

## Sepsis

Fecha: 25-09-2006

### Consenso Sepsis

*Sesión realizada durante el Congreso Argentino de Terapia Intensiva realizado en la Ciudad de cordoba en Septiembre del 2003*

La publicación del estudio PROWESS (Efficacy and Safety of Recombinant Human Activated Protein C for Severe Sepsis. Gordon R. Bernard et al. N Engl J Med 2001; 344:699-709.) y el lanzamiento en el mercado farmacéutico argentino del producto “Drotrecogin alfa activado”, ha obligado a los médicos intensivistas a tener un claro conocimiento de las indicaciones de la droga en los pacientes con sepsis severa y shock séptico. Esto tiene especial vigencia por dos aspectos fundamentales, por un lado, para no privar de su uso a los pacientes que claramente se pueden beneficiar del efecto de la droga, y por otro, dado su alto costo y la potencialidad de complicaciones hemorrágicas, no indicar la droga en aquellos pacientes en los que el efecto no esté debidamente documentado.

Como antecedente de esta reunión de consenso y en carácter de sesión preparatoria, el día 7 de Marzo de 2003, un grupo de intensivistas decidió reunirse con el objeto de consensuar las indicaciones de Drotrecogin alfa activado, tratando de preservar su uso exclusivamente para aquellos pacientes que han sido recomendados por la mayoría de los investigadores como claros candidatos para su uso. Es decir que en la generación de la recomendación se siguió un criterio muy estricto, como se aconseja cuando un nuevo tipo de tratamiento se hace disponible para la práctica clínica.

Se mencionan a continuación los miembros de la Reunión Preparatoria del día 7 de Marzo de 2003:

Carlos Bevilacqua  
Daniel Ceraso  
Arnaldo Dubin  
Elisa Estenssoro  
Antonio Gallesio  
Bernardo Maskin  
Jorge Neira  
Fernando Pálizas

Pablo Pardo  
Néstor Raimondi  
Ricardo Valentini  
Walter Vázquez  
Néstor Wainsztein

Luego de dicha reunión, la comisión directiva de la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva (SATI) solicitó, mediante su presidente, que las conclusiones de la reunión se analizaran y debatieran en una sesión especial del congreso argentino de terapia intensiva a realizarse en Córdoba para poder convertirse así dichas conclusiones en una recomendación oficial de la SATI. La sesión de Consenso se realizó con una concurrencia de más de 200 personas y, luego de un debate de más de dos horas se llegó a las conclusiones que se describen a continuación con el acuerdo de todos los presentes.

#### Reunión de Consenso

La dinámica de la reunión consistió en discutir, sobre la base de la evidencia existente, dos puntos fundamentales:

**A)** Si está probado que la administración de Drotrecogin alfa activado disminuye significativamente la mortalidad en la Sepsis Severa y el Shock Séptico

**B)** Cuál es el grupo de pacientes en el que la indicación de la droga tiene clara efectividad, y por lo tanto estaría recomendado su uso

**A)** Disminución de la mortalidad:

El análisis del estudio PROWESS y luego el análisis de los estudios realizados a posteriori demuestra claramente que el efecto de la droga sobre la mortalidad de la Sepsis Severa y Shock Séptico es consistente.

Cuando se realiza un análisis de subgrupos en el estudio PROWESS, se comprueba también que la efectividad de la droga es uniforme en todos los subgrupos analizados. Sin embargo, parece surgir de este análisis que la efectividad es mayor en el grupo de pacientes con mayor riesgo de muerte. Como se comunicó en el estudio PROWESS, la disminución relativa de la mortalidad en un grupo general de pacientes con sepsis severa (Definidos como: Infección evidente o claramente sospechada con tres o más criterios de respuesta inflamatoria sistémica y al menos una disfunción orgánica) es de aproximadamente un 20 %, pero, en los pacientes de mayor gravedad,

como por ejemplo aquellos con un índice APACHE II <sup>3</sup> 25, la disminución de la mortalidad aumenta a aproximadamente el 30 %.

Estas diferencias en la mortalidad con el uso de la droga persisten en el seguimiento a largo plazo (hasta los 2 ½ años). Este último hallazgo parece confirmar que aquellos pacientes que sobreviven a la Sepsis Severa y al Shock Séptico tienen, luego del episodio, una sobrevida prolongada con recuperación de su status funcional.

## **B) Elección del paciente:**

Cuando se realiza un análisis de subgrupos en el estudio PROWESS, se comprueba también que la efectividad de la droga es uniforme en todos los subgrupos analizados. Sin embargo, parece surgir de este análisis que la efectividad es mayor en el grupo de pacientes con mayor riesgo de muerte. Como se comunicó en el estudio PROWESS, la disminución relativa de la mortalidad en un grupo general de pacientes con sepsis severa (Definidos como: Infección evidente o claramente sospechada con tres o más criterios de respuesta inflamatoria sistémica y al menos una disfunción orgánica) es de aproximadamente un 20 %, pero, en los pacientes de mayor gravedad, como por ejemplo aquellos con un índice APACHE II <sup>3</sup> 25, la disminución de la mortalidad aumenta a aproximadamente el 30 %.

Establecida esta premisa, se analizó durante la reunión cuáles serían los indicadores de alto riesgo de muerte que permitirían identificar a los pacientes que se beneficiarían con el uso de Drotrecogin alfa activado.

Indicadores de alto riesgo de muerte:

1) El primer indicador aceptado fue el APACHE II. Cuando este índice es <sup>3</sup> 25, como ya se refirió, la disminución de la mortalidad obtenida es del orden de 30 % a los 28 días. En el estudio PROWESS, los pacientes con sepsis severa e índices de APACHE II de 24 ó menores, no demostraron eficacia con el tratamiento.

Sobre la base del análisis de los grupos placebo de diferentes estudios sobre sepsis severa, se demostró que los pacientes con esta enfermedad y con APACHE II <sup>3</sup> 25 tienen un riesgo de mortalidad > de 35 %. El índice APACHE II deberá calcularse con los peores valores que presente el paciente durante las 24 horas previas al comienzo de la infusión de Drotrecogin alfa activado.

2) El N° de disfunciones orgánicas fue el segundo indicador de gravedad que se analizó. Cuando se usan los criterios de disfunción orgánica que se

utilizaron en el estudio PROWESS la presencia de 3 o más disfunciones agrupa a los pacientes que, de la misma manera que con el APACHE II <sup>3</sup> 25, tienen un riesgo de muerte > de 35 %.

Criterios de disfunción orgánica usados en el estudio PROWESS:

o **Cardiovascular:**  $\leq$  90 mmHg de Sistólica o  $\leq$  70 mmHg de TAM por lo menos durante una hora a pesar de una adecuada resucitación con fluidos. El uso de vasopresores para mantener valores por encima de los mencionados.

o **Renal:** Flujo urinario < de 0.5 mL/kg por hora a pesar de una adecuada expansión de volumen

o **Respiratoria:** Índice PAFI  $\leq$  250 en presencia de otras disfunciones o un índice PAFI  $\leq$  200 en ausencia de otras disfunciones

o **Hematológica:** Recuento de plaquetas < 80.000/ mm<sup>3</sup> o que hubieran descendido > 50 % en los tres días precedentes

o **Metabólica:** Acidosis metabólica inexplicable por otra causa con un pH  $\leq$  7.30 o un exceso de base > de 5 mmol/L en asociación con un nivel de lactato arterial 1.5 veces mayor que el límite superior normal.

El análisis de las disfunciones podrá realizarse para su correcta evaluación, luego de la resucitación inicial que todos estos pacientes reciben.

3) El índice SOFA fue el analizado en tercer lugar. Analizando la capacidad pronóstica del SOFA en pacientes con sepsis severa, se comprueba que aquellos pacientes con un valor de SOFA <sup>3</sup>  $\geq$  10 (Sin incluir la disfunción neurológica) presentan un riesgo de muerte > del 35 %. También el SOFA deberá calcularse luego de finalizada la resucitación inicial que estos pacientes requieran.

Durante la reunión de consenso, además de los datos ya mencionados extraídos de trabajos realizados en el exterior, se dieron a conocer los datos de mortalidad que arrojó la Encuesta Nacional de Sepsis realizada por la SATI durante el año 2002. En dicha encuesta, la mortalidad de la Sepsis en Argentina sigue un patrón similar al mencionado más arriba cuando se analiza en función de los indicadores de gravedad. Se muestra a continuación el resultado de la encuesta argentina:

## **Mortalidad en la Sepsis Severa y el Shock Séptico Encuesta Nacional de Sepsis. SATI 2002**

Mortalidad Global en UTI: **43%**

### **APACHE II**

Menor a **25**

Igual o mayor a **25**

36%

71.5%

### **SOFA**

Menor a **10**

Igual o mayor a **10**

25%

78%

### **N° de disfunciones**

Menor a **3**

Igual o mayor a **3**

26%

56%

### **CONCLUSIONES:**

- 1) La evidencia científica disponible hasta el momento permite sostener que el uso de Drotrecogin alfa activado disminuye la mortalidad en determinados grupos de pacientes con sepsis severa y shock séptico
- 2) Que la indicación de la droga ha demostrado una eficacia que justifica su indicación cuando los pacientes con sepsis severa y/o shock séptico presentan dentro de las 48 horas de aparecida la primera disfunción orgánica, al menos uno de los indicadores de riesgo de muerte que se enumeran a continuación:

- APACHE II Mayor o igual a 25
- Más de 2 (Dos) Disfunciones orgánicas (Ver Definiciones)
- SOFA Mayor o igual a 10

**Nota:** Recordar que la droga está contraindicada en todos aquellos pacientes que tienen riesgo de episodios de sangrado alto riesgo. Las contraindicaciones son similares a las de la anticoagulación completa en los pacientes críticos.

En el caso de presentarse plaquetopenia, ésta deberá ser  $>$  a 30.000/mm<sup>3</sup>.

Si el valor desciende luego de comenzada la infusión de la droga, el recuento deberá mantenerse por encima de 30.000/mm<sup>3</sup> con el objeto de minimizar el riesgo de episodios serios de sangrado.

Los pacientes con mala condición clínica previa y aquellos con mal pronóstico por su enfermedad de base (Cáncer no controlado, enfermedad neurológica avanzada, etc.) no serían candidatos para el uso de la droga

Recomendación adicional complementaria:

Si bien los diferentes ítems de esta recomendación adicional no fueron motivo de amplio debate en el Consenso realizado, todos los participantes estuvieron de acuerdo en dejar bien establecido que, aunque el Drotrecogin alfa activado tenga la capacidad de disminuir la mortalidad en los pacientes con Sepsis Severa, esta terapéutica es una terapéutica complementaria. Es decir que, el uso de este nuevo tratamiento se empleará cuando se empleen en el tratamiento los llamados “Estándares de cuidado en la Sepsis Severa y el Shock Séptico”. Es decir que, no tiene sentido emplear una droga o intervención especial si no se han seguido los esquemas de diagnóstico y tratamiento aceptados como establecidos en la práctica por la comunidad de intensivistas para la patología que nos ocupa. A continuación enumeraremos sólo como recordatorio los diferentes ítems a tener en cuenta en el tratamiento de la Sepsis Severa y el Shock Séptico:

Esquema general de tratamiento de la Sepsis Severa y el Shock Séptico

- Diagnóstico rápido de infección, ya sea bacteriológico o clínico
- Comienzo precoz, sin dilaciones, de los antibióticos más adecuados. El retardo y/o la mala elección inicial de los antibióticos incrementa la mortalidad.
- Drenaje inmediato de la infección cuando esté indicado. Retiro de los catéteres contaminados, descompresión de vías excretoras infectadas y obstruidas (Vía biliar, urinaria, etc.). Cuando se operen paciente que cursan Sepsis Severa y/o Shock séptico, algunos autores han comunicado beneficios significativos del monitoreo hemodinámico intraoperatorio.
- Resucitación inicial precoz y agresiva. Parece recomendable no sólo perseguir objetivos fisiológicos clásicos en la resucitación inicial, sino incluir objetivos de oxigenación como por ejemplo la saturación venosa central según la metodología recomendada en el trabajo de Rivers et al. (Early Goal-Directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock. Rivers E, Nguyen B, Havstad S et al. for “The Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group”. N Eng J Med, 2001;345:1368-77)

- Realizar monitoreo hemodinámico para un correcto diagnóstico y tratamiento cuando la resucitación inicial no sea satisfactoria.
- Utilizar, cuando sea necesario, una asistencia respiratoria “protectora” para minimizar la injuria asociada a la ventilación mecánica.
- Sostener las disfunciones orgánicas que se presenten.
- No olvidar el correcto aporte nutricional.
- Realizar un control estricto de la glucemia, especialmente en los pacientes ventilados.
- Considerar la posibilidad de la insuficiencia suprarrenal relativa en algunos pacientes especiales y el uso de dosis supletorias de hidrocortisona (Tema aún en debate).
- Considerar, si no existen contraindicaciones, el uso de Drotrecogin alfa activado en las indicaciones surgidas de este consenso.