



Capítulo 28

Proteína C activada en la sepsis grave

Autor: Eduardo Palencia Herrejón

Servicio de Medicina Intensiva

Hospital Gregorio Marañón, Madrid

© REMI, <http://remi.uninet.edu>. Junio 2005.

Índice del capítulo

1. Introducción
2. Alteraciones de la hemostasia en la sepsis
3. Proteína C activada
4. PROWESS
5. Situaciones especiales
6. Evaluación económica
7. ENHANCE: precocidad de la administración
8. Sepsis menos grave: ADDRESS
9. EXTEND: ¿más de 96 horas?
10. Pediatría: RESOLVE
11. Aspectos prácticos de la administración de PCA
12. Conclusiones
13. Bibliografía

1. Introducción

La sepsis grave es una entidad clínicamente heterogénea y de fisiopatología compleja, cuyo tratamiento requiere la aplicación de un conjunto de medidas que individualmente solo podrían ofrecer una efectividad limitada, pero que llevadas a cabo de manera sinérgica pueden producir un beneficio clínico mucho mayor ¹.

La campaña “sobrevivir a la sepsis” (<http://www.survivingsepsis.com/>) ha creado un marco concreto basado en la mejor evidencia disponible en la actualidad ², que promueve y facilita la integración de las principales medidas terapéuticas para la sepsis grave en un esquema de actuación racional, dirigido a reducir su mortalidad (<http://www.ihl.org/IHI/Topics/CriticalCare/Sepsis/>).

El tratamiento de la sepsis grave se dirige simultáneamente a tres objetivos, que se corresponden con los estadios de la enfermedad: el tratamiento de la infección, el tratamiento de la respuesta inflamatoria (sepsis), y el tratamiento de soporte de los órganos disfuncionantes (sepsis grave). La proteína C activada es el primer tratamiento de eficacia probada en la sepsis ^{3,4}: reduce la mortalidad en los pacientes con sepsis grave de alto riesgo, y está indicada cuando existe disfunción de dos o más órganos o una puntuación APACHE-II superior a 24 puntos en las 24 horas previas, en ausencia de contraindicaciones, y sumada a los mejores estándares de tratamiento. El tratamiento con proteína C activada se debe iniciar precozmente, en las primeras 24 horas de evolución de la sepsis grave.

2. Alteraciones de la hemostasia en la sepsis

La sepsis supone un potente estímulo inflamatorio y procoagulante, que, cuando no puede ser compensado, conduce a la disfunción de órganos y la muerte⁵. La interacción entre inflamación y coagulación en la sepsis ha sido tratada en detalle en otro capítulo de este curso⁶, y en varias revisiones recientes^{7,8,9,10}.

En la sepsis grave se producen importantes alteraciones en el sistema hemostático: activación de la coagulación, y disminución de la actividad anticoagulante y fibrinolítica. La coagulación se inicia por la expresión endotelial de factor tisular, inducida por mediadores inflamatorios, y se asocia a consumo de los inhibidores naturales de la coagulación antitrombina III, proteína C y proteína S. Como resultado de esta activación, se encuentran en plasma niveles elevados de complejo trombina-antitrombina (TAT). Los efectos sobre la fibrinólisis se ven dominados por niveles aumentados de inhibidor del activador del plasminógeno tipo I (PAI-1), que resulta en una fibrinólisis inadecuada. Aunque los niveles de activador del plasminógeno se encuentran aumentados, su actividad se ve inhibida por el PAI-1. El efecto neto es un estado procoagulante, con depósitos diseminados de fibrina en la microvasculatura, que puede contribuir al desarrollo de disfunción orgánica múltiple¹¹.

Existen tres vías naturales que contrarrestan la diátesis trombótica: el inhibidor de la vía del factor tisular, la antitrombina y la proteína C. El espectro de acción de dichas moléculas no se limita al sistema de la coagulación, sino que también ejercen una actividad antiinflamatoria, modulando la producción de citoquinas y la interacción entre los leucocitos y el endotelio vascular. Las tres sustancias han sido evaluadas mediante ensayos clínicos en la sepsis, pero solo la proteína C activada ha demostrado eficacia clínica¹².

3. Proteína C activada

La proteína C es una molécula de elevado peso molecular (55 kDa), vitamina K dependiente, sintetizada en el hígado como zimógeno (forma inactiva). Se convierte en proteína C activada (PCA) por el complejo trombina-trombomodulina (figura 1), proceso que se potencia por el receptor endotelial de la proteína C. La PCA es un potente inhibidor de la generación de trombina, al inactivar de forma irreversible los factores Va y VIIIa en el endotelio vascular; esta inactivación provoca una prolongación en el tiempo parcial de tromboplastina activada (aPTT). El efecto anticoagulante de la PCA requiere la presencia de un cofactor, la proteína S, que se sintetiza en el hígado en forma activa. La PCA tiene también efecto profibrinolítico, al inhibir el inhibidor de la fibrinólisis PAI-1. Finalmente, la PCA posee efectos antiinflamatorios, reduciendo la producción de citoquinas y la apoptosis celular.

Los niveles de PCA se encuentran disminuidos en déficit de vitamina K, insuficiencia hepática, coagulación intravascular diseminada (CID) y sepsis grave. En la sepsis grave, la reducción de los niveles de PCA es casi constante, y se debe a varios factores: disminución de la síntesis hepática de proteína C, disminución de su activación endotelial, reducción de la biodisponibilidad de la PCA por la activación del complemento, inhibición de la PCA por el PAI-1 y consumo de la PCA en el proceso de la CID. El descenso de los niveles de PCA es precoz en la sepsis, es un marcador de gravedad y tiene valor pronóstico.

La PCA humana recombinante [PCAhr] (drotrecogina-alfa activada) actúa de una manera análoga a la PCA nativa: inhibe la coagulación, reduce la inflamación y aumenta la fibrinólisis¹³. Su farmacocinética difiere poco de la natural¹⁴. En el estudio en fase 2 para búsqueda de dosis¹⁵, se concluyó que la dosis óptima de

PCAhr para el tratamiento de adultos con sepsis grave era de 24 mcg/kg/hora en infusión intravenosa continua durante 96 horas. La infusión de PCAhr produce un descenso dosis-dependiente de los niveles de dímero D, como consecuencia del efecto anticoagulante del fármaco; sin embargo, finalizado el periodo de infusión de 96 horas se observa una elevación de rebote en los niveles de dímero D, lo que indica que ese periodo de tratamiento puede suponer en algunos casos una resolución incompleta del estado procoagulante inducido por la sepsis, y abogaría por la prolongación del tratamiento más allá de las 96 horas, hasta la consecución de una mayor resolución del episodio de sepsis como medio para mejorar la disfunción de órganos.

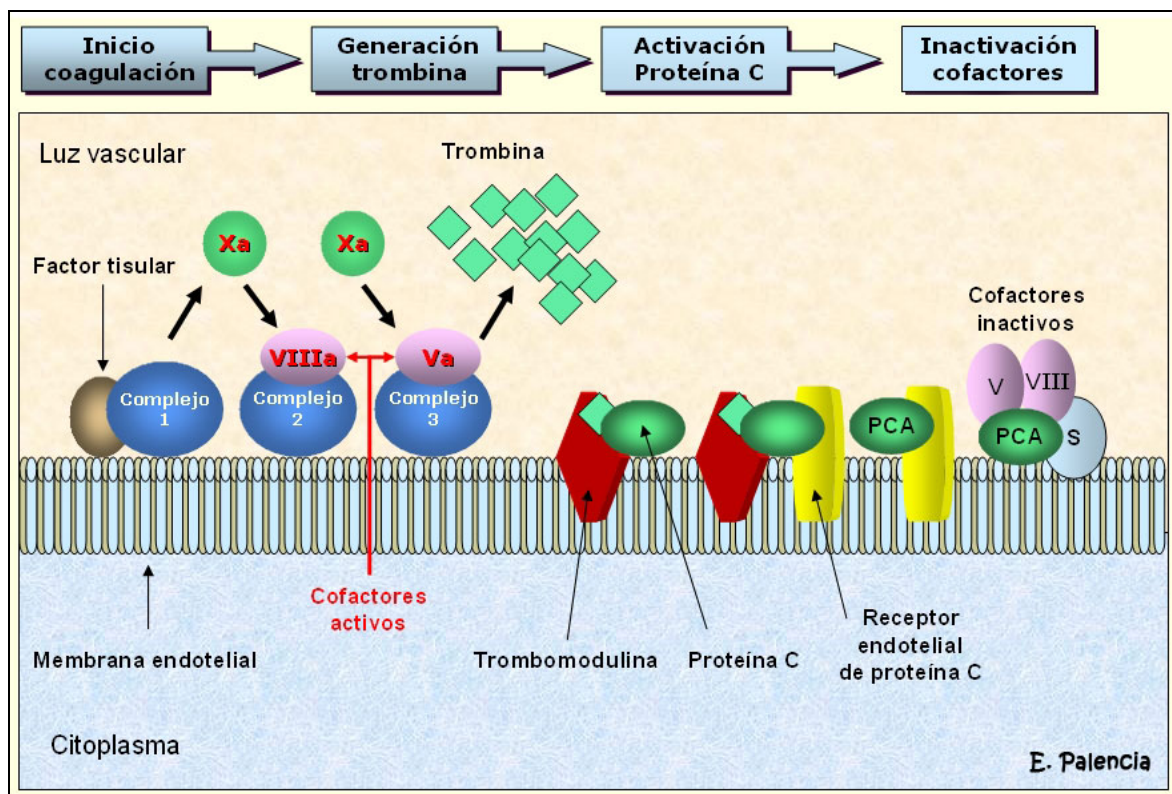


Figura 1. Activación endotelial de la proteína C e inactivación de factores de coagulación

Una historia de cambio de parejas: la proteína C tiene interés por el receptor, y la trombina y la trombomodulina se lo presentan. Una vez que entra en contacto con él queda activada; la proteína C activada se une con la proteína S, y juntas se emparejan con los factores activados Va y VIIIa, dejándolos fuera de juego.

En pacientes con sepsis grave, el tratamiento con PCAhr induce un aumento del aPTT de unos 7 seg. de mediana el primer día, prolongación que se reduce en los siguientes días de tratamiento, probablemente como consecuencia de la mejoría de la CID. En el estudio fase 2 que evaluó distintas dosis y duraciones de la infusión¹⁵, se observó que a la dosis de 24 mcg/kg/hora el 8,3% de los pacientes presentaban un aPTT superior a 95 seg, lo que indica la conveniencia de medir este parámetro durante el tratamiento, en especial durante las primeras 24 horas. La prolongación del aPTT puede variar durante el tratamiento, por lo que mientras dura el mismo el estado de la coagulopatía del paciente no puede ser evaluado. No obstante, a las dos horas de interrumpir la infusión cualquier efecto del tratamiento con PCAhr sobre las pruebas de laboratorio de hemostasia desaparecen, y éstas reflejan la coagulopatía subyacente.

El efecto de la PCAhr sobre el tiempo de protrombina (TP) es menor que sobre el aPTT, típicamente se prolonga menos de 3 seg., por lo que el TP (y el INR) son por regla general indicadores válidos del estado de coagulopatía del paciente durante el tratamiento con PCAhr.

La PCAhr no tiene efecto sobre el recuento de plaquetas de los pacientes, y la mejora del estado de CID que produce el tratamiento no modifica este parámetro. La trombopenia grave se ha identificado como el principal factor de riesgo intrínseco de complicaciones hemorrágicas durante el tratamiento con PCAhr, por lo que la trombopenia grave debe ser tratada con transfusión de plaquetas, para mantener una cifra superior a 30.000. Hay que señalar que los pacientes con trombopenia y/o CID se benefician del tratamiento con PCAhr de manera similar o incluso mayor que el resto de los pacientes con sepsis grave. Mientras que la trombopenia extrema (cifras inferiores a 30.000 plaquetas/mcL) se considera una contraindicación al uso de PCAhr, la trombopenia inferior a 100.000 es un criterio de disfunción de órganos, circunstancia que predice el beneficio terapéutico con este fármaco.

La IL-6 es una citoquina proinflamatoria, cuyos niveles se encuentran aumentados en la sepsis grave, y el riesgo de muerte aumenta con el aumento de los niveles de IL-6. La PCAhr disminuye los niveles de IL-6, lo que refleja la actividad antiinflamatoria del fármaco.

La PCAhr tiene una vida media alfa de 13 minutos, y una vida media beta de 1,6 horas. La concentración de equilibrio se consigue rápidamente después del inicio de la infusión, alcanzándose el 75% en 40 minutos y el 90% en 1,8 horas, por lo que no se requiere la administración de bolo inicial. En voluntarios sanos, la dosis de 24 mcg/kg/hora produce una concentración plasmática (en estado de equilibrio) de 72 mcg/L, y en pacientes con sepsis grave de 45 mcg/L. El volumen de distribución en equilibrio de la PCA es pequeño (17,6 L), similar al del espacio extracelular, lo que se atribuye a su elevado peso molecular, que le impide atravesar membranas. El aclaramiento plasmático en voluntarios sanos es de 26 L/h, mientras que en la sepsis grave es de 40 L/h; este mayor aclaramiento explica la menor concentración en estado de equilibrio vista en la sepsis grave comparada con los voluntarios sanos. El aclaramiento plasmático de la PCAhr no se modifica con la dosis ni con la duración de la infusión.

La PCAhr se inhibe por acción de varias proteasas séricas, de las que la más importante es el inhibidor de la proteína C (PCI), lo que resulta en una vida media de eliminación corta, de 13 minutos. A los 40 minutos, 1,8 horas y 4,5 horas de suspender la infusión se eliminan aproximadamente el 75%, 90% y 97% del fármaco, respectivamente, de manera que a las dos horas de suspendida la infusión no queda ningún efecto farmacológico de la PCAhr. El aclaramiento aumenta con el peso corporal, por lo que la dosis se debe ajustar al peso, pero no se ve influido por edad, sexo, presencia de comorbilidades, gravedad o coadministración de heparina. En pacientes con sepsis grave y disfunción hepática o renal el aclaramiento está solo ligeramente disminuido, y se mantiene siempre dentro del rango intercuartil, no precisándose ajuste de dosis. El grado de coagulopatía o los niveles de marcadores inflamatorios (IL-6) tampoco influyen en el aclaramiento. Los estudios farmacocinéticos llevados a cabo con PCAhr no difieren de manera significativa entre sujetos sanos y pacientes con enfermedad renal terminal que reciben hemodiálisis.

4. PROWESS

El estudio PROWESS (“PROtein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis”) ³ fue un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que incluyó 1.690 pacientes con sepsis grave de menos de 24 horas de evolución, que fueron tratados durante 96 horas con una perfusión de 24 mcg/kg/hora de PCAhr (PCA) o placebo. La puntuación APACHE-II mediana de los pacientes fue de 25

puntos; el 70% de los pacientes estaban en shock y el 75% recibieron ventilación mecánica. Casi todos los pacientes tenían niveles bajos de PCA nativa y niveles elevados de dímero D e interleuquina-6, que se normalizaron con el tratamiento. La tabla I recoge los principales criterios de inclusión y exclusión.

Tabla I: Criterios de inclusión y exclusión en el estudio PROWESS

Criterios de inclusión:

- Infección sospechada o probada
- Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (tres criterios)
- Disfunción de uno o más órganos inducidos por la sepsis en las 24 horas previas

Criterios generales de exclusión:

- Obesidad mórbida (más de 135 kg)
- Pacientes moribundos o con limitación del esfuerzo terapéutico
- Pancreatitis
- Insuficiencia renal crónica
- Hepatopatía crónica grave (hipertensión portal, hiperbilirrubinemia crónica)

Criterios de exclusión por riesgo aumentado de hemorragia:

- Hemorragia interna activa
- Patología intracraneal, neoplasia o herniación cerebral
- Uso simultáneo de heparina a dosis anticoagulantes (≥ 15 UI/kg/hora)
- Diátesis hemorrágica conocida excepto la coagulopatía aguda asociada a la sepsis
- Trombopenia inferior a $30.000/\text{mm}^3$, incluso si el recuento se aumenta con transfusión de plaquetas
- Pacientes con riesgo alto de hemorragia, por ejemplo: cirugía mayor o anestesia raquídea en las 12 horas previas, presencia de catéter epidural, cirugía prevista durante el periodo de infusión, historia en los tres meses previos de TCE grave, hemorragia cerebral o cirugía del SNC, historia de aneurisma o malformación vascular del SNC, diátesis hemorrágicas congénitas, hemorragia digestiva en las seis semanas previas (salvo que se haya realizado corrección quirúrgica definitiva de la lesión causante), pacientes traumatizados con riesgo de hemorragia aumentado
- Tratamiento con medicamentos que aumentan el riesgo de hemorragia: heparina no fraccionada o de bajo peso molecular a dosis mayores que profilácticas, anticoagulantes orales en los 7 días previos o con prolongación del tiempo de protrombina, aspirina en dosis de más de 650 mg/día en los tres últimos días, fibrinolíticos administrados en los tres últimos días, administración de inhibidores de la glicoproteína IIb-IIIa en los siete días previos, administración de más de 10.000 U de antitrombina en las 12 horas previas, administración de concentrado de proteína C en las 12 horas previas.

Criterios de exclusión por estado hipercoagulable:

- Resistencia conocida a la PCA (mutación Leyden)
- Déficit hereditario conocido de proteína C, proteína S o antitrombina
- Presencia de anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico o homocistinemia
- Episodio reciente de trombosis venosa profunda o embolia pulmonar

4.1. Mortalidad

El tratamiento con PCA se asoció a una reducción estadísticamente significativa ($p = 0,005$) de la mortalidad por cualquier causa a los 28 días, desenlace principal del estudio. La mortalidad de los pacientes tratados con PCA fue del 24,7%, frente al 30,8% del grupo placebo, lo que supone una reducción del riesgo relativo del 19,4% (IC 95%: 6,6%-30,5%), una reducción del riesgo absoluto del 6,1%, y un número necesario de tratamientos para salvar una vida (NNT) de 16.

Se realizó análisis de subgrupos definidos prospectivamente con respecto a comorbilidades, gravedad (puntuación APACHE-II, número de órganos disfuncionantes), edad, sexo, foco de infección, tipo de microorganismo, presencia o ausencia de déficit de proteína C, trombopenia o CID, sin encontrarse heterogeneidad entre ellos con respecto al efecto sobre la mortalidad. Un análisis detallado de subgrupos¹⁶ puso sin embargo de manifiesto que el beneficio sobre la mortalidad se concentraba en los subgrupos de mayor riesgo de muerte (puntuación APACHE-II por encima del percentil 50, con puntuaciones superiores a 24 puntos, o disfunción de dos o más órganos, o mortalidad esperada superior al 30%). El tratamiento fue aprobado en Estados Unidos por la FDA para pacientes con puntuación APACHE-II superior a 24 puntos en las 24 horas previas, y en Europa por la EMEA, con un criterio menos restrictivo y más práctico, para pacientes con disfunción de dos o más órganos (tabla II).

Tabla II: Eficacia de la PCA y riesgo de muerte (estudio PROWESS)

Mortalidad por cualquier causa a los 28 días	PCA	Placebo	RRR	RRA	NNT
Todos los pacientes	24,7%	30,8%	19,4%	6,1%	16
Disfunción de dos o más órganos (75% de los pacientes)	26,5%	33,9%	22%	7,4%	14
APACHE-II > 24 puntos (50% de los pacientes)	30,9%	43,7%	29,3%	12,8%	8

RRR: Reducción de riesgo relativa; RRA: Reducción de riesgo absoluta; NNT: Número necesario de pacientes tratados con PCA para salvar una vida.

La campaña sobrevivir a la sepsis, en las recomendaciones para el tratamiento de la sepsis grave y el shock séptico, extienden la indicación a los casos de riesgo elevado de muerte identificados por dos criterios clínicos sencillos: presencia de shock séptico, o síndrome de distrés respiratorio agudo inducido por la sepsis².

4.2. Disfunción de órganos

Los pacientes tratados con PCA presentaron una mejoría en la función de órganos comparados con el grupo placebo, con puntuaciones SOFA cardiovasculares más bajas, una resolución más rápida de la disfunción cardiovascular y respiratoria y un comienzo más lento de la disfunción hematológica¹⁷.

4.3. Riesgo de hemorragia

En el estudio PROWESS la incidencia de episodios adversos graves fue similar en los grupos que recibieron PCA y placebo, tanto durante las 96 horas de infusión (6,8% y 6,5%) como durante los 28 días del seguimiento (12,5% y 12,1%). La mayor frecuencia de complicaciones hemorrágicas con PCA se vio compensada con una mayor número de complicaciones trombóticas en el grupo placebo.

El único efecto secundario significativo que se ha objetivado con el uso de la PCA es la hemorragia, complicación predecible en un fármaco anticoagulante y fibrinolítico. En el estudio PROWESS se produjeron hemorragias graves en el 2,4% de los pacientes durante el periodo de cuatro días que duró la infusión, frente al 1% con placebo ($p = 0,024$); después del periodo de infusión el riesgo de hemorragia fue similar con PCA y con placebo, resultando una diferencia no significativa en la incidencia acumulada de hemorragia grave durante los 28 días de seguimiento (3,5% frente a 2%; $p = 0,06$). El exceso de hemorragias

graves en los pacientes tratados con PCA estuvo relacionado con la práctica de procedimientos invasivos, mientras que las hemorragias no relacionadas con procedimientos invasivos fueron similares en los dos grupos.

Posteriormente se analizó la experiencia acumulada sobre la seguridad de la PCA en 2.786 pacientes adultos con sepsis grave participantes en los ensayos clínicos fase 2 y 3, y en 3.991 pacientes adicionales que recibieron el fármaco en uso comercial, procedentes de una base de datos de farmacovigilancia¹⁸. El porcentaje de casos que presentaron hemorragia grave durante el periodo de infusión fue del 2,8%, y durante los 28 días del seguimiento, un 2,5% adicional. La mitad de las hemorragias graves ocurridas durante el periodo de infusión se relacionaron con la práctica de procedimientos invasivos. Se produjeron hemorragias mortales en el 0,4% de los casos (1 de cada 250 tratamientos). Se produjo hemorragia cerebral en el 0,6% de los casos durante el periodo de infusión, y en un 0,5% adicional durante el periodo de seguimiento de 28 días. En las dos terceras partes de los casos (62,5%) las hemorragias cerebrales se produjeron en pacientes con trombopenia inferior a 30.000 y/o meningitis, que se han identificado como los dos principales factores de riesgo de esta complicación. Entre los 3.991 pacientes registrados que recibieron la PCA en uso comercial, se produjeron hemorragias graves en el 0,9%, y hemorragias cerebrales en el 0,2% de los casos. Los episodios hemorrágicos graves se presentan más a menudo durante el primer día de tratamiento, y disminuyen rápidamente en los días siguientes.

4.4. Eficacia y seguridad en los pacientes con disfunción de dos o más órganos

En los pacientes con disfunción de dos o más órganos¹⁹, que constituyeron el 75,2% de los pacientes reclutados en el estudio PROWESS, y que corresponden a la indicación de PCA aprobada en Europa, el tratamiento redujo la mortalidad a los 28 días comparado con placebo (26,5% frente a 33,9%; RRA 7,4%; RRR 22% [IC 95%: 8-34%]; NNT 14). La reducción del riesgo de muerte aumentó con el número de órganos disfuncionantes, siendo del 1,7% con disfunción de 1 órgano, 5,3% con dos, 8,2% con tres y 10,6% con cuatro o más órganos. No se observaron diferencias en la eficacia del tratamiento en los distintos subgrupos analizados (foco de infección, tipo de microorganismo, órganos disfuncionantes, edad, sexo, etc.), salvo la gravedad previa al inicio de la infusión, medida mediante la puntuación APACHE-II. El tiempo hasta la resolución de la disfunción de órganos fue más corto en los tratados con PCA que en el grupo placebo para las disfunciones cardiovascular y respiratoria: a los 7 días la disfunción cardiovascular se había resuelto en el 61,2% de los tratados con PCA frente al 54,2% de los tratados con placebo, y el 16,7% de la disfunción respiratoria comparado con el 11,3% con placebo. Para las disfunciones renal, hepática y hematológica no se encontraron diferencias significativas. Hubo un 3,8% de hemorragias graves con PCA y un 2,4% con placebo.

4.5. Efecto a largo plazo

La reducción de la mortalidad a los 28 días de los pacientes tratados con PCA en el ensayo PROWESS se prolongó hasta el alta hospitalaria (29,7% con PCA frente a 34,9% con placebo; $p = 0,03$), pero solo se mantuvo en el tiempo en los pacientes de alto riesgo de muerte, identificados por la puntuación APACHE-II²⁰. Los pacientes con APACHE-II > 24 tuvieron una supervivencia mediana de 450 días frente a 71 días con placebo ($p = 0,0005$), lo que se traduce en que por cada 100 pacientes tratados se consiguen 75 años adicionales de vida. La supervivencia a los 3 meses fue 58,9% frente a 48,4%; la supervivencia a los seis meses fue 55,2% frente a 45,3%, al año fue 52,1% frente a 41,3%, y a los dos años y medio aún se mantenía una diferencia sustancial a favor de la PCA: 45,6% frente a 33,8% ($p = 0,001$). Entre los pacientes con APACHE-II < 25 , la diferencia de supervivencia solo alcanzó significación estadística al año, pero no en los otros intervalos de tiempo preespecificados.

El aumento de la supervivencia conseguido con PCA no aumentó las estancias en UCI y en el hospital ni el consumo de recursos²¹. La estancia mediana en UCI fue de 9 días en ambos grupos, y la estancia hospitalaria fue de 16 y 17 días respectivamente para los grupos placebo y PCA ($p = 0,22$). No se encontraron diferencias entre las puntuaciones TISS (cargas de enfermería) entre los grupos PCA y placebo ni entre los distintos subgrupos de gravedad. Las dos terceras partes de los supervivientes de cada grupo fueron dados de alta a su domicilio.

4.6. Neumonía adquirida en la comunidad

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC)²² constituye el subgrupo más grande del ensayo PROWESS en lo que al foco de infección se refiere (35,6% de todos los pacientes incluidos en el estudio); el 26,1% de los episodios de CAP tenían infección documentada por *Streptococcus pneumoniae*, y en el 40% de los casos no se identificó el microorganismo causal. La mayoría de los pacientes fueron incluidos el segundo día de su estancia en el hospital, y el 59% precisaron soporte vasopresor. Entre los pacientes con sepsis grave causada por NAC, el tratamiento con PCA se asoció a una reducción del riesgo relativo de muerte a los 28 días del 28%, que a los 90 días era del 14%. El beneficio del tratamiento fue mayor en los pacientes con NAC producida por *S. pneumoniae*, y en los pacientes con mayor gravedad, medida por el APACHE-II y por distintos sistemas de puntuación de gravedad específicos para la NAC (PSI, CURB-65).

5. Situaciones especiales

5.1. Insuficiencia renal aguda y crónica

Los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal fueron excluidos del estudio PROWESS por requerir anticoagulación con heparina durante la hemodiálisis y por disponerse de escasa información previa sobre la vida media de la PCA en esta situación. Los pacientes incluidos en el estudio que desarrollaron insuficiencia renal aguda recibieron hemofiltración o hemodiálisis, pero no se permitieron dosis de heparina superiores a 15.000 U/día, sin que se encontrara en ellos una mayor incidencia de episodios hemorrágicos.

Debido a su elevado peso molecular, la PCA no se elimina por hemofiltración o hemodiálisis. Los estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos realizados en el estudio PROWESS mostraron que la concentración plasmática y vida media de la PCA no difiere entre los pacientes con insuficiencia renal aguda con o sin diálisis y el resto de los pacientes. Basándose en estos datos, los pacientes con insuficiencia renal terminal y hemodiálisis periódica no deben excluirse de tratamiento con PCA si está indicado, aunque por no existir experiencia previa, dichos pacientes deben ser objeto de farmacovigilancia.

La depuración extrarrenal continua en los pacientes con sepsis grave tratados con PCA puede llevarse a cabo sin añadir heparina u otros anticoagulantes en el circuito en los casos que presentan prolongación basal de los tiempos de coagulación y disminución del recuento de plaquetas. Si se produce la coagulación del circuito, se puede añadir heparina de la manera habitual, con control del aPTT.

5.2. Tratamiento concomitante con heparina

La PCA nativa se inhibe fisiológicamente por varias sustancias, de las que tiene el efecto más potente el inhibidor de la proteína C (PCI), que inhibe la formación del complejo trombina-trombomodulina, lo que impide la activación de la proteína C. La heparina acelera la inhibición de la PCA por el PCI más de 1.000

veces, efecto que comparten las heparinas de bajo peso molecular, por lo que existe la posibilidad de una interacción farmacológica entre ambas sustancias, heparinas y PCA.

En el estudio PROWESS se permitió el uso abierto y no aleatorizado de heparina no fraccionada a dosis no superiores a 15.000 U/día o heparina de bajo peso molecular a dosis antitrombóticas pero no anticoagulantes. El 75% de los pacientes recibieron algún tratamiento con heparina durante la infusión de PCA, sin que se encontrara un mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas con respecto a los que no la recibieron. Se observó una interacción entre ambos tratamientos, heparina y PCA: los enfermos que fueron tratados concomitantemente con heparina tuvieron una menor reducción relativa de la mortalidad a los 28 días. Esto se debió a que los pacientes que recibieron placebo y heparina tuvieron una menor mortalidad que los que recibieron placebo sin heparina (tabla III). Sin embargo, los datos son una observación *a posteriori* que se encuentra muy probablemente sesgada por el hecho de que el tratamiento con heparina no fue aleatorizado sino que se dejó a criterio del médico, y los pacientes que recibieron heparina pueden haber presentado menor gravedad o menor riesgo de complicaciones hemorrágicas, por lo que no debe interpretarse que la heparina disminuya la efectividad de la PCA ni, al contrario, que la heparina sea un tratamiento eficaz para la sepsis grave.

Tabla III: Eficacia de la PCA en pacientes con y sin heparina (estudio PROWESS)

Mortalidad por cualquier causa a los 28 días	PCA	Placebo
Todos los pacientes	24,7%	30,8%
Pacientes tratados con heparina	24,9%	28,1%
Pacientes tratados sin heparina	24,1%	39,4%

5.3. PCA en pacientes con alteraciones de la hemostasia

Los pacientes con sepsis grave presentan un estado de CID que se manifiesta por una activación de la coagulación (elevación de los niveles de complejos trombina-antitrombina), formación acelerada de trombina (niveles elevados de fragmentos F1 + 2) y reducción de la fibrinólisis (niveles elevados de PAI-1). El 99,7% de los pacientes del estudio PROWESS tenían niveles elevados de dímero D. Empleando los criterios de definición de CID más restrictivos propuestos por la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia²³, el 19% de los pacientes del PROWESS tenían CID, y en estos casos la reducción de la mortalidad fue mayor que en el resto de pacientes, con una disminución del riesgo absoluto de muerte del 14,2% comparado con el placebo¹⁶. Los pacientes con CID, por tanto, deben recibir tratamiento con PCA, si está indicado (disfunción de dos o más órganos o APACHE-II > 24), y si no presentan contraindicaciones (hemorragia activa, menos de 30.000 plaquetas), aun cuando presenten prolongaciones de los tiempos de coagulación (TP, aPTT) y/o trombopenia no extrema.

6. Evaluación económica

La PCA tiene un coste medio aproximado (para un tratamiento completo de 96 horas) de algo más de 7.000 € en función del peso corporal que se emplea para ajustar su dosificación, y ha sido considerado coste-efectivo cuando se utiliza con las indicaciones aprobadas por la FDA y la EMEA. En España ²⁴ se ha estimado un coste medio de 9.800 € por año de vida ganado en pacientes con sepsis grave y disfunción de dos o más órganos, lo que ha sido comparado favorablemente con otras medidas preventivas o terapéuticas aceptadas y de uso habitual. En otros países de Europa, la PCA se ha encontrado coste-efectiva teniendo en cuenta la calidad de vida en la sepsis grave con disfunción de dos o más órganos, mejorando la relación coste-efectividad con el número de órganos disfuncionantes ^{25,26}.

En Estados Unidos y Canadá se ha encontrado también una favorable relación coste-efectividad bruta y ajustada por la calidad de vida, para pacientes con puntuaciones APACHE-II superiores a 24 puntos ^{27,28}. El coste por año de vida ganado aumenta con la edad, y la PCA es coste-efectiva en los pacientes más graves que tienen una expectativa de vida razonable tras sobrevivir al episodio de sepsis.

7. ENHANCE: precocidad de la administración

Con posterioridad al PROWESS se ha llevado a cabo el ENHANCE, estudio abierto no controlado con criterios de inclusión muy similares al PROWESS, cuyo objetivo era confirmar sus resultados y aumentar la experiencia con esta terapia. En el ENHANCE, la mortalidad a los 28 días fue del 25,3%, muy similar a la del grupo tratado con PCA en el PROWESS (24,7%); si se tienen en cuenta solo los datos de los países que participaron en el PROWESS, la mortalidad del tratamiento con PCA en el ENHANCE es del 23,4%. Este estudio no ha sido publicado aún de forma completa, pero sus resultados principales confirman la eficacia y seguridad globales del tratamiento con PCA en la sepsis grave.

Los datos publicados en forma de resumen del estudio ENHANCE (cuyas referencias no se incluyen aquí) muestran que el tratamiento precoz con PCA (en las primeras 24 horas) se asocia a una disminución de la mortalidad hospitalaria, un acortamiento de la estancia en UCI y en el hospital, un menor consumo de recursos (menor duración de la ventilación mecánica y de uso de fármacos vasoactivos), y una disminución de los costes hospitalarios entre los supervivientes, comparados con el mismo tratamiento iniciado más tardíamente, lo que apoya las recomendaciones de la campaña sobrevivir a la sepsis de iniciar el tratamiento con la mayor precocidad cuando está indicado, y en todo caso en las primeras 24 horas.

8. Sepsis menos grave: ADDRESS

Recientemente se han comunicado los resultados principales del estudio ADDRESS (Administration of Drotrecogin Alfa [Activated] in Early Stage Severe Sepsis), que requirió la FDA como estudio post-comercialización en pacientes con sepsis grave y bajo riesgo de muerte, con un solo órgano disfuncionante y una puntuación APACHE-II no mayor de 24 puntos en las 24 horas previas, subgrupo que en el ensayo PROWESS no mostró beneficio del tratamiento con PCA. En el estudio se incluyeron pacientes con menos de 48 horas de evolución del primer fallo de órganos. El ensayo se suspendió por ausencia de eficacia en un análisis intermedio planificado de antemano. En total se incluyeron 2.640 pacientes, que fueron asignados aleatoriamente a recibir PCA (1.333 pacientes) o

placebo (1.307). Comparados con el PROWESS, los pacientes del ADDRESS eran más jóvenes y tenían menos gravedad. La mortalidad a los 28 días no difirió entre PCA y placebo, aunque se encontraron algunas diferencias regionales inesperadas, y se observó un “efecto de aprendizaje”, ya señalado en otros ensayos clínicos, por el que después de excluir los primeros casos se pareció apreciar un beneficio con PCA. Las complicaciones hemorrágicas fueron escasas en ambos grupos, pero fueron significativamente más frecuentes con PCA: 2,4% frente a 1,2% a los seis días ($p = 0,02$), y 3,9% frente a 2,2% a los 28 días ($p = 0,01$). La frecuencia de hemorragia del sistema nervioso central y de episodios adversos graves fue similar en ambos grupos. La eficacia del tratamiento no se vio influida por el órgano disfuncionante.

En su conjunto, y en espera de conocerse los datos completos, los estudios ENHANCE y ADDRESS pueden considerarse estudios confirmatorios de la eficacia y seguridad de la PCA encontrados en el PROWESS, de los análisis de subgrupos publicados del mismo y de las indicaciones aprobadas del tratamiento.

9. EXTEND: ¿Más de 96 horas?

El curso evolutivo de la disfunción de órganos en el estudio PROWESS y los datos conocidos del ENHANCE sugieren que, comparados con placebo, los pacientes tratados con PCA presentan una más rápida resolución de la disfunción de órganos, pero aún un número importante de pacientes permanecen dependientes de fármacos vasoactivos después de las 96 horas que dura el tratamiento. Durante la infusión se produce también una disminución de los niveles de dímero D, aunque los niveles no llegan a normalizarse, pero tras suspender la infusión de PCA se produce un rebote en los niveles circulantes de dímero D, como expresión de la persistencia del estado procoagulante. Todo lo anterior sugiere que en muchos casos un tratamiento de 96 horas puede resultar corto, y que la prolongación del tratamiento con PCA más allá de este tiempo podría resultar beneficiosa. Dicha hipótesis está siendo estudiada en la actualidad en un ensayo clínico, que se encuentra aún en fase de reclutamiento.

10. Pediatría: RESOLVE

El RESOLVE fue un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego controlado con placebo sobre la eficacia y seguridad del tratamiento con proteína C activada en niños con sepsis grave, y ha sido suspendido prematuramente en abril de 2005 en un análisis intermedio después de incluir a 399 pacientes, por encontrarse altamente improbable que consiguiera resultados positivos. Globalmente, la mortalidad (17% con PCA y 18% con placebo), la incidencia de hemorragia cerebral (4% y 2%), de hemorragia grave (6% y 7%) y de acontecimientos adversos graves (17% y 20%), y el tiempo hasta la resolución completa del fallo de órganos (9,7 y 9,8 días) fueron similares en los grupos que recibieron PCA y placebo. En espera de conocer los datos definitivos del estudio, sus resultados parecen consistentes con los encontrados en adultos, en el sentido de que la PCA solo produce un beneficio apreciable en pacientes con riesgo elevado de muerte, y los pacientes pediátricos presentan mortalidades sustancialmente más bajas que los adultos con sepsis grave. Los pacientes pediátricos no deben ser tratados con proteína C activada humana recombinante.

11. Aspectos prácticos de la administración de PCA

La PCA ha sido aprobada para el tratamiento de la sepsis grave con alto riesgo de muerte, **cuando se añade a los mejores estándares de tratamiento**. Este criterio es fundamental en el manejo de la sepsis grave, y destaca la importancia de combinar todas las medidas terapéuticas eficaces, de manera que actúen de manera sinérgica en beneficio del enfermo. La PCA, como ocurre con los demás tratamientos del enfermo con sepsis, no puede por sí sola mejorar el pronóstico de los enfermos, si no se acompaña del resto de medidas, y, por el mismo motivo, no puede dejar de emplearse cuando está indicada.

La relación riesgo/beneficio y coste/efectividad obligan a seleccionar cuidadosamente a los pacientes que se pueden beneficiar del tratamiento con PCA. El análisis de subgrupos del PROWESS ha definido las indicaciones de la PCA, restringiendo su uso a los casos de mayor riesgo de muerte. Los datos del ENHANCE sugieren una mayor eficacia del tratamiento cuando se administra en las primeras 24 horas de evolución. Las guías de práctica clínica de la campaña sobrevivir a la sepsis (CSS) y su fase de implementación, basada en los “paquetes para la sepsis”, recogen como indicador de calidad que el tratamiento con PCA se inicie en las primeras 24 horas de evolución, basándose en el protocolo de cada centro.

La administración de PCA debe iniciarse una vez completada la resucitación del paciente, con la única excepción de la **purpura fulminans** meningocócica, en que, aunque no se ha demostrado nunca, un retraso de minutos podría causar daños irreparables. Solo una vez completada la resucitación se puede valorar el grado de disfunción de órganos persistente tras la misma. Ha existido cierta controversia sobre qué criterios de definición de disfunción de órganos emplear para sentar la indicación de PCA, ya que existen varias escalas de uso clínico, y la relación beneficio-riesgo probablemente varíe según qué órganos sean los afectados o qué grado de disfunción presenten. Los únicos datos de que se dispone al respecto son los del estudio PROWESS, por lo que lo lógico parece emplear los mismos criterios que en dicho estudio produjeron beneficio, teniendo en cuenta que la precocidad del tratamiento exige valorar los criterios precoces de **disfunción** de órganos, sin esperar a la evidencia de un **fallo** orgánico establecido.

Los “paquetes para la sepsis” de la CSS han situado de manera clara el tiempo de administración de la PCA, en las primeras 24 horas tras el inicio de la sepsis grave, y después de la resucitación, en que las prioridades son otras. Si por razones logísticas no se ha podido iniciar el tratamiento en las primeras 24 horas, si existe la indicación debería iniciarse el tratamiento lo antes posible, dentro de las 48 horas siguientes al inicio de la sepsis grave. Pasado este plazo, la eficacia y seguridad del fármaco no han sido evaluados, aunque se supone que la eficacia será menor, una vez establecido el fallo de órganos, y la indicación de PCA deberá valorarse cuidadosamente en cada caso individual.

No se ha estudiado la administración de un segundo curso terapéutico con PCA en pacientes que desarrollan durante su hospitalización un segundo episodio de sepsis grave de alto riesgo. Probablemente, la eficacia, la relación beneficio-riesgo y coste-efectividad sean poco favorables en estas circunstancias, aunque en todo caso la decisión de repetir el tratamiento debe valorarse individualmente. Menos del 1% de los pacientes con sepsis grave tratados con PCA^{hr} desarrollan anticuerpos anti-PCA, y existe la posibilidad teórica de que si se administra por segunda vez el fármaco pueda producirse una reacción alérgica.

La dosis debe ajustarse cuidadosamente en función del peso corporal del enfermo. Es recomendable utilizar exclusivamente las tablas de dosificación y diluciones suministradas por el fabricante para

evitar errores de dosificación, no desperdiciar ni un solo miligramo del producto y evitar infusiones de más de 12 horas, tiempo tras el cual la infusión pierde actividad.

Ya se ha señalado que el riesgo de hemorragia aumenta mientras dura la infusión, y sobretodo en las primeras 24 horas de la misma, siendo los principales factores de riesgo extrínsecos los procedimientos invasivos, y los factores de riesgo intrínsecos la trombopenia, y para la hemorragia cerebral, la trombopenia y la meningitis. Un recuento de plaquetas inferior a 30.000 es contraindicación al inicio del tratamiento, y, si se produce durante el mismo, es indicación de transfusión de plaquetas. La tabla IV resume el manejo de la infusión de PCA en relación con los procedimientos invasivos que resulten necesarios mientras dura el tratamiento.

Tabla IV: Interrupción de la infusión de PCA durante procedimientos invasivos

Procedimiento	Intervención
Intervención quirúrgica, colocación de catéter epidural, traqueostomía percutánea	Suspender 2 horas antes y reiniciar 12 horas después, comprobada la hemostasia
Procedimientos invasivos (cateterización venosa central, toracocentesis, toracostomía, punción lumbar, drenaje percutáneo de abscesos, nefrostomía, paracentesis, etc)	Suspender 2 horas antes y reiniciar 2 horas después, comprobada la hemostasia
Procedimientos invasivos menores (canulación arterial, cambio de cánula de traqueostomía, sondaje vesical)	Suspender 2 horas antes y reiniciar inmediatamente, comprobada la hemostasia

Se han definido dos grupos de pacientes con sepsis grave que difieren claramente en su perfil evolutivo inicial, así como en la respuesta inicial al tratamiento antibiótico y del foco de infección²⁹. Sin que esto pueda considerarse una regla absoluta, el esquema que proponemos es el siguiente:

1.- Tratamiento precoz

Existen pacientes en que el tratamiento con PCA se debe plantear con mayor precocidad, por la evolución desfavorable esperada a pesar de la resucitación y el control inicial del foco de infección. En esta categoría estarían incluidas las sepsis graves de alto riesgo producidas por purpura meningocócica, meningitis aguda, síndrome de shock tóxico y neumonía adquirida en la comunidad, o cualquier otro episodio séptico que curse desde el inicio con una disfunción multiorgánica profunda en que no sea previsible una mejoría rápida.

2.- Tratamiento diferido

En otros pacientes el tratamiento inicial y el control del foco pueden acompañarse de una reversión rápida de la disfunción multiorgánica. En estos casos, el tratamiento con PCA se difiere, para replantearse su indicación en unas pocas horas (siempre dentro de las primeras 24 horas), si no se ha producido una mejoría clínica clara. Dentro de este grupo estarían incluidas las sepsis urinarias o biliares que reciben drenaje quirúrgico o percutáneo, el empiema que se trata con drenaje torácico, la sepsis por catéter cuando se retira la vía, los abscesos intraabdominales que se tratan con drenaje quirúrgico o punción percutánea, las gastroenteritis agudas u otros procesos que cursan con una importante deshidratación o la neumonía asociada a la ventilación mecánica, en que la valoración

de la disfunción de órganos está dificultada por las disfunciones previas y el efecto de otras maniobras terapéuticas intercurrentes (conexión a ventilación mecánica, episodios de desadaptación del respirador, uso de fármacos sedantes o medicación que produce depresión hemodinámica, aparición de arritmias, atelectasias, etc.). Cuando el control de la infección incluye la intervención quirúrgica, como ocurre en las peritonitis, por motivos de seguridad es necesario esperar doce horas antes de iniciar el tratamiento con PCA, a fin de reducir el riesgo de hemorragia; este periodo de tiempo es suficiente para valorar si la respuesta clínica ha empezado a producirse, y, si no está siendo rápida, se debe iniciar el tratamiento.

Las indicaciones establecidas de PCA (disfunción aguda de dos o más órganos o puntuación APACHE-II superior a 24 puntos en las 24 horas previas) se basan en análisis de subgrupos previstos prospectivamente, y son consistentes y robustas. El criterio de la puntuación APACHE-II es más restrictivo, y selecciona pacientes en general con mayor riesgo de muerte que los que presentan disfunción multiorgánica; en este subgrupo la relación coste-efectividad es mayor, pero tiene el grave inconveniente de negar el beneficio del tratamiento a pacientes con evidencia clara de eficacia. La actitud más recomendable, menos restrictiva, es la de indicar el tratamiento cuando se cumple uno cualquiera de los dos criterios, disfunción de órganos o puntuación APACHE-II. Respecto al uso de la puntuación APACHE-II, es necesario aclarar que no se debe esperar a que transcurran 24 horas para calcular la puntuación, sino que se debe calcular con los valores disponibles en el momento, con la mayor (peor) puntuación disponible de las 24 horas anteriores.

La PCA está indicada en el tratamiento de la sepsis grave de alto riesgo, independientemente de que se haya adquirido en la comunidad, en el hospital o en UCI. Respecto a la sepsis secundaria a infecciones producidas en UCI, los esfuerzos se deben centrar en la prevención, pero su tratamiento es el mismo que el de la sepsis que motiva el ingreso. El control de infecciones en UCI incluye la vigilancia diaria de los pacientes en búsqueda de la aparición de signos de respuesta inflamatoria sistémica (temperatura, frecuencia cardíaca y respiratoria, recuento y fórmula leucocitaria) y de signos focales de infección (puntos de entrada de catéteres, sedimento urinario, características del esputo, radiografía de tórax), y, en algunos casos, la toma sistemática de cultivos de vigilancia. La detección de un nuevo episodio de infección y/o sepsis se debe seguir de la valoración del grado de disfunción orgánica que produce; en casi todos los casos, los pacientes que desarrollan infecciones en Cuidados Intensivos presentan disfunción de órganos previa, que se ve agravada por el nuevo episodio infeccioso, sin que resulte fácil distinguir en qué medida el agravamiento de la disfunción de órganos preexistente está producida por el nuevo episodio de sepsis. En estos casos, la indicación de proteína C activada se basa en una valoración cuidadosa de cada caso individual.

Por último, en el paciente traumatizado con lesión de órganos sólidos (desgarros importantes de hígado o bazo) o lesiones pélvicas con hematoma retroperitoneal, el riesgo de hemorragia debe ser valorado cuidadosamente si el paciente desarrolla infección nosocomial, y se ha recomendado que no se administre PCA en la primera semana de evolución, salvo que se haya llevado a cabo un tratamiento quirúrgico definitivo que asegure la hemostasia local (esplenectomía).

12. Conclusiones

- La proteína C activada humana recombinante (drotrecogina-alfa activada) es el primer tratamiento que ha demostrado eficacia en la sepsis, viniendo a unirse al conjunto de medidas terapéuticas que abordan los distintos aspectos de la enfermedad: el tratamiento precoz de la infección, la resucitación inicial agresiva y guiada por objetivos hemodinámicos explícitos, el tratamiento con hidrocortisona del shock séptico y el mejor tratamiento de soporte de los órganos disfuncionantes. Sólo el conjunto de medidas consigue la mayor efectividad.



- La PCA está indicada en los pacientes adultos con sepsis grave y riesgo elevado de muerte, que son los que presentan disfunción de dos o más órganos o una puntuación APACHE-II superior a 24 puntos en las 24 horas previas, en ausencia de contraindicaciones y cuando se añade a los mejores estándares de tratamiento. En estos casos, la proteína C no se debe considerar una medida opcional, sino que se debe administrar en todos los casos, en ausencia de contraindicaciones, y debe hacerse en una fase precoz (las primeras 24 horas) de la evolución de la enfermedad.
- La PCA es un tratamiento seguro, si se emplea con las precauciones recomendadas, y a pesar de su elevado precio se considera coste-efectivo para las indicaciones aprobadas en Europa y España.
- La PCA no está indicada en la sepsis con disfunción de un solo órgano y una puntuación APACHE-II inferior a 25 puntos en las 24 horas previas, y no se debe emplear en niños.

Autor: Eduardo Palencia Herrejón

Servicio de Medicina Intensiva

Hospital Gregorio Marañón, Madrid

© REMI, <http://remi.uninet.edu>. Junio 2005.

13. Bibliografía

¹ Palencia E. Tratamiento del enfermo con sepsis grave. REMI 2005; 5 (3): C3.

<http://remi.uninet.edu/2005/03/REMIC03.htm>

² Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, Gea-Banacloche J, Keh D, Marshall JC, Parker MM, Ramsay G, Zimmerman JL, Vincent JL, Levy MM. Surviving Sepsis Campaign Guidelines for the management of severe sepsis and septic shock. Intensive Care Med 2004; 30: 536-555.

³ Palencia E. La proteína C reduce la mortalidad en la sepsis grave. REMI 2001; 1 (3): 67.

<http://remi.uninet.edu/2001/03/REMI0067.htm>

⁴ Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, López Rodríguez A, Steingrub JS, Garber GE, Helterbrand JD, Ely EW, Fisher CJ. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. N Engl J Med 2001; 344: 699-709.

⁵ Marshall JC. Inflammation, coagulopathy, and the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome. Crit Care Med 2001; 29 [Suppl.]: S99-S106.

⁶ García de Lorenzo A, Quintana M. Aspectos hematológicos de la sepsis grave. REMI 2004; 4 (12): C20.

[\[http://remi.uninet.edu/2004/12/REMIC20.htm\]](http://remi.uninet.edu/2004/12/REMIC20.htm)

⁷ Vervloet MG, Thijs LG, Hack CE. Derangements of coagulation and fibrinolysis in critically ill patients with sepsis and septic shock. Semin Thromb Hemost 1998; 24: 33-44.

⁸ Aird WC. The role of endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. Blood 2003; 101: 3765-3777.

⁹ Lorente JA, Landín L. El sistema de la proteína C en la sepsis. Med Intensiva 2003; 27: 171-173.

¹⁰ Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. N Engl J Med 2003; 348: 138-150.

-
- ¹¹ Dhainaut JF, Shorr AF, Macias WL, Kollef MJ, Levi M, Reinhart K, Nelson DR. Dynamic evolution of coagulopathy in the first day of severe sepsis: relationship with mortality and organ failure. *Crit Care Med* 2005; 33: 341-348.
- ¹² La Rosa SP, Opal SM. Clinical trials of novel anticoagulants for severe sepsis: A tale of three molecules. *Adv sepsis* 2004; 4: 17-23.
- ¹³ Lyseng-Williamson KA, Perry CM. Drotrecogin alfa (activated). *Drugs* 2002; 62: 617-630.
- ¹⁴ Macias WL, Dhainaut JF, Yan SC, Helterbrand JD, Seger M, Johnson G 3rd, Small DS. Pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of drotrecogin alfa (activated) in patients with severe sepsis. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72: 391-402.
- ¹⁵ Bernard GR, Ely EW, Wright TJ, Fraiz J, Stasek JE Jr, Russell JA, Mayers I, Rosenfeld BA, Morris PE, Yan SB, Helterbrand JD. Safety and dose relationship of recombinant human activated protein C for coagulopathy in severe sepsis. *Crit Care Med* 2001; 29: 2051-2059.
- ¹⁶ Ely EW, Laterre PF, Angus DC, Helterbrand JD, Levy H, Dhainaut JF, Vincent JL, Macias WL, Bernard GR. Drotrecogin alfa (activated) administration across clinically important subgroups of patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31: 12-19.
- ¹⁷ Vincent JL, Angus DC, Artigas A, Kalil A, Basson BR, Jamal HH, Johnson G 3rd, Bernard GR. Effects of drotrecogin alfa (activated) on organ dysfunction in the PROWESS trial. *Crit Care Med* 2003; 31: 834-840.
- ¹⁸ 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: 155-163.
- ¹⁹ Dhainaut JF, Laterre PF, Janes JM, Bernard GR, Artigas A, Bakker J, Riess H, Basson BR, Charpentier J, Utterback BG, Vincent JL. 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.
- ²⁰ Angus DC, Laterre PF, Helterbrand J, Wesley E, Ball DE, Garg R, Weissfeld LA, Bernard GR. The effect of drotrecogin alfa (activated) on long-term survival after severe sepsis. *Crit Care Med* 2004; 32: 2199-2206.
- ²¹ Laterre PF, Levy H, Clermont G, Ball DE, Garg R, Nelson DR, Dhainaut JF, Angus DC. Hospital mortality and resource use in subgroups of the Recombinant Human Activated Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) trial. *Crit Care Med* 2004 ;32: 2207-2218.
- ²² Laterre PF, Garber G, Levy H, Wunderink R, Kinasevitz GT, Sollet JP, Maki DG, Bates B, Betty Yan SCh, Dhainaut JF. Severe community-acquired pneumonia as a cause of severe sepsis: data from the PROWESS trial. *Crit Care Med* 2005; 33: 952-961.
- ²³ Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M; Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 2001; 86: 1327-1330.
- ²⁴ Sacristán JA, Prieto L, Huete T, Artigas A, Badía X, Chinn C, Hudson P. Coste-efectividad de drotrecogina alfa (activada) en el tratamiento de la sepsis grave en España. *Gac Sanit* 2004; 18: 50-57.
- ²⁵ Green C, Dinnes J, Takeda A, Shepherd J, Hartwell D, Cave C, Payne E, Cuthbertson BH. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of drotrecogin alfa (activated) (Xigris(R)) for the treatment of severe sepsis in adults: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2005; 9: 1-140.
- ²⁶ Betancourt M, McKinnon PS, Massanari RM, Kanji S, Bach D, Devlin JW. An evaluation of the cost effectiveness of drotrecogin alfa (activated) relative to the number of organ system failures. *Pharmacoeconomics* 2003; 21: 1331-1340.
-



²⁷ 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.

²⁸ Angus DC, Linde-Zwirble WT, Clermont G, Ball DE, Basson BR, Ely EW, Laterre PF, Vincent JL, Bernard G, van Hout B; PROWESS Investigators. Cost-effectiveness of drotrecogin alfa (activated) in the treatment of severe sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31: 1-11.

²⁹ Laterre PF, Wittebole X. Clinical review: Drotrecogin alfa (activated) as adjunctive therapy for severe sepsis- practical aspects at the bedside and patient identification. *Crit Care* 2003; 7: 445-450.