

Cartas al Director

Readministración de drotrecogina alfa en paciente con enfermedad de Crohn

Sr. Director:

La drotrecogina alfa es una versión recombinante de la proteína C activada endógena producida por ingeniería genética con efecto antitrombótico, profibrinolítico y antiinflamatorio. Está indicada, en infusión de 24 µg/kg/h durante 96 horas, en el tratamiento de pacientes adultos con sepsis grave con fallo multiorgánico cuando se añade a los mejores cuidados estándar.

Aunque en el ensayo clínico PROWESS (*Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis* con 1.690 pacientes) la formación de anticuerpos antiproteína C activada después de un ciclo de tratamiento fue poco frecuente (< 1%), no se puede excluir completamente la posibilidad de reacciones anafilácticas a componentes del preparado en pacientes predisuestos.

Sin embargo, a pesar de la escasez de datos acerca de una posible readministración, puede presentarse la cuestión en la práctica clínica.

Presentamos el caso de readministración de drotrecogina alfa (proteína C activada) en una paciente que presentó dos cuadros de sepsis grave de origen abdominal con fallo multiorgánico en un período de cinco meses.

Caso clínico

Paciente de 19 años de edad diagnosticada de enfermedad de Crohn con afectación ileocólica a tratamiento con corticoides y mesalazina que ingresa de urgencia en la unidad de cirugía general y digestiva para someterse a intervención quirúrgica: peritonitis difusa secundaria a perforación intestinal por enfermedad de Crohn.

A los pocos días, es trasladada a la unidad de reanimación por insuficiencia respiratoria postoperatoria. En la exploración la paciente impresiona de gravedad, en situación crítica: cianosis, mala perfusión, sudoración. A nivel respiratorio: SpO₂ 60% con FiO₂ elevada; taquipneica; en claudicación respiratoria; auscultación con hipoventilación y crepitación generalizada. A nivel cardiovascular: débil, inestable, taquicardia (TAS < 70; FC > 130, rítmica). A nivel abdominal: abdomen distendido, sin peristaltismo, ileostomía derecha con restos de heces. El examen radiológico muestra infiltrados alveolares bilaterales: *distress* respiratorio.

Se procede de urgencia a intubación orotraqueal y ventilación mecánica, manteniendo FiO₂ iniciales del 100%, con hipoxemia persistente y deterioro hemodinámico que precisa perfu-

sión de drogas vasoactivas (noradrenalina y dopamina), corticoterapia sustitutiva; nutrición parenteral y tratamiento antibiótico de amplio espectro: meropenem 1g i.v./8 h, amikacina 1 g i.v./24 h y metronidazol 1.500 mg i.v./24 h (aislado en exudado peritoneal: *Streptococcus milleri* y *mitis*; *Bacteroides thetaiotaomicron*; *Clostridium perfringens* y *Escherichia coli*). Se confirma el diagnóstico de *shock* séptico de probable origen abdominal. Se decide inicio de tratamiento con drotrecogina alfa según protocolo de utilización y criterios aprobados por comisión de farmacia (infección conocida: sacados hemocultivos; respuesta sistémica a la infección: fiebre (> 38,5 °C), leucocitosis (47.000 cél/mm³), taquicardia y taquipnea; y disfunción orgánica de, al menos, dos órganos: disfunción cardiovascular, necesidad de drogas vasoactivas, y respiratoria, síndrome de *distress* respiratorio agudo, con ventilación mecánica). Farmacia procede a la dosificación de drotrecogina alfa en función del peso real de la paciente: 60 kg. Se administra un total de 140 mg, repartidos en nueve perfusiones de 15 mg, a una velocidad de 10 ml/h con un tiempo de infusión de 10 horas y una última perfusión de 5 mg, a una velocidad de 8,33 ml/h y 6 horas de tiempo de infusión, para completar las 96 horas de tratamiento según el ensayo PROWESS (duración total del tratamiento: 4 días). Como parte de los cuidados estándar, durante la perfusión se hicieron controles de laboratorio: hematocrito/hemoglobina, recuento de plaquetas y coagulación cada 12 horas, entre otros. Los resultados mostraron un rápido incremento en el número de plaquetas y no se observaron signos de alteraciones en la coagulación (los valores de INR (1,2) y TTPA (36 s) se mantuvieron dentro del rango de normalidad).

La paciente presentó rápida mejoría del síndrome de *distress* respiratorio del adulto (tanto radiológica como clínicamente) y del fallo hemodinámico, aunque persistiendo elevada leucocitosis (19.800 cél/mm³). Pudo ser extubada al quinto día sin problemas e iniciar alimentación oral. Se trasladó a servicio de cirugía para continuar con el proceso de recuperación, autorizando el alta domiciliaria a los siete días dado el buen estado de la paciente.

A los cinco meses siguientes la paciente reingresa de urgencia por cuadro de obstrucción intestinal con buena evolución inicial al tratamiento conservador (reposo digestivo y fluidoterapia), pero el proceso se complica con fuerte dolor abdominal, hipotensión a la exploración defensa abdominal generalizada y fallo hemodinámico y respiratorio severo, por lo que es intervenida de urgencia, hallándose peritonitis generalizada por una nueva perforación ileal.

Postoperatoriamente se mantuvo con ventilación mecánica, antibioteoterapia potente: meropenem 1 g i.v./8 h y amikacina 1 g i.v./24 h (aislados *Streptococcus constellatus* e *intermedius*; *Prevotella buccae* y *denticola*; *Escherichia coli*; *Proteus mirabilis* y *Enterococcus faecalis*), nutrición parenteral y corticoterapia sustitutiva (hidrocortisona 50 mg i.v./8 h). A pesar de ello, presentó un segundo cuadro séptico con fallo multiorgánico (respiratorio, hemodinámico, hematológico, renal y acidosis metabólica severa: lactato plasmático de 5 mmol/l). El servicio

Trabajo presentado como póster al 50 Congreso Nacional de la SEFH, celebrado en Oviedo en septiembre de 2005.

de anestesia plantea la posibilidad de administrar de nuevo drotrecogina alfa. El servicio de farmacia realiza una búsqueda bibliográfica además de solicitar información sobre la posibilidad de readministración al laboratorio fabricante. No se obtiene ningún resultado. A pesar de ello, y ante la gravedad del caso, se inicia la nueva perfusión de drotrecogina alfa a la dosis recomendada: 24 µg/kg/h en perfusión intravenosa continua durante 96 horas, recomendando extremar vigilancia ante la posibilidad de anticuerpos circulantes tras la administración previa en la primera sepsis. Se administra un total de 115 mg (peso de la paciente 50 kg) repartidos en 11 perfusiones de 10 mg a una velocidad de infusión de 12,5 ml/h durante 8 horas y una última perfusión de 5 mg a una velocidad de 6,25 ml/h en el mismo tiempo (la duración total del tratamiento fue de 4 días). Tras el inicio de la administración y con todas las medidas de soporte adicionales, la paciente evoluciona satisfactoriamente de los fallos orgánicos, hemograma y parámetros de coagulación, extubándose al séptimo día con normalización respiratoria, radiológica y analítica. En todo el tiempo que duró la perfusión de drotrecogina alfa no se observaron signos de hemorragia, anemia, inflamación ni ninguna reacción adversa asociada a la readministración (INR 1,12; TTPA 30,8 s; HTO 34,2; plaquetas 196.000 células/mm³ (en aumento) y leucocitos 16.800 células/mm³ (en descenso). La paciente fue dada de alta a los diez días, tras recuperación completa, sin habersele detectado ningún efecto negativo asociado a la readministración de drotrecogina alfa.

Discusión

La sepsis grave es una enfermedad de elevada prevalencia, morbilidad y mortalidad cuyo tratamiento se basa en un conjunto de medidas encaminadas a eliminar el agente causal (terapia antibiótica, drenaje quirúrgico o percutáneo del foco de infección...) asociadas a otras medidas de soporte que intentan prevenir el fallo multiorgánico (apoyo inotrópico y vasoactivo, oxigenoterapia y ventilación mecánica, aporte nutricional e hidratación, prevención de complicaciones...).

Estos criterios son fundamentales 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 el beneficio del paciente. Es por ello que en los últimos años se ha incorporado al tratamiento estándar, un nuevo agente biológico, que modula la acción de mediadores inflamatorios que participan en la sepsis y en la respuesta inflamatoria: la drotrecogina alfa.

Sin embargo, a pesar de todos los estudios que hay en la literatura publicados acerca de la drotrecogina alfa, en la revisión bibliográfica realizada (base de datos Medline y Pubmed: enero 2000-abril 2006) usando como palabras clave: drotrecogina alfa, readministración, inmunogenicidad, anticuerpos anti-proteína C, no se han encontrado referencias a la posibilidad de readministración en pacientes que desarrollen durante su hospitalización o en un posterior ingreso (nuestro caso) un segundo episodio de sepsis grave de alto riesgo. Una excepción la constituye un trabajo presentado como póster en el cual se valoró la readministración de drotrecogina alfa a una paciente con perforación gástrica durante su ingreso. La paciente, como en nuestro caso, evolucionó favorablemente siendo dada de alta a planta de hospitalización un mes después del segundo tratamiento con drotrecogina alfa (la readministración se produjo en un plazo de 7 días).

En cuanto a la inmunidad, existe la posibilidad de inmunogenicidad por tratarse de una proteína terapéutica. En estudios fase 1, en individuos sanos, no se detectó la formación de anticuerpos, incluso, después de múltiples readministraciones. La mayoría de los individuos que participaron en el estudio (87%) fueron expuestos a drotrecogina alfa más de una vez, y el 18% fue expuesto en seis ocasiones. En estudios fase 2 y fase 3, en pacientes con sepsis grave, la formación de anticuerpos anti-proteína C activada fue poco frecuente (2/370 pacientes, 0,54%) después de un único ciclo de tratamiento y estos anticuerpos no fueron capaces de neutralizar el efecto de la drotrecogina alfa en la prueba de la TTPA (tiempo de tromboplastina parcial activada). Ambos individuos, en los que se detectaron anticuerpos anti-proteína C sobrevivieron a los 28 días de estudio. La formación de anticuerpos en uno de los pacientes fue transitoria y no se asoció a ninguna reacción adversa. El segundo paciente, presentó trombos de venas superficiales y profundas que no fue considerado serio por el investigador; falleció a los 36 días después del tratamiento, pero la relación de este evento con el anticuerpo es incierta. Comentar que en estos estudios (fase 2 y 3), la incidencia de trombosis fue mayor en el grupo placebo que en el grupo de pacientes tratado con drotrecogina alfa. No se ha repetido la administración de drotrecogina alfa en pacientes con sepsis grave.

En nuestro caso, la paciente presentó dos cuadros de sepsis grave en un plazo de 5 meses, que no respondía al tratamiento estándar. Ante la gravedad del caso, se planteó la readministración de drotrecogina alfa. Se administraron dos perfusiones: una de 140 mg (60 kg) y otra de 115 mg (50 kg) durante 4 días. La paciente toleró perfectamente ambas perfusiones y no se detectó ninguna alteración en los parámetros de control. Sin embargo, no se realizaron determinaciones inmunológicas, después de las dos infusiones, para descartar la posible presencia de anticuerpos anti-proteína C. Es posible que por el tratamiento de su enfermedad de base, fármacos inmunosupresores, la respuesta inmunitaria estuviese suprimida y pudiese influir en la no formación de anticuerpos.

En definitiva, la readministración de drotrecogina alfa junto con las medidas de soporte adicionales (antibióticos de amplio espectro, control del foco de infección, fluidoterapia, vasopresores...) en el hospital ha contribuido a la mejoría del paciente con sepsis grave, siempre y cuando se lleve a cabo un riguroso control de su administración ante la posibilidad de una reacción anafiláctica en pacientes predisuestos. Si se produjera una reacción alérgica, se tendría que suspender la administración inmediatamente e instaurar una terapia adecuada.

Hay que proceder con cuidado porque la experiencia clínica en este campo todavía es escasa, por no decir nula, y los estudios de formación de anticuerpos anti-proteína C activada hasta ahora realizados, sólo han sido llevados a cabo en sujetos sanos con el inconveniente de que la sensibilidad del ensayo no es suficiente para detectar de manera confiable todas las respuestas potenciales de anticuerpo.

Como conclusión, decir que se debe tener precaución a la hora de readministrar drotrecogina alfa considerando de manera individual en cada paciente la relación riesgo-beneficio para seleccionar adecuadamente los candidatos al tratamiento.

L. Cid Conde, J. J. Varela Correa, C. Padrón Gil

Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario de Ourense

Bibliografía

1. Criado Illana MT, González I, Moreno R, Coloma R, Gavira R, García Gil M, et al. Utilización de drotrecogina alfa en pacientes con sepsis y fallo multiorgánico. *Farm Hosp* 2003; 27 (Supl. 1): 35.
2. Ramos Linares S, Plasencia García I, Sánchez Garmendia E, Martín Conde JA, Quintana Plasencia C, Callejón Callejón G. ¿Readministración de drotrecogina alfa activada? *Farm Hosp* 2004; 28 (Nº ext. 1): 119.
3. Vincent JL, Angus DC, Artigas A, Kalil A, Basson Br, Jamal HH, et al; Recombinant Human Activated Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) Study group. Effects of drotrecogin alfa (activated) on organ dysfunction in the PROWESS trial. *Crit Care Med* 2003; 31: 834-40.
4. Palencia E. Proteína C activada en la sepsis grave. *REMI* 2005; 5: C28. www.uninet.edu/remi/2005/06/REMIC28.htm
5. Ficha técnica del producto Xigris® (drotrecogina alfa activada) aprobada en agosto 2002. Titular de la autorización de la comercialización: Eli Lilly Nederland B. V.
6. Drugdex® Editorial Staff. Drugdex® Information System. Micromedex INC. Englewood, Colorado (2003). Drug evaluation monographs of drotrecogin alfa. <http://www.sefh.es/micromedex.htm>.