



# Tratamiento de infecciones multirresistentes: filgastrim, una alternativa en infecciones de accesos vasculares de hemodiálisis

J. Martín Navarro y C. Caramelo

Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

Un grave problema en los pacientes en hemodiálisis (HD) es la infección del acceso vascular. En el caso de las fístulas nativas (FAVI), la infección puede inutilizarlas. En el de los accesos protésicos (PTFE), pueden requerir su retirada más o menos inmediata. En un número creciente de individuos, el acceso vascular o el catéter permanente son la última alternativa viable para la HD después de múltiples accesos previos. La defensa a ultranza de estos accesos requiere el desarrollo de estrategias terapéuticas adyuvantes a la antibioterapia. Aportamos nuestra experiencia con tres casos tratados con filgastrim.

## CASO 1

Varón de 64 años con insuficiencia renal terminal (IRT) de causa no filiada. Cuatro años de evolución en HD y afecto de pluripatología, en la que destacan trombosis venosas profundas (TVP) recidivantes y múltiples trombosis en accesos vasculares por lo que está anticoagulado. Portador de catéter permanente Perm-cath. Sufre infección del catéter por *Staphylococcus aureus* meticilín resistente (SAMR) que se trata con vancomicina 1 g (IV) post HD, cotrimoxazol 800 mg (IV) post HD y 1 cm<sup>3</sup>/d (160 mg) tópica en el orificio de salida del catéter y rifampicina 300 mg/d (VO), durante 3 meses sin resolución del cuadro. Se añade filgastrim a dosis de 30 millones de unidades por vía subcutánea, post hemodiálisis, para mantener un recuento leucocitario por encima de 10.000/mm<sup>3</sup>, manteniéndose la misma pauta antibiótica. Previamente a la primera dosis el paciente tenía un recuento leucocitario de 5.600 leucocitos/mm<sup>3</sup>. Tras 4 dosis (una cada tres días) el recuento ascendió a 10.800/mm<sup>3</sup>. Tras un pico de 15.450/mm<sup>3</sup> a los 3 días de la 4<sup>a</sup> dosis, los leuco-

citós descendieron hasta 6.710/mm<sup>3</sup> y vuelven a ascender a 15.440 a los 3 días de la 6<sup>a</sup> dosis. Posteriormente se mantienen dosis cada 3 a 7 días hasta completar seis semanas en las que se administran 14 dosis. Los cultivos se negativizan tras las primeras dos semanas y la clínica cede.

## CASO 2

Mujer de 50 años con IRT por poliquistosis hepatorrenal, 2 años en HD tras la pérdida de un 2<sup>o</sup> trasplante renal de cadáver por nefropatía crónica del trasplante, HTA, hepatopatía crónica por virus C, empiema pleural con cultivos negativos y neumonía nosocomial previas e infecciones urinarias por *Pseudomonas* y hemocultivos e infecciones del acceso vascular nativo por *Staphylococcus coagulans* negativo (SCN) y *Micrococcus* spp., en tratamiento con amikacina, isoniazida y mambutol por tuberculosis pulmonar. Debuta con sepsis por *Staphylococcus aureus* meticilín sensible (SAMS) con origen en FAVI nativa. Es tratada mediante vancomicina durante 3 meses y amikacina 6 semanas, manteniendo niveles valle de ambos antibióticos entre 5-10 mcg/mL. Tras esas 6 semanas, se sustituye el aminoglucósido por ciprofloxacino 250 mg/d (VO) durante 4 semanas más, sin mejoría clínica. Se añade filgastrim, un vial de 30 millones de unidades cada 3 días, durante 4 semanas, con un total de 10 dosis y la paciente negativiza cultivos a la segunda semana y cura desde el punto de vista clínico. Al inicio de la administración partió con 3.390 leucocitos/mm<sup>3</sup> alcanzándose un nivel de 6.710 leucos/mm<sup>3</sup> tras la 8<sup>a</sup> dosis.

## CASO 3

Mujer de 77 años, en IRT por nefropatía intersticial crónica. En DPCA durante 5 años, que suspendió por peritonitis recidivantes (*Streptococcus viridans* y *Proteus mirabilis*) y 1 año de evolución en HD. Padece sepsis por SAMS con origen en FAVI, que se

**Correspondencia:** Dr. Juan Martín Navarro  
Servicio de Nefrología  
Fundación Jiménez Díaz  
Avda. Reyes Católicos, 2  
28040 Madrid

trata con vancomicina, gentamicina, rifampicina y cefazolina a dosis adecuadas, durante un mes sin mejoría. Se decide sustituir la gentamicina por amikacina y añadir filgastrim con la pauta ya citada. Se administran 11 dosis y la paciente queda asintomática, cede el síndrome febril y la FAVI puede volver a ser utilizada en un período de 4 semanas desde el inicio del tratamiento. La paciente partió de ci-

fras de 5.860 leucos/mm<sup>3</sup> y alcanzó 11.950 leucos/mm<sup>3</sup> tras 3 dosis en 8 días.

### DISCUSIÓN

El uso de filgastrim (factor estimulante de colonias granulocíticas) como adyuvante en la terapia antiin-

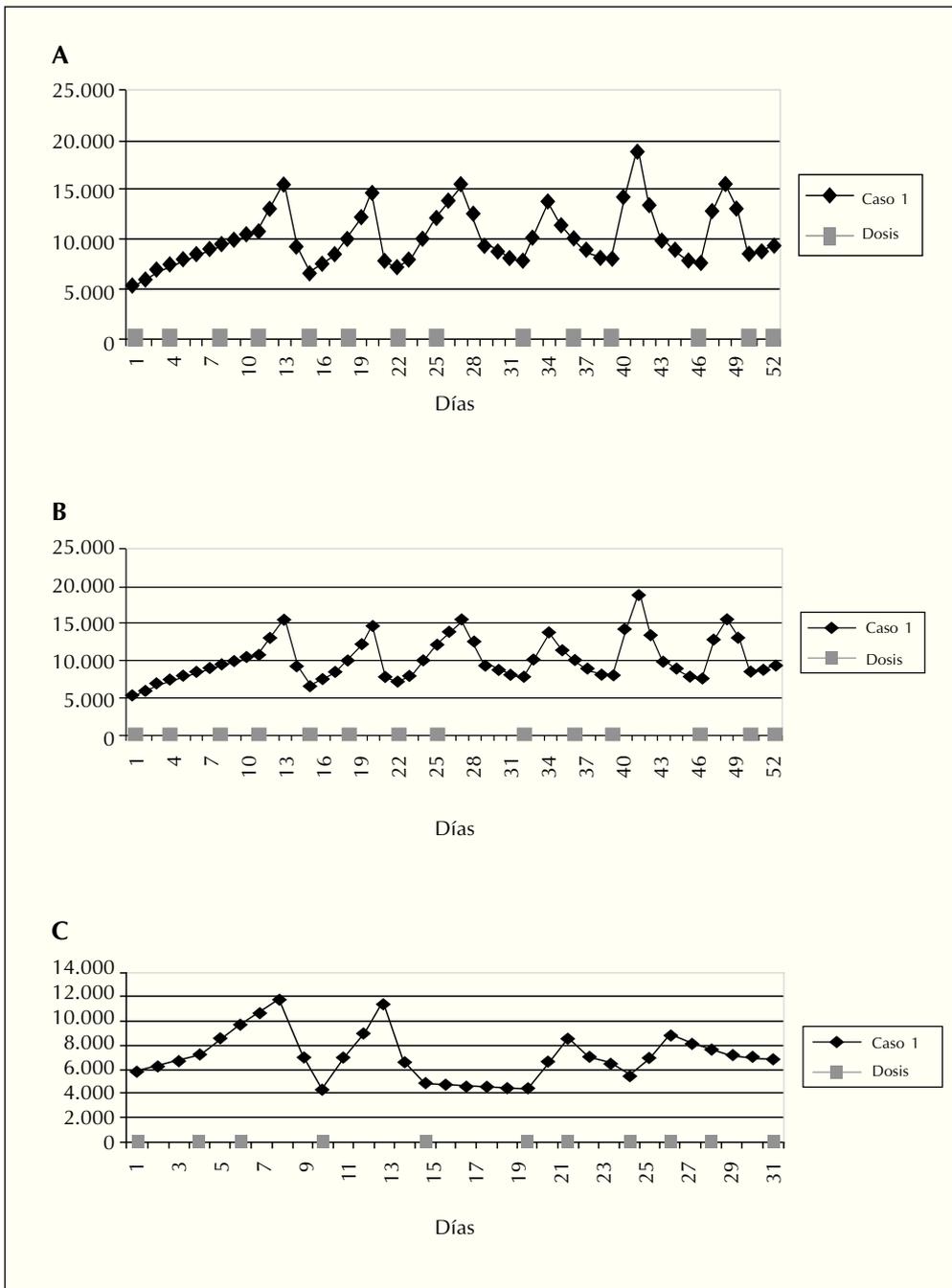


Fig. 1.—Evolución del número de neutrófilos en el tiempo (A: caso 1; B: caso 2; C: caso 3).

fecciosa se ha incrementado en los últimos años. El filgastrim es una proteína de 174 aminoácidos cuya síntesis está mediada por un gen del cromosoma 17q11-22. El principio comercializado se consigue por DNA recombinante. Su síntesis natural está regulada por el número de neutrófilos y por respuesta directa a endotoxinas bacterianas. Se ha usado previamente en pies diabéticos<sup>4</sup>, prematuros, HIV y patología acompañante<sup>2,16</sup>, neumonías, sinusitis bacteriana crónica, profilaxis tras cirugía de alto riesgo<sup>10,17</sup>, trasplante hepático<sup>5</sup>, leucemias<sup>13</sup>, sepsis neonatal<sup>3</sup>, enfermedad de Bowell, enfermedad de Cröhn<sup>6</sup>, enfermedad granulomatosa crónica<sup>15</sup>, aspergilosis tras quimioterapia<sup>7,8</sup>, grandes quemados con sobreinfección por Gram negativos<sup>9</sup> y mucormicosis cerebral<sup>12</sup> entre otras. El fundamento de su uso es el aumento en la producción de neutrófilos y la mejoría de su capacidad migratoria, fagocítica, fungicida y bactericida, por medio del aumento en la producción de anión superóxido, expresión de receptores para IgG y complemento, lo que facilita la opsonización. Asimismo regula la liberación de citoquinas y sus receptores, disminuye la concentración de TNF-alfa e interferón gamma y aumenta el aclaramiento de endotoxinas, IL-1ra y receptores solubles para TNF-alfa<sup>14</sup>. *In vitro*, aumenta la concentración de antibióticos en los neutrófilos, lo que mejoraría el transporte y llegada de estos al foco séptico<sup>1</sup>. Su tolerancia es buena y sus efectos regulables a corto plazo en el tiempo. La concentración de neutrófilos es proporcional a la dosis, que podemos cuantificar desde el 5º día de su administración<sup>3</sup> y que se mantiene 48 horas tras la última dosis administrada<sup>11</sup>. Su vida media en sangre es de 6-8 horas, con un índice de producción de 10<sup>10</sup> células/día. Los ejemplos de su uso no se circunscriben a pacientes con neutropenia o funcionalidad alterada (inmunodeprimidos, diabéticos o tumorales), sino que ha mostrado su utilidad en inmunocompetentes<sup>3</sup>.

Los pacientes en uremia crónica padecen una alteración de su función inmune. En los 3 casos que presentamos, dos infecciones de FAVI y un catéter permanente (2 SAMS y 1 SAMR), los pacientes se hallaban en HD, habían sido tratados a dosis adecuadas con combinaciones de antibióticos efectivos y no habían mejorado de su cuadro. Se les trató a todos con la misma dosis, estableciendo un límite aleatorio de 10.000 leucocitos/mm<sup>3</sup> como diana a conseguir, por un período similar de 4 a 6 semanas (10 a 14 dosis) y con mínimas variaciones en la pauta previa de antibioterapia. El resultado fue óptimo, consiguiéndose un aumento de neutrófilos, negativizando cultivos en las primeras 2 semanas y consiguiéndose una satisfactoria y perdurable reso-

lución clínica. No se objetivaron efectos indeseables durante el tiempo de uso. Nuestra breve experiencia sugiere que el filgastrim ofrece una alternativa terapéutica complementaria en casos seleccionados por su complejidad, multirresistencia o gravedad clínica, en pacientes en hemodiálisis con accesos vasculares problemáticos como alternativa a la antibioterapia convencional.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Solovera JJ: Infecciones y factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 14: 409-410, 1996.
2. Kullberg BJ, Van Der Meer JWM: Introduction: cytokines in the biotherapy of infectious diseases. *Biotherapy* 7: 149-150, 1994.
3. Dale DC, Liles WC, Summer WR, Nelson S: Review: granulocyte colony-stimulating factor. -Role and relationship in infectious diseases. *J Infect Dis* 172: 1061-1075, 1995.
4. Gough A, Clapperton M, Rolando N, Foster AV, Philppott-Howard, Edmonds ME: Randomised placebo-controlled trial of granulocyte-colony stimulating factor in diabetic foot infection. *Lancet* 350 (9081): 855-859, 1997.
5. Makkonen TA, Minn H, Jekunen A, Vilja P, Tuominen J, Joensuu H: Granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) and supra prevention of radiation-induced mucositis a prospective randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46 (3): 525-534, 2000.
6. Vaughan D, Drumm B. Treatment of fistulas with granulocyte colony-stimulating factor in a patient with Cröhn's disease. *N Eng J Med* 340 (3): 239-240, 1999.
7. Hornedo J, Hidalgo M, Trigo JM: Indicaciones de los factores de crecimiento hematopoyético en el manejo de las complicaciones infecciosas de la quimioterapia. *Inflamación* nº especial: 55-60, 1995.
8. Queipo de Llano MP, Moreno MJ, Pérez I, De la Torre S, Del Castillo S, Narbona M, García R, Ramírez G: Mujer de 59 años con neutropenia y neumonía bilateral. Comunicación II Jornadas de actualización de infecciones en el paciente hematológico. Toledo (29-31 Mayo/1998).
9. V Peterson, Renick M, Rundus C, Schroeter S, Hartford C, Ketch L: The granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) response to sepsis in badly burned patients. *EJC* S2: 1018, 1991.
10. Schäfer H, Hübel K, Bohlen H, Mansmann G, Hegener K, Richarz B, Oberhäuser F, Wassmer G, Hölscher AJ, Pichlmaier H, Diehl V, Engert A. Perioperative treatment with filgastrim stimulates granulocyte function and reduces infectious complications after esophagectomy. *Ann Hematol* 79: 143-151, 2000.
11. Dupre D, Schoenlaub P, Coloigner M, Plantin P. Anaphylactic reaction after local injection of GM-CSF in venous leg ulcer. *Ann Dermatol Venereol* 126 (2): 161, 1999.
12. Mileshkin L, Slavin M, Seymour JF, McKenzie A. Successful treatment of rhinocerebral zygomycosis using liposomal nystatin. *Leukemia and lymphoma* 42 (5): 1119-1123, 2001.
13. Endoh K, Kawai N, Itoh K, Tomonaga K, Kusumoto S, Fukuda M, Murohashi I, Bessho M, Yamazaki T, Hirashima K, Uno H. Improvement of subcutaneous and intramuscular MRSA abscesses which developed after treatment of acute myelocytic leukemia, by treatment with minocycline and arbekacin. *Jap Chemoth* 48 (9): 747-750, 2000.

14. Rouveix B, Giroud JP, Levacher M. G-CSF: mode of action and antiinfective activities. *Antibiotiques* 3 (2): 83-89, 2001.
15. Isotani H, Fukumoto Y, Kawamura H, Sasada M, Hattori K, Fujiwara T, Kobayashi Y. *Ann Hematol* 75 (5-6): 243-246, 1997.
16. Manfredi R, Mori P, Nanetti A, Ferri M, Chiodo F. Del trattamento con cotrimoxazolo associato a RHUG-CSF (Filgastim). *Inf Med* 5 (2): 118-124, 1997.
17. Michiura J, Tanimura H, Kobayashi Y, Terashita S, Johata K, Shirai Y, Ichimiya G, Kodama E. Clinical efficacy of granulocytes colony-stimulating factor (G-CSF) for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) enterocolitis. *J Wakayama Med Soc* 44 (4): 561-564, 1993.
18. Barnes RA, Jackson SK. Unusual infections and novel therapeutic strategies. *Curr Opin Infect Dis* 6 (3): 427-431, 1993.