



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD
DE PETROLEOS MEXICANOS.
UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA**

**“EXPERIENCIA EN EL USO DE PROTEINA C ACTIVADA
RECOMBINANTE HUMANA
EN ENFERMOS HOSPITALIZADOS EN LA
UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA
DEL HOSPITAL CENTRAL SUR DE PETROLEOS MEXICANOS,
DURANTE LOS AÑOS 2003-2005”**

**TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA DEL ENFERMO
EN ESTADO CRÍTICO**

**P R E S E N T A :
Dra. Sandra Elizondo Argueta**

**ASESORES DE TESIS
Acad. Dr. Raúl Carrillo Esper
Acad. Dr. Antonio González Chávez**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

***“EXPERIENCIA EN EL USO DE PROTEINA C ACTIVADA
RECOMBINANTE HUMANA EN ENFERMOS HOSPITALIZADOS
EN LA UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA DEL HOSPITAL
CENTRAL SUR DE PETROLEOS MEXICANOS, DURANTE LOS
AÑOS 2003-2005”***

**Unidad de Cuidados Intensivos
Hospital Central Sur de Alta Especialidad
Petróleos Mexicanos
Dra. Sandra Elizondo Argueta**

Dr. FERNANDO DIAZ ARANDA

Director.

Dra. JUDITH LOPEZ ZEPEDA

Jefe Enseñanza e Investigación.

Acad. Dr. RAUL CARRILLO ESPER

**Profesor Titular del Curso de Posgrado en Medicina del
Enfermo en Estado Crítico.**

Acad. Dr. ANTONIO GONZALEZ CHAVEZ

Médico Adscrito al Servicio de Terapia Intensiva.

AGRADECIMIENTOS

A Martín y Ana, por estar conmigo y ser mi mayor inspiración, los amo...

A mis padres, que han estado en las buenas y malas a mi lado, y han sido un gran pilar en mi ser...

Al Dr. Raúl Carrillo, por haber creído en mí e impulsarme en mi formación como médico en todos los aspectos...

Al Dr. Antonio González Chávez, por ser una de mis principales guías desde el primer día de mi especialidad...

A los pacientes que han sido mi mayor fuente de aprendizaje durante estos años...

Y en especial a Dios...

INDICE

- I. INTRODUCCION**
- II. RESUMEN**
- III. ABSTRACT**
- IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**
- V. ANTECEDENTES**
- VI. OBJETIVOS**
- VII. HIPOTESIS**
- VIII. JUSTIFICACION**
- IX. TIPO DE ESTUDIO**
- X. DISEÑO METODOLOGICO**
- XI. RESULTADOS**
- XII. DISCUSION**
- XIII. CONCLUSIONES**
- XIV. ANEXO 1**
- XV. ANEXO 2**
- XVI. ANEXO 3**
- XVII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

INTRODUCCION

La Sepsis y el choque séptico representan una de las principales causas de ingreso y mortalidad en las Unidades de Terapia Intensiva (UTI) y habitualmente son infradiagnosticados y mal manejados en nuestro país. Estadísticas de los Estados Unidos de Norteamérica reportan una incidencia anual de 750,000 casos con aproximadamente 200 000 fallecimientos. Los costos de atención de enfermos con sepsis son elevados debido al número de medicamentos empleados y a las terapias de apoyo.

La Sepsis es la respuesta inflamatoria sistémica del huésped a la infección; tiene una fisiopatología compleja, en la que están involucradas la respuesta inmune innata, alteraciones de la hemostasia y disfunción endotelial lo que condiciona un grave imbalance proinflamatorio-antiinflamatorio y procoagulante-anticoagulante que de no controlarse evoluciona a disfunción orgánica múltiple.

Uno de los nuevos tratamientos utilizados como modificador de la enfermedad es el empleo de PCa, una forma recombinante de la proteína C activada humana, que ha sido aprobada por la FDA (Food and Drug Administration) y por la Agencia Reguladora Europea para el tratamiento de pacientes con sepsis grave y alto riesgo de muerte o disfunción orgánica múltiple.

La proteína C endógena, dependiente de vitamina K, se sintetiza en el hígado y tiene propiedades antitrombóticas, antiinflamatorias y profibrinolíticas. En modelos experimentales el tratamiento con PCa disminuye los niveles de mediadores inflamatorios, esta actividad se encuentra mediada por la inhibición de la generación de trombina, lo que permite disminuir la activación plaquetaria, el reclutamiento de neutrófilos y la degranulación de mastocitos, además de inhibir en forma directa la activación de neutrófilos, producción de citocinas y moléculas de adhesión.

El fundamento clínico del uso de PCa en sepsis grave y choque séptico se basa en los resultados del estudio PROWESS, en el cual la administración de PCa redujo la muerte por cualquier causa a 28 días en pacientes con diagnóstico de sepsis

grave, con una reducción del riesgo relativo de muerte de 10.4% y una reducción absoluta del 6.1%. Este medicamento fue aprobado para su uso en enfermos con sepsis grave y choque séptico en noviembre del 2001 por la Food and Drug Administration (FDA). Esta indicada en pacientes con sepsis grave y choque séptico con una puntuación APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) de 25 puntos o más, falla orgánica múltiple inducida por sepsis, síndrome de insuficiencia respiratoria secundaria a sepsis, y que no existan contraindicaciones para el uso de la misma.

RESUMEN

Introducción. La Sepsis es una de las principales causas de ingreso y mortalidad en las Unidades de Terapia Intensiva (UTI). La Proteína C activada recombinante humana. (PCa) modifica la evolución de la enfermedad e incrementa la sobrevivida.

Metodos. Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, de 43 pacientes a quienes se les administró PCa. Se evaluó el SOFA y APACHE II al ingreso y egreso de la UTI, así como al inicio y final del tratamiento con PCa y la mortalidad a 28 días. Los resultados se analizaron a través de un modelo estadístico descriptivo y de correlación, aplicando prueba de *t de Student* y considerando una $p < 0.05$ significativa.

Resultados. Un total de 43 pacientes recibieron tratamiento con PCa, 35 completaron la dosis de 24 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ durante 96 horas. Se observó disminución estadísticamente significativa ($p < 0.05$) de los valores APACHE II inicial de 21 (20.04 – 22.99 IC 95%), y final de 12 (11.13 – 14.47 IC 95%), SOFA inicial de 9 (8.92 – 10.78 IC 95%) y final de 6 (5.43 – 6.99 IC 95%). La mortalidad a 28 días fue del 25% con una reducción del riesgo relativo de muerte del 17.3%.

Conclusiones.

La PCa es una opción terapéutica para el manejo de la sepsis grave y el choque séptico.

ABSTRACT

Background. Sepsis is one of the main entrance causes and mortality in the Intensive Care Units (ICU). Recombinant human activated protein C (PCa) modifies the disease evolution and increased surviving.

Methods. We carried out a retrospective and descriptive study of 43 patients who were administered PCa. The prognostic scales SOFA and APACHE II were evaluated at the entrance and discharge of ICU and at the beginning and end of the treatment with PCa; the mortality was evaluated at 28 days. The results were analyzed through descriptive statistical model applying *t Student* and with to $p < 0.05$ as significant.

Results. A total of 43 patients received treatment with PCa, 35 completed the dose of 24 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ during 96 hours. A decrease statistically significant was observed ($p < 0.05$) of the prognostic scales APACHE II initial of 21 (20.04-22.99 CI 95%), and final of 12 (11.13-14.47 CI 95%), initial SOFA of 9 (8.92-10.78 CI 95%) and final of 6 (5.43-6.99 CI 95%). The mortality at 28 days was of 25% with a reduction of the relative risk of death of 17.3%.

Conclusions. The PCa is a therapeutic option for the treatment of severe sepsis and septic shock.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

A través del siguiente proyecto de tesis, se observara la experiencia que existe durante tres años aproximadamente del uso de Proteína C Activada Recombinante Humana (PCArh), drotrecogin alfa, fármaco que se ha utilizado en varias Unidades de Terapia Intensiva del país como tratamiento para pacientes con sepsis grave, choque séptico y disfunción orgánica múltiple, y la Terapia Intensiva de nuestro hospital es una de la que mas tratamientos ha administrado, esta evaluación de la experiencia se realizara a través de la determinación de los índices de severidad de la enfermedad APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) y SOFA (Sequential Organ Failure Assessment). Además de valorar la reducción en la mortalidad a 28 días.

V. ANTECEDENTES.

La Sepsis es un síndrome caracterizado por la respuesta inflamatoria sistémica del huésped ante una infección; tiene una fisiopatología compleja, en la que están involucradas la respuesta inflamatoria, las alteraciones de la hemostasia y la disfunción endotelial; es decir existe una respuesta del huésped que incluye la activación no solo de la respuesta inflamatoria sino también activación de la cascada de la coagulación, y la inhibición de los mecanismos fibrinolíticos, con una consecuente falla en la función endotelial y finalmente en disfunción orgánica múltiple.

La Sepsis representa una de las principales complicaciones por las cuales los pacientes ingresan a las unidades de cuidados intensivos (UCIs), y actualmente la sepsis y el choque séptico son las causas más comunes de muerte en las mismas.

Es frecuente, con una elevada morbi- mortalidad y habitualmente infradiagnosticada. Estadísticas de los Estados Unidos de Norteamérica reportan una incidencia anual de 750000 casos con aproximadamente 200000 fallecimientos. Los costos de atención de enfermos con sepsis son elevados debido al número de medicamentos empleados y a las terapias de apoyo.

El incremento en la incidencia de la sepsis y choque séptico, es multifactorial. Las causas potenciales incluyen el incremento en la sensibilidad para el diagnóstico, más pacientes con inmunocompromiso, incremento en el tratamiento invasivo, mayor incidencia de bacterias multirresistentes, así como aumento en la edad de los pacientes.

La sepsis es un síndrome inmunogenético inducido por un proceso infeccioso que se presenta frecuentemente como complicación quirúrgica y se asocia a una elevada mortalidad. En los últimos años se han conjuntado los conocimientos relacionados a bacteriología quirúrgica, profilaxis antimicrobiana, respuesta del huésped, polimorfismos genéticos y manejo de apoyo en esta grave entidad. En ocasiones no se demuestra proceso infeccioso por los medios diagnósticos habituales y en estos casos las toxinas bacterianas, en especial el lipopolisacárido de las bacterias gram negativas, pueden ser el disparador

Avances recientes en el estudio molecular de la respuesta inmune y la infección han permitido conocer cada vez más a fondo los mecanismos de interacción entre el sistema inmune y los diferentes componentes de los sistemas bacterianos, virales y fúngicos. Los avances más importantes en el conocimiento de la biología molecular de la sepsis son: La determinación de los polimorfismos genéticos asociados (**Fig. 1**), y la descripción de los receptores toll-like (TRL), que ha permitido desarrollar patrones

de respuesta a los diferentes componentes antigénicos de los sistemas microbianos, llamados PAMP (Pathogen-Associated Molecular Patterns).

Estos patrones ponen en marcha activadores moleculares que desencadenan respuestas celulares y humorales que se traducen en el desarrollo del complejo de sepsis, sepsis severa, choque séptico y disfunción orgánica múltiple.

La sepsis es un continuo de enfermedad que se inicia con la respuesta inflamatoria sistémica y que evoluciona de acuerdo al disparador inicial (infección) los polimorfismos genéticos dominantes y el sistema inmune, en especial con macrófagos y células dendríticas a:

- 1.- Respuesta inflamatoria sistémica.
- 2.- Sepsis.
- 3.- Sepsis grave.
- 4.- Choque séptico.

Las definiciones de cada uno de estos términos son:

- a) Infección: es el proceso patológico causado por la invasión de tejidos, líquidos, o cavidades corporales normalmente estériles por microorganismos patogénicos.
- b) Respuesta inflamatoria sistémica: es un síndrome clínico que se define por la presencia de dos o más de los siguientes criterios:
 - Temperatura corporal $>$ de 38 grados centígrados o $<$ de 36 grados centígrados.
 - Frecuencia cardiaca $>$ de 90/ minuto.
 - Frecuencia respiratoria $>$ 20/ minuto o $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg.
 - Cuenta leucocitaria $>$ 12000/ mm^3 o $<$ de 400/ mm^3 o más del 10% bandas.
- c) Sepsis: es la respuesta inflamatoria sistémica secundaria a infección.
- d) Sepsis grave: Sepsis asociada a disfunciones orgánicas.
- e) Choque séptico: Sepsis asociada a hipotensión arterial persistente a pesar de una adecuada reanimación con volumen y sin otra causa.

La asociación entre la activación del sistema de coagulación y la sepsis se conoce desde hace más de 30 años. Durante el proceso de sepsis, se liberan toxinas microbianas y se inicia el estímulo para la producción y liberación de los macrófagos de diversas citocinas como son la interleucina 1 β , el factor de necrosis tumoral- α , y la interleucina 6, con lo que se inicia una serie de eventos inflamatorios así como la activación a través del daño endotelial secundario de la trombosis microvascular. Es en sí durante éste periodo de inflamación que la adhesión de los leucocitos (la cual es promovida por las citocinas proinflamatorias), es la que promueve la sobre-regulación de las moléculas de adhesión celular como son la E-selectina y la P-selectina, éstas a

su vez activan a los neutrófilos para continuar así con cada vez más activación de neutrófilos para continuar con el círculo vicioso de mayor liberación de citocinas.

El medio ambiente generado a través de toda esta activación celular lleva a un estado procoagulante a través de varios mecanismos, siendo el principal la activación del Factor tisular, que es la pieza clave en este estado.

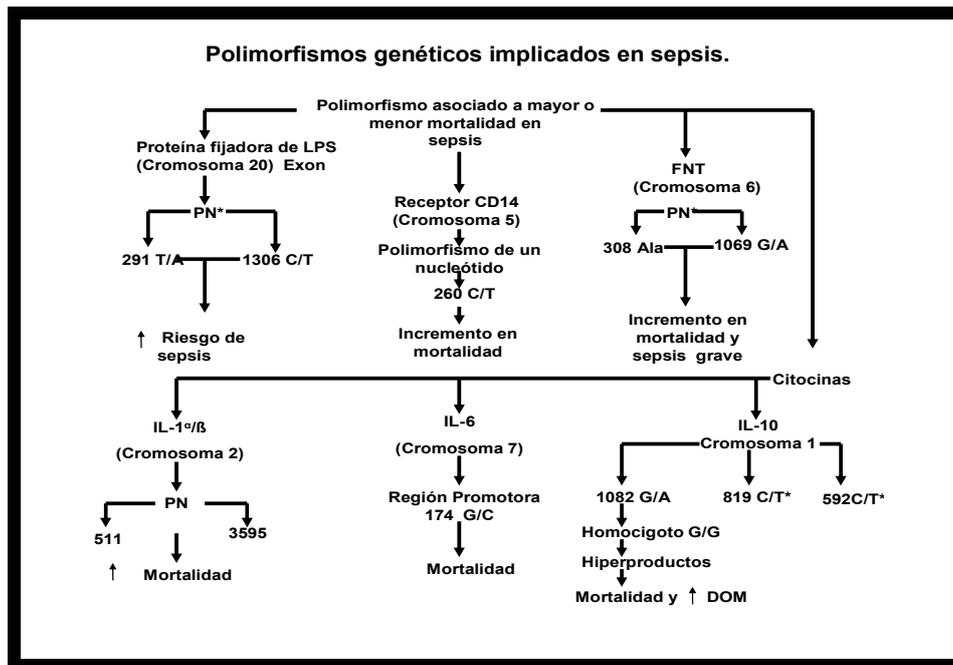


Figura 1. Polimorfismos genéticos implicados en sepsis. Tomado de Carrillo. Inmunidad innata, receptores toll y sepsis. Cir Ciruj 2003; 71: 252- 258.

El factor tisular (FT) se une al factor VII para formar FT/FVIIactivado y a su vez activan al factor X, éste a su vez interactúa con el factor V y promueven la conversión de protrombina en trombina, la cual promueve la transformación de fibrinógeno en monómeros de fibrina y así formar el coágulo. (Fig. 2)

Anormalidades en la coagulación y fibrinólisis pueden ser observadas en forma común en los pacientes con sepsis, y se asocian a una mayor mortalidad. Entre estas alteraciones se puede observar disminución en los niveles séricos de los principales anticoagulantes e inhibición de la fibrinólisis.

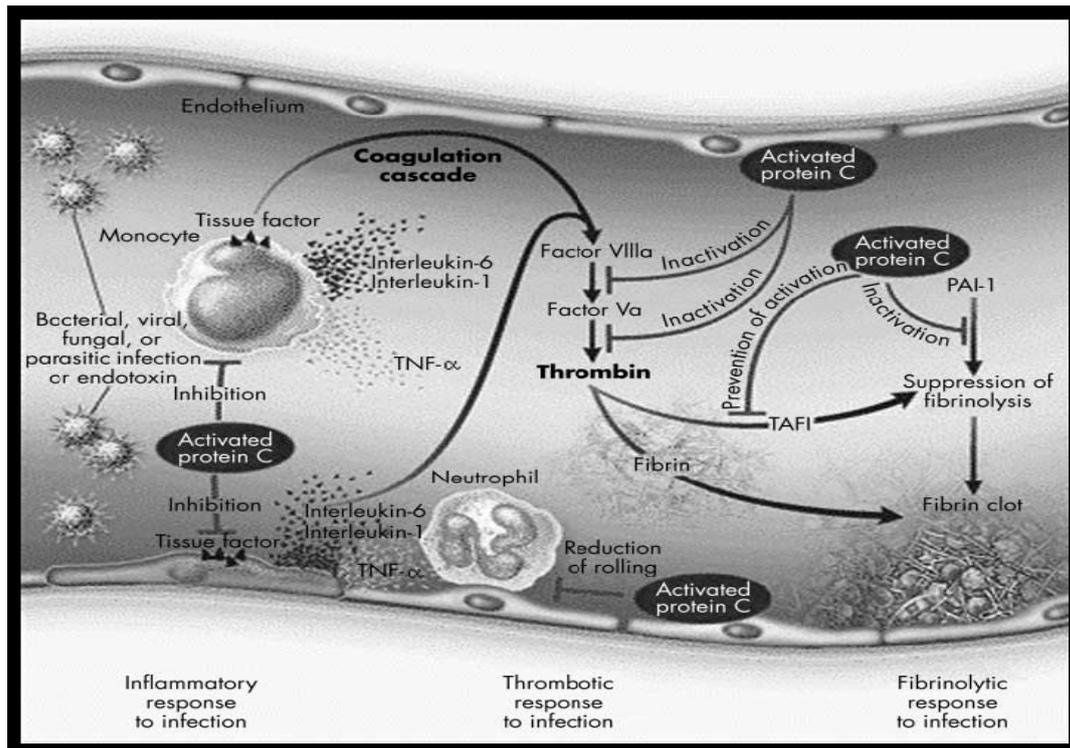


Figura 2. Activación del proceso inflamatorio y sistema de coagulación durante la sepsis. Tomado de Pastores SM. Drotrecogin alfa (activated): a novel therapeutic strategy for severe sepsis. Postgrad Med J, 2003;79:5-10.

El manejo convencional del paciente con sepsis grave y choque séptico consiste en la pronta identificación de este proceso y determinar el sitio de infección, iniciando al mismo tiempo el adecuado tratamiento de acuerdo a las diferentes afecciones presentes en el enfermo. La mortalidad con el manejo convencional continúa siendo inaceptablemente muy alta, por lo que se han hecho varias y diversas investigaciones a nivel mundial enfocadas en disminuir esta mortalidad, iniciando el tratamiento desde que se inicia la respuesta inflamatoria, y es a partir de la Declaración de Barcelona se desarrolló un proyecto colaborativo integrado por la Sociedad Europea de Terapia Intensiva, la Sociedad de Medicina Crítica de los Estados Unidos y el Foro Internacional de Sepsis denominado "Campaña para Incrementar la Sobrevida en Sepsis" (Surviving Sepsis Campaign) que tiene como finalidad mediante la aplicación e instrumentación de los estatutos de la Declaración de Barcelona disminuir la mortalidad de la sepsis en un 25% en los siguientes 5 años.

De acuerdo a la Campaña para Incrementar la Sobrevida en Sepsis el diagnóstico temprano y oportuno y las siguientes medidas terapéuticas han demostrado en base a la evidencia científica disminuir de manera significativa la mortalidad: Reanimación temprana dirigida por metas, control estricto de la glucosa,

ventilación con protección pulmonar y apertura alveolar, uso de dosis de estrés de hidrocortisona, proteína C activada recombinante humana, control del disparador (desbridación, drenaje y retiro de dispositivos) y un tratamiento antimicrobiano inicia de de-escalamiento, tromboprolifaxis, prevención de formación de úlceras de estrés.

Un importante número de estudios se han enfocado en el tratamiento de los pacientes críticamente enfermos, y a través de los diferentes protocolos de manejo médico e intervencionista, se ha demostrado disminución importante en la mortalidad de los pacientes.

Desde hace más de 25 años, los estudios clínicos se han enfocado en la inhibición de la respuesta inflamatoria a través del uso de glucocorticoides, anticuerpos neutralizantes contra endotoxinas, inhibidores específicos de mediadores inflamatorios, desafortunadamente éstos tratamientos fallaron al no demostrar mejoría significativa en los enfermos. Y no es sino en los últimos 10 años, cuando se le da importancia a la vía de la coagulación como parte importante en la fisiopatología de la sepsis, y es cuando se inicia la investigación de tratamientos con Proteína C activada (PCa), inhibidor de la vía del factor tisular y antitrombina III. Y hasta el momento solo el uso de la PCa ha tenido resultados satisfactorios.

La proteína C es endógena, dependiente de vitamina K, sintetizada en el hígado y que tiene propiedades no solo antitrombóticas, sino también antiinflamatorias y profibrinolíticas. Consiste en dos cadenas de aminoácidos una de 155 aminoácidos (cadena ligera) y una de 304 aminoácidos (cadena pesada), unidas por un puente sencillo de disulfuro. La cadena ligera contiene residuos gamma-carboxiglutámicos en la región N-terminal, los cuales se requieren para el procesamiento intracelular. La cadena pesada contiene dominios de serin-proteasa. Circula en forma de zimógeno inactivo, en presencia de trombina se une a dos receptores en la superficie endotelial: trombomodulina y receptor de proteína C endotelial, siendo así activada. Si se une a la proteína S, la cual es un cofactor, inactiva los factores Va y VIIa con lo cual inhibe la generación de trombina (efecto antitrombótico), otro efecto de la proteína C es su actividad profibrinolítica, debida a la formación de un complejo con el PAI-1 (inhibidor del activador del plasminógeno-1) que, aunque resulta en la inactivación de la proteína C, protege al activador del plasminógeno tisular, con lo que promueve la formación del plasminógeno en plasmina y ayuda a la fibrinólisis natural. Finalmente tiene efecto antiinflamatorio demostrado por su habilidad de inhibir la producción de TNF- α e interleucina 1 de los monocitos y la expresión de E-selectina de las células endoteliales, a través de inhibir la adhesión leucocitaria al endotelio, además de modular las señales celulares y la expresión de diversos genes como es la expresión

del factor NF- κ B, e incrementa la expresión del gen inhibidor de apoptosis-1 y la proteína Bcl-2 previniendo así la apoptosis.

La conversión de la proteína C a PCa esta alterada en los enfermos con sepsis como resultado de la inadecuada regulación de la trombomodulina y del receptor endotelial de proteína C secundaria a la presencia de diversas citocinas inflamatorias, estos niveles disminuidos de proteína C han sido asociados con incremento en la morbi-mortalidad de los pacientes con sepsis grave y choque séptico.

Una nueva terapéutica establecida en el manejo de pacientes con sepsis grave y choque séptico es el uso de PCArh, medicamento aprobado para su uso en noviembre del 2001 por la Food and Drug Administration, su uso se recomienda en pacientes con una puntuación APACHE II de 25 puntos o más, falla orgánica múltiple inducida por sepsis, síndrome de insuficiencia respiratoria secundaria a sepsis, y que no existan contraindicaciones para el uso de la misma.

Actualmente se están haciendo otras investigaciones sobre las diferentes aplicaciones que puede tener éste fármaco en diversas entidades como lo es en el evento vascular cerebral del tipo isquémico de origen tromboembólico.

La importancia en el uso de este medicamento también reside en que ya demostrado por diferentes estudios, reduce la mortalidad a 28 días, así como no se incrementan los costos del tratamiento de los pacientes si se compara con el uso de un tratamiento convencional y si disminuye la estancia de los pacientes tanto en la UTI como hospitalaria.

Las contraindicaciones para el uso de PCArh se relacionan con el incremento en el riesgo de hemorragia, lo cual puede llevar a incremento en la morbilidad y mortalidad del enfermo, entre éstas se encuentra hemorragia activa interna, evento vascular cerebral hemorrágico tres meses previos, cirugía intracraneal o intraespinal o traumatismo craneoencefálico severo dos meses previos, presencia de un catéter epidural, neoplasia intracraneana. Y en las condiciones en las cuales se debe tener precaución por incrementar el riesgo de sangrado son, conteo plaquetario menor de 30 000/mm³, INR >3, sangrado gastrointestinal menor de 6 semanas, administración reciente (menos de 3 días) de terapia trombolítica, administración reciente (menos de 7 días) de anticoagulantes o inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa, administración reciente de aspirina más de 650 mg al día (menos de 7 días) o inhibidores de plaquetas, diátesis hemorrágicas conocidas previamente, enfermedad hepática crónica grave.

En nuestro país la sepsis es un reto para las Autoridades Sanitarias, Asociaciones Médicas e Instituciones de Salud involucrados en su manejo. Baste mencionar que no hay estudios epidemiológicos que nos indiquen a nivel nacional la

incidencia, prevalencia, costos y mortalidad de esta entidad, lo cual es grave pues no tenemos la plataforma a partir de la cual se pueda estructurar una campaña a nivel nacional que siga los lineamientos de la Declaración de Barcelona y de esta manera abordar el problema.

VI. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Describir los resultados del uso de PCArh en la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Central Sur de Alta Especialidad.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Determinar si existe disminución de los valores de APACHE y SOFA con la administración de PCArh.
- Determinar la mortalidad a 28 días de los pacientes a quienes se les administró tratamiento completo con PCArh.

VII. HIPOTESIS.

El uso de PCArh se relaciona en forma directamente proporcional con la mejoría clínica del paciente, al realizar la correlación del uso de ésta con las escalas de severidad SOFA y APACHE II, además de disminuir la mortalidad e incrementar el porcentaje de sobrevivencia del paciente.

VIII. JUSTIFICACION.

El uso de PCArh en pacientes con sepsis grave, choque séptico, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda asociado a sepsis, falla orgánica múltiple asociada a sepsis, es el que actualmente está indicado en las diferentes guías de tratamiento; en México éste medicamento es utilizado en diversas Unidades de Cuidados Intensivos como lo es nuestra unidad, sin embargo, la mayor parte de escritos sobre la experiencia en su uso se basan en reportes de casos, y series de pocos pacientes.

Por lo que se espera a través de este proyecto poder describir los efectos observados en los pacientes a quienes se les administro PCArh, y las modificaciones en las diferentes variables a evaluar, siendo esta la primer serie de más de 30 casos reportada en la literatura latinoamericana.

IX. TIPO DE ESTUDIO.

Estudio observacional, descriptivo, retroelectivo, de los años 2003 al 2005.

X. DISEÑO METODOLOGICO.

a) Definición del universo:

Pacientes que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos.

b) Criterios de Inclusión:

- Pacientes de 18 a 80 años de edad que ingresaron a la Unidad de Terapia Intensiva y que tuvieron diagnóstico de sepsis grave y choque séptico durante su estancia, en base a las siguientes definiciones:
 - Sepsis: se define con el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica más la sospecha o documentación de un proceso infeccioso asociado.
 - El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica se define como la presencia de dos o más de los siguientes criterios:
 - Frecuencia cardiaca > 90 lpm.
 - Frecuencia respiratoria > 20 rpm o Presión arterial de CO_2 <32 mmHg.
 - Leucocitosis > 12, 000/mm³ o leucopenia <4000/mm³.
 - Hipertermia > 38°C o hipotermia <36°C.
 - La sepsis grave es la presencia de sepsis asociada con disfunción orgánica, hipotensión e hipoperfusión, las alteraciones debidas a la hipoperfusión son acidosis láctica, oliguria, y alteración del estado mental.
 - El choque séptico es la sepsis grave asociada a hipotensión e hipoperfusión, que a pesar de una adecuada reanimación con líquidos requiere uso de inotrópicos y vasopresores.

c) Criterios de Exclusión:

- Hemorragia activa interna.
- Evento vascular cerebral hemorrágico tres meses previos.
- Cirugía intracraneal o intraespinal o traumatismo craneoencefálico severo dos meses previos

- Presencia de un catéter epidural.
- Neoplasia intracraneana.

d) Criterios de Eliminación:

- Pacientes que no hayan presentado diagnóstico de sepsis grave y choque séptico.
- Pacientes que durante su estancia en la UTI desarrollaron sangrado a cualquier nivel.

e) Métodos de selección de la muestra:

Pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Central Sur de Alta Especialidad.

f) Definición de variable.

- Independiente: Uso de PCArh.
- Dependientes:
 - Parámetros APACHE II, temperatura, tensión arterial media, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, presión arterial de oxígeno, pH arterial, sodio, potasio, creatinina, hematocrito, leucocitos.
 - Parámetros SOFA, diferencia alveolo-arterial, bilirrubinas totales, creatinina, plaquetas.
 - Los exámenes de laboratorio que se tomarán en cuenta para el protocolo de tesis serán los que se tomaron el día de inicio de tratamiento con PCArh, y los tomados durante los días de aplicación del medicamento hasta la suspensión del mismo.
 - Días de estancia de Terapia Intensiva.
 - Días de estancia Intrahospitalaria.

g) Material y Métodos.

Resultados de exámenes de laboratorio, hojas de signos vitales, expediente clínico.

XI. RESULTADOS.

A un total de 43 pacientes hospitalizados en la UTI se les administró PCArh, con edad promedio de 50 años (18 a 90 años), siendo un total de 23 hombres y 20 mujeres (**Fig. 3**), con promedio de estancia en UTI de 15 días.

Los principales diagnósticos de ingreso se presentan en el **Cuadro 1**; los agentes bacterianos aislados en su mayoría fueron *Candida albicans*, *tropicallis*, y *glabrata*, *Pseudomona aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomona species*, y *Staphylococcus epidermidis*.

De los 43 pacientes a 8 no se les administró el tratamiento completo, 3 casos por defunción, 4 por desarrollar durante la administración trombocitopenia y sangrado activo y uno por presentar durante la administración hemorragia intracerebral.

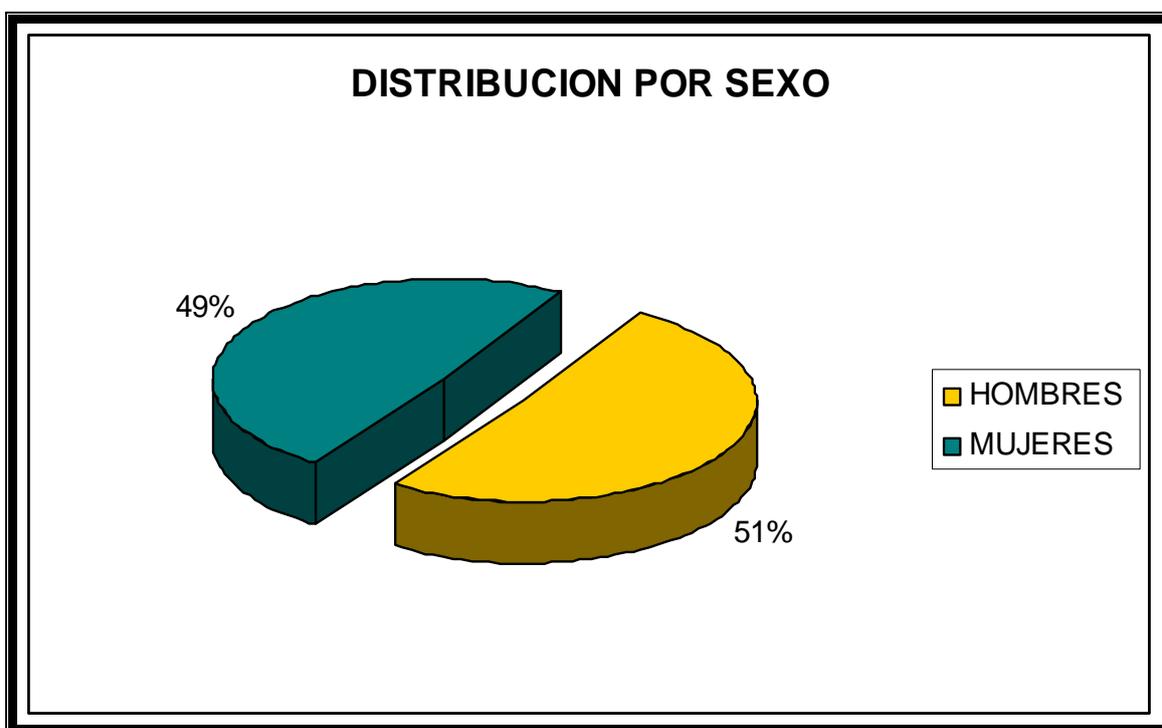


Figura 3. Distribución por sexo de los pacientes tratados con PCa

TRAUMA	NEUMONIA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD	INFECCIÓN EN QUEMADOS	PANCREATITIS	NECROLISIS EPIDÉRMICA TÓXICA	NEUMONIA NOSOCOMIAL	SEPSIS POST- OPERATORIA
1	5	3	3	2	5	24
DIAGNOSTICO PRIMARIO DE LOS PACIENTES CON NEUMONIA NOSOCOMIAL				DIAGNOSTICO DE LOS PACIENTES CON SEPSIS POSOPERATORIA		
<ul style="list-style-type: none"> • Leucemia Mieloide Aguda:1 • Leucemia Linfoide Aguda con mucormicosis renal: 1 • Lupus Eritematoso Generalizado: 1 • Psoriasis pustular: 1 • Epidermolisis: 1 				<ul style="list-style-type: none"> • Peritonitis: <ul style="list-style-type: none"> ○ Primaria: 7 ○ Secundaria: 6 ○ Terciaria: 2 • Toracotomía con mediastinitis: 6 • Infección de Tejidos blandos: 1 • Absceso renal: 2 		

Cuadro 1. Distribución por grupos diagnósticos de los pacientes tratados con PCa

La dosis de PCArh fué 24 µg/kg/hr durante 96 horas y en algunos casos se suspendió de acuerdo a los protocolos establecidos para la realización de procedimientos como fue cirugía, punciones percutáneas, etc. Además de mantener durante el mismo tiempo el tratamiento establecido por las guías de la Campaña para Incrementar la Sobrevida en Sepsis.

Todos los pacientes presentaron al menos dos fallas orgánicas, las principales fueron respiratoria y hemodinámica, en dos casos las fallas involucraron a más de cinco sistemas (respiratorio, hemodinámico, renal, metabólico y digestivo).

Se evaluó el APACHE II al inicio y final del tratamiento, así como el SOFA de los enfermos a quienes se les administró el tratamiento completo ($n=35$). Se realizó un análisis estadístico aplicando la prueba de *t de Student*, observando una significancia estadística de $p < 0.05$ al comparar la disminución de los valores SOFA y APACHE II durante la administración de PCArh, así como al comparar estas mismas escalas a su ingreso, inicio de tratamiento, fin del tratamiento y egreso de la UTI. (**Fig 4 y 5**).

Con una puntuación APACHE II inicial de 21 (20.04 – 22.99 IC 95%), y APACHE II final 12 (11.13 – 14.47 IC 95%), los valores de SOFA al inicio de 9 (8.92 – 10.78 IC 95%) y al final de 6 (5.43 – 6.99 IC 95%) (**Fig. 6**). Además al evaluar los valores de los puntajes APACHE II y SOFA al ingreso y egreso de la UTI, se observó que la disminución de los mismos se mantuvo posterior al término del tratamiento y se conservó hasta el momento de egreso del paciente. Aunque no se determinaron estos

valores a 28 días, punto de corte para evaluar la mortalidad, ya que la mayor parte de los pacientes al estar fuera de la UTI no son mediciones que se realicen en forma rutinaria.

En cuanto a la mortalidad, se apreció una mortalidad a 28 días del 25% (11 pacientes en total), con una reducción del riesgo relativo de muerte del 17.3%. Considerando que de éstos pacientes 3 fallecieron durante la administración de PCa, y los 8 restantes solo uno de ellos no completó el tratamiento por 96 hrs. (Fig. 5).

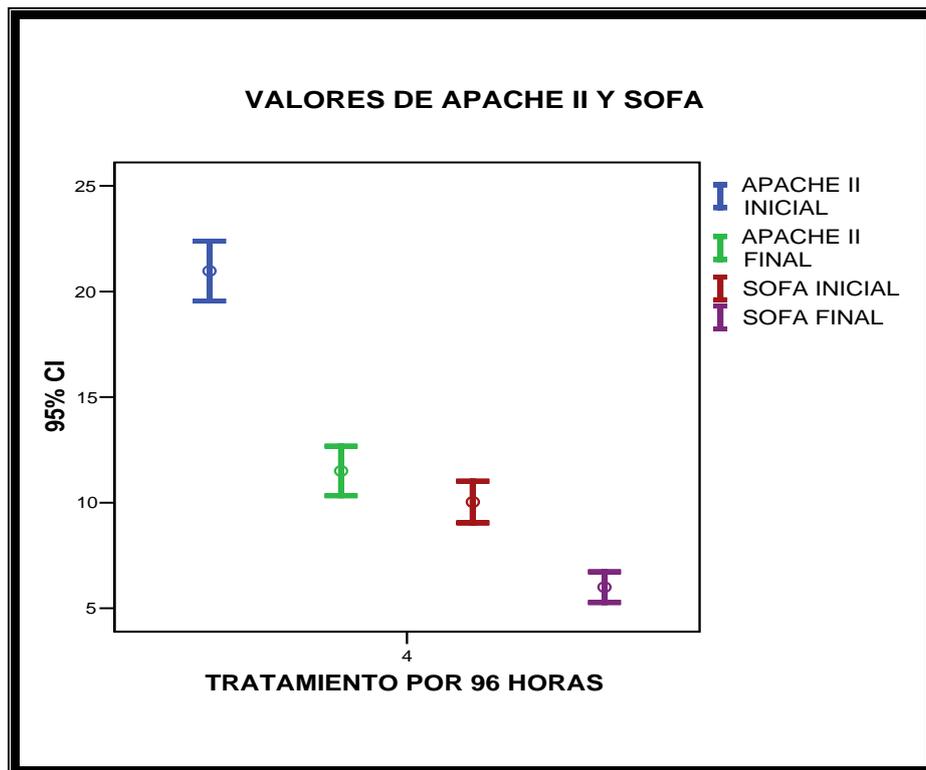


Figura 6. Evolución de las escalas APACHE II y SOFA durante la administración de PCArh

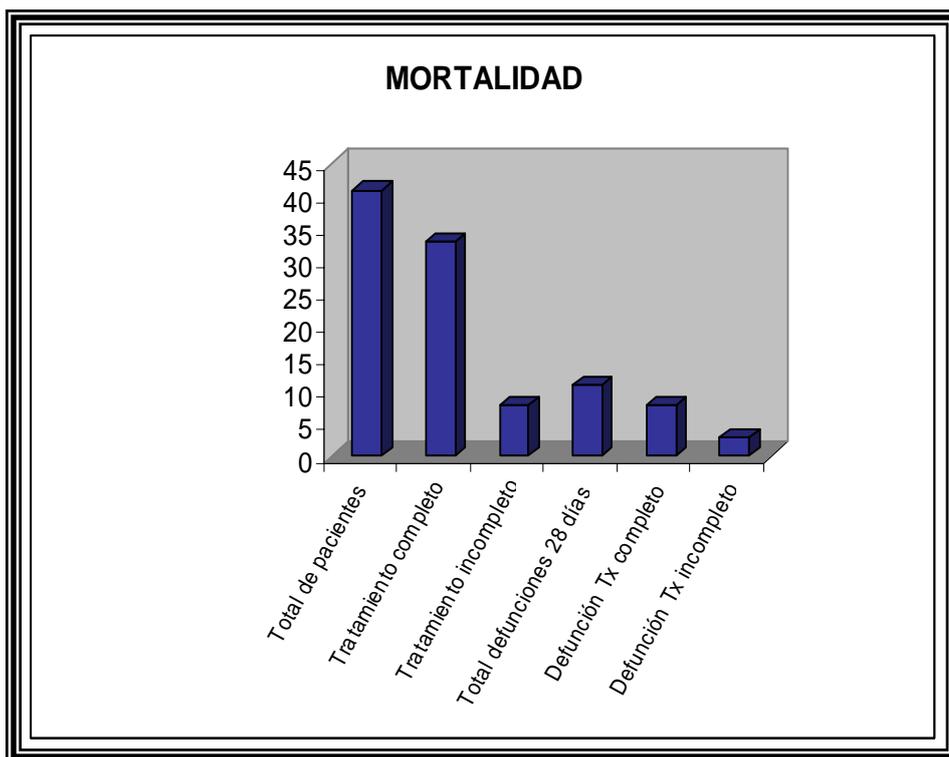


Figura 7. Mortalidad observada en los pacientes que recibieron tratamiento con PCArh

XII. DISCUSION

A pesar de los adelantos en el tratamiento de los pacientes con sepsis grave, esta aún es considerada una de las principales causas de morbi-mortalidad a nivel hospitalario y específicamente de las unidades de cuidados intensivos. Se han publicado en la literatura mundial diversas guías con el fin de unificar los criterios en cuanto a la definición de sepsis, su diagnóstico y tratamiento, y esto no solo con el fin de incrementar la sobrevivencia del paciente, sino también disminuir las controversias existentes durante la realización de los estudios clínicos.

Las indicaciones del uso de PCArh se basan principalmente en el cuadro clínico del paciente, puntuación APACHE II mayor de 25 y la ausencia de contraindicaciones para el uso de la misma. En la revisión de casos realizada, la media en el puntaje APACHE II fue de 21 y se asoció invariablemente a disfunción orgánica múltiple. Las indicaciones para iniciar el tratamiento con PCArh de acuerdo a la FDA son sepsis grave con un puntaje APACHE II mayor de 25 con riesgo alto de muerte, la Agencia Reguladora Europea considera la presencia de varias disfunciones orgánicas y las indicaciones más aceptadas para los diferentes protocolos de tratamiento son las recomendaciones realizadas por la Campaña para Incrementar la Sobrevivencia en Sepsis; lo cual se corroboró con el estudio ENHANCE en el cual se

demonstró una disminución significativa en la mortalidad en sepsis grave con el uso de PCArh en pacientes con riesgo alto de muerte y puntaje APACHE II mayor de 25, confirmando los resultados del estudio PROWESS.

En nuestra serie de casos, todos los pacientes que sobrevivieron tenían más de dos disfunciones orgánicas, y puntajes APACHE II y SOFA elevados al término del tratamiento se observó reversión de las disfunciones y disminución significativa de los puntajes. La mejoría persistió hasta el egreso del paciente.

En los estudios PROWESS y ENHANCE, al evaluar la mortalidad a 28 días se observó una disminución en la mortalidad por cualquier causa en los pacientes tratados con PCa, (PROWESS 24.7% y ENHANCE 25.3%) a diferencia de los pacientes que recibieron placebo. En el estudio INDEPTH, el riesgo relativo absoluto de muerte es de 0.71 corroborándose los resultados de los estudios previos. En nuestra serie el riesgo relativo de muerte se redujo con el empleo de PCArh en un 17.3%, lo que está en estrecha relación con los resultados de los estudios PROWESS y ENHANCE en los cuales la disminución en el riesgo relativo de muerte fue del 19% y 18.2% respectivamente.

El sangrado es la principal complicación del uso de PCArh. En esta serie el riesgo relativo de hemorragia fue de 0.82 y se presentó en 5 pacientes en quienes se suspendió el tratamiento, en 4 asociadas a trombocitopenia, que no puso en riesgo la vida y en un caso se presentó hemorragia cerebral la cual se delimitó, no puso en riesgo la vida ni dejó secuelas neurológicas. El riesgo relativo de hemorragia en el estudio ENHANCE fue de 0.73 y en el PROWESS 0.42. La diferencia de nuestros resultados en comparación con otros estudios publicados puede estar en relación al tamaño de la muestra dado que nuestra serie únicamente incluye a 43 pacientes.

XI. CONCLUSIONES

Con la finalidad de disminuir la elevada morbimortalidad asociada a sepsis, se ha implementado la Campaña para Incrementar la Sobrevida en Sepsis la cual regula y fundamenta el manejo del paciente con sepsis y choque séptico en base las siguientes medidas terapéuticas que han demostrado de acuerdo a la evidencia científica disminuir de manera significativa la mortalidad: Reanimación temprana dirigida por metas, control estricto de la glucosa, ventilación con protección pulmonar y apertura alveolar, uso de dosis de estrés de hidrocortisona, proteína C activada recombinante humana (PCArh), control del disparador (desbridación, drenaje y retiro de dispositivos), tratamiento antimicrobiano inicial temprano de de-escalamiento, tromboprolifaxis y prevención de úlceras de estrés.

La PCArh se ha convertido en una excelente opción terapéutica para el manejo de la sepsis grave y el choque séptico, a través de este estudio, se observa su efecto favorable y benéfico en el tratamiento de pacientes con sepsis grave. Además de la disminución de la mortalidad por cualquier causa a 28 días, datos comparables con los resultados observados en estudios como PROWESS, ENHANCE, INDEPTH. Un dato también importante es que pese al riesgo de sangrado durante la administración del tratamiento, este fue bajo y controlable, sin ser causa de riesgo de muerte de ninguno de los pacientes.

Se necesita aún más investigación en cuanto al uso de PCa, y así poder ofrecer una mejor terapéutica al paciente con sepsis grave, causa de una alta mortalidad.

XV. ANEXO 2. ESCALA PRONOSTICA APACHE II

Acute physiology and chronic health evaluation (APACHE II) scoring system									
Physiology points	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Rectal temperature (°C)	≥ 41.0	39.0-40.9		38.5-38.9	36.0-38.4	34.0-35.9	32.0-33.9	30.0-31.9	≤ 29.9
Mean blood pressure (mm Hg)	≥ 160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤ 49
Heart rate (beats/min)	≥ 180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤ 39
Respiratory rate (breaths/min)	≥ 50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤ 5
Oxygenation (kPa)*:									
<i>F</i> _{IO₂} ≥ 50% A-a <i>D</i> _{O₂}	66.5	46.6-66.4	26.6-46.4		< 26.6				
<i>F</i> _{IO₂} < 50% <i>P</i> _{aO₂}					> 9.3	8.1-9.3		7.3-8.0	< 7.3
Arterial pH	≥ 7.70	7.60-7.59		7.50-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	< 7.15
Serum sodium (mmol/l)	≥ 180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤ 110
Serum potassium (mmol/l)	≥ 7.0	6.0-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3.0-3.4	2.5-2.9		< 2.5
Serum creatinine (μmol/l)	≥ 300	171-299		121-170	50-120		< 50		
Packed cell volume (%)	≥ 60		50-59.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		< 20
White blood cell count (× 10 ⁹ /l)	≥ 40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		< 1

*If fraction of inspired oxygen (*F*_{IO₂}) is ≥ 50% the alveolar-arterial gradient (A-a) is assigned points. If fraction of inspired oxygen is < 50% partial pressure of oxygen is assigned points.

Other points
 Glasgow coma scale: Score is subtracted from 15 to obtain points.
 Age < 45 = 0 points, 45-54 = 2, 55-64 = 3, 65-75 = 5, ≥ 75 = 6.
 Chronic health points (must be present before hospital admission): chronic liver disease with hypertension or previous hepatic failure, encephalopathy, or coma; chronic heart failure (New York Heart Association grade 4); chronic respiratory disease with severe exercise limitation, secondary polycythaemia, or pulmonary hypertension; dialysis dependent renal disease; immunosuppression—for example, radiation, chemotherapy, recent or long term high dose steroid therapy, leukaemia, AIDS. 5 points for emergency surgery or non-surgical patient, 2 points for elective surgical patient.

XVI. ANEXO 3. ESCALA PRONOSTICA SOFA

Score points	1	2	3	4
The sepsis-related organ failure assessment (SOFA) score evaluation system of multiple organ dysfunction [12]. Six organ systems are evaluated as a scale of 1-4 each. The arithmetical sum of these six is the value of the SOFA score.				
<i>Respiration</i> PaO ₂ /FiO ₂	<400	<300	<200 with respiratory support	<100 with respiratory support
<i>Coagulation</i> Platelets x10 ³ /mm ³	<150	<100	<50	<25
<i>Liver</i> Bilirubin mg/dl	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12.0
<i>Cardiovascular</i> Hypotension ^a	MAP <70 mmHg	Dopamine ≤5 or dobutamine in any dose	Dopamine >5 or epinephrine ≤0.1 or norepinephrine ≤0.1	Dopamine >15 or epinephrine >0.1 or norepinephrine >0.1
<i>Central nervous system</i> Glasgow Coma Scale	13-14	10-12	6-9	<6
<i>Renal</i> Creatinine mg/dl or urine output	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9 or <500 ml/24 h	5.0 or <200 ml/24 h
^a Adrenergic agents administered for at least 1 h (doses are given in µg/kg/min). MAP, mean arterial pressure.				

XVII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. **Carrillo ER.** El reto en sepsis. *Cir Ciruj* 2005; 73:77-78.
2. **Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al.** Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992; 101: 1644- 55.
3. **Sands KE, Bates DW, Lanken PN, Graman PS, Hibberd PL, Kahn KL, et al:** Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers. *JAMA* 1997; 278: 234- 40.
4. **Angus DC, Linde- Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR.** Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated cost of care. *Crit Care Med* 2001; 29; 29: 1303- 1310.
5. **Carrillo ER, Carvajal RR.** Sepsis conceptos actuales (Primera de dos partes). *Rev Fac Med UNAM*, 2004; 47(6): 238-245.
6. **Carrillo ER, Carvajal RR.** Sepsis conceptos actuales (Segunda de dos partes). *Rev Fac Med UNAM*, 2005; 48 (1): 24-29
7. **Liaw PC.** Endogenous protein C activation in patients with severe sepsis. *Crit Care Med*, 2004; 32(Suppl): 214-218.
8. **Tsiotou AG, Sakorafas GH, Anagnostopulous G, Bramis J.** Septic shock; current pathogenetic concepts from a clinical perspective. *Med Sci Monit* 2005; 11(3): RA76- 85.
9. **Hotchkiss RS, Karl IE.** The pathophysiology and treatment of sepsis. *New Engl J Med*, 2003; 348 (2): 138-50.
10. **Kumar A, Short J, Parrillo JE.** Genetic factors in septic shock. *JAMA* 1999; 282: 579- 81.
11. **Carrillo ER.** Modulación genética de la respuesta inflamatoria sistémica en sepsis. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int*, 2001; 15: 92-95.
12. **Carrillo ER, González SJA.** Inflamación-endotelio-coagulación en sepsis. Conceptos actuales. *Cir Ciruj*, 2002: 70: 433-441.
13. **Carrillo ER.** Inmunidad innata, receptores toll y sepsis. *Cir Ciruj* 2003; 71: 252- 258.

14. **Balk RA.** Optimum treatment of severe sepsis and sepsis shock: evidence in support of the recommendations. *Dis Mon* 2004; 50:163-213.
15. **Dhainaut JF, Yan B, Claessens YE.** Protein C/activated protein C pathway: overview of clinical trial results in severe sepsis. *Crit Care Med*, 2004; 32(Suppl): 194-201.
16. **Bernard GR.** Drotrecogin alfa (activated) (recombinant human activated protein C) for the treatment of severe sepsis. *Crit care Med*, 2003; 31 (Suppl): 583-593.
17. **Abraham E, Laterre PF, Garg R, Levy H, Talwar D, Trzaskoma BL, et al.** Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and low risk of death. *N Engl J Med*, 2005; 353: 1332 – 1341.
18. **Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al.** Surviving Sepsis Campaign Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Med*. 2004; 32(3):858-873.
19. **Hashmi S, Rogers OS.** Current Concepts In Critical Care. *J Am Coll Surg*, 2005; 200(1): 88-96.
20. **Cariou A, Vinsonneau C, Dhainaut JF.** Adjunctive Therapies in Sepsis: An Evidence Based Review. *Crit Care Med*,2004;32(11-Suppl): S562-S570.
21. **Fourrier F.** Recombinant human activated protein C on the treatment of severe sepsis: An evidence- based review. *Crit Care Med*, 2004; 32(Suppl): S534-S541.
22. **Pastores SM.** Drotrecogin alfa (activated): a novel therapeutic strategy for severe sepsis. *Postgrad Med J*, 2003; 79:5-10.
23. **Dellinger RP.** Recombinant Activated protein C: decisions for administration. *Crit Care Med*, 2006; 34: 1-2
24. **Manns BJ, Lee H, Doig ChJ, Johnson D, Donaldson C.** An economic evaluation of activated protein C treatment for severe sepsis. *N Engl J Med*, 2002; 347: 393-1000.
25. **Ely EW, Laterre PF, Angus DC, Helterbrand JD, Levy H, Dhainaut JF et al.** Drotrecogin alfa (activated) administration across clinically important subgroups of patients with severe sepsis. *Crit Care Med*, 2003: 31(1): 12-19.
26. **Bernard GB, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, López-Rodríguez A, Steingrub JS, et al.** Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344:699-709.
27. **Warren HS, Suffredini AF, Munford RS.** Risks and benefits of Activated Protein C treatment for severe sepsis. *N Engl J Med* 2002, 347(13): 1027-1030

28. **Eichacker PQ, Danner RL, Suffredini, et al.** Reassessing recombinant human activated protein C for sepsis: time for a new randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2005; 33: 2426–2428
29. **Vincent JL, Angus DC, Artigas a, Kalil a, Basson BR, Jamal HH, et al.** Effects of drotrecogin alfa (activated) on organ dysfunction in the PROWESS trial. *Crit Care Med*, 2003; 31: 834-840.
30. **Bernard GR, Margolis BD, Shanies HM, Ely W, Wheeler AP, Levy H, et al.** Extended evaluation of Recombinant human activated protein C United States Trial (ENHANCE US). A single-arm, phase 3B, multicenter study of drotrecogin alfa (activated) in severe sepsis. *Chest* 2004, 125: 2206 – 2216.
31. **Laterre PF, Levy H, Clermont G, Ball DE, Garg R, Nelson DR, et al.** 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.
32. **Mackenzie AF.** Activated protein C: do more survive? *Intensive Care Med*, 2005; 31:1624-1626.
33. **Angus DC, Laterre PF, Helterbrand J, Ely W, Bal DE, Garg R, et al.** The effect of drotrecogin alfa (activated) on long term survival after severe sepsis. *Crit Care Med*, 2004; 32: 2199 – 2206.
34. **Sashegyi A, Trzaskoma BL, Nelson DR, Williams MD, Macias W.** International Integrated database for the evaluation of severe sepsis and drotrecogin alfa (activated) therapy: component trials and statistical methods for INDEPTH. *Curr Med Res Opin.* 2006; 22:1001-1012.
35. **Micek ST, Isakow W, Shannon W, Kollef MH.** Predictors of hospital mortality for patients with severe sepsis treated with Drotrecogin alfa (activated). *Pharmacotherapy*, 2005; 25: 26- 34.