



Incluye  
**VERSIÓN  
DIGITAL**  
en inglés

# Manual de las toxicidades relacionadas con el tratamiento del cáncer

Propiedad de Elsevier  
Prohibida su reproducción

**Vamsi Velcheti**  
**Salman R. Punekar**

# Manual de las toxicidades relacionadas con el tratamiento del cáncer

---

Propiedad de Elsevier  
Prohibida su reproducción y venta

Propiedad de Elsevier  
Prohibida su reproducción y venta

PRIMERA EDICIÓN

# Manual de las toxicidades relacionadas con el tratamiento del cáncer

---

## **VAMSI VELCHETI, MD, FACP, FCCP**

Medical Director, Thoracic Oncology Program  
NYU Grossman School of Medicine  
NYU Langone Health - Laura and Isaac Perlmutter Cancer Center  
New York, New York

## **SALMAN R. PUNEKAR, MD**

NYU Grossman School of Medicine  
NYU Langone Health - Laura and Isaac Perlmutter Cancer Center  
New York, New York



ELSEVIER



ELSEVIER

Avda. Josep Tarradellas, 20-30, 1.º, 08029, Barcelona, España

*Handbook of Cancer Treatment-Related Toxicities*

Copyright © 2022 by Elsevier, Inc. All rights reserved.

ISBN: 978-0-323672412

This translation of *Handbook of Cancer Treatment-Related Toxicities* by Vamsi Velcheti and Salman R. Punekar was undertaken by Elsevier España, S.L.U. and is published by arrangement with Elsevier, Inc.

Esta traducción de *Handbook of Cancer Treatment-Related Toxicities*, de Vamsi Velcheti y Salman R. Punekar, ha sido llevada a cabo por Elsevier España, S.L.U. y se publica con el permiso de Elsevier, Inc.

*Manual de las toxicidades relacionadas con el tratamiento del cáncer*, de Vamsi Velcheti y Salman R. Punekar

© 2022 Elsevier España, S.L.U.

ISBN: 978-84-1382-183-2

eISBN: 978-84-1382-269-3

Todos los derechos reservados.

#### Reserva de derechos de libros

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra ([www.conlicencia.com](http://www.conlicencia.com); 91 702 19 70/93 272 04 45).

#### Advertencia

Esta traducción ha sido llevada a cabo por Elsevier España, S.L.U. bajo su única responsabilidad. Facultativos e investigadores deben siempre contrastar con su propia experiencia y conocimientos el uso de cualquier información, métodos, compuesto o experimento descritos aquí. Los rápidos avances en medicina requieren que los diagnósticos y las dosis de fármacos recomendadas sean siempre verificados personalmente por el facultativo. Con todo el alcance de la ley, ni Elsevier, ni los autores, los editores o los colaboradores asumen responsabilidad alguna por la traducción ni por los daños que pudieran ocasionarse a personas o propiedades por el uso de productos defectuosos o negligencia, o como consecuencia de la aplicación de métodos, productos, instrucciones o ideas contenidos en esta obra. Con el único fin de hacer la lectura más ágil y en ningún caso con una intención discriminatoria, en esta obra se ha podido utilizar el género gramatical masculino como genérico, remitiéndose con él a cualquier género y no solo al masculino.

*Revisión científica:*

#### **Julia Villamayor Sánchez**

Facultativo especialista de área, Servicio de Oncología Médica  
Hospital Universitario La Paz, Madrid

#### **Lorena Ostios García**

Facultativo especialista de área, Servicio de Oncología Médica  
Hospital Universitario La Paz, Madrid

#### **Darío Sánchez Cabrero**

Facultativo especialista de área, Servicio de Oncología Médica  
Hospital Universitario La Paz, Madrid

Servicios editoriales: DRK Edición

Depósito legal: B.19.887-2021

Impreso en España

# DEDICATORIA

Dedicamos este esfuerzo a nuestros pacientes, que nos confiaron lo más valioso para ellos: su salud. Les agradecemos profundamente todo lo que nos han enseñado a lo largo de los años.

Propiedad de Elsevier  
Prohibida su reproducción y venta

## **Mohammed Abazeed, MD, PhD**

Associate Professor, Department of Radiation Oncology, Director, Center for Precision Radiotherapy, Scientific Director, Lung Cancer Program, The Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center, Northwestern University, Evanston, Illinois  
MECANISMOS DE LAS TOXICIDADES RELACIONADAS CON LA RADIOTERAPIA

## **Nadine Abdallah, MD**

Department of Medicine, Wayne State University, Detroit, Michigan  
MECANISMOS DE LAS TOXICIDADES ASOCIADAS A LA TERAPIA DIRIGIDA

## **Cassandra Calabrese, DO**

Cleveland Clinic Foundation, Department of Rheumatologic and Immunologic Diseases, Cleveland Ohio  
TOXICIDADES REUMATOLÓGICAS DE LA INMUNOTERAPIA

## **Alison Carulli, PharmD, BCOP**

Cleveland Clinic, Department of Pharmacy, Cleveland, Ohio  
MUCOSITIS ORAL, COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS DE LA QUIMIOTERAPIA

## **Tahmida Chowdhury, MD**

Department of Oncology, Barbara Ann Karmanos Cancer Institute, Wayne State University School of Medicine, Detroit, Michigan  
TOXICIDADES GASTROINTESTINALES DE LA TERAPIA DIRIGIDA

## **Marc S. Ernstoff, MD**

ITO, Department of Medicine, Roswell Park Comprehensive Cancer Center, Buffalo, New York  
TOXICIDADES ENDOCRINAS DE LA INMUNOTERAPIA, TOXICIDADES GASTROINTESTINALES DE LA INMUNOTERAPIA, TOXICIDADES NEUROLÓGICAS DE LA INMUNOTERAPIA, TOXICIDADES CARDIOVASCULARES DE LA INMUNOTERAPIA

## **Bassam Estfan, MD**

Cleveland Clinic, Taussig Cancer Institute, Cleveland, Ohio  
MUCOSITIS ORAL, COMPLICACIONES GASTROINTESTINALES DE LA QUIMIOTERAPIA, COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS DE LA QUIMIOTERAPIA, TOXICIDADES DERMATOLÓGICAS DE LA QUIMIOTERAPIA, TOXICIDADES CARDIOVASCULARES DE LA QUIMIOTERAPIA

## **Christopher W. Fleming, MD**

Taussig Cancer Center, Radiation Oncology, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio  
MECANISMOS DE LAS TOXICIDADES RELACIONADAS CON LA RADIOTERAPIA

## **Shipra Gandhi, MD**

Assistant Professor of Medicine, Department of Medicine, Roswell Park Comprehensive Cancer Center, Buffalo, New York  
TOXICIDADES GASTROINTESTINALES DE LA INMUNOTERAPIA, TOXICIDADES CARDIOVASCULARES DE LA INMUNOTERAPIA

## **Hivrita Goyal, MBBS**

Fellow, Endocrinology, Diabetes, and Metabolism, University at Buffalo, Buffalo, New York  
TOXICIDADES ENDOCRINAS DE LA INMUNOTERAPIA

## **Aman Gupta, MD**

Department of Medicine, Division of General Internal Medicine, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, Pennsylvania  
TOXICIDADES GASTROINTESTINALES DE LA INMUNOTERAPIA, TOXICIDADES CARDIOVASCULARES DE LA INMUNOTERAPIA

## **Arjun Khunger, MD**

Department of Hematology and Oncology, Taussig Cancer Institute, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio  
COMPLICACIONES GASTROINTESTINALES DE LA QUIMIOTERAPIA, TOXICIDADES DERMATOLÓGICAS DE LA QUIMIOTERAPIA, TOXICIDADES CARDIOVASCULARES DE LA QUIMIOTERAPIA

**Melissa King, MSN, APRN, FNP-C**

Cleveland Clinic, Taussig Cancer Institute,  
Cleveland, Ohio

MUCOSITIS ORAL, COMPLICACIONES  
NEUROLÓGICAS DE LA QUIMIOTERAPIA

**Subhakar Mutyala, MD**

Department of Interdisciplinary Oncology,  
University of Arizona College of  
Medicine, Arizona Oncology Associates,  
Phoenix, Arizona

TOXICIDADES DERMATOLÓGICAS  
DE LA RADIOTERAPIA

**Misako Nagasaka, MD**

Department of Oncology, Barbara Ann  
Karmanos Cancer Institute, Wayne State  
University School of Medicine, Detroit  
Michigan, Department of Advanced  
Medical Innovation, St. Marianna  
University Graduate School of Medicine,  
Kawasaki, Japan

MECANISMOS DE LAS TOXICIDADES ASOCIADAS  
A LA TERAPIA DIRIGIDA, TOXICIDADES  
GASTROINTESTINALES DE LA TERAPIA  
DIRIGIDA, TOXICIDADES DERMATOLÓGICAS  
DE LA TERAPIA DIRIGIDA, TOXICIDADES  
CARDIOVASCULARES DE LA TERAPIA DIRIGIDA

**Tanmay S. Panchabhai, MD, FACP, FCCP**

John and Doris Norton Thoracic Institute,  
St. Joseph's Hospital and Medical Center,  
Associate Professor, Creighton University  
School of Medicine, Phoenix, Arizona

TOXICIDADES PULMONARES DE LA  
QUIMIOTERAPIA, TOXICIDADES PULMONARES  
DE LA TERAPIA DIRIGIDA, TOXICIDADES  
PULMONARES DE LA INMUNOTERAPIA,  
TOXICIDADES PULMONARES DE LA  
RADIOTERAPIA

**Manu Pandey, MBBS**

Fellow, Department of Medicine, Roswell  
Park Comprehensive Cancer Institute,  
Buffalo, New York

TOXICIDADES ENDOCRINAS  
DE LA INMUNOTERAPIA, TOXICIDADES  
NEUROLÓGICAS DE LA INMUNOTERAPIA

**Rahul Pansare, MD**

Department of Internal Medicine, St. Mary  
Mercy Livonia, Livonia, Michigan

TOXICIDADES DERMATOLÓGICAS  
DE LA TERAPIA DIRIGIDA

**Shyamal Patel, MD**

Assistant Clinical Professor, University  
of Arizona College of Medicine,  
Creighton University School of Medicine,  
Department of Radiation Medicine,  
University of Arizona Cancer Center  
at Dignity Health, St. Joseph's Hospital  
and Medical Center, Phoenix, Arizona

TOXICIDADES CARDIOVASCULARES  
DE LA RADIOTERAPIA

**Pradnya D. Patil, MD, FACP**

Department of Hematology and Oncology,  
Taussig Cancer Institute, Cleveland Clinic,  
Cleveland, Ohio

TOXICIDADES PULMONARES DE LA  
QUIMIOTERAPIA, TOXICIDADES PULMONARES  
DE LA TERAPIA DIRIGIDA, MECANISMOS DE LOS  
ACONTECIMIENTOS ADVERSOS RELACIONADOS  
CON LA INMUNIDAD, TOXICIDADES  
PULMONARES DE LA INMUNOTERAPIA,  
TOXICIDADES DERMATOLÓGICAS  
DE LA INMUNOTERAPIA

**Salman R. Punekar, MD**

Perlmutter Cancer Center, NYU Langone  
Health, New York, New York

MECANISMOS DE LAS TERAPIAS DIRIGIDAS  
CONTRA EL CÁNCER, TROMBOCITOPENIA  
RELACIONADA CON EL TRATAMIENTO  
DEL CÁNCER

**Igor Puzanov, MD**

Professor of Medicine, Roswell Park  
Comprehensive Cancer Center,  
Buffalo, New York

TOXICIDADES CARDIOVASCULARES  
DE LA INMUNOTERAPIA

**Dale Shepard, MD, PhD**

Director, Taussig Phase I and Sarcoma  
Programs, Hematology/Medical Oncology,  
Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio

COMPLICACIONES NEUTROPÉNICAS  
DE LA QUIMIOTERAPIA, ANEMIA INDUCIDA  
POR LA QUIMIOTERAPIA

**Ammar Sukari, MD**

Department of Oncology, Barbara Ann  
Karmanos Cancer Institute, Wayne  
State University School of Medicine,  
Detroit, Michigan

MECANISMOS DE LAS TOXICIDADES ASOCIADAS  
A LA TERAPIA DIRIGIDA, TOXICIDADES  
GASTROINTESTINALES DE LA TERAPIA DIRIGIDA,  
TOXICIDADES DERMATOLÓGICAS DE LA TERAPIA  
DIRIGIDA, TOXICIDADES CARDIOVASCULARES  
DE LA TERAPIA DIRIGIDA

**Alankrita Taneja, MBBS**

Resident Physician, Internal Medicine,  
Detroit Medical Center, Wayne  
State University School of Medicine,  
Detroit Michigan  
COMPLICACIONES NEUTROPÉNICAS  
DE LA QUIMIOTERAPIA, ANEMIA INDUCIDA  
POR LA QUIMIOTERAPIA

**Nitika Thawani, MD**

Associate Professor, Department  
of Radiation Medicine, University  
of Arizona Cancer Center at Dignity Health,  
St. Joseph's Hospital and Medical Center,  
Phoenix, Arizona  
TOXICIDADES MUCOSAS Y ESOFÁGICAS  
DE LA RADIOTERAPIA, TOXICIDADES  
DERMATOLÓGICAS DE LA RADIOTERAPIA,  
TOXICIDADES PULMONARES DE  
LA RADIOTERAPIA, TOXICIDADES  
CARDIOVASCULARES DE LA RADIOTERAPIA

**Pankit Vachhani, MD**

Roswell Park Comprehensive Cancer Center,  
Buffalo, New York  
TOXICIDADES CARDIOVASCULARES  
DE LA INMUNOTERAPIA

**Vamsidhar Velcheti, MD**

Department of Hematology and Oncology,  
Perlmutter Cancer Center, New York  
University Langone, New York, New York  
MECANISMOS DE LOS ACONTECIMIENTOS  
ADVERSOS RELACIONADOS CON LA INMUNIDAD,  
TOXICIDADES DERMATOLÓGICAS  
DE LA INMUNOTERAPIA

**Sharanya Vemula, BPharm, MS, PhD**

Medical Writer, Clinical Research, Alexion,  
Twerksbury, Massachusetts  
REACCIONES INFUSIONALES  
A LA QUIMIOTERAPIA

**Shilpa Vyas, MD**

Radiation Oncologist, Rochester Regional  
Health/Lipson Cancer Institute,  
Rochester, New York  
TOXICIDADES MUCOSAS Y ESOFÁGICAS  
DE LA RADIOTERAPIA

**Sri Yadlapalli, MD**

Department of Hematology and Oncology,  
Ascension Providence Hospital Medical  
Center, Southfield, Michigan  
TOXICIDADES CARDIOVASCULARES  
DE LA TERAPIA DIRIGIDA

Propiedad de Elsevier  
Prohibida su reproducción y venta

La oncología es un campo en rápida evolución. En los últimos años hemos asistido a una mejora espectacular de la evolución clínica de los pacientes con cáncer gracias a la introducción de nuevas modalidades de tratamiento, especialmente la inmunoterapia. Hemos asistido a múltiples aprobaciones de nuevas terapias para varios tipos de cáncer. Estamos inmersos en un cambio drástico de nuestros paradigmas de tratamiento, con un impacto considerable en la supervivencia. Incluso para los tipos de cáncer que parecían incurables hemos presenciado respuestas duraderas y supervivencias en un contexto de enfermedad metastásica.

A medida que desarrollamos terapias más eficaces y alargamos la supervivencia de los pacientes con cáncer, nos enfrentamos a retos singulares en el manejo de las posibles toxicidades derivadas de estos tratamientos. Es imprescindible que tanto los oncólogos como todos aquellos profesionales que tratan a pacientes con cáncer conozcan los mecanismos de estas complicaciones, así como los abordajes de diagnóstico y tratamiento adecuados.

En este manual, especialistas en diversas áreas, con experiencia en el manejo de los efectos adversos relacionados con el tratamiento del cáncer, abordan los numerosos aspectos de la oncología, desde la fisiopatología básica de las toxicidades hasta el manejo actual de las toxicidades relacionadas con el tratamiento. Este sucinto manual proporciona una guía rápida para comprender la fisiopatología y el manejo de las toxicidades relacionadas con el tratamiento del cáncer, por lo que servirá de guía práctica para cualquier profesional que participe en el cuidado de los pacientes oncológicos.

Propiedad de Elsevier  
Prohibida su reproducción y venta

# AGRADECIMIENTOS

Nos gustaría expresar nuestro agradecimiento a nuestros maestros y mentores a lo largo de los años, los cuales cultivaron nuestra pasión por el servicio a la humanidad y nuestra vocación por la medicina.

Propiedad de Elsevier  
Prohibida su reproducción y venta

## PARTE 1 Quimioterapia citotóxica

- I Mecanismos de las terapias dirigidas contra el cáncer 1  
Salman R. Punekar
- 2 Complicaciones neutropénicas de la quimioterapia 3  
Alankrita Taneja ■ Dale Shepard
- 3 Anemia inducida por la quimioterapia 11  
Alankrita Taneja ■ Dale Shepard
- 4 Trombocitopenia relacionada con el tratamiento del cáncer 17  
Salman R. Punekar
- 5 Mucositis oral 21  
Melissa King ■ Alison Carulli ■ Bassam Estfan
- 6 Complicaciones gastrointestinales de la quimioterapia 29  
Arjun Khunger ■ Bassam Estfan
- 7 Complicaciones neurológicas de la quimioterapia 51  
Alison Carulli ■ Melissa King ■ Bassam Estfan
- 8 Toxicidades pulmonares de la quimioterapia 61  
Pradnya D. Patil ■ Tanmay S. Panchabhai
- 9 Toxicidades dermatológicas de la quimioterapia 73  
Arjun Khunger ■ Bassam Estfan
- I 0 Toxicidades cardiovasculares de la quimioterapia 93  
Arjun Khunger ■ Bassam Estfan
- I 1 Reacciones infusionales a la quimioterapia 107  
Sharanya Vemula

## PARTE 2 Terapia dirigida

- I 2 Mecanismos de las toxicidades asociadas a la terapia dirigida 113  
Nadine Abdallah ■ Misako Nagasaka ■ Ammar Sukari
- I 3 Toxicidades gastrointestinales de la terapia dirigida 119  
Tahmida Chowdhury ■ Ammar Sukari ■ Misako Nagasaka
- I 4 Toxicidades pulmonares de la terapia dirigida 133  
Pradnya D. Patil ■ Tanmay S. Panchabhai
- I 5 Toxicidades dermatológicas de la terapia dirigida 147  
Rahul Pansare ■ Misako Nagasaka ■ Ammar Sukari
- I 6 Toxicidades cardiovasculares de la terapia dirigida 165  
Sri Yadlapalli ■ Ammar Sukari ■ Misako Nagasaka

## PARTE 3 Inmunoterapia

- 17 **Mecanismos de los acontecimientos adversos relacionados con la inmunidad** 179  
Pradnya D. Patil ■ Vamsidhar Velcheti
- 18 **Toxicidades endocrinas de la inmunoterapia** 187  
Manu Pandey ■ Itivrita Goyal ■ Marc S. Ernstoff
- 19 **Toxicidades gastrointestinales de la inmunoterapia** 201  
Shijra Gandhi ■ Aman Gupta ■ Marc S. Ernstoff
- 20 **Toxicidades neurológicas de la inmunoterapia** 223  
Manu R. Pandey ■ Marc S. Ernstoff
- 21 **Toxicidades pulmonares de la inmunoterapia** 243  
Pradnya D. Patil ■ Tanmay S. Panchabhai
- 22 **Toxicidades dermatológicas de la inmunoterapia** 253  
Pradnya D. Patil ■ Vamsidhar Velcheti
- 23 **Toxicidades cardiovasculares de la inmunoterapia** 269  
Shijra Gandhi ■ Aman Gupta ■ Pankit Vachhani ■ Igor Puzanov ■ Marc S. Ernstoff
- 24 **Toxicidades reumatológicas de la inmunoterapia** 277  
Cassandra Calabrese

## PARTE 4 Radioterapia

- 25 **Mecanismos de las toxicidades relacionadas con la radioterapia** 287  
Christopher W. Fleming ■ Mohamed Abazeed
- 26 **Toxicidades mucosas y esofágicas de la radioterapia** 291  
Nitika Thawani ■ Shilpa Vyas
- 27 **Toxicidades dermatológicas de la radioterapia** 305  
Nitika Thawani ■ Subhakar Mutyala
- 28 **Toxicidades pulmonares de la radioterapia** 315  
Nitika Thawani ■ Tanmay S. Panchabhai
- 29 **Toxicidades cardiovasculares de la radioterapia** 323  
Shyamal Patel ■ Nitika Thawani

# Mecanismos de las terapias dirigidas contra el cáncer

Salman R. Punekar, MD

## Mecanismos de las terapias dirigidas contra el cáncer

El cáncer ha estado presente durante siglos y el ser humano se ha preocupado por su tratamiento desde siempre. El cáncer de mama fue descrito por primera vez hace miles de años y la primera vez que se informó del tratamiento quirúrgico fue en el año 500 a.C. En los siglos XVIII y XIX, la resección quirúrgica como tratamiento del cáncer empezó a ganar popularidad, pero hasta principios del siglo XX no entró en escena la quimioterapia.<sup>1</sup> No fue hasta después de la Segunda Guerra Mundial cuando la quimioterapia empezó a utilizarse de forma generalizada, describiéndose curas de leucemias y linfomas en la década de 1960.<sup>2</sup> Los oncólogos se convirtieron en los principales proveedores de quimioterapia, pero también empezaron a tratar las complicaciones derivadas de estos tratamientos. Por tanto, una comprensión mecanicista es esencial para predecir y tratar las complicaciones derivadas de las distintas terapias dirigidas contra el cáncer.

## CLASIFICACIÓN DE LAS TERAPIAS DIRIGIDAS CONTRA EL CÁNCER

- **Quimioterapia citotóxica:** el término quimioterapia surge del concepto de tratar la enfermedad con productos químicos. La quimioterapia tradicional se desarrolló a principios del siglo XX y sigue formando parte del esquema de tratamiento de la mayoría de los tumores. Entre los principales tipos de quimioterapia destacan los análogos de pirimidina, los análogos de purina, las antraciclinas, los antifolatos, los agentes alquilantes, los derivados del platino, los inhibidores de la ADN topoisomerasa, los taxanos, los alcaloides de la vinca, los agentes hipometilantes y los inhibidores del proteasoma, entre otros.
- **Terapia dirigida:** las terapias dirigidas adoptan diversas formas, principalmente como anticuerpos monoclonales o pequeñas moléculas que interactúan con una molécula diana específica que tiene una implicación conocida en el crecimiento del cáncer. Algunos ejemplos son el imatinib contra BCR-ABL, el bevacizumab contra el VEGF, el trastuzumab contra HER2 o el erlotinib contra el EGFR, entre un número cada vez mayor de fármacos.
- **Inmunoterapia:** la inmunoterapia es una forma relativamente nueva de terapia dirigida contra el cáncer, que abarca las terapias con vacunas, celulares, citocinas, anti-CTLA-4 y anti-PD-1. Algunos ejemplos de las terapias más utilizadas son el pembrolizumab, el ipilimumab y el nivolumab.
- **Radioterapia:** la radioterapia puede dividirse en dos tipos, según la fuente de radiación. La radiación externa hace referencia a la radiación en la que la fuente proviene del exterior del paciente. La radiación de haz interno, también denominada braquiterapia, es aquella en la que la fuente se coloca junto a un tumor o dentro de él. Las complicaciones de la radioterapia surgen de la exposición de células no tumorales a la radiación y se basan en el tipo y la ubicación de las células afectadas.

## Bibliografía

1. Mukherjee S. *The Emperor of All Maladies: A Biography of Cancer*. 1 ed. New York: Scribner; 2010.
2. DeVita VT, Chu E. A history of cancer chemotherapy. *Cancer Res*. 2008;68(21):8643–8653.

Propiedad de Elsevier  
Prohibida su reproducción y venta

# Complicaciones neutropénicas de la quimioterapia

Alankrita Taneja, MBBS ■ Dale Shepard, MD, PhD

## Introducción

- Los neutrófilos, los eosinófilos y los basófilos son un subconjunto de leucocitos caracterizados por la presencia de gránulos en su citoplasma y se denominan colectivamente «granulocitos». La granulocitopenia es una disminución del recuento absoluto de las tres líneas celulares, mientras que la neutropenia es una disminución solo del recuento absoluto de neutrófilos (RAN). Sin embargo, a efectos prácticos, los términos granulocitopenia y neutropenia suelen utilizarse indistintamente en clínica.
- Es importante comprender la fisiología normal para entender la neutropenia y sus complicaciones. La mayoría de los neutrófilos residen en la médula ósea<sup>1</sup> en estadios mitóticos (mieloblastos, promielocitos, mielocitos) y posmitóticos (metamielocitos, bandas y luego neutrófilos). De los neutrófilos circulantes, una proporción igual constituye el compartimento marginal y el no marginal.<sup>2</sup> Desde la circulación, los neutrófilos entran en el tejido gracias a las citocinas proinflamatorias reguladoras del tráfico. La neutropenia es una reducción del compartimento no marginal de neutrófilos, que constituye solo entre el 4 y el 5% de las reservas totales de neutrófilos.

La neutropenia se define como un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) inferior a 1.500 células/μl; un RAN inferior a 1.000 células/μl se considera neutropenia moderada y un RAN inferior a 500 células/μl se considera neutropenia grave. El riesgo de infección es mayor con la neutropenia grave.<sup>3</sup>

## Etiología de la neutropenia

- La neutropenia es una complicación que se observa con frecuencia en varios tipos de cáncer. Muchos factores contribuyen a su aparición y deben tenerse en cuenta en estos pacientes. En la [tabla 2.1](#)<sup>4</sup> se describen las causas de neutropenia más frecuentes en los pacientes oncológicos. Aunque la neutropenia es la toxicidad limitante de la dosis (TLD) más común de la quimioterapia,<sup>5</sup> se debe tener en cuenta el diagnóstico diferencial para determinar el tratamiento más adecuado para cada paciente.
- La quimioterapia predispone a las infecciones de varias maneras. Si bien la neutropenia es una etiología importante, la quimioterapia también puede deteriorar las barreras físicas creadas por las superficies mucosas, que son la primera línea de defensa contra las infecciones. Los signos clásicos de la inflamación, como el dolor, el calor, el rubor, el tumor (tumefacción) y la *functio laesa* (pérdida de función), pueden verse atenuados en estos pacientes debido al debilitamiento de la función de los neutrófilos, por lo que hay más posibilidades de que las infecciones pasen inadvertidas. La fiebre suele ser el único signo de infección en las infecciones neutropénicas y, por tanto, justifica una vigilancia especial.<sup>4</sup>

TABLA 2.1 ■ Causas de neutropenia en pacientes con cáncer<sup>4</sup>

Causas de la neutropenia en el cáncer	Mecanismo
Quimioterapia (el régimen de quimioterapia continúa siendo el factor más determinante en la probabilidad de desarrollar neutropenia)	Efectos mielosupresores por citotoxicidad
Trastornos linfoproliferativos crónicos: linfomas de células <i>natural killers</i> , tricoleucemia y leucemia linfocítica crónica	Infiltración de la médula ósea
<b>Radiación</b>	<b>Efectos citotóxicos</b>
Enfermedades autoinmunitarias: lupus eritematoso sistémico, anemia aplásica, enfermedad de Crohn	Presencia de anticuerpos antineutrófilos
Artritis reumatoide (síndrome de Felty)	Hiperesplenismo
Infecciones granulomatosas	Infiltración de la médula ósea
Infecciones víricas (p. ej., CMV, VEB, VIH)	Supresión de la médula ósea
Infecciones parasitarias (p. ej., paludismo)	Hiperesplenismo multifactorial
Infecciones bacterianas (p. ej., tífus, tuberculosis)	Multifactorial
Linfohistiocitosis hemofagocítica	Infiltración de la médula ósea, hiperesplenismo
Neutropenia aislada inducida por antibióticos (p. ej., quinidina, hidralazina, $\beta$ -lactámicos)	Detención de la maduración del linaje mieloide
Neutropenia étnica benigna (NEB; también denominada neutropenia constitucional)	Predisposición heredada
Neutropenia cíclica (ciclos de 21 días de neutrófilos)	Causas heredadas (autosómica dominante, gen <i>ELA2</i> ) y adquiridas

CMV, citomegalovirus; VEB, virus de Epstein-Barr; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

## Evaluación del riesgo en adultos con neutropenia inducida por quimioterapia

- Es útil estratificar a los pacientes en diferentes categorías de riesgo para optimizar su manejo. Esta evaluación del riesgo debe realizarse antes del primer ciclo de quimioterapia y revisarse con los ciclos posteriores según sea necesario. Aunque todos los pacientes con neutropenia febril requieren antibióticos, la vía de la antibioterapia (oral o intravenosa), el entorno (ambulatorio u hospitalario) y la duración de dicha terapia se deciden tras evaluar el riesgo de neutropenia febril. La decisión de administrar o no el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) profiláctico también se toma tras evaluar el riesgo de desarrollar un episodio de neutropenia febril. Dicho riesgo puede verse afectado por factores relacionados con el paciente, la enfermedad o el tratamiento (tabla 2.2).<sup>6-13</sup>
- No se puede subestimar la importancia de la neutropenia. Una de las complicaciones más temidas de la neutropenia inducida por la quimioterapia es la neutropenia febril, que predispone a infecciones de alto riesgo con una elevada mortalidad.<sup>5</sup> Existen diferentes criterios de evaluación de riesgo que se siguen de forma universal para estratificar a los pacientes en categorías de bajo y alto riesgo. Por tanto, el nivel de riesgo implica el riesgo de presentar complicaciones graves, incluidas las hospitalizaciones prolongadas y el fallecimiento de los pacientes con fiebre neutropénica.
- **Escala de la Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC)**<sup>13</sup>  
La escala de la MASCC es una escala validada internacionalmente para estratificar a los pacientes según su riesgo. Una puntuación de índice de riesgo en la escala MASCC  $\geq 21$  identifica a los pacientes con un bajo riesgo de complicaciones graves asociadas al episodio con un valor predictivo positivo del 91%, una especificidad del 68% y una sensibilidad del 71%. Esta escala de riesgo está incorporada en las guías de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) para el manejo de pacientes con fiebre neutropénica.<sup>14</sup>

TABLA 2.2 ■ Factores de riesgo asociados al desarrollo de neutropenia

Factores de riesgo relacionados con el paciente	Factores de riesgo relacionados con la enfermedad	Factores de riesgo relacionados con el tratamiento
Edad (>65 años) <sup>5</sup>	Estadio avanzado del cáncer <sup>13</sup>	Tiempo desde la última quimioterapia (<7 días) <sup>6</sup>
Sexo (femenino) <sup>7</sup>	Linfopenia <sup>8,9</sup>	Quimioterapia en dosis alta <sup>5,10</sup>
Superficie corporal elevada <sup>11</sup>	Afectación de la médula ósea por una neoplasia maligna <sup>12</sup>	Mayor número de ciclos planificados <sup>10</sup>
Enfermedades concurrentes <sup>11</sup>	Aumento del nivel de lactato deshidrogenasa en los linfomas <sup>12</sup>	Profilaxis con factor estimulante de colonias (relación inversa) <sup>10</sup>
Estado nutricional (desnutrición, incluida albúmina sérica $\leq 3,5$ mg/dl) <sup>6,11</sup>	Recuento absoluto de neutrófilos (relación inversa) <sup>5</sup>	Recuentos sanguíneos bajos en el momento basal y en el nadir del primer ciclo
Estado funcional deficiente	Concentración de proteína C reactiva >15 mg/dl Neoplasia maligna hematológica en comparación con los cánceres de órganos sólidos	Estancia hospitalaria más larga >10 días

La escala MASCC utiliza los siguientes criterios para calcular la puntuación:<sup>15</sup>

■ **Síntomas del episodio febril:**

- Sin síntomas o con síntomas leves (5 puntos).
- Síntomas moderados (3 puntos).
- Síntomas graves (0 puntos).

■ **Enfermedades concurrentes:**

- Ausencia de hipotensión (presión arterial sistólica >90 mmHg) (5 puntos).
- Ausencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (4 puntos).
- Tumor sólido o neoplasia hematológica sin antecedentes de infecciones fúngicas previas (4 puntos).
- Ausencia de deshidratación que requiera líquidos parenterales (3 puntos).

■ **Estado:**

- Estado ambulatorio en el momento de la aparición del síndrome de fiebre neutropénica (3 puntos).

■ **Edad:**

- Menos de 60 años (2 puntos).
- $\geq 60$  años (0 puntos).

■ En función de la puntuación total, los pacientes pueden estratificarse en categorías de riesgo bajo (21-26 puntos) o alto (0-20 puntos). Los pacientes con una puntuación MASCC baja pueden ser tratados en el entorno ambulatorio con antibióticos orales. Además, los pacientes con una puntuación inferior a 21 presentan un riesgo alto de infecciones y complicaciones, y deben ser tratados en el entorno hospitalario con antibióticos intravenosos de amplio espectro. Aunque la escala MASCC se utiliza ampliamente, tiene algunas limitaciones importantes. En primer lugar, puede no ser aplicable a pacientes más estables en el entorno ambulatorio.<sup>16</sup> En segundo lugar, la duración de la neutropenia, que es un criterio importante en la evaluación de riesgo de la NCCN, no se incluye en la escala MASCC.<sup>17</sup>

**Evaluación de riesgos de la NCCN**

- Un enfoque más utilizado es la evaluación de riesgo de la NCCN, que se describe en la [tabla 2.3](#). La evaluación de la NCCN clasifica a los pacientes en riesgo bajo, riesgo intermedio y riesgo alto en función de las características clínicas. En general, los pacientes de riesgo bajo pueden ser tratados en el entorno ambulatorio con antibióticos orales, mientras que los de riesgo alto deben ser tratados en el entorno hospitalario con antibióticos intravenosos. Los pacientes de riesgo intermedio deben recibir evaluaciones individualizadas respecto al tratamiento.

TABLA 2.3 ■ Evaluación de riesgo de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

Riesgo bajo (sin factores de riesgo alto y con la mayoría de los siguientes factores)	Riesgo intermedio (cualquiera de estos factores)	Riesgo alto (cualquiera de estos factores)
Estado ambulatorio en el momento de la aparición de la fiebre	TCMH autólogo	Estado de hospitalización en el momento de la aparición de la fiebre
Ninguna enfermedad concurrente aguda asociada, que pueda ser un factor independiente que requiera tratamiento hospitalario	Linfoma	Enfermedad concurrente importante
Neutropenia grave de corta duración prevista (<100 células/ $\mu$ l durante <7 días)	Leucemia linfocítica crónica	Neutropenia prolongada prevista (<100 células/ $\mu$ l durante >7 días)
ECOG 0-1	Mieloma múltiple	TCMH alogénico
Sin insuficiencia hepática	Tratamiento con análogos de purinas	AST/ALT >5 veces el límite superior de la normalidad
Sin insuficiencia renal	Neutropenia prevista de 7-10 días	Aclaramiento de creatinina <30
Puntuación MASCC $\geq$ 21		Puntuación MASCC <21
		Infecciones graves como la neumonía
		Tratamiento con alemtuzumab en un plazo de 60 días
		Mucositis grado 3 o 4
		Cáncer progresivo no controlado definido como pacientes con leucemia, no en remisión completa o pacientes sin leucemia con evidencia de progresión de la enfermedad después de más de dos ciclos de quimioterapia

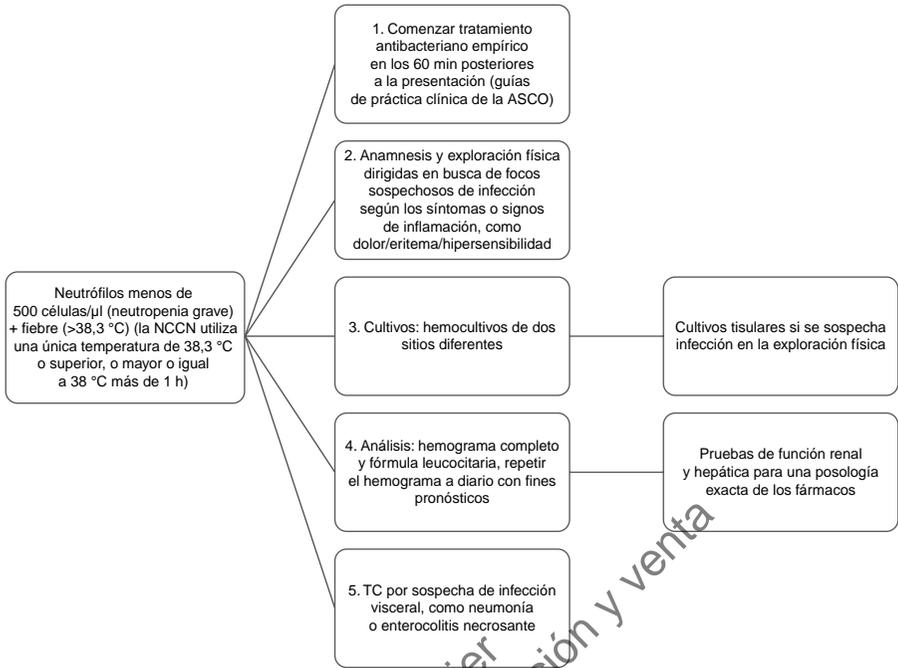
ALT, alanina aminotransferasa; AST, aspartato aminotransferasa; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; MASCC, Multinational Association for Supportive Care in Cancer; TCMH, trasplante de células madre hematopoyéticas.

## Evaluación de la fiebre neutropénica

La fiebre neutropénica es una urgencia médica y requiere una evaluación rápida. Se deberían seguir los siguientes pasos, detallados en la [figura 2.1](#), cuando se diagnostica fiebre neutropénica.

## Enfoques farmacológicos para el manejo y el tratamiento

- 1. Neutropenia sin fiebre:** los pacientes con neutropenia sin fiebre pueden ser tratados retrasando el siguiente ciclo de quimioterapia.
  - **Profilaxis antibacteriana:** se recomienda que los pacientes con alto riesgo de neutropenia reciban antibióticos orales profilácticos. A menudo se utilizan fluoroquinolonas como el levofloxacino (500 mg/día) y el ciprofloxacino (500 mg/12 h). En algunos pacientes de riesgo alto también se pueden utilizar antifúngicos, antivirales y vacunas.
  - **Factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF):** debe analizarse el riesgo-beneficio de la administración de G-CSF a los pacientes. En algunos casos, el coste del tratamiento limita su utilidad. Según las guías de la NCCN, los factores de crecimiento mieloide deben administrarse a los pacientes con riesgo alto de neutropenia. Aunque la prevención no siempre es posible debido a la naturaleza de la quimioterapia en algunos pacientes, el tratamiento con



**Fig. 2.1** Pasos en el tratamiento de la neutropenia febril. ASCO, American Society of Clinical Oncology; NCCN, National Comprehensive Cancer Network; TC, tomografía computarizada.

factores de crecimiento puede reducir las complicaciones asociadas a la neutropenia y acortar la duración de la neutropenia inducida por la quimioterapia (tabla 2.4).

**2. Neutropenia febril:** los pacientes con neutropenia febril corren el riesgo de sufrir diversas complicaciones, incluido el fallecimiento. Por tanto, la neutropenia febril es una urgencia oncológica y debe tratarse con antibióticos de amplio espectro. En la tabla 2.5 se describen los tipos de antibióticos que deben administrarse teniendo en cuenta la clasificación de riesgo de los pacientes.

- **Cobertura para las bacterias resistentes:** los antibióticos empíricos deben ajustarse tan pronto como se determine la sensibilidad bacteriana.
  - **Staphylococcus aureus resistente a la meticilina (SARM):** vancomicina, linezolid, daptomicina, teicoplanina.
  - **Enterococo resistente a la vancomicina (ERV):** linezolid, daptomicina, teicoplanina.
  - **Bacterias gramnegativas productoras de β-lactamasas de espectro extendido (BLEE):** carbapenémicos.
  - **Microorganismos productores de carbapenemasas:** polimixina-colistina o tigeciclina.

**TABLA 2.4** ■ Categorías de riesgo de neutropenia

Riesgo alto (>20% de riesgo de desarrollar neutropenia febril)	Riesgo intermedio (10-20% de riesgo de desarrollar neutropenia febril)	Riesgo bajo (<10% de riesgo de desarrollar neutropenia febril)
G-CSF recomendado	Enfoque individualizado	No se recomienda el G-CSF
G-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos.		

TABLA 2.5 ■ Tratamiento empírico: cobertura adecuada de grampositivos y gramnegativos

Pacientes de riesgo bajo	Pacientes de riesgo alto
FQ (ciprofloxacino 750 mg/12 h oral/levofloxacino 750 mg/día oral) + agente $\beta$ -lactámico (amoxicilina-ácido clavulánico 500 mg/125 mg/8 h oral). La FQ en este contexto no debe administrarse a pacientes que estén tomando una profilaxis basada en FQ	Hay que añadir un $\beta$ -lactámico antipseudomonas El tratamiento debe basarse en la presentación. En los pacientes con infección relacionada con el catéter venoso central o con infección de la piel o de los tejidos blandos, debe añadirse cobertura contra grampositivos; sin embargo, en aquellos con una presentación complicada, debe añadirse cobertura contra gramnegativos.
Tratar en un entorno ambulatorio con fácil acceso y proximidad a la asistencia médica	Se deben añadir antifúngicos para las infecciones persistentes
No se recomienda la profilaxis antibacteriana	Tratar en un entorno de hospitalización
	Se recomienda la profilaxis antibacteriana
FQ, fluoroquinolona.	

## Enfoques no farmacológicos para el manejo y el tratamiento

- La neutropenia causante de infecciones puede ser una complicación angustiosa para los pacientes. Dado que la neutropenia suele producirse después del primer ciclo de quimioterapia, es probable que los pacientes se sientan desmotivados para continuarla. Un asesoramiento adecuado puede ayudar a los pacientes a prepararse para esta complicación común y puede mejorar el cumplimiento terapéutico.
- El tratamiento no farmacológico de la neutropenia parece que es más crucial en los pacientes con neoplasias hematológicas y trasplantes de médula ósea en comparación con los pacientes con neoplasias sólidas, ya que la duración de la neutropenia suele ser mucho mayor en los pacientes con neoplasias hematológicas. En la tabla 2.6 se describen las guías para la prevención de la infección neutropénica en pacientes con neoplasias malignas.

TABLA 2.6 ■ Enfoques no farmacológicos para prevenir infecciones en pacientes neutropénicos

Seguir los procedimientos de higiene de las manos
Evitar las mediciones de la temperatura rectal y las exploraciones o los supositorios rectales
Administración de ablandadores de heces para el estreñimiento
Minimizar la exposición a los animales domésticos
Reducir al mínimo la exposición a zonas concurridas
Minimizar la exposición a los contactos enfermos
Mantener la higiene del catéter central y comprobar diariamente si hay signos de infección
Evitar las vacunas vivas
Evitar los objetos punzantes y las laceraciones de la piel
Mantener una buena higiene bucal
Evitar los tampones por el riesgo de síndrome de <i>shock</i> tóxico
Evitar las relaciones sexuales
Lavar las frutas y verduras frescas, cocinar las aves de corral a temperaturas seguras, consumir productos lácteos pasteurizados

## Bibliografía

1. Todd KH, Thomas CR Jr. *Oncologic Emergency Medicine* 2016 (978-3-319-26387-8). Springer International Publishing.
2. Dale DC. Tracers for tracing neutrophils. *Blood*. 2016;127(26):3300–3302.
3. Coates TD. Overview of neutropenia in children and adolescents; 2015. <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-neutropenia-in-children-and-adolescents/print#>.
4. Lustberg MB. Management of neutropenia in cancer patients. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2012;10(12):825–826.
5. Lyman GH, Lyman CH, Agboola O. Risk models for predicting chemotherapy-induced neutropenia. *Oncologist*. 2005;10(6):427–437.
6. Oberoi S, Das A, Trehan A, Ray P, Bansal D. Can complications in febrile neutropenia be predicted? Report from a developing country. *Support Care Cancer*. 2017;25(11):3523–3528.
7. Lopez-Pousa A, Rifa J, Casas de Tejerina A, et al. Risk assessment model for first-cycle chemotherapy-induced neutropenia in patients with solid tumours. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2010;19(5):648–655.
8. Blay JY, Chauvin F, Le Cesne A, et al. Early lymphopenia after cytotoxic chemotherapy as a risk factor for febrile neutropenia. *J Clin Oncol*. 1996;14(2):636–643.
9. Ray-Coquard I, Borg C, Bachelot T, et al. Baseline and early lymphopenia predict for the risk of febrile neutropenia after chemotherapy. *Br J Cancer*. 2003;88(2):181–186.
10. Schwenkglenks M, Pettengell R, Jackisch C, et al. Risk factors for chemotherapy-induced neutropenia occurrence in breast cancer patients: data from the INC-EU Prospective Observational European Neutropenia Study. *Support Care Cancer*. 2011;19(4):483–490.
11. Choi YW, Jeong SH, Ahn MS, et al. Patterns of neutropenia and risk factors for febrile neutropenia of diffuse large B-cell lymphoma patients treated with rituximab-CHOP. *J Korean Med Sci*. 2014;29(11):1493–1500.
12. Intratumornchai T, Sutheesophon J, Sutcharithchan P, Swasdikul D. A predictive model for life-threatening neutropenia and febrile neutropenia after the first course of CHOP chemotherapy in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2000;37(3-4):351–360.
13. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al. The multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol*. 2000;18(16):3038–3051.
14. *National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology* Prevention and treatment of cancer-related infections; 2014 Version 2.
15. Keng MK, Thallner EA, Elson P, et al. Reducing time to antibiotic administration for febrile neutropenia in the emergency department. *J Oncol Pract*. 2015;11:450–455.
16. Carmona-Bayonas A, Gómez J, González-Billalabeitia E, et al. Prognostic evaluation of febrile neutropenia in apparently stable adult cancer patients. *Br J Cancer*. 2011;105(5):612–617.
17. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011;52(4):e56–e93.

Propiedad de Elsevier  
Prohibida su reproducción y venta