

Drotrecogin Alfa Activado (Proteína C activada recombinante) Identificación de Pacientes e Indicaciones para el Tratamiento de la Sepsis Severa con alto riesgo de muerte

Marcelo Casey

*Jefe Servicio Hematología Clínica Olivos, Instituto Cardiovascular Bs. As. y
Servicio de Trombosis del Centro Gallego de Bs. As.
mcasey@infovia.com.ar*

*Fecha de recepción: 23-08-02
Fecha de aprobación: 01-09-02*



ARTICULO
ESPECIAL

HEMATOLOGIA, Vol. 6 N° 2: 42-46
Mayo-Agosto, 2002

INTRODUCCIÓN

La sepsis es la manifestación de una respuesta sistémica diseminada frente a la infección, asociada con la sobreestimulación de los sistemas inflamatorios y procoagulantes del huésped. Es la causa más importante de muerte en las unidades de Terapia Intensiva no coronarias, a pesar de la mejoría de los estándares de cuidados que incluyen la administración de la antibióticoterapia adecuada, el control de la fuente de infección y el tratamiento moderno de las disfunciones orgánicas¹.

La Proteína C Activada (PCA) endógena modula los mecanismos de coagulación e inflamación asociadas con la sepsis severa. Inhibe dos enzimas claves involucradas en la generación de trombina, los factores de coagulación Va y VIIIa, y de esta manera ejerce su acción anticoagulante. También inhibe al PAI-1, una proteína involucrada en la supresión de la fibrinólisis y puede inhibir la producción de citoquinas proinflamatorias, tales como el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF-alfa) y las interleukinas 1 y 6 (IL-1, e IL-6)^{2,3}.

En la sepsis, la activación de la Proteína C está alterada. Este proceso es inducido por la acción de la trombina cuando se liga a la trombosmodulina (TM). Esta última es una proteína presente en la membrana celular endotelial. Durante la sepsis, se observa una disminución temprana de la actividad de Proteína C y esto se debe a una combinación de diversos mecanismos, como por ejemplo su degradación por parte de la elastasa de los neutrófilos y la regulación hacia abajo (down-regulation) de la TM mediada por las citoquinas proinflamatorias⁴.

La PCA puede ser útil en pacientes con sepsis severa debido a sus actividades antitrombóticas, profibrinolíticas y anti-inflamatorias. En un ensayo

clínico Fase 2 con Proteína C activada recombinante (drotrecogin alfa activado), la infusión de esta droga se asoció con reducción en la coagulopatía y la inflamación, medida por el descenso de los niveles sanguíneos de dímero-D e IL-6.

El estudio clínico "Evaluación de la Proteína C Activada humana recombinante en la Sepsis Severa" (PROWESS)⁵ recientemente completado, fue un estudio multicéntrico Fase 3, randomizado, doble ciego, controlado con placebo. Es el primer estudio de su tipo en documentar una reducción estadísticamente significativa en la mortalidad de toda causa y representaría un avance muy importante para el tratamiento de los pacientes críticos en UTI. El análisis de los datos del estudio indica que drotrecogin alfa (activada), administrada como una infusión constante de 24-Ug/kg/hr durante 96 horas, se asocia con una reducción absoluta del 6,1% en la mortalidad por sepsis severa y una reducción del 19,4% en el riesgo relativo ajustado de muerte debida a cualquier causa dentro de los 28 días, comparada con placebo (p=0.0054). En el estudio publicado se trataron 1690 pacientes [840 con placebo, 850 con drotrecogin alfa (activada)] en 164 centros de 11 países. Los pacientes fueron enrolados si presentaban una infección conocida o sospechada, tres o más signos de respuesta inflamatoria sistémica, y al menos una disfunción orgánica inducida por la sepsis de no más de 24 horas de duración.

Se demostró una disminución del estado procoagulante a través de una caída significativa de los niveles de dímero-D en los pacientes tratados con drotrecogin alfa (activada), de los niveles de IL-6 y del inhibidor del activador tisular de plasminógeno (PAI-1) comparada con el grupo tratado con placebo.

Recientemente⁶ se demostró un nuevo probable mecanismo de acción del drotrecogin alfa al bloquear

determinadas respuestas involucradas en los fenómenos de muerte celular o apoptosis, más específicamente el factor NF kappaB.

QUÉ ES DROTRECOGIN ALFA ACTIVADO

El laboratorio Eli-Lilly es la primer compañía en clonar el DNA complementario para el zimógeno humano Proteína C, dicha proteína es producida por un proceso de ingeniería genética.

La producción se logra a partir de una línea celular humana de tejido embrionario: célula embrionaria renal Humana HEK 293. Este proceso se inició en 1985 y a través de un complejo y costoso proceso se obtiene drotrecogin alfa activado.

Las únicas diferencias entre drotrecogin alfa activado y la proteína C humana son la activación adquirida que permite evitar la depleción natural de Trombomodulina de la sepsis (Proteína esencial para la activación del complejo de Proteína C) y una diferencia química de 4 carbohidratos unidos a la molécula recombinante.

Pese a la potencial inmunogenicidad de este fármaco los anticuerpos anti - APC fueron detectados en sólo < 1% de los pacientes que recibieron drotrecogin alfa activado.

Es importante destacar que las publicaciones con concentrados de proteína C se realizaron con pocos pacientes, no fueron realizadas con los criterios de un ensayo multicéntrico y no redujeron la mortalidad asociada a la sepsis.

Otros inhibidores fisiológicos ya han sido probados en ensayos multicéntricos de sepsis severa con resultados negativos como la Antitrombina III⁷ y el inhibidor del factor tisular (datos aún no publicados).

IDENTIFICACIÓN DE PACIENTES

Uno de los dos criterios primarios para la identificación de pacientes que puedan beneficiarse con el uso de drotrecogin alfa (activada) es la presencia de una infección conocida o sospechada. Los criterios del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) (Tabla 1) deberán estar presentes, ya que los mismos constituyen, en cierto modo, un sello identificatorio de la infección conocida o sospechada.

En general no existen dudas sobre el diagnóstico de infección cuando contamos con resultados de cultivos. Puede ser más complejo cuando la infección no está corroborada por estos datos. Los criterios de infección sospechada utilizados en el estudio PROWESS incluyeron glóbulos blancos en un líquido corporal normalmente estéril, perforación de víscera hueca, infiltrados pulmonares asociados con esputo purulen-

TABLA 1
Criterios SIRS (Respuesta sistémica inflamatoria)

Taquicardia:	> 90/min.
Hiper o hipotermia:	< 36 ° C o > 38 ° C.
Taquipnea:	> 20/min. o Pa CO ₂ > 36 mm. Hg o necesidad de asistencia respiratoria.
Leucocitosis o leucopenia:	> 12000/mm ³ o < 4000/mm ³ o > 10% formas inmaduras.

TABLA 2
Criterios de disfunción aguda de órganos o sistemas en el ensayo PROWESS

<i>Cardiovasculares</i>	
Presión arterial sistólica de < 90 mm Hg o presión arterial media de < 70 mm Hg durante > 1 hora a pesar de la resucitación adecuada con fluidos, estado de volumen intravascular adecuado, o uso de vasopresores para mantener estos parámetros	
<i>Renales</i>	
Gasto urinario de < 0,5 mL/kg de peso corporal durante 1 hora a pesar de la resucitación adecuada con fluidos	
<i>Respiratorios</i>	
Relación PaO ₂ /FiO ₂ de < 250 ante la presencia de otros órganos/sistemas disfuncionales o de < 200 ante la presencia de disfunción pulmonar por sí sola	
<i>Hematológicos</i>	
Recuento de plaquetas de < 80.000 células/mm ³ o una disminución del 50% en los 3 días precedentes (los pacientes con un recuento de plaquetas de < 30.000 células/mm ³ fueron excluidos)	
<i>Acidosis metabólica inexplicable</i>	
Ph de < 7,30 o déficit basal de > 5,0 mmol/L asociado con nivel plasmático de lactato de > 1,5 veces el límite superior de lo normal	

to, y síndromes reconocidamente asociados con infección, como por ej. colangitis ascendente.

El segundo criterio esencial para la identificación de pacientes es la presencia de disfunción orgánica aguda resultante de la infección conocida o sospechada (Tabla 2). La disfunción orgánica deberá ser sostenida, y deberá colocar al paciente en un riesgo de muerte. Además, la disfunción o falla orgánica aguda deben haber ocurrido dentro de las 48 horas anteriores al inicio de la infusión. Este criterio de tiempo para la administración de la droga fue instituido específicamente para estandarizar la población del estudio y excluir a pacientes con insuficiencia orgánica irreversible.

Las infecciones serias a menudo están asociadas con disfunción orgánica aguda. La presencia de una disfunción orgánica aguda relacionada con un pro-

ceso infeccioso constituye un componente fundamental de la definición de sepsis severa.

Si el curso clínico del paciente es incierto, puede ser razonable esperar varias horas y reevaluar la situación.

En algunos casos, la fuente de infección es evidente. El diagnóstico clínico de neumonía lobar asociada con shock constituye una clara indicación del tratamiento con drotrecogin alfa (activada). Es posible que no se obtengan resultados de cultivos definitivos en muchos de los pacientes con neumonía a pesar de haber utilizado técnicas apropiadas.

Los pacientes con meningococemia pueden presentar púrpura y progresar rápidamente a disfunción orgánica aguda. En esta población de pacientes se justifica el tratamiento inmediato con drotrecogin alfa (activada). Si el paciente exhibe signos de sangrado, está indicado el tratamiento sustitutivo con hemoderivados, tales como plasma fresco congelado o plaquetas.

En otros casos un paciente puede demostrar todos los criterios de sepsis severa, pero el médico puede verse limitado buscando una fuente de infección difícil de identificar. Esto ocurre por ejemplo en endocarditis, candidiasis diseminada, sepsis intra-abdominal postoperatoria, y bacteremia sin una fuente específica. Cuando se presentan criterios de sepsis severa, el tratamiento podría iniciarse mientras continúa la búsqueda del foco de infección, del mismo modo que se utiliza la terapia empírica con antibióticos para el manejo de una infección sospechada.

Drotrecogin alfa (activada) puede no estar indicada para pacientes con urosepsis, salvo para un paciente con un trastorno subyacente (tal como diabetes o enfermedad inmunosupresora) o un paciente cuyo estado clínico se deteriore rápidamente a pesar de la terapia antiinfecciosa adecuada.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

El beneficio de la terapia con drotrecogin alfa (activada) está demostrado por su mejoría en la mortalidad de toda causa en 28 días en pacientes con sepsis severa. El único efecto adverso significativo asociado con drotrecogin alfa (activada) es el sangrado. Cuando ocurrieron complicaciones hemorrágicas serias, en general fueron a continuación de un procedimiento invasivo. Los pacientes con riesgo de sangrado que pueda comprometer la vida no son candidatos al tratamiento con drotrecogin alfa (activada). Si los pacientes presentan un mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas más allá de lo relacionado con la coagulopatía asociada en la sepsis, deberá procederse con cautela antes de indicar el tratamiento con drotrecogin alfa (activada).

OBSERVACIONES CLAVE

Los beneficios del tratamiento con drotrecogin alfa (activada), demostrados en el ensayo PROWESS, incluyen una reducción estadísticamente significativa en la mortalidad de toda causa en 28 días y beneficios de morbilidad tales como días sin necesidad de soporte vasopresor y de ventilación mecánica.

En el ensayo PROWESS los efectos adversos fueron analizados en base a complicaciones emergentes del tratamiento. Estas son aquellas que ocurrieron o empeoraron (si estaban presentes en la evaluación basal) con posterioridad al inicio de la administración del medicamento en estudio.

El sangrado fue el único acontecimiento adverso significativo asociado con el uso de drotrecogin alfa (activada). Un episodio de sangrado serio fue definido como toda hemorragia intracraneal, todo sangrado amenazante para la vida, todo episodio de sangrado clasificado por los investigadores como un efecto adverso serio, o todo episodio de sangrado que requiriera la administración de 3 o más unidades de glóbulos rojos en cada uno de 2 días consecutivos.

En forma global, la incidencia de eventos de sangrado serios durante el período del estudio de 28 días fue de 2,0% en el grupo de placebo y de 3,5% en los pacientes tratados con drotrecogin alfa (activada) ($p=0.06$). La gran mayoría de estas complicaciones ocurrió durante el período de infusión de 4 días o el día posterior al final de la infusión, y el aumento de los episodios de sangrado serios en el brazo de drotrecogin alfa (activada) están básicamente asociados con procedimientos médicos invasivos.

En el estudio PROWESS, ocurrieron un total de 30 eventos de sangrado serios en el grupo tratado con drotrecogin alfa (activada), de los cuales 15 estuvieron relacionados con procedimientos médicos invasivos. En el grupo de placebo se observaron 17 episodios de sangrado serios, de los cuales sólo 3 estuvieron relacionados con un procedimiento. La cautela antes de iniciar procedimientos médicos invasivos (Tabla 3) pueden reducir aún más la frecuencia de los episodios de sangrado.

Hay circunstancias en las cuales el riesgo potencial de sangrado asociado con la administración de drotrecogin alfa (activada) puede contraindicar su administración a pacientes con sepsis severa. Estas circunstancias están predominantemente limitadas a situaciones clínicas en las cuales el sangrado estuviera asociado con un riesgo elevado de muerte o morbilidad significativas (Tablas 4 y 5).

Aunque el riesgo de sangrado en pacientes quirúrgicos fue bajo en el ensayo PROWESS, es prudente llevar a cabo una evaluación postoperatoria del

TABLA 3
Procedimientos invasivos durante la infusión de Drotrecogin alfa (activada)*

PROCEDIMIENTO
Procedimientos menores
Punción sinusal
Línea arterial
Línea venosa femoral
Catéter venoso central (yugular o subclavia)
Tubo torácico
Punción lumbar
Toracentesis
Paracentesis
Drenaje percutáneo (recolección de absceso)
Acción Recomendada
Interrumpir la infusión de drotrecogin alfa (activada) 2 horas antes (salvo ante una emergencia) y reiniciar de inmediato si no hay señales de sangrado
Procedimientos mayores
Catéter epidural
Cirugía
Acción Recomendada
No utilizar drotrecogin alfa (activada) o bien retirar el catéter y esperar de 6 a 12 horas
Para cirugía, interrumpir la infusión de drotrecogin alfa (activada) durante 2 horas antes y 12 horas después, y reiniciarla si no hay señales de sangrado

* En el estudio PROWESS, los eventos más serios de sangrado estuvieron asociados con procedimientos invasivos. Por ende, deberá procederse con cautela al realizar procedimientos en pacientes bajo tratamiento con drotrecogin alfa (activada).

TABLA 4
Contraindicaciones del Tratamiento con Drotrecogin Alfa (activada)

- Cirugía intracraneal o intraespinal reciente (dentro de los 2 meses), o traumatismo severo de cabeza que haya requerido hospitalización
- Pacientes con traumatismo con mayor riesgo de sangrado amenazante para la vida
- Pacientes con un catéter epidural
- Pacientes con neoplasia intracraneal o lesión masiva
- Pacientes con sangrado interno activo
- Pacientes con accidente cerebrovascular hemorrágico reciente (dentro de los 3 meses)

paciente para detectar riesgo de sangrado antes de **iniciar el tratamiento**.

Un dato interesante es que en el subgrupo de **pacientes con CID** del ensayo PROWESS la reducción del riesgo relativo de mortalidad se incrementó a un **46% (19% para la población total del PROWESS)**.

TABLA 5
Pacientes con mayor riesgo de evento de sangrado

- Pacientes con plaquetas severamente reducidas (< 30.000 células/mm ³)
- Pacientes que estén recibiendo terapia concomitante con > 15 IU/kg/hr de heparina
- Pacientes con sangrado gastrointestinal reciente (dentro del período de 6 semanas)
- Pacientes que hayan recibido terapia trombolítica recientemente (dentro del período de 3 días)
- Pacientes que hayan recibido anticoagulantes orales o inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa recientemente (dentro del período de 7 días)
- Pacientes que hayan recibido > 650 mg por día de aspirina u otros inhibidores plaquetarios recientemente (dentro del período de 7 días)
- Pacientes con accidente cerebrovascular isquémico reciente (dentro del período de 3 meses)
- Pacientes con malformación arteriovenosa intracraneal o aneurisma
- Pacientes con diatesis hemorrágica conocida (a excepción de coagulopatía aguda relacionada con la sepsis)
- Pacientes con enfermedad hepática crónica severa
- Pacientes con cualquier otro trastorno en el cual el sangrado constituyera un riesgo importante o fuera especialmente difícil de manejar debido a su ubicación.

Nota: con respecto a las exclusiones planteadas en el grupo 5 debe recordarse que siempre debe evaluarse la ecuación riesgo-beneficio y considerar a cada paciente como un caso individual que debe ser evaluado cuidadosamente antes de incluirlo o excluirlo de la terapia con drotrecogin alfa activado.

Los pacientes con coadministración de antitrombóticos deben excluirse debido al mayor riesgo de sangrado. En la práctica, sin embargo, es muy frecuente en UTI el uso de heparina. No hay contraindicación a la administración de heparina subcutánea profiláctica con drotrecogin alfa (activada).

Salvo el mayor riesgo de sangrado, el uso de la droga en estudio no dio lugar a un mayor índice de complicaciones estadísticamente significativos relacionados con disfunción orgánica aguda, signos vitales, parámetros de laboratorio, infección secundaria, o con eventos hemostáticos o trombóticos. Menos del 1% de los pacientes desarrolló anticuerpos a drotrecogin alfa (activada) y éstos fueron no neutralizantes.

ESTRATEGIAS DE MANEJO DE PACIENTES

Drotrecogin alfa (activada) deberá utilizarse como terapia adyuvante al mejor estándar de cuidado.

El esquema posológico se basa en el peso del paciente y no se requiere ajuste de la dosis. Los estudios farmacocinéticos demostraron que se alcanzó

el 90% de la concentración plasmática, en estado estable, dentro de las 2 horas de haber iniciado una infusión a velocidad constante, y que el 90% de la droga se elimina dentro de las 2 horas de haber interrumpido la infusión. Estos dos hallazgos son consistentes con una vida media corta. Si es posible, en caso de que sea necesario llevar a cabo un procedimiento invasivo durante el tratamiento con drotrecogin alfa (activada), la infusión deberá interrumpirse 2 horas antes para permitir que disminuyan los niveles plasmáticos. La infusión puede ser reiniciada una vez que el paciente presente menor riesgo de sangrado con posterioridad al procedimiento.

Drotrecogin alfa activado se administra por infusión continua en una dosis de 24 ug / kg / hora por 96 horas, preferentemente por una vía exclusiva ya que a la fecha se sabe que sólo puede coinfundirse solución fisiológica, dextrosa 5% y solución Ringer. La dosis es fija y no se altera por ningún parámetro clínico o de laboratorio y debe recordarse que si se suspende la infusión por procedimientos invasivos debe sumarse los períodos de interrupción de la droga para completar las 96 horas requeridas.

Las ampollas se proveen como polvo liofilizado de 5 y 20 mg que debe disolverse exclusivamente en agua destilada, se infunde en fisiológico o dextrosa 5% por períodos no mayores a 12 horas: tiempo máximo estable de drotrecogin alfa en la infusión.

A la fecha no existen evidencias que soporten la necesidad de realizar tests de hemostasia para controlar el efecto de drotrecogin. El tiempo de trombo-plastina parcial activada (TPPA), una prueba de coagulación global, a menudo se analiza como medio para evaluar la coagulopatía en la sepsis, pero por sí solo no constituye un medio confiable para una evaluación de tales características durante la infusión de drotrecogin alfa (activada). La prolongación del TPPA puede ser el resultado tanto de la coagulopatía subyacente a raíz de la sepsis o de un efecto de la medicación administrada en forma concomitante.

Si se considera necesario controlar el TPPA en un paciente tratado, deberá obtener la muestra y medir el TPPA al menos 2 horas después de haber obtenido la muestra a fin de que ocurra la destrucción *in vitro* de la drotrecogin alfa (activada).

La terapéutica con drotrecogin alfa (activada) está destinada a manejar el trastorno subyacente de la sepsis severa y complementar los cuidados intensivos de soporte. Estos deberán incluir el control adecuado de la fuente de la infección, el soporte hemodinámico, y el manejo respiratorio.

Los futuros desarrollos del drotrecogin alfa activado incluyen 3 estudios: un estudio que incluyen pacientes con menor riesgo de mortalidad (APACHE < 25), estudio que explora la interacción con la profilaxis heparínica y por último un estudio exclusivo de población pediátrica dado que existe sólo un pequeño ensayo piloto abierto en pacientes < 18 años con resultados semejantes a la población adulta.

BIBLIOGRAFÍA

1. Angus D. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome and associated costs of care. *Crit Care Med.* 2001; 29 (7): 1303-1310.
2. Dhainaut J-F, Marin N, Mignon A, Vinsonneau C. Hepatic response to sepsis: interaction between coagulation and inflammatory processes. *Crit Care Med.* 2001; 29 (suppl to No. 7): S42-S47.
3. Esmon CT. Protein C anticoagulant pathway and its role in controlling microvascular thrombosis and inflammation. *Crit Care Med.* 2001; 29 (suppl): S48-S52.
4. Esmon CT. The protein C pathway. *Crit Care Med.* 2000; 28 (suppl): S44-S48.
5. Bernard GR, Vincent J-L, Laterre P-F, et al, for the Recombinant Human Activated Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) Study Group. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med.* 2001; 344: 699-709.
6. Joyce D, Grinnell B. Gene expression profile of antithrombotic Protein C defines new mechanisms modulating inflammation and apoptosis. *The J. of Biol. Chem.* 2001; 276: 11199-11203.
7. Warren B, Eid A. for Kybersept trial study group. High Dose Antithrombin III in Severe Sepsis. *JAMA* 2001; 286: 1869-1878.