



[Inicio](#)
[Home](#)

[Índice del volumen](#)
[Volume index](#)

[Comité Editorial](#)
[Editorial Board](#)

[Comité Científico](#)
[Scientific Committee](#)

[Normas para los autores](#)
[Instruction to Authors](#)

[Derechos de autor](#)
[Copyright](#)

[Contacto/Contact:](#)



Editorial: LA SEPSIS EN EL SIGLO XXI

La sepsis es una afección reconocida desde muy antiguo. De hecho, sepsis y septicemia son nombres que proviene del griego y que significan corrupción de la sangre. Sin embargo, sólo en los últimos años se ha conseguido avanzar en la comprensión de su fisiopatología. Durante este tiempo, a medida que aumentaba esa comprensión y se realizaba un diagnóstico más precoz y más certero, este proceso se ha convertido en el mayor quebradero de cabeza para los intensivistas, desplazando a otros procesos considerados como clásicos en las unidades de cuidados intensivos, como el síndrome de distress respiratorio del adulto. Los estudios llevados a cabo demuestran además que es un problema mucho mayor de lo imaginado, ya que es mucho más frecuente de lo que se había estimado hasta ahora y tiene una elevada mortalidad.¹

El tratamiento básico de la sepsis no ha variado apenas en muchos años, basándose en el control del foco infeccioso mediante antibióticos o intervenciones quirúrgicas, y el soporte hemodinámico mediante la administración de líquidos y fármacos, en un intento de normalizar las presiones de llenado y las resistencias del sistema cardiovascular.² Sin embargo, actualmente sabemos que en la sepsis ocurre un proceso inflamatorio generalizado, extraordinariamente complejo y autopropagado, que da lugar a profundas alteraciones en la coagulación y en la microcirculación y que es la causa final del fallo de los distintos órganos y de la muerte. Desde hace décadas se intenta mejorar el pronóstico de esta enfermedad investigando sobre fármacos que modulen ese proceso inflamatorio y que normalicen la coagulación.

La hipótesis de que esas alteraciones de la coagulación causan buena parte de las alteraciones fisiopatológicas que ocurren en la sepsis, ha sido probada en tres grandes ensayos multicéntricos con tres productos diferentes, la antitrombina III, un inhibidor de la vía tisular de la coagulación y la proteína C activada. Los dos primeros fármacos no dieron los resultados esperados, pero con la proteína C activada se obtuvo una importante reducción de la mortalidad a los 28 días. Dicho fármaco fue poco después aprobado para su uso clínico en Estados Unidos y en Europa en medio de cierta controversia.^{3,4}

Es natural que, ante una enfermedad tan grave y para la que tenemos escasos medios terapéuticos con influencia sobre su mortalidad, estemos ansiosos en tener nuevas armas en nuestro arsenal terapéutico. Así, la PCA fue aprobada tras un solo ensayo clínico, sobre cuyo diseño y ejecución han caído serias críticas. Estas críticas recaen por un lado sobre el proceso de fabricación del fármaco durante el ensayo, que genera dudas sobre la homogeneidad de la potencia farmacológica de los diferentes lotes, y por otro sobre el modo de inclusión de los pacientes, que fue modificado durante su transcurso. Sin embargo, las dudas afectan probablemente más a la seguridad de la PCA que a su eficacia, que en ciertas circunstancias podría ser incluso mayor de la detectada. Después de todo, se trata de un fármaco que actúa sobre la coagulación y potencialmente capaz de inducir hemorragias graves en pacientes que ya tienen de por sí muy comprometida la coagulación. Por ese motivo, se ha limitado su uso a los pacientes más graves, en los cuales el análisis de subgrupos muestra un efecto beneficioso mayor y en los que la relación riesgo beneficio es más favorable.

Hasta ahora, la PCA no ha tenido la difusión que muchos esperaban. Bastantes médicos intensivistas están escépticos porque es el tercer fármaco con actividad anticoagulante que se prueba en la sepsis, y su efectividad, tras el fracaso de los dos anteriores, resulta sorprendente. No parece que su actividad sobre la coagulación sea el motivo, ya que la tienen los tres fármacos. Una hipótesis es que su efecto favorable sobre la mortalidad esté relacionado con su actividad antiinflamatoria, pero también la tienen los otros dos fármacos fracasados y además, las hipótesis a posteriori, tienen una validez científica muy limitada hasta que son sometidas a la experimentación.

Editorial: / SEPSIS IN TWENTY-FIRST CENTURY.

Sepsis is an illness recognized long time ago. In fact, sepsis and septicaemia are greek names that mean "blood corruption". However, only in the last years it has been possible to advance in the understanding of its physiopathology. For this time, as this understanding increased and earlier and sharpest diagnosis were made, this disorder has become a headache for intensivists, displacing classical illnesses in critical care units as adult respiratory distress syndrome. Carried out studies demonstrate that it is a much more bigger problem than was imagined because it is more frequent and has more mortality than what was believed until now (1).

The basic treatment for sepsis has not changed so much for many years. It is based upon antibiotic treatment, surgery and haemodynamical support by liquids and drugs supply in order to normalize heart inflow pressure and vascular resistance (2). However we know now that in sepsis happens a generalized complex inflammatory process that leads to deep alterations in microcirculation which are responsible of the failure of different organs, and finally of death. For decades it has been tried to improve the prognosis of this disease by the investigation on drugs that modulate that inflammatory process and that normalize the coagulation.

The hypothesis that those alterations of coagulation cause great part of the physiopathological alterations that happen in sepsis, has been proven in three great multicentric tests with three different products, antithrombin III, an inhibitor of the tissue route of coagulation and activated protein C (APC). The former two drugs did not give the waited for results, but with activated protein C an important reduction of mortality up to the 28 days was obtained. This drug was shortly after approved for clinical use in the United States and Europe in the middle of some controversy (3, 4).

It is natural that, with a so serious disturb and for which we have little therapeutic means with significant influence on its mortality, we are anxious in having new arms in our therapeutic arsenal. Thus, the APC was approved after a single clinical test, on whose design and execution serious critics have fallen. These critics fall by a side on the process of manufacture of the drug during the test, that generates doubts on the homogeneity of the pharmacological power among different lots, and also on the way of patients admission, that was modified during its course.

Nevertheless, the doubts affect probably more to the security of the APC than to its effectiveness, that in certain circumstances could even be greater than detected. After all, it is a drug that acts on the coagulation and is potentially able to induce serious haemorrhages in patients whom already have very compromised coagulation. For that reason, its use has been limited to the most seriously ill patients, in which the analysis of sub-groups shows a greater beneficial effect, and in those in which the relation risk/benefit is more favorable.

Until now, the APC did not have the diffusion that many hoped. Many intensivists are esceptical because it is the third drug with anticoagulating activity tested in the sepsis, and its effectiveness is surprising, after the failure of both previous. It does not seem that its activity on coagulation is the reason, since it is present in the three drugs. A hypothesis is that its favorable effect on mortality is related to its antiinflammatory activity, which also was proven in the other to drugs. Moreover, rear hypotheses, have a very limited scientific validity until they are put under experimentation.

References / Referencias

- 1) Eduardo Palencia Herrerón: Curso sepsis grave: capítulo 1. Definiciones. Epidemiología de la sepsis. REMI 2004; 4 (6): C1. Disponible en: <http://remi.uninet.edu/2004/06/REMIC01.htm>
- 2) Rafael Sierra: Sepsis grave y shock séptico: aspectos etiopatogenicos, fisiopatologicos,

**clínicos y terapéuticos. Tercer Congreso Internacional de Medicina Crítica en Internet.
Disponible en: <http://www.uninet.edu/cimc2001/conferencias/infecciones/RSierra/>**

3) Warren HS, Suffredini AF, Eichacker PQ, Munford RS. and benefits of activated protein C treatment for severe sepsis. N Engl J Med. 2002 Sep 26;347(13):1027-30.

4) Eichacker PQ, Natanson C. Recombinant human activated protein C in sepsis: inconsistent trial results, an unclear mechanism of action, and safety concerns resulted in labeling restrictions and the need for phase IV trials. Crit Care Med. 2003 Jan;31(1 Suppl):S94-6.

**Ramón Díaz-Alersi
Medicina Intensiva
Hospital Puerto Real. Cádiz. España
[rda @ uninet.edu](mailto:rda@uninet.edu)**