

Toxicidad hematológica de la quimioterapia

C. A. RAMÍREZ RUDA

Unidad de Cáncer de Mama. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

RESUMEN

La quimioterapia citotóxica es el pilar fundamental del tratamiento contra el cáncer desde hace más de 50 años. A pesar de ello, la toxicidad hematológica aún sigue siendo un inconveniente que los oncólogos tienen que enfrentar en la práctica clínica diaria porque implica retrasos de tratamiento, reducción de dosis y complicaciones potencialmente mortales que incrementan los gastos sanitarios. La incorporación en oncología de nuevos fármacos antineoplásicos con mecanismos de acción novedosos ha supuesto una menor incidencia de toxicidades hematológicas; sin embargo, muchos de estos agentes farmacológicos no están exentos de causar daño medular.

En esta revisión analizamos las toxicidades hematológicas más frecuentes: anemia, neutropenia, trombocitopenia y las medidas recomendadas para un adecuado manejo por parte del oncólogo. Existen factores de riesgo intrínsecos en el paciente que no son modificables, pero el conocimiento de la repercusión biológica en la médula ósea de los fármacos antineoplásicos, así como el uso de factores de estimulación de colonias de granulocitos y la eritropoyetina recombinante, contribuyen a mejorar la calidad de vida de los pacientes en tratamiento activo.

PALABRAS CLAVE: Quimioterapia. Anemia. Neutropenia. Trombocitopenia. Toxicidad.

INTRODUCCIÓN

Los fármacos antineoplásicos se asocian a un amplio espectro de efectos adversos, entre los que cabe destacar la toxicidad aguda a la médula ósea, que se manifiesta afectando a las tres series de células hematológicas. Son alteraciones muy frecuentes y se detectan mediante los análisis de rutina. En su mayoría no tienen repercusión clínica; sin embargo, según su grado pueden sobrellevar

ABSTRACT

Cytotoxic chemotherapy is the mainstream in cancer treatment for fifty years ago, nevertheless hematologic toxicity still causes serious impair in daily oncologist practice due delayed of treatment, dose reductions and potentially mortal complications, all of these settings have economic impact in sanitary system. Oncology new drugs with novel mechanisms may reduce the incidence of myelosuppression, but some of them can cause bone marrow harm.

In this review we analyze the most common types of hematologic toxicity like anemia, neutropenia and thrombocytopenia and their management to prevent complications in everyday practice. There are some risk factors inherent to the patient and thereby non-adjustable but the knowledge of pharmacological agents associated to this type of toxicity and the use of support drugs like granulocyte colony stimulating factors and erythropoietic stimulating agents may improve the quality of life of patients with chemotherapy treatment.

KEY WORDS: Chemotherapy. Anemia. Neutropenia. Thrombocytopenia. Toxicity.

síntomas que afectan a la calidad de vida del paciente por las complicaciones asociadas.

El propósito de esta revisión es analizar las toxicidades hematológicas más habituales inducidas por la quimioterapia, entre las que se incluyen anemia, trombocitopenia y neutropenia, y revisar las medidas preventivas que pueden aplicarse con el fin de evitar retrasos en el tratamiento y reducción de dosis que pueden afectar al control de la enfermedad tumoral.

FISIOPATOLOGÍA

La hematopoyesis que ocurre en la médula ósea es un proceso en el que una célula madre pluripotencial origina los elementos formes de la sangre (hematíes, plaquetas, granulocitos, monocitos y linfocitos). Durante el desarrollo de la hematopoyesis intervienen dos grupos de células multipotenciales (mieloide y linfoide), así como diversos grupos de células formadoras de colonias que derivan a estadios intermedios y, finalmente, los precursores de las líneas celulares diferenciadas. La característica fundamental de las células multipotenciales es que son capaces de diferenciarse y renovarse a sí mismas; en consecuencia, las células diferenciadas se reponen gracias a la proliferación de las células unidades formadoras de colonias (1). Existen diversas situaciones fisiológicas para su estimulación y diferenciación, como hipoxia, inflamación, daño tisular y trombocitopenia. Estos eventos inducen la producción de factores de crecimiento hematopoyéticos, que son citoquinas que regulan la diferenciación, la proliferación y la maduración celular. En su mayoría se producen en la médula ósea, excepto por la eritropoyetina, que se produce en el riñón, en el cerebro y en el útero. Entre los factores de crecimiento hematopoyético se encuentran: eritropoyetina, interleuquina 11, trombopoyetina, factor de estimulador de las colonias de granulocitos y macrófagos y el factor estimulador de las colonias de granulocitos (1,2) (Tabla I).

El daño agudo de los fármacos citostáticos en la médula ósea afecta de forma generalizada a todas las líneas celulares y los esquemas de quimioterapia están diseñados para la recuperación celular, ya que durante la mielosupresión se producen factores de crecimiento que estimulan la proliferación y diferenciación para que las células maduras alcancen la circulación sanguínea (3).

FACTORES DE RIESGO QUE PREDISPONEN TOXICIDAD HEMATOLÓGICA

La toxicidad hematológica está asociada a elementos propios del paciente y del esquema de tratamiento utilizado. Una edad mayor de 70 años es una característica intrínseca del paciente que predispone a toxicidad y no solo hematológica; sin embargo, es fundamental determinar la edad fisiológica mediante escalas de valoración geriátrica, que incluyen: comorbilidad, situación social, valoración funcional, estado nutricional y depresión, entre otros elementos. De esta manera, la evaluación del riesgo real de toxicidad es más acertada (4,5).

En cuanto al tratamiento, los esquemas con mayor toxicidad son las poliquimioterapias y la intensidad de dosis. Las combinaciones que incluyen a taxanos y platinos, así como a antraciclina con dosis densas, son más mielosupresoras que otros esquemas de tratamiento (4).

ANEMIA

Según la Organización Mundial de la Salud, la anemia se define como cifras de hemoglobina por debajo de 12 g/dl en mujeres y debajo de 13 g/dl en hombres. Aproximadamente un 70-90% de los pacientes oncológicos en tratamiento con quimioterapia o radioterapia tienen anemia (6). La etiología es multifactorial y puede estar asociada con varios elementos comunes en los pacientes oncológicos, como: pérdidas sanguíneas en el caso de neoplasias digestivas, deficiencias nutricionales (hierro, ácido fólico y vitamina B₁₂), insuficiencia renal crónica, infiltración de la médula ósea y radioterapia concomitante (7). Clínicamente se manifiesta con astenia y disnea, por lo que afecta a la calidad de vida del paciente inter-

TABLA I
PRINCIPALES CITOQUINAS INVOLUCRADAS EN LA HEMATOPOYESIS

<i>Citoquinas</i>	<i>Función</i>
Eritropoyetina (EPO)	Se une con el receptor de EPO presente en las células progenitoras eritroides en la médula ósea induciendo la producción de eritrocitos
Trombopoyetina (TPO)	Estimula la proliferación, diferenciación, sobrevivencia, endomitosis y maduración de los megacariocitos (células precursoras de las plaquetas)
Interleuquina 11 (IL- 11)	Tiene función hematopoyética y linfopoyética. Recupera las plaquetas tras la trombocitopenia inducida por quimioterapia
Factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF)	Estimulan las células precursoras de la médula ósea para diferenciación en neutrófilos, megacariocitos, monocitos y eosinófilos
Factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF)	Promueve la diferenciación de las células precursoras en la médula ósea a neutrófilos maduros, así como su liberación al torrente sanguíneo y activación

firiendo con las actividades de la vida diaria (8). Entre los factores de riesgo que predisponen a una anemia se encuentran: la edad (> 65 años), esquemas de poliquimioterapia y duración prolongada de los tratamientos.

En un estudio retrospectivo de la base de datos SEER-Medicare (Surveillance Epidemiology End Results) en Estados Unidos, realizado en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico mayores de 65 años tratados con combinaciones con platino en primera línea, la anemia fue uno de los efectos adversos más frecuentes, con una incidencia del 25,9% (9).

INCIDENCIA DE ANEMIA CON OTRAS TERAPIAS ANTINEOPLÁSICAS

Inhibidores de tirosina quinasa/multiquinasa: en un metaanálisis de sorafenib con 3221 pacientes, la incidencia de anemia fue de 43,9% (IC 95%, 39,4-48,5%) y, curiosamente, se observa un efecto protector con anemia de alto riesgo, con una incidencia baja, del 2% (IC 95%, 1,0-3,8%) (10).

Inhibidores de la PARP: la incidencia de anemia reportada con talazoparib en cáncer de ovario es del 43%, con grado 3-4 en un 19% de los pacientes (11). La incidencia de anemia con niraparib fue del 50,1%; sin embargo, las toxicidades hematológicas graves (grado 3-4) ocurrieron en un 10% de los pacientes, más frecuentes durante los 3 primeros ciclos de tratamiento (12). En un metaanálisis con inhibidores de la PARP que incluyó a 2479 pacientes, la incidencia de anemia severa en el grupo que recibió inhibidores de PARP en monoterapia fue del 11,4% (IC 95%, 3,6-31,0) frente al 0,7% en el grupo control (IC 95%, 0,2-2,8) (13).

Inmunoterapia: en un metaanálisis que analizó el riesgo de toxicidades hematológicas con el uso de pembrolizumab y nivolumab en combinaciones con quimioterapia, se observó que la combinación de quimioterapia con inhibidores de PD-1 incrementó el riesgo de anemia (13%) en comparación con inhibidores de PD-1 en monoterapia (5%). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en el grupo de la combinación para toxicidades hematológicas de alto grado (14).

MANEJO DE LA ANEMIA

Transfusión de concentrado de hematíes

Es un procedimiento relativamente seguro, a pesar del riesgo de infecciones, del daño agudo pulmonar o de la sobrecarga circulatoria; sin embargo, las transfusiones repetidas carecen de beneficio. Es recomendable realizar transfusión de concentrado de hematíes cuando la cifra de hemoglobina está en torno a 7g/dl; sin embargo, en pacientes oncológicos y con trombocitopenia severa

puede indicarse con 8g/dl, ya que hay estudios que han demostrado que los hematíes incrementan la respuesta de las plaquetas, sobre todo cuando hay trombocitopenia. Además de la cifra de hemoglobina, debe considerarse la sintomatología del paciente, el contexto clínico y las alternativas a la transfusión. Se recomienda iniciar la transfusión con un concentrado de hematíes e indicar dos concentrados solo en los casos que así lo requieran (15).

Eritropoyetina humana recombinante

La eritropoyetina humana recombinante está disponible en varias presentaciones farmacéuticas, aunque las más utilizadas son darbepoetina alfa y epoetina alfa. Realiza la misma función que la forma endógena, estimulando la maduración y la diferenciación de la serie eritroide. El incremento de los hematíes ocurre entre las 2 y las 8 semanas de la administración (2).

El uso de la eritropoyetina tiene como objetivo disminuir la frecuencia de las transfusiones sanguíneas y la astenia secundaria a anemia (16).

Darbepoetina alfa: tiene indicación en pacientes con anemia sintomática en tratamiento con quimioterapia en tumores no mieloides. El objetivo es alcanzar cifras de hemoglobina no superiores a 12g/dl. La dosis inicial es de 500 µg (6,75 µg/kg) una vez cada 3 semanas o de 2,25 µg/kg una vez a la semana. La dosis de mantenimiento consiste en la reducción de la dosis inicial en un 25% o 50% (17).

Epoetina alfa: su uso está indicado para pacientes con tumores sólidos, linfoma y mieloma en tratamiento con quimioterapia para disminuir los requerimientos de transfusión de concentrado de hematíes por el riesgo transfusional que conlleva. Es necesaria la administración concomitante de suplementos de hierro. La dosis inicial es de 150 UI/kg 3 veces por semana. Alternativamente puede administrarse una dosis inicial de 450 UI/kg una vez a la semana. Debe realizarse un ajuste de dosis para mantener las cifras de hemoglobina en un rango de entre 10 g/dl y 12 g/dl. No debe sobrepasarse la cifra de 12 g/dl (18). Los biosimilares de epoetina alfa están disponibles en Europa desde hace aproximadamente una década y han demostrado ser una alternativa coste-efectiva de alta calidad y sin riesgos en la seguridad del paciente cuando se intercambian por la forma original (19). En un estudio retrospectivo del uso de darbepoetina alfa en la práctica clínica diaria en pacientes oncológicos, en el que la mayoría de los pacientes (90%) tenía más de 50 años, la dosis más habitual era de 110 µg semanal y no hubo diferencias significativas en cuanto a la dosis, el tipo de quimioterapia y el tipo tumoral (20). A pesar del beneficio de usar la eritropoyetina recombinante humana en los pacientes oncológicos, su uso está recomendado en pacientes con estadio IV, ya que incrementa el riesgo de eventos tromboembólicos, hipertensión y aplasia pura de

células rojas; además, tienen un impacto negativo en la supervivencia. No está claro el mecanismo, pero estudios sugieren que algunas neoplasias expresan receptores de eritropoyetina y que su estimulación *in vitro* activa las vías de señalización de fosfatidilinositol 3 quinasa, Akt y JAK-STAT implicadas en la proliferación celular, antiapoptosis e invasión (21-23).

Suplementos de hierro

El déficit de hierro es frecuente en los pacientes oncológicos por diversas causas, pero antes de iniciar el tratamiento con hierro es necesario solicitar la determinación de los niveles séricos de hierro, de ferritina y del índice de saturación de ferritina. La anemia ferropénica se caracteriza por hierro y hemoglobina bajos con índice de saturación de ferritina < 20% y de ferritina < 30 ng/ml. Si no se produce incremento con suplementos orales en 4 semanas, puede iniciarse tratamiento con hierro intravenoso. La administración recomendada de hierro intravenoso es:

- Hierro (III) sacarosa 200 mg cada 1-4 semanas.
- Hidróxido de hierro dextrano 100 mg semanales durante 10 dosis.
- Carboximaltosa de hierro 15-20 mg/kg semanal (16).

La administración de hierro intravenoso junto a eritropoyetina recombinante aumenta la respuesta hematopoyética y disminuye el requerimiento de transfusiones de concentrados de hemáties e incrementa los niveles de hemoglobina en los pacientes con cáncer en tratamiento con quimioterapia (24).

NEUTROPENIA

Se define como una cifra de neutrófilos igual o menor a 1500/mm³ (Tabla I).

Los esquemas de quimioterapia utilizados en la práctica clínica se clasifican de acuerdo al riesgo de neutropenia febril, ya que es la complicación más grave de la neutropenia. Se definen 3 grupos: alto riesgo (> 20%),

riesgo intermedio (10-20%) y de bajo riesgo (< 10%) (25) (Tabla II). Sin embargo, el mismo fármaco puede tener diferente riesgo de neutropenia dependiendo del esquema en el que se utilice (Tabla III). Por ejemplo, la incidencia de neutropenia grados 3 y 4 en el estudio CLEOPATRA con docetaxel-pertuzumab-trastuzumab fue de 45,8% frente a 48,9% y la tasa de neutropenia febril se incrementó con respecto al grupo control (7,6 % frente a 13,8%) (26).

Docetaxel en los pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración tiene una incidencia más baja de neutropenia comparado con otros tumores sólidos, y se debe a que el área bajo la curva (dosis/aclaramiento) es 1,8 veces menor (27).

En un análisis retrospectivo publicado, las pacientes con mutaciones BRCA1 en tratamiento con quimioterapia por cáncer de mama tienen más riesgo de neutropenia grado 3-4 respecto a las no portadoras de mutación o con mutación en BRCA 2 (67% frente a 36%, p = 0,01), además de un incremento significativo de neutropenia febril grado 3-4, por lo que se requirió con mayor frecuencia el uso de factores estimulantes de colonias y reducción de dosis de quimioterapia (28).

INCIDENCIA DE ANEMIA CON OTRAS TERAPIAS ANTINEOPLÁSICAS

Inhibidores de tirosina quinasa/multiquinasas: el riesgo de neutropenia con sorafenib según un metaanálisis fue de 18% con incidencia de neutropenia de alto grado de 5,1% (IC 95%, 3,4-7,6%) (10).

Inhibidores de PARP: la incidencia de neutropenia en cualquier grado es del 30% (12). En un metaanálisis con 2479 pacientes con diferentes tipos de neoplasia maligna que recibieron tratamiento dentro de ensayo clínico con inhibidores de la PARP, la incidencia de neutropenia severa con inhibidores de la PARP en monoterapia fue de 19,6% (IC 95%, 15,9-24,0) frente a 1,7% (IC 95%, 0,5-5,1) en el grupo control (13).

Bevacizumab: en los resultados de un metaanálisis de bevacizumab, en el que se incluyeron 15236 pacientes con diferentes neoplasias (mama, carcinoma no micro-

TABLA II
GRADOS DE TOXICIDAD SEGÚN NATIONAL CANCER INSTITUTE VERSION 5.0

Toxicidad hematológica	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Anemia	Hb > 10 g/dL	Hb 8-9,9 g/dL	Hb < 8 g/dL	Intervención urgente, riesgo de muerte
Neutropenia	1500/mm ³	1500-1000/mm ³	1000-500/mm ³	< 500/mm ³
Trombocitopenia	75 000/mm ³	75 000-50 000/mm ³	50 000-25 000/mm ³	< 25 000/mm ³

TABLA III
ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA CON RIESGO DE NEUTROPENIA FEBRIL (MODIFICADOS DE LAS GUÍAS NCCN)

<i>Neoplasia maligna</i>	<i>Esquema de quimioterapia de alto riesgo (> 20%)</i>	<i>Esquema de quimioterapia de riesgo intermedio (10-20%)</i>
Cáncer de mama	<ul style="list-style-type: none"> – Dosis densa doxorrubicina, ciclofosfamida y paclitaxel secuencial – TAC (docetaxel, doxorrubicina y ciclofosfamida) – TC (docetaxel, ciclofosfamida) – TCHP (docetaxel, carboplatino, trastuzumab y pertuzumab) 	<ul style="list-style-type: none"> – Docetaxel – AC (doxorrubicina, ciclofosfamida y docetaxel secuencial (solo docetaxel) – Paclitaxel cada 21 días
Carcinoma escamoso de cabeza y cuello	<ul style="list-style-type: none"> – TPF (docetaxel, cisplatino y 5-fluoracilo) 	
Cáncer de ovario	<ul style="list-style-type: none"> – Topotecán – Docetaxel 	<ul style="list-style-type: none"> – Carboplatino/docetaxel
Carcinoma microcítico de pulmón	<ul style="list-style-type: none"> – Topotecán 	<ul style="list-style-type: none"> – Carboplatino/etopósido
Cáncer de testículo	<ul style="list-style-type: none"> – Veip (vinblastina, ifosfamida y cisplatino) – VIP (etopósido, ifosfamida y cisplatino) – TIP (paclitaxel, ifosfamida y cisplatino) 	<ul style="list-style-type: none"> – BEP (bleomicina, etoposido, cisplatino) – Etopósido/cisplatino
Sarcomas de tejidos blandos	<ul style="list-style-type: none"> – MAID (mesna, doxorrubicina, ifosfamida, dacarbazina) 	
Cáncer de cérvix		<ul style="list-style-type: none"> – Cisplatino/topotecán – Paclitaxel/cisplatino – Topotecán
Cáncer de colon y recto		<ul style="list-style-type: none"> – Folfox (5-fluoracilo, leucovorina, oxaliplatino)
Carcinoma no microcítico de pulmón		<ul style="list-style-type: none"> – Cisplatino/paclitaxel – Cisplatino/vinorelbina – Cisplatino/docetaxel – Cisplatino/etopósido – Carboplatino/paclitaxel – Docetaxel
Cáncer de esófago y gástrico		<ul style="list-style-type: none"> – Irinotecan/ cisplatino – Epirubicina/cisplatino/5-fluoracilo – Epirubicina/cisplatino/capecitabina
Cáncer de páncreas		<ul style="list-style-type: none"> – Folfirinox (5-fluoracilo, irinotecán, leucovorina, oxaliplatino)
Cáncer de próstata		<ul style="list-style-type: none"> – Cabazitaxel

cítico de pulmón, gástrico, páncreas, próstata y ovario), hay incremento del riesgo de neutropenia del 15% y de neutropenia febril del 31% (29).

Inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas: a día de hoy, en combinación con hormonoterapia, son la primera y la segunda líneas de tratamiento en el cáncer de mama metastásico por su eficacia, buena tolerancia y cómoda administración. Sin embargo, la principal toxicidad

que conduce a reducción de dosis es la neutropenia. En un metaanálisis que incluye a 1332 pacientes en 7 ensayos clínicos, en su mayoría pacientes con cáncer de mama, la toxicidad hematológica más frecuente es neutropenia, con un riesgo absoluto del 79% (IC 95%, 74-82) y leucopenia riesgo absoluto 43% (IC 95%, 34-52). El riesgo absoluto de neutropenia grados 3 y 4 es de 3 (27%; IC 95%, 22-32); sin embargo, solo el 1% de neutropenia febril (IC 0,9-2) (30).

NEUTROPENIA FEBRIL

Es la complicación más temida y se define como la aparición de fiebre (temperatura $\geq 38^\circ\text{C}$) o signos clínicos de sepsis en pacientes con cifras de neutrófilos menores a $500/\text{mm}^3$ o $< 1000/\text{mm}^3$ preadmir. La mortalidad (9-12%) es elevada en los grupos de riesgo. El abordaje clínico precoz es fundamental y se recomienda iniciar antibioterapia empírica de amplio espectro (beta lactámicos con actividad anti *Pseudomonas spp*) en la primera hora de la llegada del paciente a la sala de emergencia. En los pacientes de alto riesgo debe asociarse amikacina, y si la sospecha de foco infeccioso es enterocolitis o infecciones perirrectales, está indicado adicionar metronidazol. Habitualmente el foco es identificable mediante la clínica del paciente y las pruebas radiológicas, aunque los cultivos son positivos en el 20-30%, por lo que la extracción de hemocultivos debe realizarse antes del inicio de la antibioterapia. La etiología habitualmente es bacteriana y las infecciones fúngicas en los pacientes con tumores sólidos están asociadas a uso previo de antibióticos, altas dosis de corticoides y múltiples líneas de tratamiento de quimioterapia, por lo que si a los 5-7 días no ha remitido la clínica y los cultivos son negativos, se recomienda extracción de muestra para títulos de galactomanano y el inicio con antifúngicos. La duración de la antibioterapia está determinada por el foco de la infección desencadenante.

El uso terapéutico de factores de crecimiento de colonias estimuladoras de granulocitos está indicado en pacientes con neutropenia severa < 100 neutrófilos/ mm^3 y factores de riesgo, como una edad mayor de 65 años, infección diseminada e inestabilidad clínica.

Existe un grupo de pacientes con clínica aparentemente anodina que debe ser evaluado con la escala CISNE para determinar si puede realizarse manejo ambulatorio. Esta escala incluye edad, comorbilidades como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad cardiovascular crónica, hiperglucemia inducida por estrés, mucositis y conteo de monocitos. La antibioterapia indicada en los pacientes de bajo riesgo es amoxicilina/clavulánico en combinación con fluoroquinolona (levofloxacino o ciprofloxacino). Si existe alergia a penicilinas no existe alternativa oral, así que deben permanecer ingresados con antibioterapia intravenosa hasta los resultados de cultivos. En los pacientes de bajo riesgo para los que se plantee el manejo ambulatorio, hay que tomar en cuenta otros aspectos, como el fácil acceso al hospital por cercanía, medios de transporte y apoyo familiar (31).

Profilaxis de neutropenia febril

El uso profiláctico de factores de crecimiento está recomendado en caso de que el esquema de quimioterapia tenga un riesgo alto de neutropenia ($> 20\%$) o riesgo intermedio ($> 10\%$) de acuerdo a las características del

paciente (edad, fragilidad, comorbilidad, episodios previos de neutropenia febril...) (25).

El factor humano estimulante de colonias de granulocitos recombinante está disponible comercialmente. Actúa incrementando la población de neutrófilos, aunque también puede afectar en menor grado a linfocitos y monocitos. El ascenso de las cifras de neutrófilos es consecuencia de la activación de las células multipotenciales quiescentes, acelerando la producción y la maduración de las formas diferenciadas e inhibiendo la apoptosis (2).

Filgrastim es una proteína factor metionil-recombinante estimulador de colonias de granulocitos humanos que se obtiene por tecnología recombinante de ADN de *E. coli* con una vida media de 3,5 horas. La dosis recomendada es de 5 UI/ μg al día, debe iniciarse a partir de las 24 horas de la administración de la quimioterapia y mantenerse hasta el nadir teórico (es decir, 7-14 días); sin embargo, el incremento de las cifras de neutrófilos ocurre a las 24-48 horas (32).

Pelgrastim es un conjugado de factor humano estimulador de colonias de granulocitos y una molécula de polietilenglicol que le permite tener una vida media de 33 horas con administración única como consecuencia de menor aclaramiento renal (2.). La dosis aprobada para su uso es 6 mg vía subcutánea a partir de las 24 horas de la quimioterapia. El mecanismo de acción es similar al del filgrastim.

En un metaanálisis publicado que incluyó un total de 3493 pacientes que recibieron profilaxis con filgrastim (59%), pelgrastim (6%) y lenogastim (35%), la mortalidad asociada a infección observada en los pacientes fue de 2,8% en el grupo control y de 1,5% en el grupo que recibió G-CSF. La reducción en el riesgo de mortalidad asociada a infección solo alcanzó la significación estadística con filgrastim (RR = 0,53; IC 95%, 0,30-0,92). La mortalidad precoz fue de 5,7% en el grupo control y de 3,4% en el grupo con G-CSF. La reducción en mortalidad precoz fue significativa para filgrastim y pelgrastim. La incidencia de fiebre neutropénica en el grupo control fue de 39,5% y de 22,4% en el grupo de G-CSF. Pelgrastim demostró mayor eficacia que lenogastim y filgrastim en reducir la incidencia de fiebre neutropénica (RR = 0,08; IC 95%, 0,03-0,18; $p < 0,0001$). En cuanto a los efectos adversos, la incidencia de dolor óseo y músculo esquelético fue más frecuente en el grupo con C-GSF con respecto al grupo control (19,6% frente a 10,4%). La reducción de incidencia de fiebre neutropénica se observó en todos los subgrupos sin diferencias de acuerdo al tipo de tumor, edad y el uso de profilaxis con antibióticos (34).

La antibioterapia profiláctica (con quinolonas o beta lactámicos) asociados a factores estimuladores de colonias de granulocitos no ha demostrado beneficio, por lo que no se recomienda su uso de manera rutinaria (35).

El uso de biosimilares de filgrastim está ampliamente aceptado a nivel internacional. En un análisis combinado de dos estudios de fase III del biosimilar de filgrastim

EP2006 en pacientes con cáncer de mama, el evento adverso más frecuente fueron los eventos musculoesqueléticos (15,2%), incluyendo dolor óseo (7,2%). No se desarrollaron anticuerpos anti-filgrastim durante el estudio. El biosimilar de filgrastim EP2006 es efectivo para la prevención de fiebre neutropénica, con un perfil de toxicidad similar a filgrastim (36).

Un estudio de fase III aleatorizado doble ciego de equivalencia comparó pelfigrastim con su biosimilar MYL-1401H en pacientes con cáncer de mama en tratamiento neoadyuvante o adyuvante. Alcanzó el objetivo primario de duración de neutropenia severa (< 500 neutrófilos), que fue de 1,2 días en el grupo de estudio en comparación con 1,2 días en el grupo de pelfigrastim. Sin embargo, se observó un leve incremento de neutropenia grado 4 en el grupo con MYL-1401H (75%) frente al del pelfigrastim (64%). No hubo diferencias en cuanto a seguridad y eventos adversos (37).

En 2018 la FDA aprobó el biosimilar de neulasta (38), autorizado por la EMA en noviembre de ese mismo año (39). En España se ha autorizado recientemente (en enero de 2019) (40).

TROMBOCITOPENIA

La complicación principal de la trombocitopenia es la hemorragia.

Los recuentos plaquetarios normales varían entre 150 000 mm³ y 450 000 mm³, aunque el riesgo de hemorragia espontánea se presenta con valores menores de 20 000 mm³. Entre 20 000 mm³ y 50 000 mm³ existe incremento de riesgo de sangrado secundario a traumatismo.

La mayoría de regímenes de quimioterapia están diseñados para una baja incidencia de trombopenia y, cuando ocurre, generalmente es autolimitada (4-6 días). La trombocitopenia puede ocurrir por diversos mecanismos, como: disminución de la producción de plaquetas, incremento de la destrucción de estas y mecanismo autoinmune (41).

Entre los esquemas de tratamiento más utilizados en la práctica clínica diaria asociados a trombocitopenia de grados III y IV, se encuentra carboplatino (asociado a un 23%), docetaxel en cáncer de mama (1,9%), temozolamida en glioblastoma (11%), cisplatino y gemcitabina en cáncer no microcítico de pulmón (21,2%), cisplatino y pemetrexed en carcinoma no microcítico de pulmón (4,1%) y folfox en cáncer de colon (3,4%) (41).

INCIDENCIA DE TROMBOCITOPENIA CON OTRAS TERAPIAS ANTINEOPLÁSICAS

Inhibidores de tirosina quinasa/multiquinasa: sora-fenib está asociado a trombocitopenia 25,3% (IC 95%,

10,2-50,3) y trombocitopenia de alto grado en 4% (IC 95%, 1,3-13,4) (10).

Inhibidores de la PARP: en un metaanálisis publicado con 2479 pacientes que recibieron tratamiento con inhibidores de la PARP dentro de ensayo clínico, en el grupo que recibió tratamiento en monoterapia con inhibidores de PARP, la incidencia de trombocitopenia severa fue de 33,8% (IC 95%, 29,1-38,8) frente al 0,6% (IC 95%, 0,1-3,9) (13).

Bevacizumab: en un metaanálisis publicado con 15236 pacientes con diferentes tipos de cáncer y esquemas de tratamiento se observa un incremento del riesgo de trombocitopenia del 22% con bevacizumab (29).

MANEJO DE TROMBOCITOPENIA

Transfusión de concentrados plaquetarios

La transfusión de concentrados plaquetarios está indicada cuando existe sangrado activo y trombocitopenia asociada. La transfusión de plaquetas profiláctica debe realizarse cuando el conteo plaquetario es menor de 10 000 mm³ o cuando sea menor de 20 000 mm³ en pacientes con factores de riesgo como infección o fiebre. La transfusión suele ser efectiva y generalmente la trombocitopenia remite tras 3 o 4 días (41).

Agonistas del receptor de trombopoyetina

Romiplostim es una proteína de fusión Fc-peptido (cuerpo peptídico) que activa y señala la transcripción intracelular a través del receptor de trombopoyetina, incrementando la producción de plaquetas (42). En un estudio retrospectivo que incluyó a 22 pacientes con tumores sólidos que recibieron romiplostim semanal en combinación con quimioterapia se observó un incremento de cifras de plaquetas \geq 100 000/l en el 94% de los pacientes que iniciaron tratamiento con cifras inferiores, incluso con una dosis de tratamiento. No se observaron eventos tromboembólicos (43). Sin embargo, está aprobado exclusivamente para el tratamiento de la púrpura trombocitopénica idiopática crónica (42).

Eltrombopag interactúa con el dominio transmembrana del receptor de trombopoyetina e inicia cascadas similares, pero no idénticas a la trombopoyetina, endógena induciendo la proliferación y la diferenciación desde las células progenitoras de la médula ósea (44).

En un estudio de fase 2 aleatorizado con placebo, 75 pacientes con tumores sólidos en tratamiento con gemcitabina o combinaciones de gemcitabina con carboplatino o cisplatino recibieron tratamiento con eltrombopag antes del inicio de quimioterapia. Trombocitopenia de grado 3 y 4 ocurrió en menor frecuencia en el grupo que recibió eltrombopag con respecto al placebo: quimioterapia

pia en combinación (77% frente a 100%) y gemcitabina en monoterapia (36% frente a 42%). Además, también se observó menor tiempo de recuperación del nadir y menos reducciones de dosis y retrasos en el tratamiento. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en cuanto a la intensidad de dosis (45). Está aprobado para púrpura trombocitopénica idiopática crónica, trombocitopenia por hepatitis c y aplasia medular (44).

OTRAS TOXICIDADES HEMATOLÓGICAS

Linfopenia: se define como el descenso del conteo de linfocitos por debajo de 800 mm³. Habitualmente tiene poca repercusión clínica y puede exacerbarse en esquemas de quimioterapia en combinación con radioterapia. Los linfocitos son las células de la médula ósea más radiosensibles y, además, este efecto puede incrementarse si se incluyen ganglios linfáticos en el campo de radioterapia (46).

Leucemia mieloide aguda: es una neoplasia que se produce por transformación y proliferación clonal de células mieloides poco diferenciadas o anormalmente diferenciadas que infiltran la médula ósea, la sangre y otros tejidos (47). En un metaanálisis con 100 000 pacientes con cáncer de mama en tratamiento adyuvante ocurrieron 11 muertes (sin recaída del cáncer de mama) por leucemia mieloide aguda en el grupo de las pacientes que habían recibido antraciclinas y 1 muerte en el grupo de las pacientes que habían recibido taxanos (48).

Anemia aplásica: ocurre por un fallo o inhibición de las células madres pluripotenciales de la serie mieloide y de la producción o liberación ineficaz de los elementos de las líneas celulares diferenciadas. Por lo tanto, se caracteriza por: anemia, neutropenia y trombocitopenia (1). Está asociada a alquilantes y antimetabolitos.

Síndrome mielodisplásico: consiste en un grupo heterogéneo de alteraciones de las células precursoras de la médula ósea por una hematopoyesis ineficaz. Está caracterizado por citopenias refractarias que pueden originar leucemia mieloide aguda (49). La incidencia de síndrome mielodisplásico con niraparib es del 1,4%. En estudio de olaparib en cáncer de ovario, la incidencia de síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide aguda fue de 2%; sin embargo, en el grupo placebo fue de 4% (11).

Púrpura trombocitopénica idiopática: es una complicación rara, aunque severa. Es microangiopatía trombótica causada por la presencia de autoanticuerpos contra la metaloproteasa plasmática ADAMTS-13. Como consecuencia, se forman trombos intravasculares y trombocitopenia por el consumo de plaquetas. Puede ser secundaria fármacos como mitomicina C, gemcitabina, doxorubicina, fluoracilo, oxaliplatino, cisplatino y carboplatino (50), aunque se han descrito casos con ipilimumab en una paciente con melanoma de estadio III en los que se detectó descenso de actividad de ADAMTS (< 3%) (51).

CONCLUSIONES

La toxicidad hematológica, cuya presentación más frecuente es aguda con descenso de cifras de eritrocitos, leucocitos y plaquetas, habitualmente está asociada con el uso de los antineoplásicos citotóxicos más tradicionales, como taxanos, platinos y antimetabolitos, pese a que los fármacos emergentes en la oncología, como inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas en el cáncer de mama e inhibidores de la PARP en el cáncer de ovario y mama, también comparten esta toxicidad. La utilización de factores de estimulación de colonias de granulocitos ha supuesto un avance en las profilaxis primaria y secundaria de neutropenia febril, aunque no está indicado en el caso de inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas debido a la baja incidencia de neutropenia febril. Los agentes de inmunoterapia anti-PDL1 y anti-PD1 que actualmente son la indicación terapéutica en variedad de neoplasias. La eritropoyetina recombinante, aunque disminuye la frecuencia de transfusiones y mejora la astenia del paciente, tiene un uso limitado en la práctica clínica por el incremento de riesgo trombótico y la progresión tumoral.

CORRESPONDENCIA:

Carmen Ramírez Ruda
Unidad de Cáncer de Mama
Hospital Clínico San Carlos
C/ Prof. Martín Lagos, s/n
28040 Madrid
e-mail: c.a.ramirezruda@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Robbins SL, Cotran RS, Kumar V. Patología Humana (7.ª edición). Madrid: Saunders-Elsevier. 2004.
2. Devita V, Lawrence T, Rosenberg S. (editors). Cancer Principles & Practice of Oncology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins a Wolters Kluwer business. 2011.
3. Friberg L, Henningson A, Maas H, et al. Model of chemotherapy-induced myelosuppression with parameter consistency across drugs. J Clin Oncol 2002;20:4713-21.
4. Crawford J, Dale D, Lyman G. Chemotherapy-Induced Neutropenia. Risk, consequences, and new directions for its management. Cancer 2004;100:228-37.
5. Wildiers H, Heeren P, Puts M, et al. International Society of Geriatric Oncology consensus on Geriatric Assessment in older patients with cancer. J Clin Oncol 2014;32:2595-603.
6. Schwartz RN. Anemia in patients with cancer: Incidence, causes, impact, management, and use of treatment guidelines and protocols. Am J Health Syst Pharm 2007;64(Suppl. 2):S5-13.
7. Busti F, Marchi G, Ugolini S, et al. Anemia and iron deficiency in cancer patients: role of iron replacement therapy. Pharmaceuticals (Basel) 2018;11(4).pii:E94. DOI: 10.3390/ph11040094.
8. Groopman J, Itri L. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. J Natl Cancer Inst 1999;91(19): 1616-34.

9. Bittoni M, Arunachalam A, Li H, et al. Real-world treatment patterns, overall survival, and occurrence and cost of adverse events associated with first-line therapies for Medicare patients 65 years and older with advanced non-small-cell lung cancer: a retrospective study. *Clin Lung Cancer* 2018;19(5):629-45.
10. Schut F, Je Y, Chouirei T. Hematologic toxicities in cancer patients treated with the multi-tyrosine kinase sorafenib: a meta-analysis of clinical trials. *Clin Rev Oncol Hematol* 2011;80:291-300.
11. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(9):1274-84.
12. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med* 2016;375:2154-64.
13. Zhou J, Feng L, Zhang X. Risk of severe hematologic toxicities in cancer patients treated with PARP inhibitors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Des Devel Ther* 2017;11:3009-17.
14. Sui JD, Wang Y, Wan Y, et al. Risk of hematologic toxicities with programmed cell death-1 inhibitors in cancer patients: a meta-analysis of current studies. *Drug Des Devel Ther* 2018;12:1645-57.
15. Carson JL, Guyatt G, Heddle NM, et al. Clinical Practice Guidelines from the AABB Red blood cell transfusion thresholds and storage. *JAMA* 2016;316(19):2025-35.
16. National Comprehensive Cancer Network Inc. NCCN Practice Guidelines in Oncology; Management of Cancer- and Chemotherapy- Induced anemia. Versión 2.2019 [último acceso, 16 abril de 2019]. Disponible en: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/growthfactors.pdf
17. Ficha técnica aranesp. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/p/01185049/P_01185049.pdf
18. Ficha técnica de eprex. Disponible en: http://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/67861/67861_ft.pdf
19. Aapro M, Krendukov A, Schiestl M, et al. Epoetin Biosimilars in the Treatment of Chemotherapy- Induced anemia: 10 years' experience gained. *BioDrugs* 2018;32:129-35.
20. Pan XL, Nordstrom BL, MacLachlan S, et al. Real-world utilization of darbepoetin alfa in cancer chemotherapy patients. *J Oncol Pharm Practice* 2019;25(1):16-24.
21. Bennett, C. et al. Venous Thromboembolism and Mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer- associated anemia. *JAMA* 2008;299(8):914-24.
22. Henke M, Mattern D, Pepe M, et al. Do erythropoietin receptors on cancer cells explain unexpected clinical findings? *J Clin Oncol* 2006;24(29):4708-13.
23. Hardee ME, Arcasoy MO, Blackwell KL, et al. Erythropoietin biology in cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12(2):332-9.
24. Mhaskar R, Djulbegovic B. Iron Supplementation for Chemotherapy- Induced anemia in patients receiving Erythropoiesis-stimulating agents. *JAMA Oncol* 2016;2(11):1499-500. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.1864
25. National Comprehensive Cancer Network In. NCCN Practice Guidelines in Oncology; Hematopoietic Growth Factors. Management of Neutropenia. Versión 2.2019 [último acceso 16 de abril de 2019]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/growthfactors.pdf
26. Baselga J, Cortés J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med* 2012;366:109-19.
27. De Vries Schultink AHM, Crombag MBS, van Werkhoven E, et al. Neutropenia and docetaxel exposure in metastatic castration-resistant prostate cancer patients: A meta-analysis and evaluation of clinical cohort. *Cancer Med* 2019;8(4):1406-15. DOI: <https://doi.org/10.1002/cam4.2003>
28. Friedlaender A, Vuilleumier A, Viassolo V, et al. BRCA1/BRCA2 germline mutations and chemotherapy- related hematological toxicity in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2019;174(3):775-83. DOI: 10.1007/s10549-018-05127-2
29. Shutz F, Jardim DL, Je Y, et al. Haematologic toxicities associated with the addition of bevacizumab in cancer patients. *Eur J Cancer* 2011;47(8):1161-74.
30. Costa R, Costa RB, Talamantes SM, et al. Meta-analysis of selected toxicity endpoints of CDK4/6 inhibitors: palbociclib and ribociclib. *Breast* 2017;35:1-7.
31. Carmona- Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, de Castro EM, et al. SEOM clinical practice guideline: management and prevention of febrile neutropenia in adults with solid tumors (2018). *Clin Transl Oncol* 2019;21(1):75-86.
32. Ficha técnica de Neupogen. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/64314/FT_64314.html.pdf
33. Ficha técnica de Neulasta. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/neulasta-epar-product-information_es.pdf
34. Kuderer N, Dale DC, Crawford J, et al. Impact of Primary Prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007;25(21):3158-67.
35. Lalami Y, Paesmans M, Aoun M, et al. A prospective randomized evaluation of G-CSF or G-CSF plus oral antibiotics in chemotherapy-treated patients at high risk of developing febrile neutropenia. *Support Care Cancer* 2004;12(10):725-30.
36. Harbeck N, Gascón P, Krendyukov A, et al. Safety profile of biosimilar filgrastim (Zarzio/Zarxio): a combined analysis of phase III studies. *Oncologist* 2018;23(4):403-9.
37. Waller CF, Ranganna GM, Pennella EJ, et al. Randomized phase 3 efficacy and safety trial of proposed pegfilgrastim biosimilar MYL-1401H in the prophylactic treatment of chemotherapy- induced neutropenia. *Annals Hematol* 2019;98(5):1217-24. <https://doi.org/10.1007/s00277-019-03639-5>
38. U.S Food and Drug Administration. FDA approves first biosimilar to Neulasta to help reduce the risk of infection during cancer treatment. 2018. Available from: www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm609805.htm
39. European Medicines Agency. Available from: www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/fulphila-0#authorisation-details-section
40. Agencia Española del Medicamento. Disponible en: www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2018/septiembre/boletin-septiembre.htm
41. Kuter DJ. Managing Thrombocytopenia associated with cancer chemotherapy. *Oncology* 2015;29(4):282-4.
42. Ficha técnica de Nplate. Disponible en: www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nplate-epar-product-information_es.pdf
43. Al-Samkari H, Marshall A, Goodarzi K, et al. The use of romiplostim in treating chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with solid tumors. *Haematologica* 2018;103(4):e169-e172.
44. Ficha técnica revolade. Disponible en: www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revolade-epar-product-information_es.pdf
45. Winer E, Safran H, Karaszewska B, et al. Eltrombopag for thrombocytopenia in patients with advanced solid tumors receiving gemcitabine-based chemotherapy: a randomized, placebo-controlled phase 2 study. *Int J Hematol* 2017;106(6):765-76. DOI: 10.1007/s12185-017-2319-9
46. Miszczyk M, Majewski W. Hematologic toxicity of conformal radiotherapy and intensity modulated radiotherapy in prostate and bladder cancer patients. *Asian Pac J Cancer Prev* 2018;19(10):2803-6.
47. Döhner H, Weisdorf D, Bloomfield C. Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2015;373:1136-52.
48. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term out-

- me among 100.000 women in 123 randomized trials. *Lancet* 2012;379:432-44.
50. Harada H, Harada Y. Recent advances in myelodysplastic syndromes: molecular pathogenesis and its implications for targeted therapies. *Cancer Sci* 2015;106(4):329-36.
 51. Zupancic M, Shah P, Shah-Khan F. Gemcitabine-associated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Lancet Oncol* 2007;8:634-41.
 52. King J, de la Cruz J, Lutzky J. Ipilimumab-induced thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). *J Immunother Cancer* 2017;5:19. DOI: 10.1186/s40425-017-0224-7