⁵.

Reinfecciones

La incidencia de reinfecciones fue similar en ambos grupos con un 25,5 y 25,1% ($p = 0,85$) en los pacientes tratados con la perfusión de drotrecogina alfa (activada) y placebo, respectivamente.

Alteraciones cutáneas

En el ensayo de fase II, las erupciones cutáneas fueron más comunes en el grupo tratado con drotrecogina alfa (activada) (10%) que con placebo, grupo en el que no se presentó ningún caso^{14,24}.

Interacciones farmacológicas

Dado su reciente aparición, no se dispone de suficiente experiencia de uso hasta el momento. Sin embargo, parece evidente que por su actividad intrínseca, no debería administrarse conjuntamente drotrecogina alfa (activada) con anticoagulantes, trombolíticos y antiagregantes plaquetarios^{14,36}.

En el ensayo Prowess, es de destacar que el uso de heparina no fraccionada a dosis de hasta 15.000 U/día o

heparinas de bajo peso molecular a dosis de tromboprolifaxis, no se asoció con una mayor tendencia al sangrado. El porcentaje de pacientes con eventos graves de sangrado en tratamiento con heparina fue del 2,37% y sin tratamiento con heparina del 2,31%. La administración de heparina no fraccionada a dosis de 15.000 U/día en pacientes que necesitaron técnicas de hemodiafiltración o diálisis, después de haberse iniciado el ensayo, no supuso un aumento de incidencia de sangrado^{10,25}.

Sin embargo, dadas las propiedades anticoagulantes de rh-APC, no se debe descartar el aumento potencial del riesgo de hemorragias en su administración conjunta con heparina. Por otro lado, estudios *in vitro* han evidenciado una disminución de la eficacia de la rh-APC en presencia de heparina³⁷.

Perfil farmacoeconómico

Desde el punto de vista económico, el tratamiento con drotrecogina alfa (activada) que se trata de una molécula producida por ingeniería genética, supone un elevado coste: para un paciente de un peso medio de 65 kg, el coste del tratamiento completo alcanza cifras de 7.400 €, aproximadamente.

Drotrecogina alfa (activada) presenta un perfil de coste-eficacia que si se compara con otros tratamientos aprobados, es favorable³⁸: el número de pacientes que es necesario tratar para salvar una vida (NNT) es de 16,36 y si presentan dos o más fallos orgánicos es de 14. Estudios farmacoeconómicos, demuestran que, a excepción del precio del fármaco, los costes indirectos que supone un paciente tratado con o sin drotrecogina alfa activada a un hospital, no presentan diferencias estadísticamente significativas y sin embargo, según los resultados presentados en sus ensayos clínicos, se pueden obtener beneficios en los pacientes tratados^{14,38}.

CONCLUSIONES

La utilización de esta nueva especialidad farmacéutica puede suponer un avance terapéutico importante en el tratamiento de la sepsis grave. Dada su elevada prevalencia (9-25% en Europa) en las unidades de cuidados intensivos²⁵ y la falta de tratamientos específicos hasta el momento, nos puede llevar a pensar que con la aparición de drotrecogina alfa (activada), hemos dado con la panacea, pero los datos de que disponemos hasta el momento son pocos y por lo tanto deben evaluarse con cuidado.

A pesar de la importancia y significación del estudio Prowess, no podemos extrapolar sus alentadores resultados al 100% de los casos de sepsis graves que se dan en las UCI. Los ensayos clínicos, en general, poseen un marco de actuación estrictamente controlado y la efectividad en condiciones reales puede que varíe. Asimismo, se tienen pocos conocimientos del empleo de drotrecogina alfa

(activada) sobre los grupos de población excluidos del ensayo. A pesar de ello, se encuentra ya en la literatura una nota clínica favorable sobre su administración en neonatos⁴¹, así como datos sobre farmacocinética, farmacodinamia y perfil de seguridad en pediatría, confirmando que su comportamiento en esta población es similar a los adultos³⁹. Sin embargo, en ocasiones, se ha utilizado como uso compasivo el concentrado de proteína C conjugada (Ceprotin®) en el campo de la pediatría con resultados positivos, aunque con un coste económico superior al tratamiento con drotrecogina alfa (activada)^{12,40}. Esta situación, pone de manifiesto la necesidad de seguir investigando en este campo.

De forma general, es poca la experiencia práctica que se tiene hasta el momento⁴². Se requieren estudios de farmacovigilancia y ensayos clínicos de fase IV para ver realmente el efecto de la drotrecogina alfa (activada) en las condiciones clínicas habituales. Actualmente se están realizando tres estudios: a) en una subpoblación adulta con bajo riesgo de muerte (estudio en fase IV); b) en población pediátrica (estudio Resolve, en fase III); y c) en pacientes que reciben heparina de manera profiláctica (estudio en fase IV)⁴³.

A pesar de que el objetivo principal del ensayo Prowess era determinar el ratio de mortalidad a los 28 días, se presentaron datos de supervivencia hasta los 90 días. Disponer de más datos de supervivencia más allá de 28 días de los pacientes tratados con drotrecogina alfa (activada), es un objetivo importante para futuros estudios de coste-eficacia⁴⁴.

A la escasez de resultados disponibles hasta la fecha, hay que añadir ciertas limitaciones del ensayo Prowess hechas públicas por la FDA. Se cambiaron los criterios de inclusión a mitad del estudio y se produjo una modificación de la producción por parte del laboratorio fabricante de rh-APC que pudo contribuir a variar la sensibilidad de los resultados^{37,45}.

Teniendo en cuenta lo anterior y que los recursos sanitarios son limitados, es una tarea difícil para las comisiones de farmacia y terapéutica de los hospitales decidir la inclusión de la rh-APC en las guías farmacoterapéuticas. Será necesario considerar de manera individual en cada paciente su beneficio-riesgo para seleccionar adecuadamente a los candidatos al tratamiento^{32,46,47}. La creación de un protocolo o guía de utilización consensuadas entre el equipo médico-farmacéutico, sería lo más acertado, especificando claramente su uso, las características de los pacientes que podrían beneficiarse de su administración, los pacientes en que está contraindicado y la monitorización de sus efectos adversos mediante definición de una serie de parámetros ya sea clínicos (como la puntuación APACHE II, PVC, ratio PaO₂/FiO₂, etc.) y/o de laboratorio (TPPA, TP, dímero D, plaquetas, etc.)^{25,46,48}. Una base inicial para definir esta selección podrían ser los criterios de inclusión del estudio Prowess: presencia o sospecha de infección; presencia de un mínimo de tres criterios de SRIS y disfunción de uno o más órganos o sistemas. Los

criterios de exclusión del mismo ensayo clínico pueden ser también una referencia de pacientes que ya de entrada no deberían ser tratados con rh-APC.

Encontramos, ya publicados, estudios como el PCA-Estudio Español de *Benchmarking*, que quieren ser una ayuda para seleccionar correctamente los enfermos candidatos a tratamiento con drotrecogina alfa (activada) teniendo en cuenta el elevado coste de esta especialidad farmacéutica y de oportunidad de tratamiento para los enfermos⁴⁹.

Wong-Beringer y cols. realizaron un estudio en el *Huntington Memorial Hospital* (Los Ángeles), con el que pretendían evaluar la aplicación de criterios de selección de pacientes para el tratamiento con drotrecogina alfa (activada) en dicho hospital, así como determinar el

número de posibles candidatos y la idoneidad de las variables y criterios elegidos en base a los resultados obtenidos. Ningún paciente de los seleccionados como posibles candidatos llegó a recibir el tratamiento por diferentes motivos, y por otro lado el grupo de los pacientes que parecían no ser candidatos a la terapia con drotrecogina alfa (activada) la mortalidad fue alta⁵⁰. Estos resultados vuelven a reforzar la idea de que todavía es pronto para sacar conclusiones y que más estudios sobre el tema ayudarán en futuras decisiones.

Sin embargo, es el médico responsable del paciente quien en último término deberá decidir si el paciente puede beneficiarse del tratamiento o no con todo lo que ello conlleva, así como combinarlo con todos los avances en técnicas de soporte de que se disponen hasta el momento⁵¹.

Bibliografía

1. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidincker J, Clemont G, Carcillo J, Pinsky MR, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29: 1303-10.
2. Torradabella de Reynoso P, Giménez Pérez M. Diagnóstico y tratamiento de los grandes síndromes en patología infecciosa. En: Farreras P, Rozman C, eds. *Medicina interna*. 14ª ed. Madrid: Ediciones Harcourt SA, 2000. p. 2885-92.
3. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature* 2002; 420 16/26: 885-91.
4. Martínez Martínez JA. Sepsis y bacteriemia. En: Rodés J, Carné X, Trilla A, eds. *Manual de terapéutica médica*. Barcelona: Masson, 2002. p. 435-8.
5. Marino P. Libro de la UCI. 2ª ed. Barcelona: Masson, 2002. p. 541-55.
6. Álvarez Lerma F. Utilización de antibióticos en los Servicios de Medicina Intensiva. En: Drobnic L, ed. *Tratamiento antimicrobiano*. 3ª ed. Madrid: Ergón, 2002. p. 477-95.
7. Riedemann NC, Guo R, Ward PA. Novel strategies for the treatment of sepsis. *Nat Med* 2003; 9: 517-24.
8. Lyseng-Williamson KA, Perry CM. Drotrecogin alfa (Activated). *Drugs* 2002; 62: 617-30.
9. Dellinger RP. Inflammation and coagulation: implications for the septic patient. *Clinical Infect Dis* 2003; 37: 1259-65.
10. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, López-Rodríguez A, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344: 699-709.
11. Wade P. Prevention and treatment of infection. En: Elliott R, ed. *Critical Care Therapeutics*. School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, University of Manchester. UK: Pharmaceutical Press, 1999. p. 139-52.
12. Santos B, Ramos R, Bautista J. Arañar mortalidad en sepsis grave. *Noticias Farmacoterapéuticas* 2003; 37: 12-6.
13. Ficha técnica y monografía clínica de Xigris®. Eli Lilly.
14. McCoy C, Matthews SJ. Drotrecogin alfa (recombinant human activated protein C) for the treatment of severe sepsis. *Clin Ther* 2003; 25: 396-421.
15. Berg D, Gerlitz B, Shang J, Smith T, Santa P, Richardson MA, et al. Engineering the proteolytic specificity of activated protein C improves its pharmacological properties. *PNAS* 2003; 100: 4423-8.
16. Mesters RM, Helterbrand J, Utterback BG, Yan B, Chao YB, Fernández JA, et al. Prognostic value of protein C concentrations in neutropenic patients at high risk of severe septic complications. *Crit Care Med* 2000; 28: 2209-16.
17. Faust SN, Levin M, Harrison OB, Goldin RD, Path FRC, Lockhart MS, et al. Dysfunction of endothelial protein C activation in severe meningococcal sepsis. *N Engl J Med* 2001; 345: 408-16.
18. Derhaschnig U, Reiter R, Köbl P, Baumgartner M, Keem P, Jilma B. Recombinant human activated protein C (rh-APC, drotrecogin alfa activated) has minimal effect on markers of coagulation, fibrinolysis and inflammation in acute human endotoxemia. *Blood* first edition paper 2003; DOI 10.1182/blood-2003-02-0416.
19. Taylor FB, Chang A, Esmon CT, D'Angelo A, Viganò-D'Angelo S, Blick KE. Protein C prevents the coagulopathic and lethal effects of *Escherichia coli* infusion in the baboon. *J Clin Invest* 1987; 79: 918-25.
20. Murakami K, Okajima K, Uchiba M, Johno M, Nakagaki T, Okabe H, et al. Activated protein C attenuates endotoxin-induced pulmonary vascular injury by inhibiting activated leukocytes in rats. *Blood* 1996; 87: 642-47.
21. Hirose K, Okajima K, Taoka Y, Uchiba M, Tagami H, Nakano K, et al. Activated protein C reduces the ischemia/reperfusion-induced spinal cord injury in rats by inhibiting neutrophil activation. *Ann Surg* 2000; 232: 272-80.
22. Shibata M, Kumar SR, Amara A, Fernández JA, Hofman F, Griffin JH, et al. Anti-inflammatory, antithrombotic, and neuroprotective effects of activated protein C in murine model of focal ischemic stroke. *Circulation* 2001; 103: 1799-805.
23. Yan B, Hetlerbrand JD, Hartman DL, Wright TJ, Bernard GR. Low levels of protein C are associated with poor outcome in severe sepsis. *Chest* 2001; 120: 915-22.
24. Bernard GR, Ely EW, Wrigth TJ, Fraiz J, Stasek J, 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.
25. Laterre P, Heiselman D. Management of patients with severe sepsis, treated by drotrecogin alfa (activated). *Am J Surg* 2002; 184 (Supl.): 39S-46S.
26. Macias WL, Dhainaut J, Yan B, Hetlerbrand JD, Seger M, Johnson G, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of drotrecogin alfa (activated) in patients with severe sepsis. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72: 391-402.
27. Bearden DT, Garvin CG. Recombinant human activated for use in severe sepsis. *Ann Pharmacother* 2002; 37: 1424-9.
28. Loveland SM, Lewin JJ, Amabile CM, Strange C, Mazur JE. Obese man treated with drotrecogin alfa (activated). *Ann Pharmacother* 2003; 37: 918-9.
29. Olsen KM, Martin SJ. Pharmacokinetics and clinical use of drotrecogin alfa (activated) in patients with severe sepsis. (abstract). *Pharmacotherapy* 2002; 22 (12 Pt 2): 196S-205S.
30. Sollet JP, Garber GE. Selecting patients with severe sepsis for drotrecogin alfa (activated) therapy. *Am J Surg* 2002 (Supl.) 184: 11S-18S.

31. Morris PE, Light RB, Garber GE. Identifying patients with severe sepsis who should not be treated with drotrecogin alfa (activated). *Am J Surg* 2002; (Supl.) 184: 19S-24S.
32. Schein R, Kinasewitz G. Risk-benefit analysis for drotrecogin alfa (activated). *Am J Surg* 2002; (Supl.) 184: 25S-38S.
33. Ely EW, Laterre P, Angus DC, Helterbrand J, Levy H, Dhainaut JF, et al. Drotrecogin alfa (activated) administration across clinically important subgroups of patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31: 12-9.
34. Ely EW, Angus DC, Williams MD, Bates B, Qualy R, Bernard GR. Drotrecogin alfa (activated) treatment of older patients with severe sepsis. *CID* 2003; 37: 187-95.
35. Bernard GR, Macias W, 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.
36. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. 2003.
37. Bernard GR, Artigas A, Bakker J, Riess H, Basson BR, Vincent JL. Drotrecogin alfa (activated) in the treatment of severe sepsis patients with multiple-organ dysfunction: data from PROWESS trial. *Intens Care Med* 2003; 29: 894-903.
38. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Clermont G. Cost-effectiveness of drotrecogin alfa (activated) in the treatment of severe sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31: 1-11.
39. Barton P, Kalil AC, Nadel S, Goldstein B, Okhuysen-Cawley R, Brillli RJ, et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis. *Pediatrics* 2004; 113 (1 Pt 1): 7-17.
40. Ramos R, López JD, Atienza M, Bautista P, Ramos A, Muñoz M, et al. Concentrado de proteína C en el tratamiento de la sepsis grave en pediatría. *Farm Hosp* 2003; 27: 391-5.
41. Rawicz M, Sitkowska B, Rudzinska I, Kornacka MK, Bochenski P. Recombinant human activated protein C for severe sepsis en neonate. (Abstract) *Med Sci Monit* 2002; 8: CS90-4.
42. Milkaszewska-Solkolewicz M, Nierebinska M, Mayzner-Zawadska E. Use of drotrecogin alfa (activated) in two patients with severe sepsis. *Med Sci Monit* 2003; 9: CS80-87.
43. Anónimo. The study of drotrecogin alfa (activated) in a subpopulation of adult patients with severe sepsis; prophylactic heparin during xigris [(drotrecogin alfa (activated))] treatment of high risk severe sepsis; investigation of the efficacy and safety of drotrecogin alfa (activated) in pediatric severe sepsis. (Consultada el 15 de enero de 2005: www.clinicaltrials.gov).
44. Banks SM, Gerstenberger E, Eichacker PQ, Natanson C. Long-term cost effectiveness of drotrecogin alfa (activated): an unanswered question. *Crit Care Med* 2003; 31: 308-9.
45. Eichacker PQ, Natanson C. Recombinant human activated protein C in sepsis: inconsistent trial results, an unclear mechanism of action, and safety concerns resulted in labeling restrictions and the need for phase IV trials. *Crit Care Med* 2003; 31 (Supl. 1): S94-6.
46. Cohen H, Welage LS. Strategies to optimize drotrecogin alfa (activated) use: guidelines and therapeutic controversies. (Abstract) *Pharmacotherapy* 2002; 22 (12 Pt 2): 223S-35S.
47. Hassan E, Mann HJ. Current issues regarding the use of drotrecogin alfa (activated). *Pharmacotherapy* 2002; 22 (12 Pt 2): 206S-15S.
48. Brueckmann M, Wizenmann J, Hoffmann U, Seeger M, Bewig B. Clinical and laboratory effects of recombinant human activated protein C in the treatment of a patient with sepsis-induced multiple organ failure. *Throm Res* 2003; 109: 259-63.
49. Ruiz J, Martín MC, León C, Artigas A, López A, Lucena P. PCA-Estudio Español de Benchmarking. Eli Lilly.
50. Wong-Beringer A, Liao C, Nguyen M, Pallares J. Applying patient selection criteria for drotrecogin alfa therapy in practice. *Am J Health Syst Pharm* 2003; 60: 1345-52.
51. Vincent JL, Abraham E, Annane D, Bernard G, Rivers E, Van den Berghe G. Reducing mortality in sepsis: new directions. *Crit Care* 2002; 6 (Supl. 3): S1-S18.