VII Jornada Nacional de Clínica Virtual
"Prof. Dr. José Baudilio Jardines Méndez in Memoriam"
I Jornada Nacional de Presentación de Casos Clínicos de Ortodoncia y Anatomía Patológica
II Jornada Nacional Científica Estudiantil de Presentación de Casos Clínicos

Alteraciones hematológicas en pacientes oncológicos

Rolando Dario Rosales Campos

Estudiante de 4to año de Medicina. Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Alumno Ayudante de Cirugía General. Correo electrónico: rolandodario@nauta.cu Orcid: http://orcid.org/0000-0003-2711-9004

Puntos clave

La anemia en pacientes con cáncer.
Anemia de los trastornos crónicos
Uso los agentes eritropoyéticos en el tratamiento de la anemia
Fenómenos tromboembolicos, y agentes eritropoyéticos
Experiencia cubana con ior EPOICM

Puntos clave

Neutropenia y neutrofilia en pacientes con cáncer

Factores de crecimiento mieloide

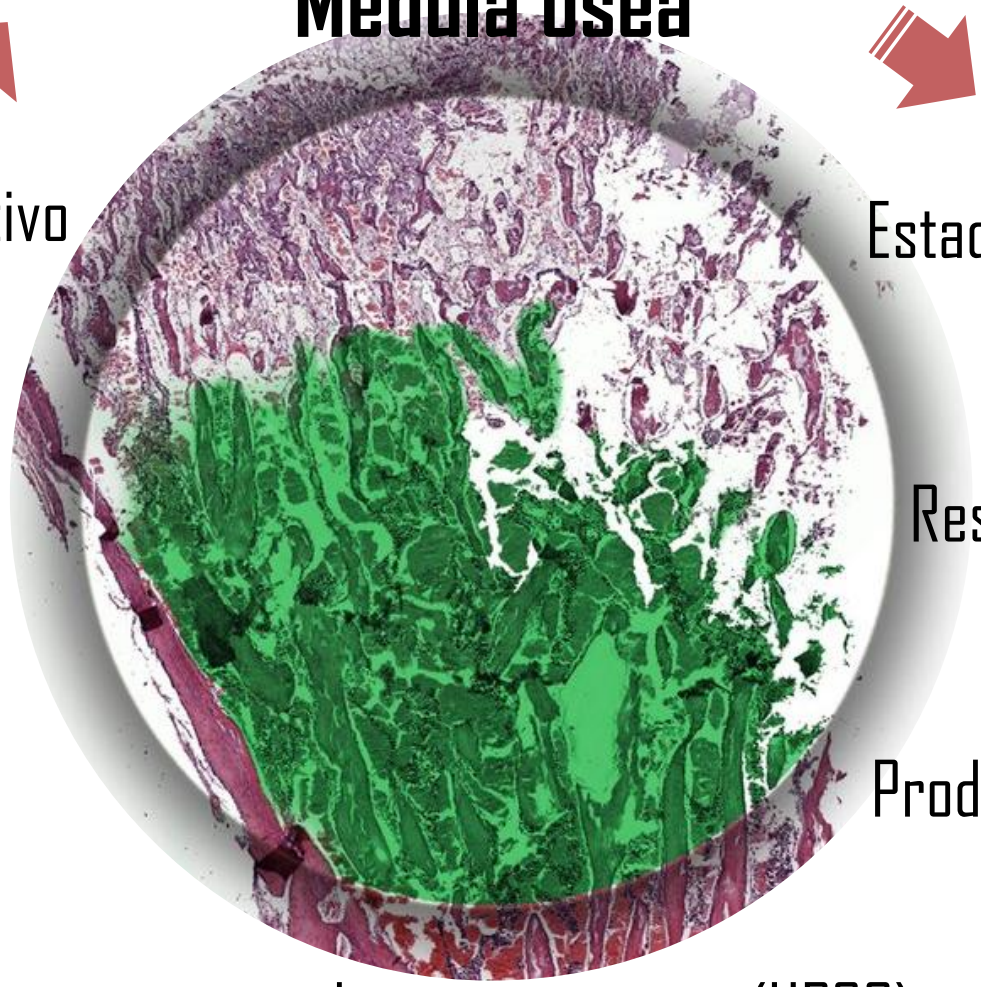
Papel de las plaquetas el desarrollo del cáncer

Déficit plaquetarios como trastornos paraneoplásicos

Hematopoyesis

producción y el mantenimiento adecuado de los componentes formes de la sangre

Médula ósea



HPSC en estado inactivo

Estado de flujo constante

Respuesta a diversos estímulos externos

Produce y libera 6 mil mill. Células/kg/d

Las células madre y progenitoras hematopoyéticas (HPSC) repueblan estos elementos

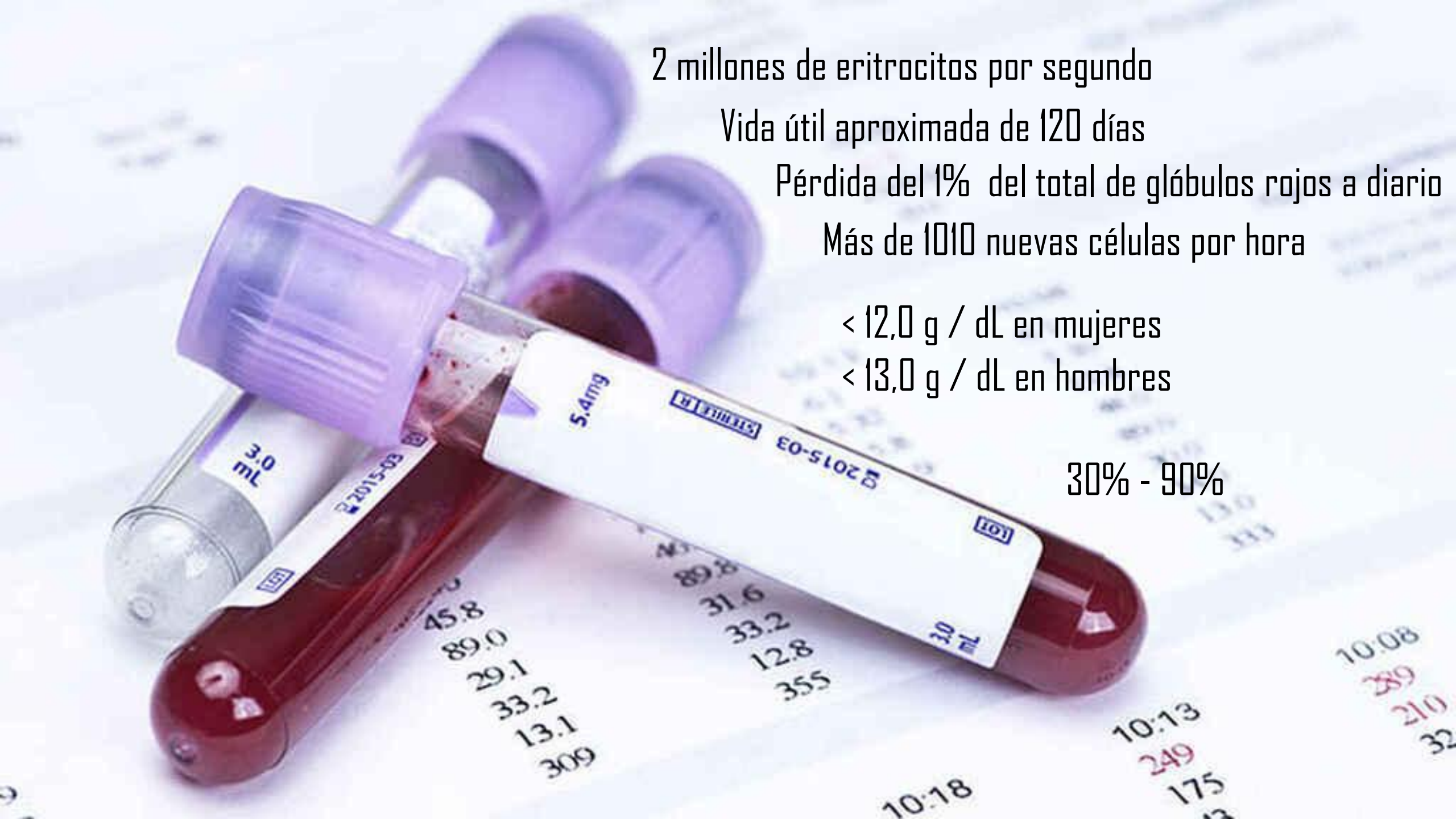
Restauramiento de la homeostasis

Fisiopatología de los trastornos hematológicos en el cáncer

1. Respuesta predominantemente inflamatoria de la enfermedad maligna
2. Naturaleza no selectiva de la mayoría de los agentes antineoplásicos
3. Efectos mielotóxicos o mielosupresores

Mecanismo de acción: efectos directos del ADN que pueden inhibir la progresión del ciclo celular en varias fases o causar daño directo al ADN, resultando en apoptosis o deterioro del crecimiento y proliferación de células progenitoras

Usualmente **dependiente de la dosis**, la vía y la frecuencia de administración



2 millones de eritrocitos por segundo

Vida útil aproximada de 120 días

Pérdida del 1% del total de glóbulos rojos a diario

Más de 1010 nuevas células por hora

< 12,0 g / dL en mujeres

< 13,0 g / dL en hombres

30% - 90%

ANEMIA

Disminución de la masa de glóbulos rojos

Mecanismos fisopatológicos

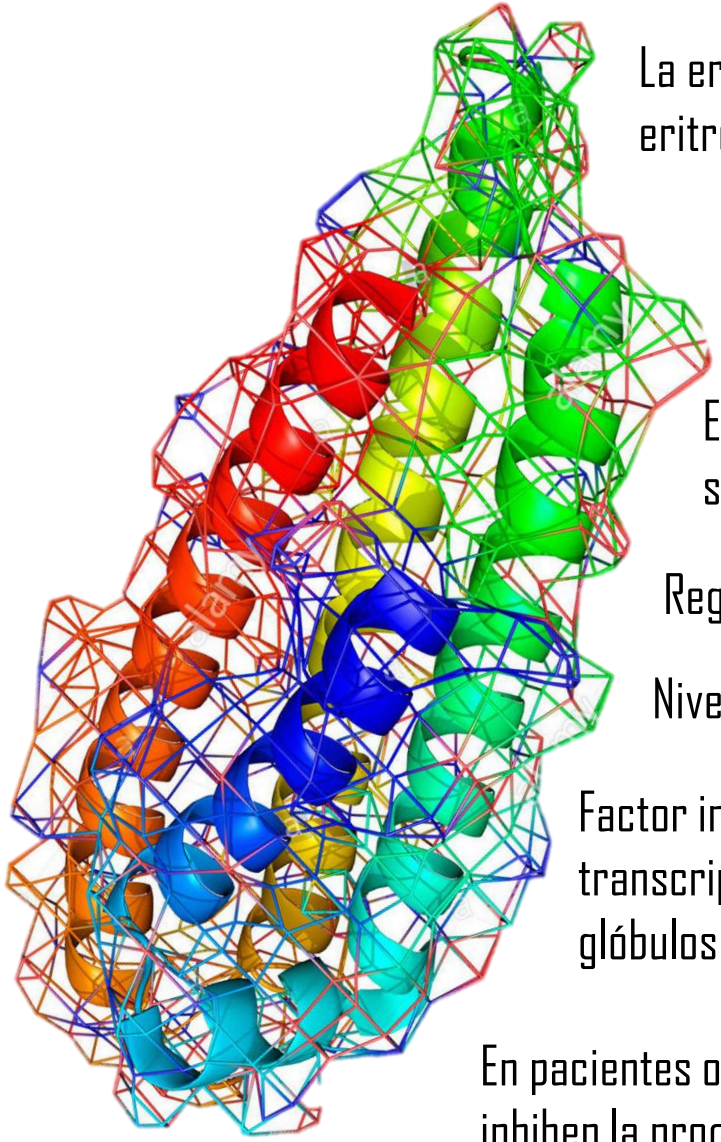
- disminución de la producción de glóbulos rojos (hipoproliferación),
- aumento de la destrucción de glóbulos rojos o
- pérdida de sangre.

Causas

- Quimioterapia
- Anemia de los trastornos crónicos
- Deficiencia de hierro
- Pérdida de sangre
- Infiltración tumoral
- Deficiencias nutricionales
- Alteración de los niveles de EPO

Necesidad de evaluación de laboratorio

Papel de la eritropoyetina en el paciente oncológico



La eritropoyetina (EPO) es una citocina endógena cuyo receptor es el EPOR ubicado en los progenitores eritroides de la médula ósea

Producida en el 90 % por el intersticio renal, y el resto lo produce el hígado y otros sitios, como el bazo y los testículos

Estimula el ciclo celular de los progenitores eritroides inactivos hacia la maduración terminal y la supervivencia de los progenitores posteriores

Regulada por los niveles tisulares de oxígeno tisular

Niveles normales de EPO: <5 - 25 U / L)

Factor inducible por hipoxia (HIF) es la principal vía de señalización de la eritropoyesis, el cual regula transcripcionalmente múltiples genes involucrados en la supervivencia, proliferación y diferenciación de los glóbulos rojos

En pacientes oncológicos la regulación de la EPO está alterada por el aumento de citocinas proinflamatorias que inhiben la producción de EPO, denominada anemia de enfermedad crónica (AoCD).

Anemia inducida por quimioterapia

Encuesta Europea sobre Anemia por Cáncer:

De los 14.520 pacientes con cáncer casi uno de cada tres (31,7%) pacientes que aún no habían recibido tratamiento presentaban anemia

62,7% pacientes tratados con quimioterapia y desarrollaron anemia

La prevalencia de anemia fue del 50,5% en los pacientes que recibieron quimioterapia en comparación con los que recibieron quimiorradioterapia (43,5%) o radiación sola (28,7%)

39,3% de los pacientes tenían niveles de hemoglobina por debajo de 10 g / dL

Hemólisis

Destrucción de los glóbulos rojos

Anemia hemolítica microangiopática

las membranas de las células de los glóbulos rojos son propensas a romperse a través de un esfuerzo cortante mecánico a través de un proceso no inmunomediado

\+ Trombocitopenia = Microangiopatía Trombótica

Asociadas al cáncer o inducidas por la quimioterapia

Los cánceres de estómago, pulmón, mama y próstata son los tumores sólidos más comúnmente asociados con MAT

Prácticamente indistinguibles clínicamente de la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) y el síndrome urémico hemolítico (SUH)

Tratamiento quimioterápico dirigido a la neoplasia maligna

Agentes quimioterápicos inductores de MAHA y TMA

Pérdida de sangre

Causas

- Sangrado del tejido tumoral necrótico
- Permeabilidad microvascular asociada al tumor
- Invasión vascular directa por el tumor
- Afecciones comórbidas: gastritis y úlcera péptica

Sangrado agudo

Los niveles de hemoglobina, el hematocrito y los resultados de los estudios de hierro pueden ser falsamente normales o casi normales porque aún no se han producido los mecanismos compensatorios

1. Transfusiones de sangre
2. Hidratación intensiva de líquidos
3. Estudios de diagnóstico

Transfusión sanguínea

Indicaciones

- Signos o síntomas relacionados con la anemia con niveles altos de Hb
- Sangrado agudo y activo
- Anemia crónica estable por debajo de 7 g/dl

Riesgos asociados

- Transmisión de infecciones virales
- Contaminación bacteriana de productos sanguíneos
- Tromboembolismo venoso
- Mortalidad hospitalaria
- Reacciones hemolíticas o anafilaxia
- Lesión pulmonar aguda relacionada con transfusiones (TRALI).
- Reacciones transfusionales hemolíticas retardadas

Agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE)

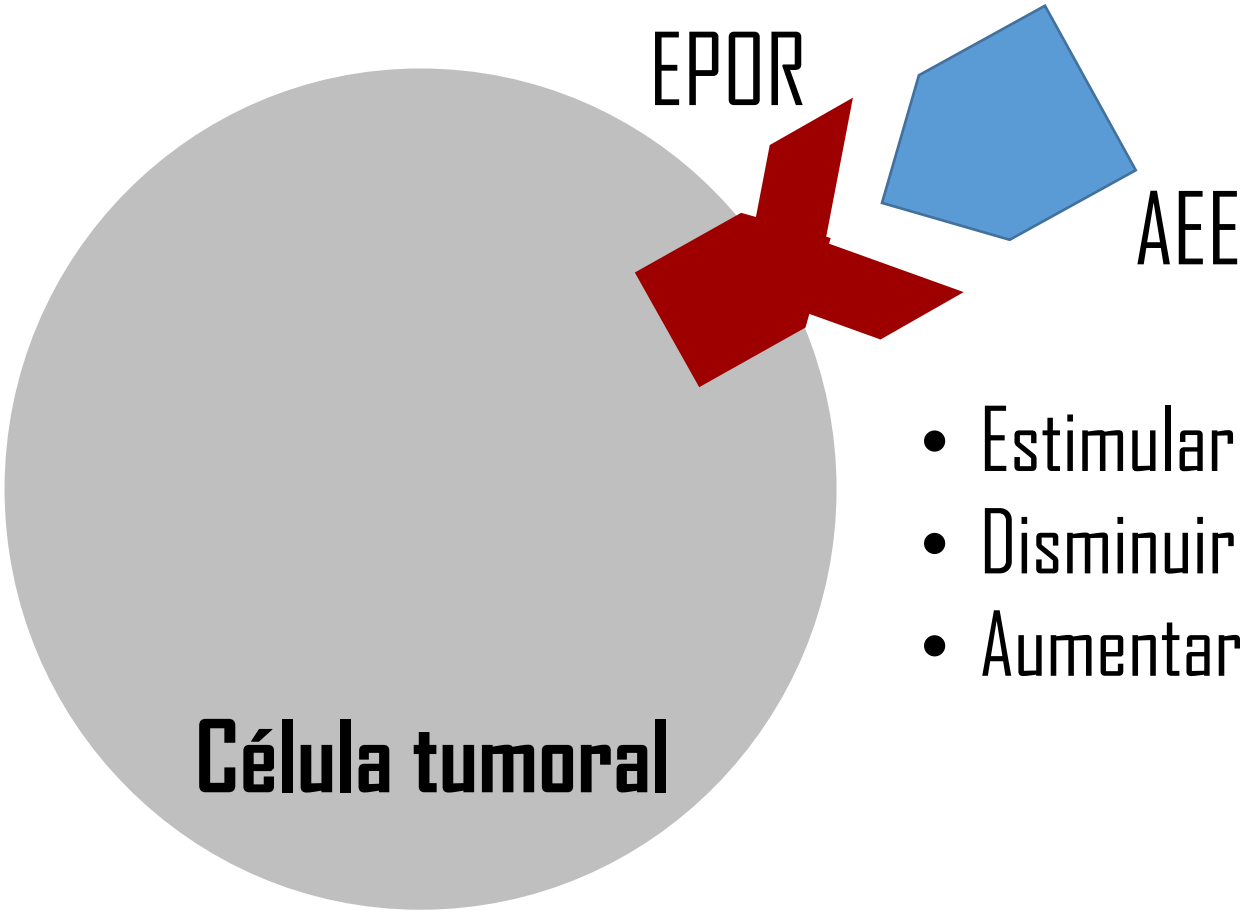
Tratamiento de las anemias relacionadas con el cáncer como sustitutos exógenos de la EPO

Minimizan el número de transfusiones de sangre y mejora las medidas de calidad de vida, como el nivel de energía, y actividades de la vida diaria

No está exento de riesgos →

Supervivencia libre de progresión

Supervivencia global



- Estímulo de la angiogénesis mediante activación de la cascada de coagulación

- Estimular el crecimiento de las células tumorales
- Disminuir la apoptosis de las células tumorales
- Aumentar la resistencia a la terapia

Aunque EPO-R existe en muchos tejidos no hematopoyéticos, y varias células tumorales; sin embargo, los medios para cuantificar la EPO-R carecen de especificidad y, por el momento, no hay ningún anticuerpo válido para detectar la presencia de EPO-R

RESULTADOS NO CONCLUYENTES

Table 1. Erythropoiesis-stimulating agent studies with a negative signal on outcome.

Patients (n)	Setting	Primary end point	Inclusion Hb	Target Hb	Achieved Hb[†]	OS HR (95% CI)
Radiotherapy studies						
351	Head and neck cancer Radiotherapy	Locoregional progression-free survival	<12 g/dl (F) <13 g/dl (M)	≥14 g/dl (F) ≥15 g/dl (M)	NA	1.62 (1.22–2.14)
522	Head and neck cancer Radiotherapy	Locoregional failure	≤14.5 g/dl	14–15.5 g/dl	NA	1.44 (1.06–1.96)
Anemia of cancer studies						
70	Non-small-cell lung cancer Anemia of cancer	Quality of life	≤12 g/dl	12–14 g/dl	NA	1.84 (1.01–3.35)
989	Miscellaneous cancers Anemia of cancer	RBC transfusions	≤11 g/dl	12–13 g/dl	10.6 g/dl	1.30 (1.07–1.57)
Chemotherapy studies						
344	Nonmyeloid malignancy Chemotherapy	RBC transfusions	≤11 g/dl	13–14 g/dl (F) 13–15 g/dl (M)	11 g/dl	1.37 (1.02–183)
939	Metastatic breast cancer Chemotherapy	12-month OS	≤13 g/dl	12–14 g/dl	12.9 g/dl	1.37 (NA)
733	Breast cancer Neoadjuvant chemotherapy	RFS and OS	<13 g/dl	12.5–13 g/dl	13.1 g/dl	RFS: 1.33 (0.99–1.79) OS: 1.42 (0.93–2.17)
114	Cervical cancer Chemoradiotherapy	Progression-free survival	<14 g/dl[‡]	12–14 g/dl	12.7 g/dl	1.06 (0.58–1.91)

[†]Values as reported in US FDA briefing and in FDA package insert [29].
[‡]RBC transfusion given first if Hb <12 g/dl.
F: Female; Hb: Hemoglobin; HR: Hazard ratio for active arm versus placebo; M: Male; NA: Not available; OS: Overall survival; RBC: Red blood cell; RFS: Relapse-free survival.

ior® EpoCIM

Eritropoyetina humana recombinante

Contiene 165 aminoácidos

34. 000 daltons

Contiene una secuencia de aminoácidos idéntica a la de la eritropoyetina natural

Obtenida por tecnología de ADN recombinante

Tratamiento de la anemia en pacientes oncológicos con quimioterapia

Suplementación con hierro

El hierro es necesario para la síntesis del grupo hemo

Se deben realizar estudios para determinar el estado del hierro

La respuesta al tratamiento con hierro oral es más lenta en comparación con el hierro intravenoso.

las formulaciones intravenosas conllevan el riesgo de una reacción alérgica, que va desde la urticaria hasta la anafilaxia

Tratamiento antes del inicio de la quimioterapia mielosupresora

Suplementación con hierro

Tratamiento inicial de la

Deficiencia absoluta

→ Ferritina → <30 ng / ml

→ Saturación de transferrina → <20%

Sin AEE

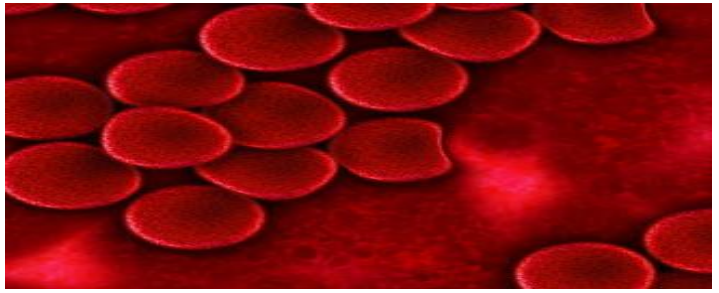
Reevaluación → 4 semanas → Si no mejora → Añadir AEE

Deficiencia relativa

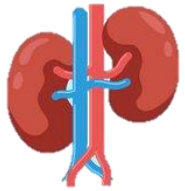
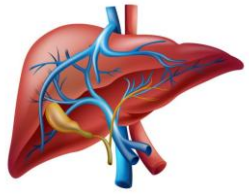
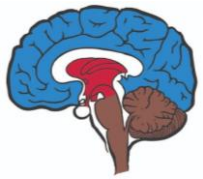
→ Ferritina → 30-500 ng / ml

→ Saturación de transferrina → 20-50 %

Eritrocitosis



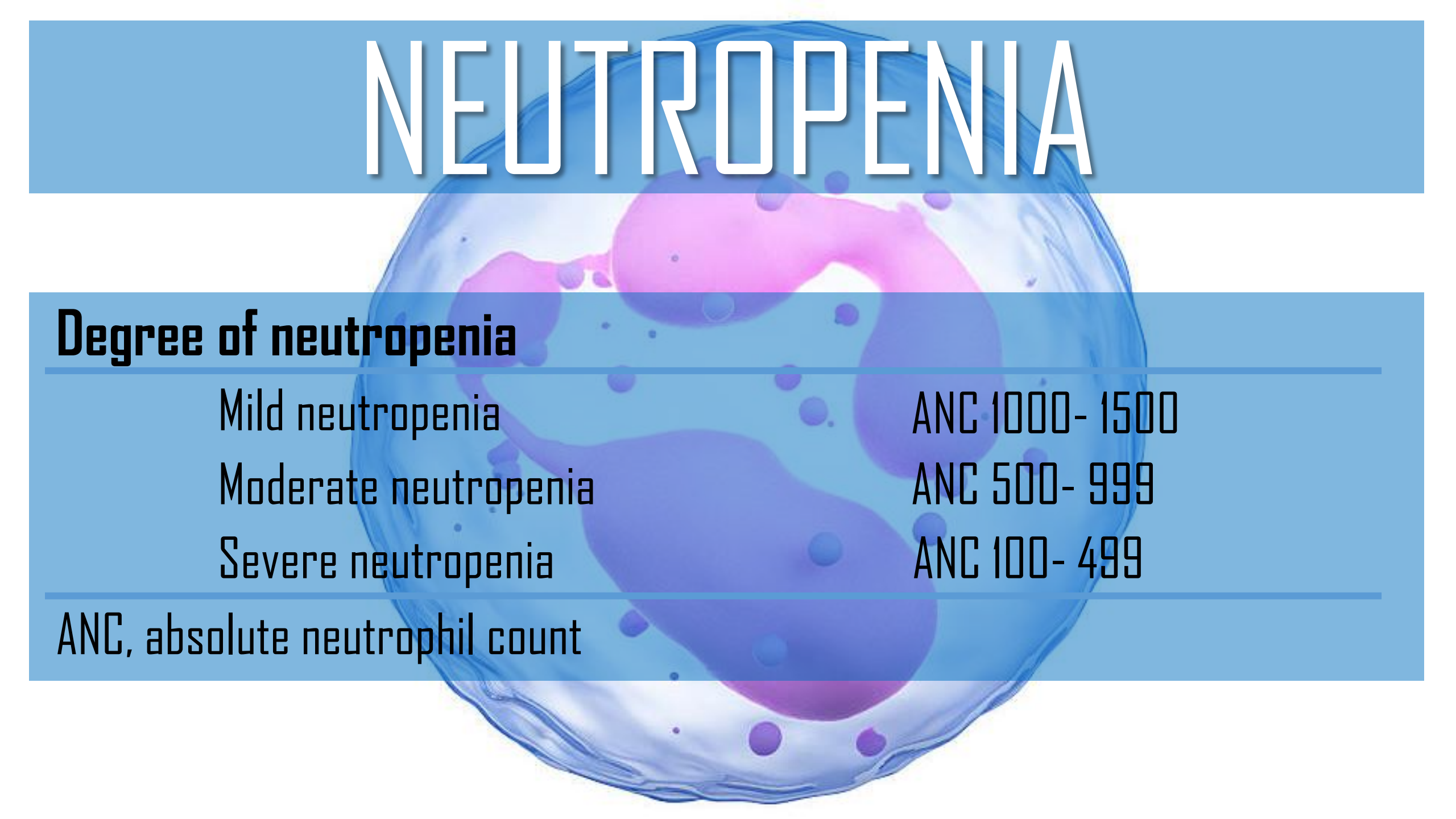
Producción ectópica de EPO → ↑ Producción de eritrocitos → ↑ Hematocrito

- 3% Carcinoma renal 
- 10% Hepatomas 
- 15% Hemangioblastomas cerebelosos 

> 52 %

> 48 %

NEUTROPENIA

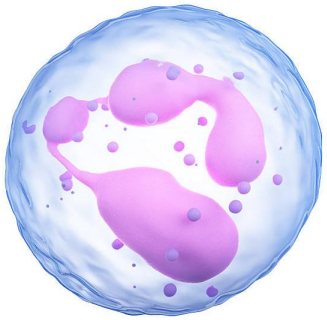


Degree of neutropenia	
Mild neutropenia	ANC 1000- 1500
Moderate neutropenia	ANC 500- 999
Severe neutropenia	ANC 100- 499

ANC, absolute neutrophil count

NEUTROPENIA FEBRIL

Emergencia oncológica
Requiere hospitalización
Antibióticos intravenosos



80% De los pacientes que reciben quimioterapia

10- 50% De los pacientes con tumores sólidos

↑ Fiebre → ↑ Gravedad

Una sola temperatura oral o axilar de ≥ 38,3 ° celsius (C) (101 ° fahrenheit [F]) o una temperatura ≥ 38,0 ° C (100,4 ° F) sostenida durante 60 minutos en un paciente con un ANC <500 / µl (microlitro)

Escalofríos Tos Disnea
Dolor de las superficies mucosas y encía } Síntomas

Fisiopatología

Infección → ↑ Citocinas inflamatorias → Estimulan →
- Células progenitoras
- Células efectoras inmunes maduras
- Diferenciación y maduración de los granulocitos

Cáncer →
- Tratamiento mielosupresor
- Reemplazo directo de la médula por células tumorales

Neutropenia relacionada con la quimioterapia

- Agentes administrados
- Intensidad
- Edad
- Exposición previa

ALTO RIESGO DE INFECCIONES

Neutropenia de grado 3-4

Tratamiento

Infiltración tumoral → No responde al ↘

Causada por quimioterapia → Factor de crecimiento mieloide

No Antibióticos

FACTORES DE CRECIMIENTO MIELOIDE

Glicoproteínas → Estimulan → Proliferación, Diferenciación, Movilización → Células madres hematopoyéticas

↓ MORTALIDAD

Factor estimulante de colonias de granulocitos

- Filgastrim
- Tbo-filgastrim
- Filgastrim-sndz
- Pelfisgastrim

- Trasplante de médula ósea
- Movilización de células sanguíneas periféricas
- Manejo de la neutropenia crónica severa
- Leucemia mieloide crónica

Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos

- Sargramostim

NO RECOMENDADO

ior ® LeukoCIM G-CSF recombinante

metionilo altamente purificada de E. coli expresada en G-CSF humano

175 residuos de aminoácidos

Table 2. Distribution of episodes by indication vs. the main variable of response

Next chemotherapy cicle on time?	Indication		Total
	Prophylaxis	Treatment	
	No. (%)	No. (%)	
Yes	32 (84.2 %)*	46 (80.7 %)*	78
No	6 (15.8 %)	11 (19.3 %)	17
Total	38	57	95

* Pearson λ^1 p = 0.662

Efficacy and safety of ior® LeukoCIM (G-CSF) in patients with neutropenia after chemotherapy

Indicaciones de factores de crecimiento mieloides

Profilaxis primaria

Profilaxis secundaria

Complemento terapéutico de la terapia con antibióticos

prevenir un primer episodio de FN y mantener la dosis del régimen de quimioterapia y la intensidad de los ciclos posteriores

Riesgo de desarrollar NF > 20 %

- edad mayor de 65 años
- tratamiento previo de quimioterapia o radioterapia
- neutropenia persistente
- afectación de la médula ósea
- cirugía reciente o heridas abiertas
- bilirrubina total superior a 2,0
- aclaramiento de creatinina <50
- estado funcional
- Comorbilidades
- bajo índice de masa corporal

Duración del tratamiento con G-CSF

Todos los ciclos **VS.** Solo al inicio

	Todos los ciclos	Solo al inicio
Incidencia de NF	10%	36%

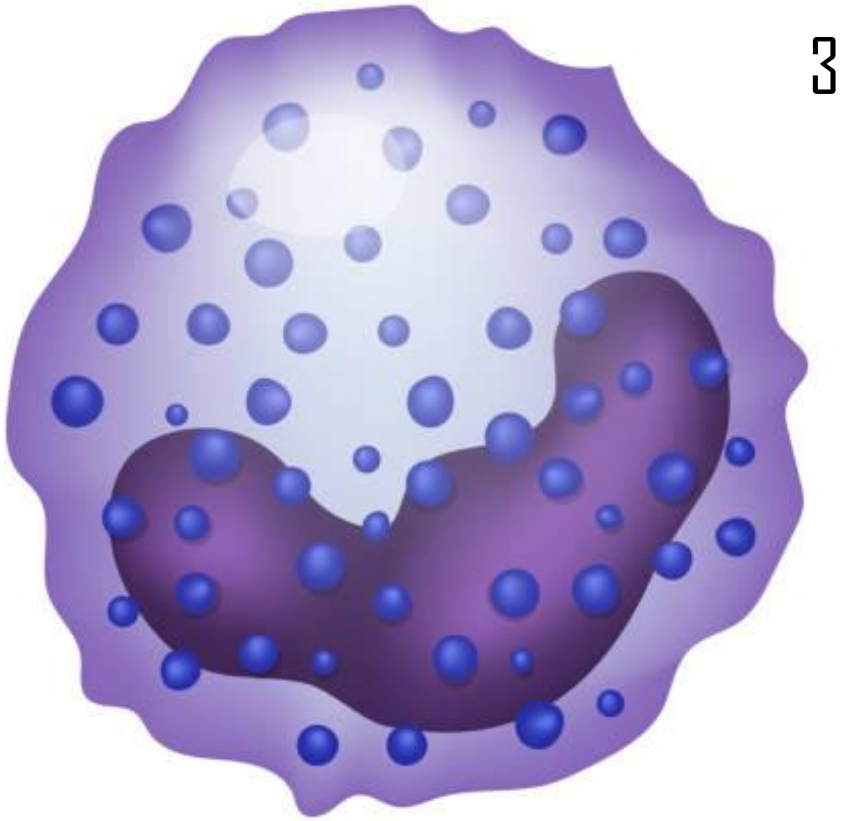
Profilaxis secundaria

1. Desarrollo de NF de un ciclo anterior
2. Desarrollo de neutropenia

Evento neutropénico o NF		Uso previo de G-CSF	Disminución de dosis de Qx
Evento neutropénico o NF		Sin uso previo de G-CSF	Agregar G-CSF
Intención curativa	+	Mantenimiento de la dosis	= Agregar G-CSF
Intención paliativa		Posibilidad de supervivencia	Agregar G-CSF
Intención paliativa		Sin posibilidad de supervivencia	Disminución de dosis de Qx

Granulocitosis

recuento >8 000 células/µL



30% de los pacientes con tumores sólidos tiene granulocitosis

Causas:

- Infección
- Necrosis tumoral
- Administración de glucocorticoides
- Producción tumoral de:
  - Factor estimulante de las colonias de granulocitos
  - Factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos
  - Interleucina 6
- Idiopática

40% Cáncer pulmonar y digestivo

20% Cáncer de mama

30% Tumor cerebral y cáncer de ovario

20% Enfermedad de Hodgkin

10% Carcinoma renal

Eosinofilia

Por la producción de IL-5 que estimula la producción de eosinófilos

1% de los pacientes con cáncer

Generalmente asintomática

10% Linfomas

3% Cáncer de pulmón

Cáncer cervicouterino, digestivo, renal y de mama

> 5 000 cel/µL

- Disnea
- Sibilancias
- Infiltrados pulmonares difusos

Tratamiento del cáncer

Clucocorticoides orales o inhalados

Antagonistas IL-5 ???

TROMBOCITOPENIA

recuento de plaquetas por debajo de 100×10^9 por litro

IL-1

TPO

C-KIT

IL-11

Citocinas

→ Proliferación
Diferenciación →

Megacariocito

✖

Grado 1: 75,000 - 100,000
Grado 2: 50,000 - 75,000
Grado 3: 25,000 - 50,000
Grado 4: < 25,000

plaq/microL

Efectos citotóxicos directos

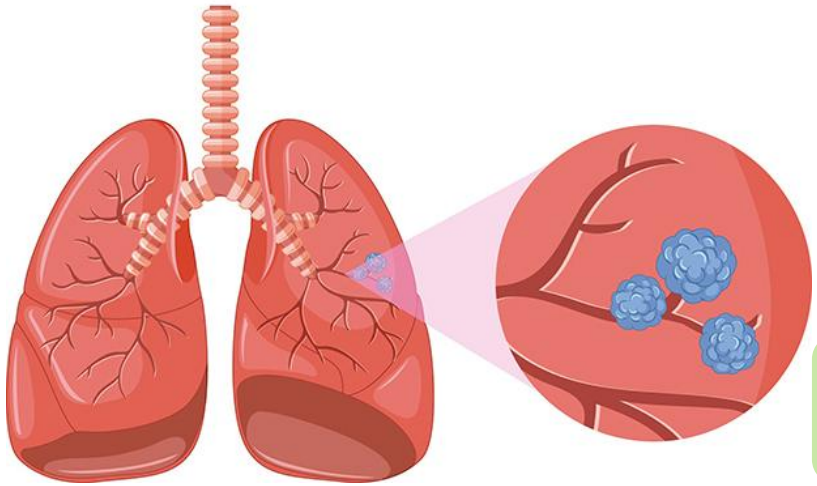
Apoptosis de los progenitores megacariocíticos

Trombocitopenia inducida por quimioterapia 10% Tumores sólidos

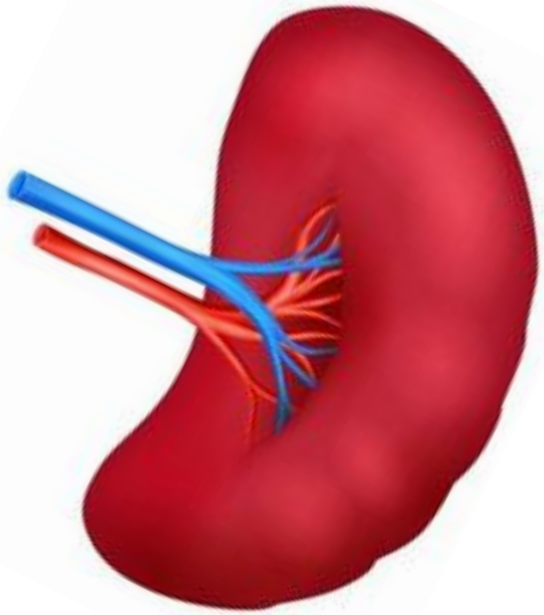
< 75,000

Platino

57%



18-29%



Secuestro esplénico → Volumen total de plaquetas normal
Número de plaquetas circulantes ↓

Síndrome de obstrucción sinusoidal → Hipertensión portal
Esplenomegalia → Secuestro de plaquetas

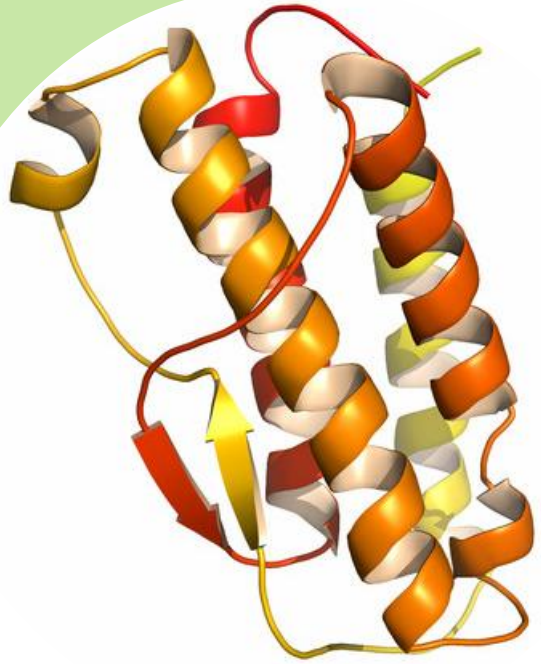
Transfusión de plaquetas

profilaxis para prevenir complicaciones hemorrágicas

en presencia de hemorragia activa

20×10^9 por litro o menos

Trombopoyetina



se están investigando para la trombocitopenia relacionada con el cáncer y la quimioterapia, agentes que imitan las acciones de la TPO endógena

- TPO de longitud completa (rhtpo)
- TPO truncada pegilada (peg-rhumgdf)
- Construcción quimérica de ligando de IL-3 y mpl

Citocinas trombopoyéticas

IL-1, IL-3, IL-6 e IL-11, se han investigado como agentes potenciales para el tratamiento de la trombocitopenia inducida por quimioterapia

Citocinas trombopoyéticas

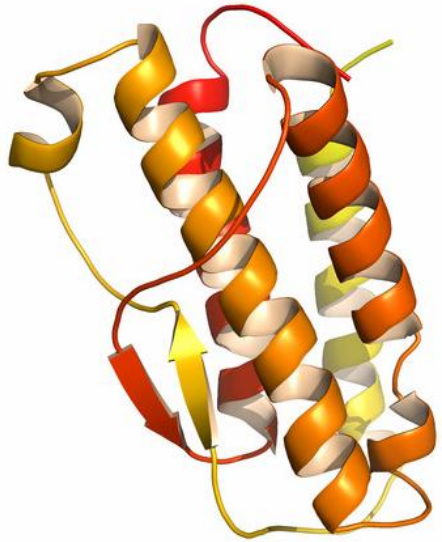
Se unen al receptor

Aun en estudio

TROMBOCITOSIS

recuento de plaquetas >400 000 células/µL

IL-6



Trombopoyetina

Estimula la formación de plaquetas

- 40% Cáncer pulmonar y digestivo
- 20% Canceres de mama, endometrio y ovario
- 10% Linfomas

Signo de mal pronóstico

TROMBOFLEBITIS

Trombosis venosa profunda

Embolia pulmonar

Enfermedades trombóticas

Más frecuentes en el cáncer

Trombosis venosa periférica + = Síndrome de Trousseau

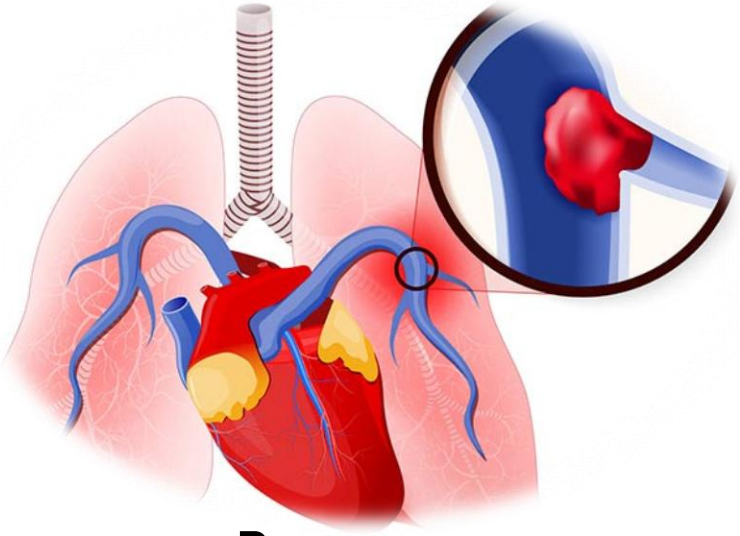
Factores de riesgo

Inmovilización Cirugía Catéteres intravenosos SAAFL

Obstrucción mecánica tumoral Agentes antineoplásicos

Manifestaciones clínicas

Dolor o edema en la pierna
Dolor a la palpación
Hipertermia
Hiperemia local.



Disnea
Dolor torácico
Síncope
Taquicardia
Cianosis
Hipotensión

- Pulmón
- Páncreas
- Tubo digestivo
- Mama
- Ovario
- Aparato genitourinario
- Linfomas
- Tumores cerebrales

Diagnóstico

- Pletismografía de impedancia
- Ecografía con compresión de las venas de ambas piernas
- Venografía
- Radiografía de tórax
- Electrocardiograma
- Gasometría arterial
- Gammagrafía de ventilación – perfusión
- Angiografía pulmonar

Tratamiento

- Heparina IV no fraccionada
- Heparina de bajo peso molecular
- Warfarina
- Filtro de greenfield
- Medias/ pantalones neumáticos
- Ácido acetilsalicílico

Conclusiones

- Las causas de anomalías hematológicas en pacientes con tumores sólidos son muy variables y el tratamiento depende en gran medida de la etiología.

- La mielosupresión relacionada con la quimioterapia y otros efectos adversos continúa siendo uno de los principales factores contribuyentes a la aparición de complicaciones relacionadas con el tratamiento del cáncer, así como a la evaluación tórpida,

- Las células tumorales, disponen de un gran arsenal de proteínas, con las cuales se enmascaran de la respuesta inmune e inducen la modificación de la actividad celular a distancia, mediante la liberación al torrente sanguino de péptidos y proteínas con función hormonal, con un peso relevante por su acción sobre la medula ósea y su dinámica.

Conclusiones

- Aunque el desarrollo de factores de crecimiento mieloide ha mejorado la morbilidad y la mortalidad relacionadas con la neutropenia, el papel de los AEE ha sido más limitado debido a problemas de seguridad, y la transfusión sigue siendo la principal intervención terapéutica para la anemia.
- La transfusión es también la intervención principal para la trombocitopenia asociada a la quimioterapia, y el agente trombopoyético óptimo sigue siendo difícil de alcanzar, y aún se necesitan investigaciones continuas sobre opciones ampliadas para mitigar los efectos de la quimioterapia y otras anomalías hematológicas relacionadas con el cáncer.
- La introducción de biosimilares es una opción que amplía el desarrollo de la investigaciones en el campo de los factores de crecimiento hematopoyéticos, como prometedores resultados clínicos, necesarios en una nueva revolución en el tratamiento de las condiciones inducidas por el cáncer y su tratamiento.