

Kimioterapiaren ondorengo anemiaren eta sukar-neutropeniaren maneia

Management of anemia and febrile neutropenia in patients treated for malignancy

June Landa Alberdi¹, Larraitx Leunda Eizmendi¹, Miren Ercilla Liceaga², Maitane Umerez Igartua², Aitziber Lizardi Mutuberria³, Miren Josune Garcia de Andoin Barandiaran¹, Mikel Urretavizcaya Anton¹, Idoia Beristain Aramendi¹, Leire Ulacia Epelde¹

Donostia Unibertsitate Ospitaleko farmazialariak¹
Mendaro Ospitaleko farmazialariak²
Elizondo Lanbide Eskola³

june.landaalberdi@osakidetza.eus

Laburpena

Gaixo onkologikoen artean, ohiko konplikazioak dira anemia eta sukar-neutropenia, batez ere kimioterapia jasotzen dutenen artean. Eragin desiragaitz horiek garaiz diagnostikatu eta tratatzea beharrezkoa da, gaixoen biziraupenean eta bizi-kalitatean eragin negatiboa baitute.

Gako-hitzak: anemia, sukar-neutropenia, kimioterapia.

Abstract

Anemia and febrile neutropenia are common complications among oncology patients that are being treated with chemotherapy. It is important to get an early diagnosis and treatment of these undesirable side effects, as both have a negative impact on life quality and mortality.

Keywords: anemia, neutropenia, chemotherapy.

1. Kimioterapiaren ondoriozko anemiaren maneia

Anemia eta burdin falta ohiko konplikazioak dira tumore solidoak zein hematologikoak dituzten gaixoetan, batez ere kimioterapia jasotzen dutenetan. Eritropoesian zein burdinaren homeostasian aldaketak egon daitezke, gaixotasun onkologikoaren edota tratamendu kimioterapikoaren ondorioz. Anemia mota desberdinen artean, folatoen eta B12 bitaminaren gabezia gutxitan izan ohi da kausa gaixo horietan (1-4).

Nekea eta bizi-kalitatearen okertzearekin lotzen da anemia. Ondorioen artean, antineoplasikoen erantzun gutxitua eta biziraute orokor txikiagoa daudela esan daiteke, baina ezin izan da kausalitate-harreman zuzenik ezarri (1-4).

1.1. Fisiopatologia

June Landa, Larraitz Leunda, Miren Ercilla, Maitane Umerez, Aitziber Lizardi, Miren Josune Garcia de Andoin, Mikel Urretavizcaya, Idoia Beristain eta Leire Ulacia

Hematopoiesia odoleko zelulen sorrera-prozesuari deritzo. Pertsona helduetan, hezur-muinean gertatzen da. Odoleko zelula guztiak bere burua berritzeko gaitasuna duen zelula ama pluripotential batetik datoz, eta mikroinguruneko estimuluei erantzunez, zelula aurrekari mota batera edo bestera desberdintzen dira. Ondoren, zelula horiek desberdintzen joango dira faktore estimulatzaile espezifikoek esker (1-4).

Eritropoietina (EPO) eritrozitoen ugaltze- eta heldze-prozesuaz arduratzen den hormona da. Giltzurrunean sortzen da % 95ean, eta gainerakoa hepatozitoetan. Hipoxia tisularra da oinarritzeko estimulua EPO hormona sortzeko. Ondoren, zelulen gainazaleko hartzailera atxikitzen da, eta hainbat seinale aktibatzen ditu, horien artean apoptosia (heriotza zelularra) eta eritrozitoen ugaltzea eragin dezaketenak (1-4).

Eritrozitoen aurrekarien heldze-prozesuan, azido folikoa, B12 bitamina, burdina eta B6 bitamina ezinbestekoak dira. Beraz, sustantzia horien eskuragarritasunak ere erregulatuko du eritropoiesia (1-4).

Anemia hemoglobinare (Hb) jaitsiera edota odolean dauden globulu gorrien gutxitzea da. Beraz, oxigenoa garraiatzeko gaitasuna murriztua duten gaixotasunen multzoa da. Osasunaren Mundu Erakundeak gizonezkoetan Hb < 13 g/dL eta emakumezkoetan Hb < 12 g/dL izatean ezartzen du muga (5).

1.2. Tratamendua

Globulu gorrien transfusioa oinarritzokoa izan da anemiaren tratamenduan, eta horrela izaten jarraitzen du Hb maila azkar igo behar den kasuetan. Hala ere, giza eritropoietinaren genearen klonazioak bide berri bat ireki zuen 1984. urtean. Era horretan, giza eritropoietina errekonbinantea kantitate nahikoan sintetizatzea eta terapeutikan erabiltzea ahalbidetuz (4).

1.2.1. Eritropoiesiaren agente estimulatzaileak (EAE)

Kimioterapia jasotzen ari diren pertsona helduetan anemia tratatzeko onartuak daude EAEak. Horrelako tratamendua erabili aurretik, burdin gutxiegitasuna zuzendu eta bestelako kausak ere aztertu behar dira. Kimioterapia edo kimioerradioterapia jasotzen ari diren gaixoetan, EAEak honako kasuetan erabil daitezke: anemia sintomatikoa eta Hb < 10 g/dL dutenetan edo anemia asintomatikoa eta Hb < 8 g/dL dutenetan (1-4).

Terapia honen helburua 12 g/dL inguruko hemoglobina lortzea da, eritrozitoak transfunditzeko beharrik izan gabe (1-3).

Pertsonen arteko aldakortasuna dela eta, batzuetan Hb-aren balio handiagoak edo txikiagoak ikus ditzakegu. Horregatik, ezinbestekoa da gaixo horiek monitorizatzea eta dosia doitzea Hb balio optimoak lortzeko (Hb 10-12 g/dL), betiere, ≥ 12 g/dL balioak ekidinez. Kimioterapia amaitu ondoren, 4 astez jarraitzea komeni da EAE-ekin (1-3).

EAE-en erabileraren arriskuen artean, arrisku tronbotikoaren eta hilkortasunaren igoera (betiere Hb > 12g/dL gaineratik eta epe laburreko Hb igoera azkarrei lotuta) daude. Tumore-progresioa egon daitekeela ere esan izan da, baina ez daude nahiko ikerketa hori baieztatzeko (1-3).

1.2.2. Burdina

Burdin gabezia funtzio zelularrerako burdinaren eskuragarritasun-eskasia bezala definitzen da. Burdin gabezia absolutuak, berriz, burdin erreserbak agortuta daudela adierazten du eta burdinaren erabilgarritasun-eskasiak, izenak dioen bezala, erabilgarri ez dagoela adierazten du, nahiz eta burdin erreserbak betetik egon. Gaixo onkologikoetan burdin gabezia absolutua batez ere odol-jarioen ondorioz gertatu ohi da. Gainera, burdinaren homeostasia gutxitua egoten da, zitokina

proinflamatorioen eta hepzidinareen erregulazio positiboaren (burdina odolera jariatzeaz arduratzen den proteina nagusia) ondorio gisa (1-3).

Hainbat ikerketaren arabera, EAE-ez gain zain barneko burdina administratzeak bizi-kalitatearen hobekuntza, globulu gorrien transfusioak gutxitzea eta EAE-en dosi txikiagoak behar izatea dakarrela ondorioztatu dute. Bestalde, aho bidez burdina hartzeak ez du onura esanguratsurik erakutsi.

Zain barneko burdinaren administrazioa erreakzio anafilaktikoen identifikazio eta maneian ohituta dagoen pertsona sanitarioaren ikuskerarekin egin beharra dago. Behin administratu ondoren, gutxienez 30 minutuz behatu behar dira gaixoak (1-3).

1.2.3. Globulu gorrien transfusioa

Egungo gida klinikoan aholkuei jarraituz, globulu gorrien transfusioa anemia sintomatiko larria dutenentzat erreserbatzen da, Hb balio seguruak lortzeko (7-8 g/dL). Kimioterapiaren ondoriozko anemiaren tratamendu desberdinen onurak eta arriskuak ondorengo taulan deskribatzen dira (1. taula) (1-3).

1. taula. Kimioterapiaren ondoriozko anemiaren tratamendu desberdinen onurak eta arriskuak (1-3)

Tratamendua	Onurak	Arriskuak
EAEak	*Globulu gorrien transfusio-behar murriztua *Anemiaren sintomen hobekuntza	*Tronbosi-arriskua areagotua *Globulu gorrien aplasia totala (ezohikoa*) *Hilkortasun-igoera, batez ere kimioterapia edota erradioterapian ez dauden pazienteetan *Kasuen % 60ko eraginkortasuna du soilik *Burdinaren erabilgarritasun-eskasia izatera bultzatzen du eta eraginkortasunaren galera denboran zehar
Zain barneko burdina	*Burdin gabeziaren ondoriozko anemia zuzentzen du *Globulu gorrien transfusioen erabilera gutxiagotzen du *EAE-en eraginkortasuna hobetzen du	*Epe luzeko segurtasuna ez dago ezarria onkologian
Globulu gorrien transfusioa	*Hb eta hematokritoaren igoera azkarra *Anemiaren sintomen hobekuntza azkarra	*Arrisku tronbotikoaren igoera *Transfusioaren eta zirkulazio-sistemaren gainkargaren ondoriozko erreakzioak *Zenbait patogenoren transmisioa *Biziraupenaren gutxitzea, kirurgiarekin tratatzen diren zenbait minbizitan

**Giltzurrun-gutxiegitasun kronikoa duten gaixo ez onkologikoetan*

2. Kimioterapiaren ondoriozko sukar-neutropenia

Temperatura orala $>38,3$ °C izatea edo 2 orduren barruan bi aldiz >38 °C izatea eta neutrofiloen kontaketa absolutua $<500/\mu\text{l}$ izatea da sukar-neutropenia. Kimioterapiaren ondoriozko konplikazio ohikoa eta larria da. Hilkortasuna areagotzea, osasun-baliabide gehiagoren beharra eta kimioterapiaren

June Landa, Larraitz Leunda, Miren Ercilla, Maitane Umerez, Aitziber Lizardi, Miren Josune Garcia de Andoin, Mikel Urretavizcaya, Idoia Beristain eta Leire Ulacia

dosi-jaitsiera ekar ditzake. Sukar-neutropeniaren ondoriozko hilkortasun-tasa jaisten joan da pixkanaka, baina oraindik ere esanguratsua izaten jarraitzen du (6-8).

Kimioterapia-pauta desberdinek zein gaixoaren ezaugarri klinikoek eragin zuzena dute sukar-neutropenia garatzeko orduan. Arrisku hau neurtzeko, balioztaturiko tresna batzuk daude, eta emaitzaren arabera arrisku larri (>% 20), arrisku ertain (% 10-20) edo arrisku baxu (<% 10) bezala sailka daiteke. Sukar neutropenikoa garatzeko arriskua neurtzen duen tresna horietako bat CISNE indizea da (Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia). CISNE indizeak kontuan hartzen dituen parametroen deskribapena 2. taulan agertzen da (6-9).

2. taula. CISNE indizea (6-9)

	Puntuak
ECOG-PS ^β ≥ 2	2
Biriketako gaixotasun buxatzaile kronikoa	1
Gaixotasun kardiobaskular kronikoa	1
Mukositis-gradua ^Ω ≥ 2	1
Monozitoak <200/μl	1
Estresaren ondoriozko hipergluzemia	2

Puntuazioaren arabera, honela sailkatuko litzateke: arrisku baxua (0 puntu), arrisku ertaina (1-2 p) eta arrisku handia (≥ 3 p)
^βECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
^ΩMukositis-gradua: "National Cancer Institute Common Toxicity Criteria"-ren arabera

CISNE indizeaz gain, badaude beste komorbilitate batzuk sukar-neutropenia izateko arriskua areagotzen dutenak, besteak beste, >65 urte izatea, gaixotasuna aurreratua egotea, lehenago ere kimioterapia edo erradioterapia hartu izana, sukar-neutropenia aurretik eduki izana, infekzio aktiboa izatea, kirurgia egin berria edo zauri irekia izatea, GIBa (giza immunoeskasiaren birusa) izatea, giltzurrun-gutxiegitasuna izatea, gibel-gutxiegitasuna izatea, profilaxirako antimikrobianoak ez erabiltzea, granulozitoen kolonien faktore estimulatzaileak ez erabiltzea, mukositis izatea, gaixotasun kardiobaskularrak izatea edo egoera funtzional edota nutrizional eskasa izatea. Bestalde, erabilitako farmako zitotoxikoek ere arrisku desberdina izan dezakete, eta horien konbinazioek arriskua areagotu dezakete, beraz kontuan hartu behar dira (6-9).

Kimioterapia-pauta desberdinek zein gaixoaren ezaugarri klinikoek eragin zuzena dute sukar-neutropenia garatzeko orduan. Arrisku hau neurtzeko, balioztaturiko tresna batzuk daude, eta emaitzaren arabera arrisku larri (>% 20), arrisku ertain (% 10-20) edo arrisku baxu (<% 10) bezala sailka daiteke. Sukar neutropenikoa garatzeko arriskua neurtzen duen tresna horietako bat CISNE indizea da (Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia). CISNE indizeak kontuan hartzen dituen parametroen deskribapena 2. taulan agertzen da (6-9).

2.1. Profilaxi primarioa

2.1.1. Granulozito-kolonien faktore estimulatzaileak (G-CSF)

Sukar-neutropenia izateko arriskua handia eta ertaina den kasuetan (azken horretan, gorago aipaturiko komorbilitateak ere egonez gero), G-CSFak profilaxi primario bezala erabiltzea gomendatzen da, horrela, sukar-neutropeniaren arriskua % 50ean gutxitu daiteke. Profilaxia kimioterapia mielotoxikoa amaitu eta gutxienez 24 ordura hasi behar da. Iraupenari dagokionez, ez dago argi, baina gida klinikoek neutrofiloen kopurua normalizatu bitartean jarraitzea gomendatzen dute (6-11).

2.1.2. Antimikrobianoak

Antimikrobianoen erabilera ohikoa da profilaxi modura, kimioterapia hartzen duten gaixoetan.

- Antibiotikoen kasuan, arrisku baxua dutenean eta neutropeniaren iraupena <7 egunekoa izatea espero denean, ez da gomendatzen. Bestalde, neutropeniaren iraupena 7 egun baino gehiagokoa izango dela uste denean, neutropenia gainditu arte antibiotikoa hartzea komeni da. Gidek ziprofloxazinoa 500 mg/12 orduetik behin hartzea aholkatzen dute. Horrez gain, Pneumocystis jirovecci-ren infekzio-arriskua dutenek (adibidez, ≥ 20 mg prednisona edo dosi baliokidea dutenek ≥ 1 hilabetean edo purinen analogoetan oinarrituriko kimioterapia hartzen dutenek) trimetoprim-sulfametoxazola hartzea iradokitzen da.
- Antifungikoak: sukar-neutropeniaren arrisku handia dutenekin edo injertoaren aurkako ostalariaren gaixotasuna dutenekin azolak edo ekinokandinak erabil daitezke neutropenia hobetu arte.
- Antibiralak: transplante hematopoietikoa jasango dutenek edo leuzemia tratatzeko indukzio-kimioterapia hartuko dutenek eta herpes sinplearentzat seropositiboak badira, nukleosidoen analogo antibiralekin profilaxia egitea komeni da (adibidez, aziklobirra), leukozito-mailak normalizatu arte edo mukositisia sendatu arte. B hepatitisaren errektibazio-arriskua dutenak, aldiz, nukleosidoen analogoekin (tenofobir, entekabir) hastea komeni da. Gripearri dagokionez, kimioterapiaren dauden gaixoen, gaixoen ingurukoek eta osasun-langileek txertoa hartzea komeniko litzateke (6-13).

2.2. Tratamendua

Sukar-neutropenia garatuz gero, azkar diagnostikatu eta tratatzeko beharra dago. Antibiotikoekin berandu hasteak, alde batetik, ospitaleratzearen iraupena luzatu eta, beste aldetik, hilkortasuna areagotzen du. Tratamendua aukeratzeko orduan, espektro zabalekoa eta Pseudomonas aeruginosa tratatzeko balio duena aukeratzeko saiatu behar da. Betiere, inguruko epidemiologia bakterianoa eta erresistentzien egoera kontuan hartuz.

Gaixoak sukar-neutropeniarekin jarraitzen badu, nahiz eta espektro zabaleko antibiotikoa eduki eta lagin mikrobiologikoak negatiboak izan, infekzio fungiko baten susmoan pentsatu behar da. Antifungikoekin hastea da gomendia. Antifungikoaren aukeraketa arriskuaren, klinikaren, aurretik jasotako profilaxiaren eta proba desberdinen (galaktomananoaren antigenoa, biriketako tomografia axial konputarizatua (TAC)) emaitzen arabera izango da.

Iraupena neutrofiloen kopuruaren eta gaixoaren egoera klinikoaren menpe egongo da.

- Sukarrik gabe baldin badago >72 ordu eta neutrofiloak $>500/\mu\text{l}$: amaitu
- Sukarrik gabe baldin badago >72 ordu eta neutrofiloak $<500/\mu\text{l}$: amaitu tratamendu antibiotikoa eta ziprofloxazinoarekin jarraitu profilaxi modura neutrofiloak $>500/\mu\text{l}$ izan arte.
- Kultibo positiboak edo jatorri infekzioso jakina badu: iraupena desberdina izango da sindromearen arabera (6-13).

3. Bibliografia

1. Aapro M, Beguin Y, Bokemeyer C, Dicato M, Gascón P, Glaspy J, Hofmann A, Link H, Littlewood T, Ludwig H, Österborg A, Pronzato P, Santini V, Schrijvers D, Stauder R, Jordan K, Herrstedt J, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2018; 29 (Supplement 4): iv96–iv110.
2. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Practice Guidelines in Oncology; Hematopoietic growth factors. v.2.2020, 2020.
3. Douglas Rizzo J, Browers M, Hurley P, Seidenfeld J, Somerfield MR, Temin S. American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology Clinical Practice

- Guideline Update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. *Blood*. 2010; 116: 4045-4059.
4. Flores Balcázar C, Rosales Pérez S, Galván Salazar G, López Navarro O. Anemia inducida por quimioterapia en pacientes oncológicos: papel de los agentes eritropoyéticos. *iMedPub Journals*. 2015; 11 doi: 10.3823/1217.
 5. WHO. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/NMH/NHD/MNM/11.1) [Kontsulta 2023/04/05]. Eskuragarri: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85839/WHO_NMH_NHD_MNM_11.1_eng.pdf
 6. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, Herrsd J, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines, *Annals of Oncology*, Volume 27, Issue suppl_5, 1 September 2016, Pages v111–v118, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw325>
 7. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Practice Guidelines in Oncology; Prevention and treatment of cancer-related infections. v.1.2020, 2019.
 8. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, Carson KR, Crawford J, Cross SJ, Goldberg JM, Khatcheressian JL, Leighl NB, Perkins CL, Somlo G, Wade JL, Wozniak AJ, Armitage JO, on behalf of the American Society of Clinical Oncology. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2015; 33: 3199-3212.
 9. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, Langston AA, Nastoupil LJ, Rajotte M, Rolston K, Strasfeld L, Flowers CR. Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2018; 36: 1443-1453.
 10. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, Langston AA, Nastoupil LJ, Rajotte M, Rolston K, Strasfeld L, Flowers CR. Antimicrobial Prophylaxis for Adult Patients With Cancer Related Immunosuppression: ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2018; 36: 3043-3054.
 11. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, Dal Lago L, Peter Donnelly J, Kearny N, Lyman GH, Pettengell R, Tjan-Heijnen VC, Walewski J, Weber DC, Zielinski C, on behalf of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. 2010 Update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer*. 2011; 47: 8-32.
 12. Comité de Política Antibiótica- Hospital Universitario Donostia. Guía de tratamiento empírico de las enfermedades infecciosas. 2ª Edición. Donostia: Comunicación OSI Donostialdea; 2017.
 13. Mensa J. et al. Guía de terapéutica antimicrobiana. Edición del 2022. Barcelona: Antares; 2022.