

## La administración de proteína C activada y recombinante reduce la mortalidad en un grupo de pacientes con sepsis grave, sin alteraciones importantes de la coagulación, e incrementa moderadamente el riesgo de hemorragia

**Artículo:** Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, López-Rodríguez A, 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.

**Antecedentes:** la proteína C activada es una proteína que favorece la fibrinólisis e inhibe la trombosis y la inflamación. Sus valores están disminuidos en la mayoría de los pacientes con sepsis. Se ha descrito que la reducción de las cifras de proteína C activada en los pacientes con sepsis se asocia con un incremento de la mortalidad. En modelos experimentales de sepsis grave se ha mostrado la reducción de la mortalidad tras la administración de proteína C activada recombinante.

**Objetivo:** evaluar el efecto sobre la mortalidad a los 28 días y la seguridad de drotrecogina alfa activada en los pacientes con sepsis grave.

**Diseño:** ensayo clínico con asignación aleatoria.

**Lugar:** 164 centros en 11 países.

**Pacientes** (tabla 1 y fig. 1)

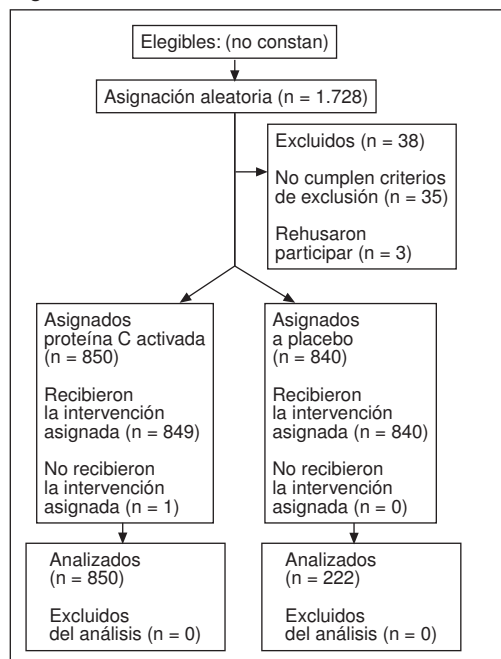
**Criterios de Inclusión:** edad < 18 años; sospecha clínica de infección; (en las 24 h anteriores)  $\geq 3$  signos de inflamación sistémica;  $\leq 1$  disfunción orgánica inducida por la sepsis con una duración < 24 h.

**Criterios de Exclusión:** 1. Embarazo. 2. Peso > 135 kg. 3. Plaquetas < 30.000  $\mu\text{l}$ . 4. Riesgo de hemorragia. 5. Estado de hipercoagulabilidad. 6. Inmunodeficiencia. 7. Trasplantes de médula ósea, pulmón, hígado, páncreas o intestino

Tabla 1. Características generales

	Grupo proteína C activada (n = 850)	Grupo placebo (n = 840)
Edad (años) (media)	60,5	60,6
Género (Varones) (%)	56%	58%
APACHE II (media)	24,6	25,0
Origen de la infección		
Pulmón	53,6%	53,6%
Abdomen	20 %	19,9%
Tracto urinario	10,0%	10,2%
Otros	16,4%	16,3%
Otros datos de interés		
Ventilación mecánica	73,3%	77,6%
Shock	70,4	71,7%
Tratamiento antibiótico de la infección adecuado	91,3%	91,2%

Figura 1



delgado. 8. Insuficiencia renal crónica en diálisis. 9. Pancreatitis aguda sin foco de infección conocido. 10. Medicamentos a dosis anticoagulantes o antiagregantes o antitrombina III en las 12 h anteriores, o proteína C en las 24 h anteriores. 11. Limitación del esfuerzo terapéutico.

**Intervenciones que se comparan:**

**Grupo tratamiento:** drotrecogina alfa activada 24 µg/kg/h durante 96 h en perfusión intravenosa continua.

**Grupo control:** placebo.

**Asignación aleatoria:** sí. Oculta.

**Enmascaramiento:** sí.

**Desenlaces principales:** mortalidad a los 28 días. Efectos adversos mayores (no están definidos).

**Análisis por intención de tratar:** sí.

**Resultados principales** (tablas 2 y 3)

Tabla 2. Eficacia

	Desenlaces
Mortalidad en el grupo placebo	259/840 (30,8%)
Mortalidad en el grupo proteína C activada	210/850 (24,7%)
RR (IC del 95%)	0,80 (0,69-0,94)
RRR (IC del 95%)	19,4% (6,6-30,5)
RRA (IC del 95%)	6,1% (1,9-10,4)
NNT (IC del 95%)	16 (10-54)

Tabla 3. Efectos adversos

	Grupo proteína C activada (n = 850)	Grupo placebo (n = 840)
≥ 1 efecto adverso mayor	106 (12,5%)	102 (12,1%)
Episodio de hemorragia importante	30 (3,5%)	17 (2,0%)
Episodio trombótico	17 (2,0%)	25 (3,0%)

**Información sobre costes:** no consta.

**Financiación del estudio:** Eli Lilly.

**Conclusiones de los autores:** la administración de drotrecogina alfa activada reduce significativamente la mortalidad con una incidencia de efectos adversos aceptable en este grupo de pacientes.

**Conclusiones de los revisores:** las conclusiones de los autores están suficientemente fundadas en los resultados.

La población a la que potencialmente se pudieran aplicar los beneficios de la proteína C activada está limitada por los criterios de inclusión (sepsis grave) y de exclusión (patologías y medicamentos frecuentemente encontrados en pacientes sépticos graves). El artículo no informa sobre el número de pacientes elegibles, lo que aumenta la dificultad para conocer la población que potencialmente se beneficiaría de este tratamiento.

La mortalidad en el grupo placebo está en el rango inferior de la descrita en los pacientes con sepsis.

**Otras referencias**

Abraham E, Anzueto A, Gutiérrez G, Tessler S, San Pedro G, Wunderink R, et al. Double-blind randomised controlled trial of monoclonal antibody to human tumour necrosis factor in treatment of septic shock. NORASEPT II Study Group. *Lancet* 1998;351:929-33.

Natanson C, Esposito CJ, Banks SM. The sirens' songs of confirmatory sepsis trials: selection bias and sampling error. *Crit Care Med* 1998;26:1927-31.

Sprung CL, Finch RG, Thijs LG, Glauser MP. International sepsis trial (INTERSEPT): role and impact of a Clinical Evaluation Committee. *Crit Care Med* 1996;24:1441-7.

**Glosario**

**RR** (riesgo relativo): es el cociente entre el riesgo de presentar el desenlace en el grupo tratado dividido por el riesgo de presentar el desenlace en el grupo control. **RRR** (reducción del riesgo relativo): es la reducción proporcional en la incidencia de un desenlace expresada en porcentaje. Se calcula  $(1-RR) * 100\%$ . **RRA** (reducción del riesgo absoluto): es la diferencia entre el riesgo en el grupo control menos el riesgo en el grupo tratado, expresada en porcentajes. Se calcula  $(R_c - R_t) * 100$ . **NNT** (número necesario para tratar): es el número de pacientes que hay que tratar para prevenir un desenlace. Se calcula  $100/RRA$ .