

Empeoramiento de la lesión pulmonar aguda preexistente durante la recuperación de la neutropenia

A. POBO PERIS, O. GARCÍA-ESQUIROL SORIANO, J. VALLES DAUNIS Y L. BLANCH TORRA

Centro de Críticos. Hospital de Sabadell. Corporació Parc Taulí. Institut Universitari U.A.B. Sabadell. Barcelona. España.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) es un proceso frecuente, caracterizado por ser un síndrome devastador de lesión pulmonar aguda, que afecta tanto a pacientes médicos como quirúrgicos. La importancia de descubrir sus posibles causas o factores desencadenantes se basa en la posibilidad de definir mejor las medidas terapéuticas más útiles, y sobre todo, en intentar prevenir su aparición. Entre los factores predisponentes más reconocidos en la literatura destacan los que se incluyen dentro del grupo que producen lesión pulmonar de forma directa, existiendo a su vez otro grupo que incluye factores que producen lesión pulmonar de forma indirecta en el contexto de algún proceso sistémico¹⁻⁴. Dentro de los factores que causan lesión pulmonar directa destacan la neumonía y la aspiración de contenido gástrico, siendo menos frecuentes la contusión pulmonar, la embolia grasa, la lesión pulmonar producida por la inhalación de tóxicos y el edema pulmonar postrasplante pulmonar o embolectomía pulmonar. Entre las causas más frecuentes dentro del grupo de lesión pulmonar indirecta destacan la sepsis (siendo la causa más frecuente) y el trauma severo con shock y transfusiones múltiples. A mayor distancia se encuentran el *bypass* cardiopulmonar, la sobredosis de drogas, la pancreatitis aguda y la transfusión de productos sanguíneos.

Un grupo de pacientes con riesgo de presentar SDRA son los inmunodeprimidos, y dentro de ellos,

los pacientes oncológicos. Presentan tanto lesión pulmonar de causa infecciosa, como de manera indirecta de origen farmacológico. El número de ingresos de pacientes oncológicos en las unidades de críticos está aumentado de manera exponencial en las últimas décadas. Ello es debido tanto a un aumento en la prevalencia de la enfermedad, como a una mayor supervivencia como resultado de las nuevas terapias. Estas nuevas terapias, por contrapartida, aumentan la duración de los períodos de inmunosupresión y pueden tener efectos indeseables, favoreciendo la aparición de SDRA.

Es bien conocido que la insuficiencia respiratoria es el motivo de ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) más común en pacientes oncológicos críticos^{5,6}. Como causas que influyen en la insuficiencia respiratoria en este tipo de pacientes se incluyen la neumonía⁷, el edema pulmonar secundario a insuficiencia cardíaca izquierda⁸, la hemorragia alveolar⁹, la afectación maligna pulmonar^{10,11} y la toxicidad pulmonar por fármacos quimioterápicos¹²⁻¹⁴ y por estimuladores de colonias de granulocitos (C-GSF)¹⁵. Asimismo, la recuperación de la neutropenia en pacientes oncológicos se ha asociado a un empeoramiento de la oxigenación¹⁶ y a una exacerbación de la preexistente lesión pulmonar aguda, secundaria a causas infecciosas o no¹⁷⁻²⁰.

Pese a todo esto, según lo publicado hasta ahora, no parece existir un claro consenso sobre los factores predisponentes o desencadenantes del SDRA en pacientes oncológicos en fase de recuperación de la neutropenia. Sobre este tema se han publicado series cortas y alguna de ellas sugiere relación con la toxicidad pulmonar de los G-CSF¹⁸⁻²⁰. Por todo ello, lo interesante del artículo que procedemos a comentar²¹ es probablemente el hecho de que se trate de la primera cohorte que compara a dos grupos de pacientes críticos oncológicos, con el fin de reconocer los factores de riesgo que provocan el desarrollo del SDRA. El artículo concluye con una reflexión sobre

Correspondencia: Dr. A. Pobo Peris.
Centro de Críticos. Hospital de Sabadell.
Corporació Parc Taulí. Institut Universitari U.A.B.
Parc Taulí, s/n. 08208 Sabadell. Barcelona. España.
Correo electrónico: apobo@csppt.es

Manuscrito aceptado el 12-IV-2004.

la importancia de la monitorización estrecha de la función respiratoria en aquellos pacientes críticos oncológicos que se estén recuperando de un período de neutropenia de aparición tardía y de duración prolongada; particularmente en aquellos pacientes que presentaron neumonía de forma intercurrente, ya que como demuestra el estudio, existe una clara relación entre ambos hechos y el consiguiente empeoramiento del intercambio gaseoso por el desarrollo del SDRA.

RESUMEN DEL ARTÍCULO COMENTADO

E. Azoulay et al²¹ reclutaron 457 pacientes con cáncer en un período de 10 años comprendido éste entre enero de 1990 y junio del 2000; de todos ellos 102 desarrollaron neutropenia. De éstos, 62 se incluyeron dentro del estudio por estar recuperándose de su neutropenia durante su estancia en UCI. Treinta y seis presentaron SDRA, de los que 21 lo tuvieron durante la recuperación de la neutropenia y 15 durante la neutropenia o tras recuperarse por completo de ella. De los pacientes que desarrollaron SDRA el estudio destacó inicialmente una mayor asociación a leucemia, a linfoma tratado con adriamicina, a historia de neumonía previa a la neutropenia, a neutropenia de duración superior a 10 días, a un diagnóstico más temprano de malignidad y a un tiempo más prolongado desde la realización de la quimioterapia a la aparición de la neutropenia. Pero, tras el análisis estadístico de regresión logística, el análisis multivariado de los pacientes sometidos a estudio determinó específicamente tres predictores independientes de sufrir SDRA durante la recuperación de la neutropenia:

1. Tiempo mayor a 10 días desde que se realiza la quimioterapia hasta que se instaura la neutropenia.
2. Duración de la neutropenia más de 10 días.
3. Haber sufrido una neumonía durante el episodio de la neutropenia.

No se observó relación alguna entre los pacientes que habían sido tratados con C-GSF o C-GSF + metotrexate, ciclofosfamida o bleomicina con el aumento de riesgo de sufrir SDRA.

DISCUSIÓN

De los resultados obtenidos por E. Azoulay et al²¹, destaca que de los 62 pacientes que formaron parte del estudio 29, es decir casi la mitad, presentó neumonía clínica o microbiológica y que en 55 de ellos fue necesaria la ventilación mecánica (12: no invasiva, 15: no invasiva + invasiva y 28: invasiva exclusivamente) y tanto la neumonía como la ventilación mecánica son factores conocidos que predisponen para sufrir SDRA. También es interesante destacar que de los pacientes que presentaron SDRA durante la recuperación de su neutropenia, 14 presentaron previamente neumonía y 7 de ellos recibieron C-GSF, ambos factores relacionados con la le-

sión pulmonar aguda. Uno de los puntos interesantes es que de los 21 pacientes que desarrollaron SDRA a la mitad se les pudo obtener un BAL, donde curiosamente predominaban los macrófagos. Un predominio de más de un 10% de neutrófilos únicamente ocurrió en dos pacientes: uno con neumonía bacteriana y otro con neumonía por aspiración.

Según lo publicado hasta ahora, la recuperación de la neutropenia puede aumentar el riesgo de deteriorar la oxigenación y la permeabilidad pulmonar microvascular¹⁶, pero son pocos los casos publicados, lo que plantea la duda de si existen otros factores intercurrentes responsables de la alteración de la función pulmonar. El artículo que nos ocupa nos induce a reflexionar sobre los verdaderos responsables del SDRA en pacientes oncológicos.

Según E. Azoulay et al²¹ existen tres argumentos que apoyan la relación directa entre la existencia de neutrófilos y la aparición de SDRA:

1. Aproximadamente un tercio de los pacientes sometidos a estudio presentaron SDRA durante su recuperación de la neutropenia, que es una proporción similar a la que presentan otras posibles causas de SDRA como la sepsis o la pancreatitis^{22,23}.
2. La coexistencia de la recuperación de la neutropenia y la aparición del SDRA ha sido corroborada ya por otros autores^{19,24,25}.
3. Plausibilidad biológica conocida: los pacientes oncológicos tienen mayor riesgo de lesión pulmonar aguda (LPA) causada por: a) toxicidad pulmonar secundaria a quimioterapia^{12,14,26} o G-CSF¹⁵; b) y/o infecciones pulmonares asociadas al propio proceso neoplásico o relacionadas con inmunodeficiencias secundarias al tratamiento quimioterápico²⁷.

Además, como muy bien se comenta en la revisión del SDRA publicada en mayo de 2002 por Ware LB. y Matthay MA²⁸, diversos estudios, tanto clínicos como experimentales, han proporcionado datos suficientes para apuntar la posibilidad de una lesión pulmonar mediada por neutrófilos en estos pacientes^{29,30}. Los pacientes con SDRA presentan un marcado aumento de neutrófilos en el lavado broncoalveolar³¹ y esto concuerda con muchos modelos animales LPA neutrófilo-dependiente. Los neutrófilos son reclutados por diversos mediadores como citocinas, interleucina-1 (IL-1), IL-6, IL-8, IL-10 y factor de necrosis tumoral (TNF) alfa liberados por los macrófagos, que son las células más comúnmente encontradas en los BAL de los pacientes del artículo de E. Azoulay et al²¹, que sufren SDRA durante la recuperación de su neutropenia. Siguiendo con la relación entre el papel de los neutrófilos y la aparición del SDRA, Terashima et al³² apuntaban que así como los neutrófilos jóvenes pueden migrar al pulmón y alterar la permeabilidad pulmonar, y por consiguiente estar implicados en los mecanismos de lesión pulmonar, los neutrófilos adultos (ausentes en pacientes con neutropenia prolongada) no pueden migrar a los pulmones y sí a otras partes donde exista inflamación. Por último no se debe olvidar que de los 7 artículos publicados^{21,33-38} que han demostrado

25 casos de SDRA mientras se recuperaban de su neutropenia, en todos ellos se detectó neumonía clínica o documentada microbiológicamente. Esto mismo ocurrió en el 66% de los pacientes del artículo que comentamos, que sufrieron SDRA mientras se recuperaban de su neutropenia.

En contra de la asociación neutrófilo-SDRA cabría destacar que de la gran cantidad de pacientes oncológicos que se recuperan diariamente de su neutropenia exista un pequeño número del total que durante dicha recuperación desarrolle SDRA. Lo apoyaría el hecho de que también se ha descrito lesión pulmonar en pacientes con neutropenia grave, como en el caso que nos ocupa. Existen modelos experimentales animales, que sufren LPA de forma totalmente independiente de los neutrófilos^{29,33}. A esto se suma que se han publicado casos de pacientes con cifras basalmente bajas de neutrófilos, que han recibido G-CSF sin que ello haya aumentado la incidencia de LPA/SDRA^{15,34}. Esto nos deja muchas cuestiones pendientes de contestar: ¿es posible entonces que el SDRA se produzca sin la necesidad de neutrófilos a nivel pulmonar?, ¿son los neutrófilos causa o consecuencia del SDRA?, ¿desempeñan los macrófagos un papel más importante que los neutrófilos en la aparición del SDRA?, ¿existen otros mecanismos como la fibrosis, el deterioro del surfactante, etc., que deben ser mejor estudiados?

Por otro lado, de los 25 casos de SDRA tras recuperación de la neutropenia detectados en la literatura, en 9 de ellos se implicaba como factor predisponente a los C-GSF^{16-20,24,39}, dato con el que discrepan los autores del artículo que se comenta, ya que no ven relación tras el análisis multivariante estadístico. Parece que los factores estimuladores de colonias, obtenidos habitualmente por tecnología recombinante, tendrían un efecto beneficioso en el tratamiento o la profilaxis de la neutropenia febril⁴⁰ a diferentes niveles:

1. Un aumento cuantitativo de los granulocitos.
2. Mejoría de la actividad funcional de los granulocitos (mejora la quimiotaxis, fagocitosis y capacidad bactericida).
3. Inducen la liberación de factores antiinflamatorios que antagonizan los receptores de IL-1, TNF y interferón (IFN) gamma.
4. Efecto protector ante la acción de endotoxinas.

Parece lógico por todo ello dar factores estimuladores de colonias a pacientes neutropénicos, ya que acortarían, en teoría, el tiempo de duración de la neutropenia que según E. Azoulay et al²¹ es uno de los predictores independientes de sufrir SDRA en pacientes que se están recuperando de la neutropenia. Si bien, en el estudio sobre el uso de r-met-HUG-CSF (Filgastrim) publicado recientemente⁴¹, se concluye que no existen diferencias en *end point* de mortalidad ni en *end points* secundarios entre pacientes con neumonía y sepsis grave que recibieron factores estimuladores de colonias y antibiótico frente a los que recibían placebo y antibiótico. Únicamente se detectaba una reducción significativa en

la mortalidad en pacientes que recibían quinolonas + G-CSF. Por todo ello, se apuntaba la necesidad de iniciar de manera precoz la administración de factores estimuladores de colonias junto al antibiótico, antes incluso de la aparición de disfunción orgánica, y dejaba la puerta abierta para estudiar la utilización de factores estimuladores de colonias de forma profiláctica en pacientes con alto riesgo de sepsis, o en etapas iniciales antes de la aparición de fallo multiorgánico.

CONCLUSIÓN

El artículo de E. Azoulay et al²¹ nos acerca a una patología interesante que está progresivamente aumentando su incidencia, obligándonos a actualizar protocolos de ingreso, protocolos de actuación y a investigar nuevas terapias que nos permitan reducir la morbimortalidad asociada. Nos recuerda que la causa más frecuente de ingreso en las unidades de críticos de estos pacientes es la insuficiencia respiratoria. Aconseja monitorización respiratoria en pacientes oncológicos durante la recuperación de su neutropenia, particularmente si hay historia de neumonía durante la misma, o si tienen neutropenia tardía o prolongada tras la administración de quimioterapia. Estos pacientes se beneficiarán de ventilación mecánica no invasiva de manera precoz²¹. Nos aclara además que la existencia de neutropenia por sí sola no aumenta la mortalidad, y que no existen escalas de riesgo que nos permitan emitir un pronóstico fiable. Pone como ejemplo la escala de riesgo APACHE, que no tiene en cuenta los pacientes oncológicos, siendo necesario individualizar en cada caso para prever el riesgo de mortalidad.

Para finalizar, cabe resaltar que hay varios estudios no concluyentes, que parecen indicar que pacientes neutropénicos de riesgo se benefician de ingreso en UCI y de tratar precozmente la insuficiencia respiratoria aguda. Esto abre nuevos caminos de investigación y de tratamiento con factores estimuladores de colonias, cuyo beneficio está aún por demostrar. Y por otro lado, y de manera más general, que la medicina moderna tiende a ser más especializada, pero a la vez multidisciplinar, siendo necesario cada vez más la participación conjunta de oncólogos, hematólogos, radiólogos e intensivistas, entre otros, para manejo y control del SDRA en pacientes neutropénicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Doyle RL, Szaflarski N, Modin GW, Wiener-Kronish JP, Mattay MA. Identification of patients with acute lung injury: predictors of mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1818-24.
2. Sloane PJ, Gee MH, Gottlieb JE, Albertine KH, Peters SP, Burns TR, et al. A multicenter registry of patients with acute respiratory distress syndrome: physiology and outcome. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:419-26.
3. Pepe PE, Potkin RT, Reus DH, Hudson LD, Carrico CJ. Clinical predictors of the adult respiratory distress syndrome. *Am J Surg* 1982;144:124-30.

4. Hudson LD, Milberg JA, Anardi D, Maunder RJ. Clinical risks for the development of the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:293-301.
5. Azoulay E, Recher C, Alberti C, Soufir L, Leleu G, Le Gall JR, et al. Changing use of intensive care for hematological patients: the example of the multiple myeloma. *Intensive Care Med* 1999;25:1395-401.
6. Groeger JS, Lemeshow S, Price K, Nierman DM, White P Jr, Klar J, et al. Multicenter outcome study of cancer patients admitted to intensive care unit: A probability of mortality model. *J Clin Oncol* 1998;16:761-70.
7. Staudinger T, Stoiser B, Mullner M, Locker GJ, Laczica K, Knapp S, et al. Outcome and prognostic factors in critically ill cancer patients admitted to intensive care unit. *Crit Care Med* 2000;28:1322-8.
8. Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan CT, Heller G, Murphy ML. Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *JAMA* 1991;266:1672-7.
9. De Lassence A, Fleury-Feith J, Escudier E, Beaune J, Bernaudin JF, Cordonnier C, et al. Alveolar hemorrhage. Diagnostic criteria and results in 194 immunocompromised hosts. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:157-63.
10. Hibbert M, Braude S. Tumour microembolism presenting as "primary pulmonary hypertension". *Thorax* 1997;52:1016-7.
11. Munk PL, Muller NL, Miller RR, Ostrow DN. Pulmonary lymphangitic carcinomatosis: CT and pathologic findings. *Radiology* 1988;166:705-9.
12. Bhalla KS, Wilczynski SW, Abushamaa AM, Petros WP, McDonald CS, Loftis JS, et al. Pulmonary toxicity of induction chemotherapy prior to standard or high-dose chemotherapy with autologous hematopoietic support. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:17-25.
13. DeMagalhaes-Silverman M, Bloom J, Donenberg A, Lister J, Pincus S, Rybka WB, et al. Toxicity of busulfan and cyclophosphamide (BU/CY2) in patients with hematologic malignancies. *Bone Marrow Transplant* 1996;17:329-33.
14. White DA, Stover DE. Severe bleomycin-induced pneumonitis. Clinical features and response to corticosteroids. *Chest* 1984;86:723-8.
15. Niitsu N, Iki S, Muroi K, Motomura S, Murakami M, Takeyama H, et al. Interstitial pneumonia in patients receiving granulocyte colony-stimulating factor during chemotherapy: Survey in Japan 1991-96. *Br J Cancer* 1997;76:1661-6.
16. Rinaldo JE, Borrovetz H. Deterioration of oxygenation and abnormal lung microvascular permeability during resolution of leukopenia in patients with diffuse lung injury. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:579-83.
17. Okubo Y, Nakazawa K. Recombinant G-CSF and the interstitial pneumonia during MACOP-B therapy in two cases of non-Hodgkin's lymphoma. *Rinsho Ketsueki* 1993; 34:473-7.
18. Demuyneck H, Zachee P, Verhoef GE, Schetz M, Van der Berghe G, Lauwers P, et al. Risks of rhG-CSF treatment in drug-induced agranulocytosis. *Ann Hematol* 1995;70:143-7.
19. Lisukov IA, Kriuchova IV, Kulagin AD, Gilevich AV, Ostanin AA, Shevela EI, et al. The adult respiratory distress syndrome during the recovery of the neutrophil level after autologous bone marrow transplantation. *Ter Arkh* 1998;70:78-9.
20. Todeschini G, Murari C, Bonesi R, Pizzolo G, Verlato G, Tecchio C, et al. Invasive aspergillosis in neutropenic patients: rapid neutrophil recovery is a risk factor for severe pulmonary complications. *Eur J Clin Invest* 1999;29:453-7.
21. Azoulay E, Darmon M, Delclaux C, Fieux F, Bornstain C, Moreau D, et al. Deterioration of previous acute lung injury during neutropenia recovery. *Crit Care* 2002;30:781-6.
22. Goldsberry DT, Hurst JM. Adult respiratory distress syndrome and sepsis. *New Horiz* 1993;1:342-7.
23. Milani R Jr, Pereira PM, Dolhnikoff M, Saldiva PH, Martins MA. Respiratory mechanics and lung morphometry in severe pancreatitis associated acute lung injury in rats. *Crit Care Med* 1995;23:1882-9.
24. Laue MD, Simon RH, Flint A, Keller JB. Adult respiratory distress syndrome in neutropenic patients. *Am J Med* 1986; 80:1022-6.
25. Tate RM, Repine JE. Neutrophils and the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1976;114:359-94.
26. Akound GM, Mayaud CM, Touboul JL, Denis MF, Milleiron BJ, Perrot JY. Use of bronchoalveolar lavage in the evaluation of metotrexate lung disease. *Thorax* 1987;42:652-5.
27. Williams DM, Krick JA, Remington JS. Pulmonary infection in the compromised host: Part 1. *Am Rev Respir Dis* 1976; 114:359-94.
28. Lorraine B, Ware LB, Michael A, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000;342:1334-49.
29. Bachofen M, Weibel ER. Structural alterations of lung parenchyma in adult respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 1982;3:36-56.
30. Bachofen M, Weibel ER. Alterations of the gas exchange apparatus in adult respiratory insufficiency associated with septicemia. *Am Rev Respir Dis* 1977; 116:589-615.
31. Pittet JF, MacKersie RC, Martin TR, Matthay MA. Biological markers of acute lung injury: prognostic and pathogenetic significance. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1187-205.
32. Terashima T, Wiggs B, English D, Hogg JC, van Eeden SF. Polymorphonuclear leukocyte transit times in bone marrow during streptococcal pneumonia. *Am J Physiol* 1996;271(4Pt1): L587-92.
33. Azoulay E, Attalah H, Yang K, Herigault S, Jouault H, Brun-Buisson C, et al. Exacerbation with granulocyte colony-stimulating factor of prior acute lung injury during neutropenia recovery in rats. *Crit Care Med* 2003; 31:157-65.
34. Azoulay E, Attalah H, Yang K, Jouault H, Schlemmer B, Brun-Buisson, et al. Exacerbation by granulocyte colony-stimulating factor of prior acute lung injury: implication of neutrophils. *Crit Care Med* 2002;30:2115-22.
35. Imanaka H. Neutropenia recovery: good news or siren signal? *Crit Care Med* 2002;30:938-40.
36. Bross PF, Beitz J, Chen G, Chen XH, Duffy E, Kieffer L, et al. Approval summary: gemtuzumab ozogamicin in relapsed acute myeloid leukemia. *Clin Cancer Res* 2001;7:1490-6.
37. Soejima K, Ishizaka A, Urano T, Sayama K, Sakamaki F, Nakamura H, et al. Protective effect of B464, a lipid A analog, on endotoxin-induced cellular responses and acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154(4Pt1):900-6.
38. Demuyneck H, Zachee P, Verhoef GE, Schetz M, Van der Vergue G, Lauwers P, et al. Risks of rh-CSF treatment in drug-induced agranulocytosis. *Ann Hematol* 1995;70:143-7.
39. Nelson S, Belknap M, Carlson RW, Dale D, DeBoisblanc B, Farkas S, et al. A randomized controlled trial of filgrastim as an adjunct to antibiotics for treatment of hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *J Infect Dis* 1998;178:1075-80.
40. Ribera Santasusana JM. Empleo de los factores estimuladores de colonias. En: Pahissa A, Capdevila JA, editores. *Neutropenia febril - Aspectos puntuales*. Barcelona: Prous Science, 2000; p. 105-10.
41. Root RK, Lodato RF, Ward P, Cade JF. Multicenter, double-blind, placebo-controlled study of the use of Filgrastim in patients hospitalized with pneumonia and severe sepsis. *Crit Care Med* 2003;31:367-72.