

Controversias en sepsis. Uso de factores estimulantes de colonias

Mario Silva-Moreno*

Los factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF) y de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), son citocinas que regulan la proliferación, diferenciación y maduración de los progenitores hematopoyéticos, así como la función y supervivencia de las ya maduras. En la última década se han utilizado ampliamente estas citocinas para prevención y manejo de la sepsis neutropénica con buenos resultados en algunas entidades como la neutropenia cíclica, la agranulocitosis congénita o el síndrome de Kotsman, en otras los resultados han sido controversiales desde el punto de vista clínico. Ya en 1989, el doctor Quesenberry comentaba que los incrementos impresionantes de los neutrófilos vistos en los ensayos clínicos iniciales tanto de G-CSF como de GM-CSF no significaban que una deficiencia de la citocina estuviese presente, sino que, probablemente concurrirían etiologías multifactoriales en los diversos casos de fiebre y neutropenia, involucrando células tallo, microambiente, relación citocinas-receptores, etc. Enfatizaba el asombro de los investigadores cuyas observaciones previas en los animales neutropénicos se asociaban con niveles séricos incrementados de factores estimulantes de colonias de granulocitos y macrófagos, y para colmo las respuestas *in vitro* a las citocinas recombinantes correlacionaban con las respuestas *in vivo*, sobre todo en las capacidades de G-CSF, GM-CSF y M-CSF para inducir la producción de ellos mismos y de otros factores en otras células seguidos del aumento en la cuenta de neutrófilos. Hasta la fecha, este modelo permite explicar una buena parte de los resultados controversiales en la prevención y manejo de la sepsis neutropénica, otras áreas importantes son la inmunidad específica, las barreras naturales, los gérmenes, el ambiente, etc. En este contexto, los impulsos tan intensos de facto-

res estimulantes de colonias podrían estimular una proliferación y diferenciación aberrante de las células tallo que podrían ser clínicamente útiles.

En 1988, los doctores Bar y Aronson escribieron una carta al editor con relación al trabajo de Antman y cols. Sobre GM-CSF en el manejo de la mielosupresión post-quimioterapia señalando que dos pacientes murieron de sepsis en el grupo tratado y ninguno de los 12 con quimioterapia sin factor y que uno de ellos, murió a pesar de que se corrigió la neutropenia. Además, relacionaron al GM-CSF con la posibilidad de incrementar el riesgo de shock séptico a través de su poder para estimular *in vitro* la producción de factor de necrosis tumoral. Antman y cols. Le contestaron que el paciente que se recuperó de la neutropenia desarrolló sepsis por múltiples microorganismos debido a perforación intestinal, que se documentó en la autopsia como consecuencia de necrosis del tumor que invadía la pared intestinal, replicando que la experiencia demostró, que los niveles normales de neutrófilos en la cirugía no previenen infecciones letales en los pacientes con cáncer. En la revisión de Groopman y cols. en 1989 atribuyeron a GM-CSF y no a G-CSF la mayor incidencia de efectos tóxicos graves y los relacionaron directamente a las dosis igual o mayores de 30 mg/kg, por día, pero reconocieron que esa era la dosis máxima tolerada y que no se han ensayado dosis comparables de G-CSF, también los relacionaron con la generación de factor de necrosis tumoral.

El estudio de Stone y cols. en Estados Unidos en el año de 1995, un estudio multicéntrico, al azar, dobleciego con GM-CSF a la dosis de 5 mg/kg/día, iniciando después del primer ciclo de quimioterapia para leucemia aguda mieloide con Citarabina-Daunorubicina 7 y 3 días respectivamente con 388 de 60 años o más, resultó con incidencia de infec-

* Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología, A.C. San Francisco No. 1626-406 Col. Del Valle C.P. 03100 México, D.F. Tel. 55341856 Te/Fax: 55241112.

ción grave o fatal y recrecimiento de leucemia. La mortalidad y la remisión completa fueron similares en cada grupo, pero la mediana de la duración de la neutropenia fue más corta en los que recibieron GM-CSF. Con este estudio de la American Society of Clinical Oncology (ASCO) concluyó en un panel realizado en 1996 que el tratamiento con G-CSF o con GM-CSF no es necesario en pacientes con neutropenia de corta duración (menos de una semana), pero que podría ser benéfico en pacientes con neutropenia prolongada. Por otro lado, el estudio europeo realizado por Dombret y cols. (1995) con características metodológicas muy similares al de Stone, en 173 pacientes de 65 años o más, con leucemia aguda mieloide tratados con G-CSF vs placebo al terminar el primer ciclo de quimioterapia, mostró similitud en infección, mortalidad y recrecimiento de la leucemia en cada grupo, pero en este estudio, la duración de la neutropenia y la tasa de remisión completa fue significativamente más alta en los tratados con G-CSF. Estos resultados no muy alentadores los explica Hamblin por la biología diferente de la leucemia aguda mieloide los eritrocitos y plaquetas de la remisión, en cambio el viejo con leucemia aguda mieloide ya no cuenta con células tallo normales y la remisión proviene de las células menos alteradas. Los estudios de factores en adultos jóvenes con neutropenia post-quimioterapia para tumores sólidos o linfomas reportados por Hartman y cols. en 1997, lograron demostrar reducción de la neutropenia grave en forma significativa con G-CSF y en el mismo año Pui y cols. dieron a conocer la experiencia con 164 niños de 2 a 17 años con leucemia aguda linfoblástica, tratados con G-CSF y aunque no disminuyeron las hospitalizaciones por neutropenia, ni la incidencia de fiebre o de infección grave, si se acortaron significativamente los días de estancia hospitalaria, la incidencia de infección documentada y la probabilidad de hospitalización subsecuente. Los costos de los 2 tratamientos fueron similares. Mitchel y cols. en 1997, informaron su estudio con niños con

leucemia aguda y tumores sólidos con neutropenia pos-quimioterapia ya establecida, demostrando estancias hospitalarias más cortas con menos tratamiento antibiótico y costos 20% más bajos en los tratados con G-CSF. Schiber y cols. en 1998 seleccionaron al azar a 20 niños recién nacidos con neutropenia y signos clínicos de sepsis neonatal incipiente en los tres primeros días de vida para administrar G-CSF vs placebo por 3 días y no hubo diferencias en la gravedad de la enfermedad, en la morbilidad o en la mortalidad. Así mismo, los neutrófilos circulantes o de los compartimentos medulares tampoco fueron diferentes.

En 1996 Nelson y cols. publicaron un estudio multicéntrico doble ciego al azar de 756 pacientes hospitalizados por neumonía adquirida en la comunidad, con mediana de 68 años de edad, sin neutropenia y con patógeno aislado en 55% de los tratados con G-CSF 200 mg/día más antibióticos, y 60% en los tratados con placebo más antibióticos. La incidencia de complicaciones como choque séptico, empiema, insuficiencias orgánicas terminales como síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva o coagulación intravascular diseminada fue significativamente menor en los tratados con G-CSF, quienes también mostraron recuperación radiológica más rápida. Existen muchos estudios que demuestran la eficacia de los factores en el manejo de la sepsis asociada con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida y en los pacientes con trasplantes, que sería muy extenso comentar.

Como señalamos al principio, existen muchos factores que pueden modificar la respuesta a la estimulación por pulsos de altas dosis de G-CSF y de GM-CSF en los casos por individual. La controversia seguirá existiendo hasta que aquellos se valoren en las poblaciones estudiadas de manera más amplia y precisa. Para esto, la recomendación del panel de la ASCO podría ser de gran utilidad para guiar la toma de decisiones en los pacientes con sepsis que no están en un protocolo.