

DROTRECOGINA alfa activada /PROTEÍNA C activada

Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica
19-3-2003 (actualizado 30-5-2003)

CONCLUSIONES:

Clasificación del fármaco en **categoría D** (Se incluye en la GFT con recomendaciones específicas): se propone aprobar el uso de Drotrecogina alfa temporalmente (1 año) en la indicación aprobada para sepsis grave asociada a fallo multiorgánico asociado a los mejores cuidados, ya que cabe considerar el ensayo PROWESS como un estudio preliminar cuyas conclusiones deberían interpretarse cautelosamente.-

-Establecer unas condiciones de uso en nuestro hospital teniendo en cuenta el riesgo-beneficio del fármaco y las evidencias disponibles. Definir los criterios de evaluación inicial del paciente para decidir el iniciar tratamiento con Drotrecogina alfa.

La selección de pacientes deberá limitarse estrictamente a aquellos que cumplan los requisitos determinados en el ensayo PROWESS tras la modificación de los mismos:

1. **CRITERIOS DE INFECCIÓN:** pacientes con infección conocida o sospecha de infección con sepsis grave o shock séptico tratados en UCI que presenten disfunción inducida por la sepsis **de al menos dos órganos** y cuya duración sea inferior a las 48 horas.
2. **CRITERIOS DE SIRS:** que a su vez cumplan con al menos 3 de los 4 criterios descritos a continuación:
 - a. Temperatura corporal $\geq 38^{\circ}\text{C}$ o $\leq 36^{\circ}\text{C}$
 - b. Frecuencia cardiaca ≥ 90 latidos/ min (excepto en pacientes con medicación que incremente la frecuencia cardíaca o que prevenga taquicardia)
 - c. Frecuencia respiratoria ≥ 20 resp/min o una $\text{PCO}_2 \geq 32$ mm Hg o uso de ventilación mecánica debido a un proceso respiratorio agudo
 - d. Recuento de leucocitos $\geq 12.000/\text{mm}^3$ o $\leq 4.000/\text{mm}^3$ o un recuento diferencial de $> 10\%$ de neutrófilos inmaduros.
3. **CRITERIOS DE DISFUNCIÓN ORGÁNICA O SISTÉMICA:**
 - a. Disfunción cardiovascular: $\text{PAs} \leq 90$ mmHg o $\text{PAm} \leq 70$ mmHg al menos durante 1 hora a pesar de una adecuada resucitación con volemia o la necesidad de usar soporte inotrópico para mantener $\text{PAs} \geq 90$ mmHg o $\text{PAm} \geq 70$ mmHg.
 - b. Disfunción renal: gasto urinario a $0,5$ ml/kg/hora por 1 hora a pesar de una adecuada resucitación con volemia.
 - c. Disfunción sistema respiratorio: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 250$ en presencia de otra disfunción orgánica o sistémica o ≤ 200 si el pulmón es el único órgano disfuncionante (origen de la sepsis)
 - d. Disfunción hematológica: recuento plaquetar $< 80.000/\text{mm}^3$ o reducción del recuento en un 50% respecto a un control 3 días previos.
 - e. Acidosis metabólica inexplicable: $\text{pH} \leq 7,30$ u, $\text{EB} \geq 5.0$ mmol/l asociado con un lactato plasmático $> 1,5$ veces del límite superior de la normalidad.

-Compromiso del Servicio de Medicina Intensiva a presentar un informe de los resultados obtenidos tras un año de uso de la Drotrecogina alfa con el objeto de tener resultados de eficacia/seguridad de la Drotrecogina en nuestro Hospital.

-Considerar de forma estricta los motivos de **contraindicación** del producto en función del riesgo manifiesto de hemorragias graves asociadas a su uso

-Valorar el consenso de un protocolo común de uso de Drotrecogina en otros hospitales de la comunidad.

Contraindicaciones:

Dado el mecanismo de acción de la Proteína C activada se puede aumentar el riesgo de sangrado; por lo que su uso está contraindicado en casos de:

- Edad < 18 años, Peso > 135 Kg.
- Sangrado interno activo
- Pacientes con patología intracraneal; neoplasias o de herniación cerebral.
- Tratamiento concomitante con heparina fraccionada o no fraccionada a dosis de anticoagulación.
- Tratamiento concomitante con acenocumarol.
- Diátesis hemorrágica conocida excepto la coagulopatía aguda relacionada con la sepsis.
- Hipercoagulabilidad conocida, incluida la resistencia a la proteína C, deficiencia proteína C, proteína S, o antitrombina III, presencia de anticuerpo anticardiolipina, anticuerpo antifosfolípidos, anticoagulante lúpico, hiperhomocisteinemia, o reciente documentación (dentro últimos 3 meses) o elevada sospecha de trombosis venosa profunda o tromboembolismo pulmonar.
- Enfermedad hepática crónica grave.
- Recuento plaquetario < 30000/mm³, incluso si el recuento plaquetario aumenta tras transfusión.
- Cualquier cirugía mayor realizada en las 12 horas inmediatamente anteriores a la administración del fármaco, o cualquier paciente postoperado que muestre evidencia de sangrado activo, o cualquier paciente que vaya a ser sometido a una cirugía planificada o anticipada durante el periodo de administración del fármaco en estudio.
- Historia de TCE grave requiriendo hospitalización, cirugía intracraneal o medular, o ictus hemorrágico en los 3 meses anteriores, o cualquier historia de malformación arteriovenosa intracerebral, aneurisma cerebral o lesiones de masa a nivel del SNC. Pacientes con catéter epidural o a los que se le vaya a colocar un catéter epidural durante la perfusión del fármaco.
- Sangrado gastrointestinal en las últimas 6 semanas que haya requerido de intervención médica a menos que se haya llevado a cabo una intervención quirúrgica definitiva.
- Pacientes con traumatismos con riesgo incrementado de sangrado.
- Embarazo.
- Historia previa de trasplante de MO, pulmón, hígado, páncreas o intestino delgado.
- Pacientes con inmunodeficiencia humana con recuento de CD4 \leq 50 mm³.
- Insuficiencia renal crónica en programa de diálisis (hemodiálisis o peritoneal). No se considera contraindicación la insuficiencia renal aguda.
- Pancreatitis aguda sin foco infeccioso documentado.
- Especial atención en aquellas situaciones donde puede estar aumentado el riesgo de sangrado, debiéndose valorar beneficio/riesgo:
 - + administración reciente (en los últimos 3 días) de tratamiento trombolítico.
 - + administración reciente (en los últimos 7 días) de anticoagulantes orales.
 - + administración reciente (en los últimos 7 días) de aspirina o cualquier otro inhibidor plaquetario.
 - + ictus isquémico reciente (en los últimos 3 meses)
- Pacientes con hipersensibilidad conocida a drotrecogina alfa o a excipientes de la formulación o a la trombina bovina (residuo traza del proceso de fabricación).
- Cualquier otra situación en la que el médico considere que es probable un sangrado significativo.