



## Protocolo de uso de proteína C activada en el tratamiento de la sepsis grave

Recientemente se ha autorizado el uso de proteína C activada (PCA) humana recombinante (drotrecogina alfa activada, xigris®), en PACIENTES ADULTOS CON SEPSIS GRAVE Y RIESGO ELEVADO DE MUERTE. Dicho tratamiento, utilizado con criterios de inclusión y exclusión estrictos, ha demostrado reducir la mortalidad a los 28 días de los pacientes con sepsis grave<sup>i</sup>, beneficio que se mantiene en el tiempo incluso tras un seguimiento de hasta dos años y medio después de la administración del fármaco.

En análisis a posteriori de los datos del estudio PROWESS se ha encontrado que el beneficio del tratamiento se producía solo en los pacientes con riesgo elevado de muerte, que son aquéllos con FALLO DE DOS O MÁS ÓRGANOS O BIEN UNA PUNTUACIÓN DE GRAVEDAD APACHE-II EN LAS 24 HORAS PREVIAS AL INICIO DE LA INFUSIÓN DE 25 O MÁS PUNTOS<sup>ii</sup>. El principal efecto adverso del tratamiento con PCA es la hemorragia, que puede llegar a ser grave en el 3,5% de los pacientes tratados, según el estudio PROWESS, por 2% en los que recibieron placebo<sup>iii</sup>. La mayoría de los episodios hemorrágicos se producen durante la realización de procedimientos invasivos y mientras dura el periodo de infusión.

Dado lo elevado del coste del tratamiento (una infusión continua de 96 horas, duración total del mismo, cuesta aproximadamente 8.000 €), el importante beneficio clínico obtenido si se usa adecuadamente, y el significativo riesgo de sangrado grave si no se atienden las contraindicaciones y los criterios de exclusión, es necesario el uso de un protocolo de tratamiento.

### Indicaciones de PCA

La PCA está indicada en los pacientes adultos (edad superior a 17 años) con sepsis grave y riesgo elevado de muerte. El tratamiento está indicado independientemente de la edad, el sexo, el foco de infección o el tipo de germen sospechado o encontrado.

Se define **sepsis** como la presencia de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) atribuido a una infección.

Se denomina **sepsis grave** a aquella que cursa con disfunción aguda (y achacable al episodio de sepsis) de uno o más órganos.

La sepsis grave tiene un **riesgo elevado de muerte** cuando se acompaña de disfunción de dos o más órganos ó bien tiene una elevada puntuación de gravedad (APACHE-II mayor de 24 puntos).

La PCA está indicada (a efectos de este protocolo) en los pacientes con sepsis grave y riesgo elevado de muerte cuando el tratamiento se puede administrar en las primeras 48 horas de evolución de la sepsis. En los casos en que la duración de las manifestaciones de sepsis o disfunción de órganos sea mayor, no se ha estudiado el efecto del tratamiento.

La eficacia de la PCA en los pacientes con sepsis grave sin riesgo elevado de muerte no está establecida, y está siendo investigada en la actualidad en un ensayo clínico doble ciego en el que participa este hospital. No se debe confundir el ensayo clínico realizado

en enfermos con sepsis menos grave del uso clínico de la PCA, con sepsis grave y riesgo elevado de muerte, que es lo que este protocolo trata.

## Dosificación

La PCA se administra en infusión intravenosa continua a una dosis fija en función del peso actual del paciente, de 24 microgramos por kilogramo de peso y hora (24  $\mu\text{gr}/\text{kg}/\text{h}$ ), independientemente de la edad, el sexo, la función renal o hepática. La dosis de PCA no se modifica en función de ninguna variable ni se administra en bolos. La duración del tratamiento es de 96 horas. En determinadas circunstancias puede ser necesario suspender temporal o definitivamente el tratamiento. Estas circunstancias se detallan más adelante.

Se utilizarán las tablas recomendadas por el fabricante para ajustar la dosis, la dilución y el ritmo de administración del fármaco.

No se ha estudiado la administración de un segundo curso de tratamiento con PCA en pacientes que ya lo han recibido con anterioridad; existe la posibilidad teórica de sensibilización y aparición de reacciones anafilácticas, por lo que en general no se considerará indicado repetir el tratamiento, aunque en todo caso se valorará la relación beneficio/riesgo en cada caso particular.

## Contraindicaciones

Se consideran contraindicaciones absolutas al uso de PCA:

- Hemorragia interna activa
- Pacientes con patología intracraneal, neoplasias o herniación cerebral
- Tratamiento concomitante con heparina en dosis superiores a 15 UI/kg/hora
- Diátesis hemorrágica conocida excepto la coagulopatía asociada a la sepsis
- Hepatopatía crónica grave (hipertensión portal, hiperbilirrubinemia crónica, cirrosis)
- Recuento de plaquetas inferior a  $30.000 \times 10^6/\text{L}$ , ni siquiera cuando el recuento de plaquetas se eleva por encima de dicha cifra después de una transfusión.
- Pacientes con riesgo aumentado de hemorragia, incluyendo:
  1. Cirugía mayor (que requiere anestesia general o espinal) en las doce horas previas a la administración del fármaco
  2. Historia de traumatismo craneoencefálico grave (que requiere ingreso hospitalario), cirugía intracraneal o medular o ictus hemorrágico en los tres meses anteriores
  3. Historia reciente o remota de malformación arteriovenosa o aneurisma intracraneal
  4. Presencia de catéter epidural
  5. Diátesis hemorrágica congénita

6. Hemorragia gastrointestinal en las seis semanas previas que haya requerido intervención médica, salvo que se haya realizado corrección quirúrgica definitiva de la lesión causante
7. Traumatismos con riesgo aumentado de hemorragia
8. Hipersensibilidad conocida al fármaco

## Otros criterios de exclusión

Los siguientes no suponen contraindicaciones absolutas, sino condiciones que se excluyeron en el estudio PROWESS, y en los que la eficacia no ha sido probada. En cada caso se valorarán las circunstancias concretas antes de decidir el inicio del tratamiento.

- Pacientes con esperanza de vida inferior a 28 días debido a su estado médico preexistente (no relacionado con el episodio actual de sepsis)
- Pacientes sometidos a diálisis crónica
- Pacientes VIH + con un recuento de CD4 inferior a 50/mm<sup>3</sup>
- Pacientes que han recibido transplante de médula ósea, pulmón, páncreas o intestino delgado
- Pacientes con pancreatitis aguda sin foco probado de infección
- Obesidad mórbida (peso mayor de 1 kg por centímetro de altura)

## Precauciones

### ***Contraindicaciones relativas***

Se debe valorar la relación beneficio-riesgo en caso de:

- Administración reciente (en los tres días previos) de tratamiento trombolítico
- Administración reciente (en los siete días previos) de anticoagulantes orales
- Administración reciente (en los siete días previos) de inhibidores plaquetarios (aspirina, ticlopidina, clopidogrel, inhibidores IIb/IIIa)
- Ictus isquémico reciente (en los tres últimos meses)

### ***Interrupción del tratamiento y controles analíticos***

- En intervenciones que conlleven un riesgo significativo de hemorragia se debe suspender la administración de drotrecogina alfa (activada) dos horas antes del procedimiento. Estas intervenciones incluyen la canulación venosa central (especialmente por punción de vaso no compresible, como la subclavia), la punción lumbar, la arteriografía, o la colocación de tubos de drenaje torácico.
- Se puede reanudar la administración del fármaco doce horas después de la intervención quirúrgica o procedimientos invasivos mayores, si se ha logrado una adecuada hemostasia, e inmediatamente después de concluir los procedimientos invasivos menores si se ha alcanzado la hemostasia.

- Durante el tratamiento con drotrecogina alfa (activada) se realizarán, al menos a diario, determinaciones de aPTT, INR y recuento de plaquetas. Si la coagulopatía empeora o no está controlada, se valorará la interrupción del tratamiento.

### ***Pruebas de laboratorio***

Drotrecogina alfa (activada) prolonga el aPTT, pero no afecta al TP o al INR. La prolongación del aPTT durante el tratamiento con drotrecogina alfa (activada) puede deberse al fármaco, a otros fármacos o a la coagulopatía subyacente. La drotrecogina alfa (activada) se inactiva en muestras de sangre por efecto de inhibidores endógenos de la proteasa plasmática, de modo que una vez transcurridas dos horas desde la recogida de la muestra de sangre, ya no hay prácticamente actividad medible de la drotrecogina alfa (activada). Del mismo modo, dos horas después de interrumpida la infusión, desaparece cualquier efecto del fármaco sobre el aPTT.

La drotrecogina alfa (activada) puede interferir con las determinaciones de factores de coagulación dependientes del aPTT (factor VIII, IX y XI), pero no con los dependientes del TP (factores II, V, VII y X).

### ***Inmunogenicidad***

Menos del 1% de los pacientes con sepsis grave tratados con drotrecogina alfa (activada) desarrollan anticuerpos antiproteína C activada, y existe la posibilidad teórica de que si se administra por segunda vez el fármaco se pueda producir una reacción alérgica.

### ***Heparina***

Dos terceras partes de los pacientes del estudio PROWESS recibieron dosis profilácticas de heparina no fraccionada o heparinas de bajo peso molecular, sin que en ellos se encontrara un mayor riesgo de episodios hemorrágicos graves. Este tratamiento por tanto, no contraindica el uso de drotrecogina alfa (activada), y se puede simultanear con el mismo.

### ***Embarazo y lactancia***

No existe experiencia sobre los efectos de la drotrecogina alfa (activada) durante el embarazo o la lactancia, por lo que no se debe administrar durante el embarazo sin sopesar cuidadosamente la relación riesgo/beneficio. En la lactancia se interrumpirá la lactación si se administra PCA.

## **Criterios de inclusión**

### ***A.- Infección sospechada o probada***

Los pacientes deben tener evidencia de una infección, como presencia de leucocitos en un líquido corporal normalmente estéril (LCR, líquido pleural o peritoneal...), perforación de una víscera, radiografía de tórax compatible con neumonía y esputo purulento, o un síndrome clínico asociado a una alta probabilidad de infección (p. ej.: púrpura fulminante, colangitis, celulitis o fascitis...)

## ***B.- Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica***

Presencia de al menos tres de los cuatro siguientes, que para constituir indicación de tratamiento con drotrecogina alfa (activada) tienen que ser achacables a la infección y no a patologías previas o concomitantes y haber aparecido en las últimas 48 horas:

1. Temperatura central o rectal igual o inferior a 36°C o igual o superior a 38°C. Si se usa termómetro axilar, la temperatura debe ser superior a 38,4°C.
2. Frecuencia cardiaca superior a 90 lpm. No se requiere (solo hacen falta dos criterios para definir el SRIS) si alguna patología previa impide la taquicardia (bloqueo AV, uso de betabloqueantes...)
3. Frecuencia respiratoria igual o superior a 20 rpm, o PaCO<sub>2</sub> menor o igual de 32 mmHg o ventilación mecánica.
4. Leucocitosis igual o superior a 12.000/mm<sup>3</sup> o leucopenia igual o inferior a 4.000/mm<sup>3</sup>, o más de un 10% de cayados en la fórmula leucocitaria.

## ***Disfunción de órganos***

La disfunción de órganos debe ser aguda, haber aparecido en las 48 horas previas y ser achacable al episodio de sepsis para constituir indicación de tratamiento con drotrecogina alfa (activada). Se considera que un órgano es disfuncionante cuando cumple al menos uno de los siguientes criterios:

### **Disfunción cardiovascular**

- Presión arterial sistólica inferior o igual a 90 mmHg o presión arterial media inferior o igual a 70 mmHg durante una hora, pese a la reposición con volumen.
- Necesidad de vasopresores para mantener las anteriores cifras de presión arterial (dopamina a dosis de 5 o más microgramos por kilogramo y minuto, o cualquier dosis de noradrenalina u otros vasopresores, como adrenalina o fenilefrina; la dobutamina u otros fármacos primariamente inotrópicos no se incluyen en esta definición).
- Se considera reposición adecuada de volumen la administración iv de 500 ml de cristaloides o 200 ml de coloides en 30 minutos o menos. La volemia también se considera adecuada si se mide una PCP de 12 o más mmHg o una PVC de 8 o más mmHg.

### **Disfunción respiratoria**

- Ventilación mecánica por insuficiencia respiratoria.
- Relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> inferior a 250. Si el pulmón es el foco de infección, la relación debe ser inferior a 200.

### **Disfunción renal**

- Diuresis menor de 0,5 ml/kg/hora durante una hora, pese a la reposición con líquidos.
- Duplicación de los niveles de creatinina basal.

### **Disfunción hematológica**

- Trombocitopenia inferior a 100.000.
- Reducción a la mitad del recuento de plaquetas.

### **Disfunción metabólica**

- Acidosis metabólica (pH < 7,30)
- Lactato elevado (por encima del límite superior de lo normal del laboratorio).

---

<sup>i</sup> Bernard GR, Vincent J-L, Laterre P-F et al. Efficacy and safety of recombinant human activated Protein C for severe sepsis. N Engl J Med 2001; 344: 699–709.

<sup>ii</sup> FDA briefing document: anti-infective advisory committee. Drotrecogin-alfa (activated) [Recombinant human activated protein C (rhAPC)] Xigris™. BLA # 125029/0. September 12, 2001.

<sup>iii</sup> Safety assessment of drotrecogin alfa (activated) in the treatment of adult patients with severe sepsis. Bernard GR, Macias WL, Joyce DE, Williams MD, Bailey J, Vincent JL. Crit Care 2003.