

ALFA DROTRECUGINA PARA EL TRATAMIENTO DE LA SEPSIS GRAVE

Resumen

La alfa drotrecogina es la forma de recombinación de la proteína C humana, que se encuentra suprimida en los casos de sepsis. Hasta el surgimiento de esta medicación no había ningún tratamiento específico para este tipo de síndrome. El cuidado de pacientes con sepsis consistía en medidas generales de soporte y tratamiento de la causa subyacente. La demostración del beneficio de su utilización en pacientes con sepsis grave asociada a la disfunción orgánica con reducción de la mortalidad se basó en apenas un ensayo clínico con graves fallas metodológicas. Un segundo ensayo clínico evaluó pacientes con menor gravedad (puntaje APACHE II inferior a 25) no demostrando beneficio alguno. Aceptando los datos del estudio que demostró beneficio, sería necesario usar alfa drotrecogina, durante 28 días, en 17 pacientes de alto riesgo para evitar una muerte. Considerando el costo de tratamiento de un paciente promedio (70 Kg), el valor estimado para el SUS - Sistema Único de Salud, sería de R\$ 43.193,00 por paciente.

Tecnología

La alfa drotrecogina, en las presentaciones de 5 mg/5 ml y 20 mg/20 ml, fue registrada por la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA) en septiembre de 2002. La primera patente de la alfa drotrecogina fue concedida en el año de 1986 en Europa. En aquella época, Brasil no reconocía patente de productos farmacéuticos, por esta razón la molécula no se encuentra dentro de la protección de patentes en el país.

La alfa drotrecogina es una forma de recomposición de la proteína C activada (PCA) humana. Se trata de una serinoproteasa que contiene la misma secuencia de aminoácidos de la PCA derivada del plasma humano, con algunas diferencias en las estructuras de glucosilación.

La PCA es una proteína endógena que promueve fibrinólisis, inhibe trombosis y presenta acción anti inflamatoria. Los efectos son probablemente ejercidos por medio de la modulación en cascada de la coagulación y respuestas inflamatorias asociadas a la sepsis grave¹. En la

sepsis ocurre agotamiento y reducción de la producción de PCA, lo que lleva a un cuadro de pro inflamación sistémica, coagulación intravascular y falla orgánica.

Indicaciones Terapéuticas

La alfa drotrecogina se encuentra indicada para la reducción de la mortalidad en pacientes adultos que tienen sepsis grave (sepsis junto a disfunción orgánica aguda), y que tengan un alto riesgo de muerte.

Situación Clínica

• Enfermedad

La sepsis es un síndrome clínico que se produce como consecuencia de complicaciones de infecciones graves, y se caracteriza por una respuesta inflamatoria sistémica y lesión de tejido difusa. Está asociado a una desregulación de la respuesta inflamatoria normal, con liberación masiva y descontrolada de mediadores inflamatorios, creando una cadena de eventos que conllevan a la lesión del tejido². Normalmente la sepsis es causada por una infección bacteriana, pero puede, también, ser causada por otros microorganismos como virus y hongos³.

Este síndrome es considerado grave cuando se asocia a una disfunción orgánica, hipoperfusión (se manifiesta como acidosis láctica, oliguria, alteración del estado mental) o hipotensión (tensión arterial sistólica inferior a 90 mmHg o una caída de 40 mmHg o más). En caso de que el paciente no responda al tratamiento, puede evolucionar hacia un shock séptico, que se define por la presencia de hipotensión refractaria al aporte de volumen durante la reanimación en combinación con señales de hipoperfusión².

La muerte asociada a sepsis adviene como consecuencia de una disfunción orgánica aguda o la falla de múltiples órganos debido a infecciones secundarias o complicaciones provenientes de la enfermedad de base⁴.

Para evaluar la gravedad de la sepsis y estimar la probabilidad de complicaciones y posibles resultados para grupos de pacientes, el cuestionario más utilizado es el APACHE II (Acute Physiology, Age and Chronic Health Evaluation)³, en el cual, a partir de la puntuación obtenida se estima la probabilidad de muerte del paciente. En el cuadro¹ se detalla la interpretación a partir de la puntuación del APACHE II⁵.

Cuadro 1 – Interpretación Apache II

Puntuación	Interpretación (Probabilidad de muerte)
0-4	= 4%
5-9	= 8%
10-14	= 15%
15-19	= 25%
20-24	= 40%
25-29	= 55%
30-34	= 75%
Superior a 34	= 85%

Fuente: *Emergency Medicine on Web*

Aunque la prevalencia de sepsis se encuentra en aumento en los últimos años, la mortalidad asociada a ella se encuentra en disminución⁶. El análisis también depende de la gravedad del cuadro clínico, con mortalidades del 7% para síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, 16% para sepsis, 20% para sepsis grave y 46% para shock séptico⁷.

• Epidemiología

Estudios retrospectivos norteamericanos demuestran una incidencia de 3 casos de sepsis grave por cada 1.000 individuos, ó 2,26 casos por cada 100 individuos internados⁸. La incidencia estimada es de 750.000 casos por año, con una tasa de mortalidad entre el 30% y el 60%⁹. La tasa de mortalidad en el Reino Unido es muy similar, entre 30% y 50%, con una incidencia de 21.000 casos por año³.

En Brasil, un estudio publicado en el año 2004 concluyó que el 61,4% de los pacientes internados en unidades de tratamiento intensivo desarrollaron sepsis, y 35,6% desarrollaron sepsis grave¹⁰.

En 2005, según datos del DATASUS, ocurrieron 54.365 internaciones para tratamiento de sepsis en el

SUS, representando aproximadamente 0,5% del total de internaciones en el SUS. De estos pacientes, el 38,02% falleció¹¹.

Opciones Terapéuticas

De modo general, no hay un tratamiento específico para la sepsis. Su manejo involucra el tratamiento de la infección subyacente con antimicrobianos y drenaje quirúrgico, además de medidas de soporte, de acuerdo a las manifestaciones presentadas por los pacientes. La elección correcta del agente antimicrobiano es de fundamental importancia, pues el uso irracional se encuentra asociado a un aumento de la mortalidad del 10 al 15%¹².

Inicialmente, se utiliza un antibiótico de amplio espectro hasta determinar la causa de la infección, lo que posibilita luego la aplicación de un antibiótico más específico.

El tratamiento de soporte depende del estado y de los síntomas del paciente, y puede incluir reposición de volumen, uso de esteroides, vasoconstrictores, soporte renal y respiratorio, en caso de que la sepsis genere sobrecarga a los pulmones, frecuentemente evolucionando hacia una hipoxia³ y taquipnea. Aproximadamente el 85% de los pacientes requieren de algún tipo de soporte ventilatorio, como intubación o ventilación mecánica¹³.

Evidencias

• Estudios clínicos

Apenas dos ensayos clínicos aleatorizados de fase III evaluaron alfa drotrecogina en pacientes con sepsis y estudiaron resultados clínicos.

En el ensayo clínico PROWESS¹⁶ (fase III), fueron aleatorizados 1.690 pacientes con sepsis grave, para recibir alfa drotrecogina, en la dosis de 24 ug/kg/h por 96 horas, o placebo. Este estudio demostró una reducción de la mortalidad, a 28 días, de 6,1% (NNT 17) con tratamiento activo y un exceso de sangrado de 1,5%. El resultado medio del APACHE II fue de 25; cerca del 70% de los pacientes se presentaban en shock, 75% con disfunción de 2 órganos o más y 75% en ventilación mecánica, demostrando así la gravedad de los pacientes.

El PROWESS presenta fallas metodológicas que han sido objeto de críticas en la literatura médica. Una de las fallas citadas fue el cambio de la cepa de células para la síntesis del medicamento durante la realización del estudio. En la fase inicial del estudio (con la primera cepa) no se evidenció beneficio del tratamiento, y

sólo se evidenció beneficio con la mudanza de cepa¹⁸. Este hecho prueba que una variación de la proteína, que puede ocurrir si se utiliza una u otra cepa para la síntesis del fármaco, es capaz de influenciar la eficacia del tratamiento.

Otra falla señalada fue la alteración de los criterios de inclusión, durante la realización del estudio: los criterios fueron modificados para excluir pacientes receptores de trasplantes, portadores de neoplasia o pancreatitis, y también aquellos en que el tratamiento concomitante no había sido agresivo. También fueron excluidos aquellos pacientes con falla orgánica de más de 24 horas. Como esas alteraciones en los criterios de inclusión se dieron al mismo tiempo que el cambio de la proteína (cambio de la cepa), y como el beneficio pudo ser observado solamente en esta segunda mitad del estudio, no es posible definir una relación causal entre la intervención y el efecto clínico¹⁸.

En un reanálisis y subanálisis del estudio PROWESS, se pudo observar que el efecto se mantuvo en todos los subgrupos evaluados, a excepción de los pacientes con resultados arriba de 25¹⁹.

El ADRESS¹⁷ (fase III), ensayo clínico aleatorizado, fue diseñado para evaluar pacientes con sepsis y bajo riesgo de muerte, definida por un resultado APACHE II inferior a 25 y falla orgánica leve. En este estudio no hubo diferencias entre el uso de alfa drotrecogina o placebo en la tasa de hemorragias graves que ocurrieron en el grupo alfa drotrecogina (2,4% versus 1,2% durante la infusión y 3,9% versus 2,2% a los 28 días de seguimiento), asociado a la ausencia del beneficio, lo que hizo que los autores recomendaran la contraindicación del uso de este medicamento en pacientes con resultado APACHE II inferior a 25.

El Ministerio de la Salud, por medio del Departamento de Ciencia y Tecnología de la Secretaría de Ciencia, Tecnología e Insumos Estratégicos, le solicitó al Centro Cochrane de Brasil, la realización de una revisión sistemática¹⁴ sobre la alfa drotrecogina para el tratamiento de la sepsis grave. Esta revisión identificó tres ensayos clínicos aleatorizados^{15 - 17}; un estudio de fase II (Bernard *et al*) y dos de fase III (PROWESS, 2001 y ADRESS, 2005); el PROWESS es el seguimiento del estudio de fase II.

El estudio del *Centro Cochrane do Brasil* concluyó que los pacientes con síndrome de sepsis y alto riesgo de muerte pueden tener un beneficio al utilizar la alfa drotrecogina, sin embargo, no hay evidencia de su beneficio en los pacientes menos graves.

• Efectos adversos

En pacientes con sepsis grave, tratados con infusión durante cuatro días, se pudo observar hemorragia grave, como hemorragia intracraneal, en 3,5% de los pacientes; aunque más frecuente que la observada con placebo (2%), la diferencia no alcanzó significancia estadística (P=0,06). La hemorragia fue más frecuente en pacientes con una predisposición (como tiempo de tromboplastina parcial activada – TTPA – prolongado, por ejemplo)^{16,20}.

Según resolución oficial de Anvisa (<http://bulario.bvs.br>), alfa drotrecogina se encuentra contraindicada en los casos en que la posible hemorragia pueda estar asociada a un alto riesgo de muerte o morbilidad significativa: hemorragia interna activa; accidente cerebrovascular hemorrágico reciente (últimos 3 meses); cirugía intracraneal, intraespinal reciente (últimos 2 meses) o traumatismo cráneo-encefálico grave; traumatismo con aumento de riesgo de hemorragia y riesgo de vida; presencia de catéter epidural; neoplasia intracraneal, lesión de masa o evidencia de herniación cerebral.

Informaciones Económicas

El precio de fábrica de la ampolla de 5 mg/5mL de alfa drotrecogina, aprobado por la Cámara de Regulación del Mercado de Medicamentos (CMED), es de R\$ 1.349,76, y el de la ampolla de 20 mg/20mL es de R\$ 5.399,17 (precios con incidencia de ICMS de 18% y libres de PIS/COFINS de 12%). La posología de este medicamento para el tratamiento de sepsis grave es la infusión, por un período de 96 horas, de 24 ug/kg/h. De este modo, para un paciente de 70kg, la dosis total a ser utilizada es de aproximadamente 160mg, o sea, 8 ampollas de 20mg o 32 ampollas de 5mg. Considerando el valor aprobado por la CMED de la alfa drotrecogina, el costo de un tratamiento es de aproximadamente R\$ 43.193,00.

Hasta el momento no existen estudios económicos que analicen la realidad brasileña. Los análisis económicos encontrados en la literatura se refieren a evaluaciones de costo-efectividad comparando con la terapia convencional aislada. La mayoría de los estudios estimó el costo por año de vida ganado (AVG) y costo por año de vida ajustado para calidad (AVAQ). El análisis efectuado para el estudio PROWESS²¹ y el realizado por Fowler y colaboradores²² estimaron también el costo por vida salvada. Es importante resaltar que cualquier estimación económica que se base en evaluación de eficacia frágil (como es el estudio PROWESS²¹) va a ser una estimación de costo-efectividad frágil.

• Impacto para el Sistema Único de Salud (SUS)

En el año de 2005, el DATASUS presentó el registro de 11.429.133 internaciones hospitalarias¹¹. En relación a la sepsis, fueron contabilizadas 54.365 internaciones, representando cerca del 0,5% del total. El valor medio pagado por el SUS por cada internación de un paciente con sepsis fue de R\$ 1.431,51 y el valor anual gastado fue de R\$ 77.824.095,55.

Considerando los datos brasileiros de prevalencia y los datos del SUS de internaciones en 2005, se estima que de los 54.365 pacientes con sepsis tratados por el SUS, 35,6% desarrollaron sepsis grave, o sea, 19.354 casos por año, representando un gasto anual estimado de R\$ 27.705.444,54.

Si todos los pacientes con sepsis grave internados en el SUS hubieran sido tratados con alfa drotrecogina, y considerando su costo para el SUS en el valor del precio de fábrica actual, el costo anual estimado con alfa drotrecogina sería de aproximadamente 836 millones de reales.

Como la alfa drotrecogina no sería substitutiva del tratamiento ya existente y sí se incorporaría al mismo, se estima que el SUS pasaría, entonces, a gastar anualmente aproximadamente 863,7 millones de reales en el tratamiento de la sepsis grave, o sea, cerca de 30 veces más en relación a lo que se gastó en el año de 2005. Se resalta que el impacto para el SUS sería inferior al calculado arriba, ya que, para obtenerse una estimación más precisa en cuanto al número de pacientes que podrían utilizar la alfa drotrecogina serían necesarios datos de prevalencia de hemorragia asociada al alto riesgo de muerte en pacientes con sepsis grave, considerando que el medicamento se encuentra contraindicado para este tipo de población.

Conclusiones

El beneficio de la alfa drotrecogina para pacientes con sepsis fue demostrado en el estudio con fallas metodológicas, patrocinado por el fabricante del producto. Se resalta que solamente algunos pacientes con sepsis grave tienen potencial de obtener beneficios con el tratamiento. La selección de pacientes es fundamental en el uso de este medicamento, el cual presenta efectos adversos significativos. Alfa drotrecogina solamente debe ser considerada para pacientes graves que cumplan con los criterios de inclusión del estudio PROWESS²⁰ (disfunción orgánica, presencia de shock, oliguria, hipoxemia o acidosis) y excluyendo los pacientes incluidos en el estudio ADDRESS (score APACHE II superior a 25¹⁷).

El impacto para el SUS sería bastante significativo en caso de que la alfa drotrecogina fuera incorporada para el tratamiento de la sepsis grave, ya que ella se adicionaría a las terapias ya existentes, tiene un precio de mercado muy elevado y, según el estudio Prowess, para evitar una muerte sería necesario tratar 17 pacientes de alto riesgo durante días.

Referencias

1. Pastores SM. Drotrecogin alfa (activated): a novel therapeutic strategy for severe sepsis. *Postgrad Med J* 2003; 79(927):5-10.
2. Sibbald WJ, Nevriere R. Sepsis and the systemic inflammatory response syndrome: Definitions and prognosis. In: Rose BD, editor. *UpToDate*. Wellesley, MA: UpToDate, 2005.
3. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Drotrecogin Alfa (activated) for Severe Sepsis. *Technology Appraisal* 84, 2004.
4. Astiz ME, Rackow EC. Septic shock. *Lancet* 1998; 351(9114):1501-1505.
5. Emergency Medicine on Web. Apache II. [http://www.ncemi.org/cgincemi/edecision.pl?TheCommand=L](http://www.ncemi.org/cgincemi/edecision.pl?TheCommand=Load&NewFile=apache_ii_score_for_adults&BlankTop=1)oad&NewFile=apache_ii_score_for_adults&BlankTop=1 Acceso en 03/2006.
6. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348(16):1546-1554.
7. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J. Bacteremia and severe sepsis in adults: a multicenter prospective survey in ICUs and wards of 24 hospitals. French BacteremiaSepsis Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154(3 Pt 1):617-624.
8. 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 costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29(7):1303-1310.
9. Kalil AC, Coyle SM, Um JY, LaRosa SP, Turlo MA, Calvano SE, Sundin DP, Nelson DR, Lowry. Effects of Drotrecogin Alfa (activated) in Human Endotoxemia. *Shock*, 2004; 21 (3): 222-229.
10. Silva E, Pedro MA, Sogayar AC, Mohovic T, Silva CL, Janiszewski M et al. Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study). *Crit Care* 2004; 8(4):R251-R260.
11. Datasus, 2006. Departamento de Informação e Informática do SUS. [http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tab](http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/miuf.def)cgi.exe?sih/cnv/miuf.def. Acceso en 03/2006.

12. Wheeler AP, Bernard GR. Treating patients with severe sepsis. *N Engl J Med* 1999; 340(3):207-214.
13. CCOHTA. Activated Protein C for Severe Sepsis. *Issues in Emerging Health Technologies* 2002; 30.
14. Centro Cochrane do Brasil. Drotrecogina para Tratamento de Sepsis Grave. Estudio solicitado por el Ministerio de la Salud a la Fundación Cochrane del Brasil.
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 Human Activated Protein C for Coagulopathy in Severe Sepsis. *Critical Care Medicine* 2001, Nov; 29(11): 2051-9.
16. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344(10):699-709.
17. Abraham E, Laterre PF, Garg R, Levy H, Talwar D, Trzaskoma BL et al. Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death. *N Engl J Med* 2005; 353(13):1332-1341.
18. Warren HS, Suffredini AF, Eichacker PQ, Munford RS. Risks and benefits of activated protein C treatment for severe sepsis. *N Engl J Med* 2002; 347(13):1027-1030.
19. 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.
20. DRUGDEX(R) Editorial Staff. DROTRECUGIN ALFA. Micromedex, 2005.
21. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Clermont G, Ball DE, Basson BR, Ely EW et al. Cost-effectiveness of drotrecogin alfa (activated) in the treatment of severe sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31(1):1-11.
22. Fowler RA, Hill-Popper M, Stasinos J, Petrou C, Sanders GD, Garber AM. Cost-effectiveness of recombinant human activated protein C and the influence of severity of illness in the treatment of patients with severe sepsis. *J Crit Care* 2003; 18(3):181-191.
23. 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(13):993-1000.

Destacados

MINISTERIO DE SALUD: INCENTIVO A LA FORMACIÓN DE RECURSOS HUMANOS EN GESTIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD

El Ministerio de la Salud, por medio del Departamento de Ciencia y Tecnología de la Secretaría de Ciencia y Tecnología e Insumos Estratégicos y por medio de la Secretaría de Atención a la Salud, promueve la capacitación de técnicos de nivel superior de las Secretarías Estaduales y Municipales de Salud y de unidades hospitalarias en nivel de Maestría de Profesionalización (área de concentración: Gestión de Tecnologías en Salud) o Especialización en Gestión de Tecnologías en Salud.

Buscando perfeccionar la capacidad de decisión en el sistema de salud, los participantes que se reciben en esos cursos deberán constituir una red de apoyo a las acciones de gestión de tecnologías en salud en el Sistema Único de Salud y desarrollar un producto factible de aplicación. Los profesionales de salud deberán ser incorporados de forma adecuada para que puedan ejercer nuevas funciones en el campo de la gestión de tecnologías en salud.

Con actividades previstas para el final de 2006, se ofrecerán 175 vacantes, distribuidas en siete instituciones de enseñanza e investigación en el País.

Informaciones adicionales están disponibles en la dirección electrónica del Ministerio de la Salud: www.saude.gov.br (Ciencia y Tecnología)

Expediente

Equipo Técnico

Andry Fiterman Costa
Fernanda Maciel Rebelo
Marcus Tolentino Silva
Paulo Dorneles Picon
Vania Cristina Canuto Santos

Núcleo Editorial Ejecutivo

Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA
Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS
Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos - SCTIE/MS

Consejo Consultivo

Afrânio Lineu Kritsky
Cid Manso de Mello Viana
Claudia Garcia Serpa Osório
Carlos José Coelho de Andrade
Giácomo Balbinotto Neto
Hillegonda Maria Dutilh Novaes
Lenita Wannmacher
Ronir Raggio Luiz
Sebastião Loureiro
Thais Queluz

Revisión y Traducción

Giselle Balaciano
Carolina Interlandi
Victoria Wurcel

Dirección

SEPN Quadra 515, Bloco B
Ed. Ômega Brasília-DF
CEP 70770-502
Teléfono: (61) 3448-1468
E-mail: brats@anvisa.gov.br

www.anvisa.gov.br

www.ans.gov.br

www.saude.gov.br/sctie

Apoyo

Organización Pan-Americana de Salud OPS
Subcomisión de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de MERCOSUR

Encamine sugerencias de temas, críticas y preguntas sobre BRATS para el e-mail: brats@anvisa.gov.br