

Concentrado de proteína C en el tratamiento de la sepsis grave en pediatría

R. RAMOS GUERRERO, J. D. LÓPEZ CASTILLA¹, M. ATIENZA FERNÁNDEZ,
J. BAUTISTA PALOMA, A. J. RAMOS GUERRERO², M. MUÑOZ SÁEZ¹,
M. CARRANZA CONDE¹, J. A. SOULT RUBIO¹

*Servicio de Farmacia. ¹Unidad de Cuidados Intensivos Pediátrica. ²Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla*

Resumen

Los pacientes con sepsis severa desarrollan déficit adquirido de proteína C, existiendo una correlación entre el grado de deficiencia y la evolución clínica negativa. El reemplazamiento de dicha proteína puede contribuir a evitar este proceso.

En el mercado existen dos tipos de proteína C, concentrada y activada. Ninguna de ellas están registradas para el tratamiento de sepsis grave en pediatría. La experiencia con proteína C en este grupo de edades es limitada. Se requiere ensayos clínicos adecuados que establezcan su eficacia y seguridad y que clarifiquen el lugar de cada tipo de proteína C en la terapéutica de esta patología en pediatría.

En el presente artículo se describe la experiencia del uso de concentrado de proteína C como terapia coadyuvante a la terapia convencional en el tratamiento de tres niños con sepsis grave en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátrica.

En los tres casos de nuestro estudio, los niveles altos de proteína C se correlacionan con normalización de los parámetros de coagulación y con disminución de los niveles de dímero D.

Dos de los tres pacientes evolucionaron favorablemente en el curso del tratamiento, mientras que la tercera paciente murió al entrar en shock séptico y disfunción multiorgánica.

Palabras clave: Concentrado de Proteína C. Proteína C activada. Sepsis. Pediatría.

Summary

Patients with severe sepsis develop acquired protein C deficiency, and the extent of such deficiency and negative clinical outcomes correlate. Replacing this protein may help prevent such a condition.

Recibido: 02-05-2003
Aceptado: 01-08-2003

Correspondencia: Rosa Ramos Guerrero. Residencial El Mayorazgo, 1. 11130 Chiclana de la Frontera. Cádiz. Tel.: 653432572. e-mail: rramosguerrero@navegalia.com.

Two protein C types are commercially available – concentrated and activated proteins. None is registered for the treatment of severe sepsis in the pediatric setting. Experience with protein C in this group of conditions is limited. Appropriate clinical trials are required to establish effectiveness and safety, and to elucidate the role of either protein C type in the management of this condition in the pediatric setting.

This paper discusses experience with the use of protein C concentrate as an adjuvant treatment in addition to conventional therapy in three children with severe sepsis at a Pediatric Intensive Care Unit.

In all 3 cases of our study, high levels of protein C correlated to coagulation parameter normalization and reduced dimer D levels.

Two out of three had a favorable outcome following treatment, whereas the third patient died as a result of septic shock and multiple organ dysfunction.

Key words: Protein C concentrate. Activated protein C. Sepsis. Pediatrics.

INTRODUCCIÓN

La sepsis es una de las principales causas de muerte en neonatos y recién nacidos pretérmino en las Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricas (1). A pesar de los avances en clínica y terapéutica, la morbilidad y mortalidad asociada sigue siendo elevada (2).

La sepsis se define como un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica inducida por la infección, caracterizado por:

—Inflamación y activación de la coagulación (3), como respuesta a mediadores pro inflamatorios, daño endotelial, liberación del factor tisular y producción de trombina.

—Inhibición de la fibrinólisis, fundamentalmente por aumento de los niveles del inhibidor del activador de plasminógeno, del inhibidor de fibrinólisis trombina activado y disminución de los niveles de la proteína C.

Estos mecanismos están relacionados entre sí; los

mediadores inflamatorios activan la coagulación y a su vez la activación de la coagulación acelera la respuesta inflamatoria aguda, al ser la trombina un mediador mayor de la inflamación (4). Además, citoquinas inflamatorias y trombina producen una intensa liberación del inhibidor del activador de plasminógeno, contribuyendo así a la inhibición de la fibrinólisis. Consecuencia de todo esto es el desarrollo de coagulación intravascular diseminada (CID), trombosis microvascular e isquemia, que pueden derivar en disfunción orgánica y muerte (5).

La proteína C es una de las proteínas implicada en la regulación de la homeostasia, actúa en los tres procesos implicados en la sepsis: coagulación, inflamación y fibrinólisis (4). Circula en la sangre como zimógeno, convirtiéndose durante la activación de la circulación, de forma selectiva *in situ* y bajo demanda, a su forma activa. Este proceso tiene lugar en los receptores endoteliales de superficie a nivel microvascular, cuando se une la trombina a trombomodulina.

La proteína C activada modula la respuesta sistémica a la infección por tres mecanismos:

1. Ejerce un efecto antitrombótico por inactivar los factores Va y VIIIa, y consecuentemente limita la generación de trombina.
2. Incrementa indirectamente la respuesta fibrinolítica inhibiendo el inhibidor del activador de plasminógeno.
3. Disminuye la respuesta inflamatoria inducida por la trombina al disminuir los niveles de la misma.

Los pacientes con sepsis severa desarrollan déficit adquirido de proteína C. La reducción es más acusada en esta patología que en otros síndromes de respuesta inflamatoria (6). Dicho déficit no se produce sólo por un aumento en el consumo debido a la hipercoagulabilidad, sino que deben estar implicados otros mecanismos (7), puesto que la reducción de los niveles plasmáticos de la proteína C se produce en mayor medida que la del resto de anticoagulantes. Existe una correlación entre el grado de deficiencia de proteína C, la extensión de las lesiones trombóticas y la evolución clínica negativa de los pacientes (8). Además, los pacientes que no han sobrevivido a la sepsis tienen menor nivel del anticoagulante que los supervivientes (5). Se ha descrito que pacientes con déficit congénito de proteína C presentan una sintomatología similar a la coagulopatía vinculada a la sepsis, cuestión que refuerza el papel que el déficit de la proteína C juega en la fisiopatología de este síndrome.

El reemplazamiento de la proteína C en pacientes con déficit adquirido por sepsis severa puede prevenir la activación de la coagulación, interrumpir la CID y normalizar la microcirculación, la perfusión de los tejidos y la función de los órganos.

Se describe la experiencia del uso de concentrado de proteína C como terapia coadyuvante a la terapia convencional en el tratamiento de tres niños con shock séptico y púrpura fulminante.

CASO 1

Niña de 16 meses, ingresa en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátrica (UCI-P), con historia de 24 horas de fiebre elevada (39 °C), lesiones purpúricas progresivas y mal estado general. Tras pocas horas las lesiones cutáneas evolucionan afectando a tórax, cara, caderas y originándose necrosis extensa en el área nasal.

La paciente desarrolla shock séptico, CID producida por *Streptococcus Pneumoniae* serotipo 6B.

Tratamiento: ventilación mecánica, intubación, fluidoterapia, plasma fresco congelado, concentrados de hemáties, plaquetas y cristaloides. Perfusión de dopamina, dobutamina y adrenalina y antibioticoterapia de amplio espectro (cefotaxima 300 mg/kg/día más vancomicina 60 mg/kg/día durante 10 días).

En el 2º día se inicia tratamiento con concentrado de proteína C. Se administra por vía intravenosa a una dosis de carga de 100 UI/kg durante una hora y a una infusión continua de 10 UI/kg/h (9). Posteriormente se ajusta la dosis con objeto de mantener unos niveles plasmáticos de 80-120 U/ml.

La paciente estuvo 4 días en tratamiento con proteína C, tras el cual se normalizaron los parámetros de coagulación, las lesiones cutáneas remitieron progresivamente y la fiebre cedió al quinto día de su estancia en el hospital.

CASO 2

Niño de 20 meses ingresa en UCI-P por sospecha de sepsis, fiebre de 39 °C, exantema petequeial generalizado de predominio en cara y nalgas, que aumentaron desde el ingreso. Se diagnostica shock séptico, CID producida por *Neisseria meningitidis* B.

Tratamiento: fármacos inotrópicos a altas dosis, cefotaxima 200 mg/kg/día durante 10 días, corticoides, plasma, concentrados de hemáties, plaquetas y fluidoterapia. Al segundo día del ingreso inicia tratamiento con proteína C conjugada en perfusión continua. Por falta de disponibilidad de la medicación no se administró dosis de carga sino que se inició la perfusión a 2,5 UI/kg/h y los siguientes 4 días de tratamiento continuó con una infusión de 10 UI/kg/h.

El paciente evolucionó favorablemente: el cuadro febril cedió a las 48 h, su situación hemodinámica se estabilizó y disminuyeron las lesiones de la piel. No obstante, requirió escarectomía e injerto de piel en la región lumbo-sacra.

CASO 3

Niña de 5 años de edad, ingresa por sospecha de sepsis con historia de tres días de fiebre alta persistente (40 °C), petequias y equimosis en los miembros inferiores y brazos, que se extendieron durante el ingreso. Se diagnostica shock séptico por *Streptococcus* del grupo A, desarrollan-

do fallo renal oligoúrico, requiriendo hemodiafiltración venovenosa continua.

Tratamiento: fluidoterapia, cristaloides, coloides, hemoderivados, fármacos inotrópicos, ventilación, gammaglobulina hiperinmune y antibioticoterapia (cefotaxima 200 mg/kg/día durante 6 días, vanomicina 60 mg/kg/día durante 5 días y penicilina G 400.000 UI/kg/día durante 4 días).

Al 2º día se inicia tratamiento con proteína C conjugada, a una dosis de carga de 100 UI/kg, continuando con una perfusión continua a un ritmo de 10 UI/kg/h.

La paciente continuó con: shock refractario, fiebre de 38-39 °C, desarrollando fallo renal oligoúrico, neumotórax bilateral y finalmente falleció tras seis días de ingreso.

El curso de los datos analíticos que valoran la activación de la coagulación de los tres pacientes se reflejan en la tabla I.

DISCUSIÓN

La proteína C parece contribuir en la reducción de las alteraciones hemostáticas derivadas de la sepsis grave.

En los tres casos de nuestro estudio, los niveles altos de proteína C se correlacionan con normalización de los parámetros de coagulación y con disminución de los niveles de dímero D; parámetro específico de la degradación de fibrina, siendo la prueba más fiable hasta el momento para valorar la CID. Dos de los tres pacientes evolucionaron favorablemente en el curso del tratamiento, mientras que la tercera paciente murió al entrar en shock séptico y disfunción multiorgánica. La diferencia de este caso respecto a los otros dos fue el inicio de tratamiento en una fase más avanzada de la enfermedad.

No obstante, hay que considerar que existen otros factores adicionales que pudieran haber contribuido a la corrección de estos parámetros. Entre ellos la antibiotico-

Tabla I. Evolución de los parámetros de la coagulación en el curso del tratamiento

	Niveles de proteína C	Tiempo de protombina (PT)(s)	Tiempo parcial de tromboplastina (PTT)(s)	INR	Fibrinógeno (g/l)	Dímeros D (µg/ml)
Rango óptimo	65-130%	14-18,4	26-36	0,9-1,2	1,5-3,5	—
<i>Paciente 1</i>						
Al ingreso	—	42,4	109,1	3,13	0,4	8.000
Día 1	—	30,6	61,8	2,14	0,8	8.000
Antes de administración de proteína C	0%	22,6	41,1 seg	1,50	1,7	—
Tras dosis de carga	93%	19,5	26,6	1,26	2,2	4.000
Día 2	93%	18,7	30	1,19	2	—
Día 3	78%	19,8	25,8	1,28	2,4	500
Día 4	66%	19,2	24,7	1,24	4,1	—
<i>Paciente 2</i>						
Al ingreso	—	35,5	57,7	2,45	0,9	—
Previo a la administración de proteína C	50%	30,0	44,4	2,09	2,2	4.000
Día 1	58%	20,1	33	1,31	5,8	1.000
Día 2	58%	16,3	29,2	1,02	4,5	—
Día 3	87%	14,6	29,8	1,11	2,9	—
Día 4	84%	17,5	24,6	0,90	4,1	—
Día 5	106%	16,2	26	1,10	2,8	—
<i>Paciente 3</i>						
Al ingreso	—	35,3	43,8	2,54	1,5	—
Previo a la administración de proteína C	41%	22	38,1	1,45	1-8	4.000
Día 1	74%	19,8	32,1	1,29	2,5	1.000
Día 2	—	22,7	32	1,51	2	(-)
Día 3	97%	20	27,9	1,30	3	(-)
Día 4	—	18,3	24,6	1,17	2,4	500
Día 5	—	20,8	27,6	1,36	1,5	1.000

terapia, que al resolver la infección elimina el principal factor que contribuye a la activación de la coagulación. Además, a los pacientes se les continuó con plasma fresco congelado y las bolsas de plaquetas hasta la resolución de los problemas de la coagulación. Es posible que esta terapia ayudara igualmente a restablecer la hemostasia. Se debe tener en cuenta que se trata de un fármaco que debe ser utilizado como tratamiento coadyuvante a una terapia intensiva de soporte. La deficiencia en la proteína C no es el único determinante del desarrollo de complicaciones vasculares asociados a la sepsis; su reemplazamiento corregiría sólo un componente, aunque crítico, de la patofisiología.

En el mercado existen actualmente dos tipos de proteína C comercializadas: proteína C concentrada (Ceprotin®) y proteína C activada (Xigris®), cuyas características se reflejan en la tabla II.

En nuestro caso, se utilizó el concentrado de proteína C, por ser la única comercializada en ese momento, tramitándose la autorización como tratamiento de uso compasivo.

En la actualidad, la proteína C activada está registrada para la indicación de sepsis severa en adultos. El ensayo PROWESS demostró una reducción de la mortalidad del 6,1% en pacientes con sepsis severa, con un incremento en el riesgo de sangrado, siendo los pacientes más graves los que obtuvieron el mayor beneficio (10). La experiencia en la utilización de proteína C activada en la sepsis grave en pediatría es limitada, según datos de un estudio abierto en fase I B, la mortalidad de los niños tratados se reduce de un 10-15% a un 9,6%. Actualmente está en curso un estudio internacional multicéntrico (Resolve) para establecer su eficacia y seguridad.

La utilización de la proteína C concentrada en la sepsis severa se apoya en una serie de casos y estudios abiertos no controlados publicados en la bibliografía (11-14), de los cuales sólo uno de los estudios (13) se ha realizado en pacientes pediátricos con déficit adquirido de proteína C, concretamente en 4 niños de edad comprendida entre los 3 meses y los 15 años con infección meningocócica severa y púrpura fulminante. Los niveles de proteína C al ingreso eran prácticamente indetectables igual que ocurría con nuestros pacientes. La posología utilizada (100 UI/kg c/6 h) difiere de la que se empleó en los casos descritos. De forma idéntica a nuestro estudio, tras un solo día de tratamiento, los niveles de proteína C se mantuvieron dentro del rango óptimo mientras que los dímeros D se hicieron indetectables, aunque posteriormente presentaron ligeras subidas. No obstante, los niveles de fibrinógeno se incrementaron progresivamente. Dos pacientes evolucionaron favorablemente sin secuelas mientras que los otros dos requirieron varias amputaciones.

Existe diferencia de coste de las dos alternativas, siendo más favorable para la forma activada. Un estudio farmacoeconómico (15) ha evaluado para la proteína C activada un coste por año de vida ganado de 27.936 dólares americanos, encontrando una mejor relación coste efectividad para los pacientes con un índice Apache II de 25 o más y respecto a la edad.

Existen muchas cuestiones por resolver en el tratamiento con proteína C. Entre ellas se ha descrito que en la sepsis grave el proceso de activación de la proteína C endógena se encuentra deteriorado (este ha sido el fundamento de la utilización de la proteína C activada en el estudio PROWESS) (10). Por ello, sería necesario hacer-se estudios riesgo/beneficio de las dos proteínas C actual-

Tabla II. Características de los dos tipos de proteína C comercializadas

Nombre comercial	Ceprotin®	Xigris®
Principio activo	Proteína C humana	Proteína C activada
Indicaciones terapéuticas aprobadas en España	<p>—Púrpura fulminante y necrosis de piel inducida por cumarinas en pacientes con deficiencia congénita grave de proteína C</p> <p>—Profilaxis a corto plazo en pacientes con deficiencia congénita grave de proteína C si se da una o más de las siguientes situaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si es inminente la cirugía o la terapia invasiva • Mientras se inicia la terapia cumarínica • Cuando la terapia cumarínica no es suficiente • Cuando la terapia cumarínica no es posible 	—Tratamiento de pacientes adultos con sepsis grave con fallo multiorgánico cuando se añade a los mejores cuidados estándar
Presentaciones disponibles	500 UI (42,5 mg) 1.000 UI (85 mg)	5 mg 20 mg
PVL (€)	1.083,53 2.123,53	289,92 1.029,07
Coste medio de tratamiento en un paciente hipotético de 20 kg	Para una dosis de carga de 2.000 UI administrado en 1 h e infusión continua de 200 UI/h x 95 h: 44.594,13 €	Para una perfusión continua de 480 µg/h x 96 h: 2.637,98 €
Laboratorio que lo comercializa	Baxter	Lilly

mente disponibles, clarificando el lugar de cada una de ellas en la terapéutica de esta patología.

Sin embargo, en nuestros tres casos la utilización de proteína C conjugada ha mostrado una correlación con la

estabilización de los parámetros de la coagulación. Por otra parte en la población pediátrica se requieren estudios bien diseñados que permitan establecer con claridad su eficacia y la posología a utilizar.

Bibliografía

1. Kreuz W, Veldmann A, Fischer D, Schlösser R, Volk WR, Ettingshausen CE. Neonatal sepsis: a challenge in hemostaseology. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25 (6): 531-5.
2. Friedman G, Silva E, Vincent JL. Has the mortality of septic shock changed with time. *Crit Care Med* 1998; 26 (12): 2078-86.
3. 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 (1): 33-44.
4. Esmon CT, Taylor FB Jr, Snow TR. Inflammation and coagulation: linked processes potentially regulated through a common pathway mediated by protein C. *Thromb Haemost* 1991; 66 (1): 160-5.
5. Levi M, Ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med* 1999; 341 (8): 586-92.
6. Fijnvandraat K, Peters M, Derkx B, van Deventer S, ten Cate JW. Endotoxin induced coagulation activation and protein C reduction in meningococcal septic shock. *Prog Clin Biol Res* 1994; 388: 247-54.
7. Fukudome K, Esmon CT. Identification, cloning and regulation of a novel endothelial cell protein C/activated protein C receptor. *J Biol Chem* 1994; 269 (42): 26486-91.
8. Fijnvandraat K, Derkx B, Peters M, Bijlmer R, Prins MH, van Deventer SJ, et al. Coagulation activation and tissue necrosis in meningococcal septic shock: severely reduced protein C levels predict a high mortality. *Thromb Haemost* 1995; 73 (1): 15-20.
9. White B, Livingstone W, Murphy C, Hodgson A, Rafferty M, Smith OP. An open-label study of the role of adjuvant hemostatic support with protein C replacement therapy in purpura fulminans-associated meningococemia. *Blood* 2000; 96 (12): 3719-24.
10. Bernard G, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, López-Rodríguez A, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344 (10): 699-709.
11. Kreuz W, Veldmann A, Fischer D, Schlosser R, Volk WR, Ettingshausen CE. Neonatal sepsis: a challenge in hemostaseology. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25 (6): 531-5.
12. Clarke RC, Johnston JR, Mayne EE. Meningococcal septicaemia: treatment with protein C concentrate. *Intensive Care Med* 2000; 26 (4): 471-3.
13. Rivard G, David M, Farrell C, Schwarz HP. Treatment of purpura fulminans in meningococemia with protein C concentrate. *J Pediatr* 1995; 126 (4): 646-52.
14. Dreyfus M, Masterson M, David M, Rivard GE, Muller FM, Kreuz W, et al. Replacement therapy with monoclonal antibody purified protein C concentrate in newborns with severe congenital protein C deficiency. *Semin. Thromb and Hemost* 1995; 21 (4): 371-81.
15. 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.