

# Acontecimientos adversos de la terapia biológica en reumatología: Citopenia

MUÑOZ GIL S

Unidad de Reumatología - Hospital de Manises

Correspondencia: Sonia Muñoz Gil - Unidad de Reumatología - Hospital de Manises - c/ Roses s/n - 46940 Manises (Valencia)

✉soniamugil@gmail.com

## CITOPENIAS Y SUS CARACTERÍSTICAS

Definimos citopenia a la disminución en el número de células de la sangre por debajo del rango normal. Para su diagnóstico y clasificación debemos realizar: a) anamnesis (enfermedades asociadas, fármacos, sintomatología específica); b) examen físico (hepato-esplenomegalia, focos infecciosos, linfadenopatías, tumores); c) análisis cuidadoso del frotis sanguíneo (confirmar citopenia, valorar volúmenes celulares, descartar agregados, orientación hacia determinadas enfermedades hematológicas), y si es necesario d) examen medular (medulograma y/o biopsia ósea) para valorar la presencia de megacariocitos, celularidad e infiltración medular. En ocasiones se requieren pruebas específicas para orientar o confirmar el cuadro, como son la cuantificación de inmunoglobulinas, anticuerpos antinucleares, anticoagulante lúpico, serologías para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o hepatitis, prueba de Coombs directo, pruebas de función de órganos (renal, hepática, tiroidea) o análisis citogenético de médula ósea<sup>1</sup>.

**Anemia<sup>2</sup>:** Se define como la concentración de hemoglobina <13g/dl (130g/l) en el varón y <12g/dl (120g/l) en la mujer. En el proceso diagnóstico de la anemia es fundamental identificar su causa.

- Clasificación morfológica: basado en el volumen corpuscular medio (VCM) siendo muy útil a nivel práctico. Se define microcítica con VCM<82 fl (anemia ferropénica, talasemia, anemia de trastornos crónicos); normocítica con VCM 82-98 fl (anemias carenciales, anemia de insuficiencia renal, anemia hemolítica); y macrocítica con VCM>98 fl (yatrogenia

por fármacos, ingesta habitual de alcohol).

- Clasificación etiopatogénica (tabla 1): a) producción inadecuada de eritrocitos (anemia arregenerativa) por alteraciones de las células precursoras, infiltración medular o falta de nutrientes; b) pérdida prematura de los mismos por sangrado o hemólisis (anemias regenerativas). El recuento de reticulocitos permite la diferenciación entre ambas, siendo normal un índice de producción reticulocitaria (IPR)=1.

**Neutropenia<sup>3</sup>:** Se define por un recuento absoluto de neutrófilos<1.5x10<sup>9</sup>/l en la sangre periférica, siendo leve entre 1.0-1.5x10<sup>9</sup>/l y moderada entre 1.0-0.5x10<sup>9</sup>/l. Con recuento inferior a 0.5x10<sup>9</sup>/l se define como agranulocitosis.

Las neutropenias pueden ser de origen central o periférico. Las de origen central son insuficiencias medulares parciales que afectan selectivamente a la diferenciación neutrofílica de la serie mieloide y se distinguen tres tipos: a) por defecto de producción (neutropenias hipoplásicas); b) por granulocitopenia ineficaz (médula ósea normal con muerte acelerada intramedular) y c) por liberación disminuida (la médula ósea libera escasos elementos funcionalmente anormales). Las de origen periférico se producen por: a) consumo excesivo o salida acelerada a los tejidos (inmunológicas, infecciones graves) y b) pseudoneutropenias o aumento del pool marginal leucocitario (tabla 2).

Las neutropenias por fármacos son frecuentes y se registran con mayor frecuencia en mujeres de edad media (40-70 años), habitualmente consumidoras de

analgésicos, ansiolíticos y antiinflamatorios no esteroideos. Suelen ser asintomáticas y de detección fortuita. El proceso es impredecible y se produce por reacción idiosincrásica al fármaco, por supresión directa o por destrucción inmune de los granulocitos o sus precursores. El tratamiento requiere la supresión del fármaco y alertar al paciente de los medicamentos con potencial mielotóxico.

**Trombopenia<sup>4</sup>:** se define como el recuento de plaquetas <150.000/μl. Es preciso comprobar las trombopenias mediante el microscopio óptico para distinguirlas de las pseudotrombopenias (agregados plaquetarios, macrocitosis, satelitismo plaquetario). Las causas principales de trombopenia vienen recogidas en la tabla 3.

**Anemia aplásica<sup>5</sup>:** se caracteriza por pancitopenia en sangre periférica, con celularidad hematopoyética disminuida o ausente en la médula ósea, que es reemplazada por células grasas. Cuando la causa es secundaria a fármacos distinguimos las dependientes de la dosis (drogas citotóxicas) con hipoplasia moderada de la MO y las idiosincrásicas, de inicio insidioso e incluso varios meses después de la exposición a la droga.

## MIELOSUPRESIÓN INDUCIDA POR FÁRMACOS<sup>6</sup>

Mientras que la mayoría de las drogas citotóxicas causan mielosupresión (MS) dependiente de la dosis, las reacciones idiosincrásicas no son comunes. Puede haber un retardo entre la exposición a la droga y la aparición de la citopenia, lo que

**TABLA 1**

CLASIFICACIÓN ETIOPATOGÉNICA DE LAS ANEMIAS	
<b>Anemias regenerativas o "periféricas"</b>	- Hemorragia aguda - Anemias hemolíticas
<b>Anemias arregenerativas o "centrales"</b>	1- Insuficiencia medular por alteraciones de las células precursoras: Trastorno cuantitativo: - Selectivo: eritroblastopenias (aplasia pura de células rojas) - Global: aplasias medulares (anemia aplásica) Trastorno cualitativo (dismielopoyesis): - Congénito: diseritropoyesis congénitas - Adquirido: síndromes mielodisplásicos 2- Infiltración de médula ósea: - Leucemias, linfomas, mieloma - Tumores sólidos - Mielofibrosis 3- Deficiencia de factores eritropoyéticos: - Hierro: anemia ferropénica, anemia de trastornos crónicos - Cobalamina y ácido fólico: anemias megaloblásticas - Hormonas: eritropoyetina, hormonas tiroideas, andrógenos, corticoides

**TABLA 2**

CLASIFICACIÓN ETIOPATOGÉNICA DE LAS NEUTROPENIAS	
<b>Disminución de la producción</b>	a) Congénita: - Síndrome Kostmann - Disgenesia reticular - Hipogammaglobulinemia - Neutropenia cíclica - Hipoplasia de cartílago y pelo - Disqueratosis congénita - Síndrome de Barth - Síndrome de Griscelli - Síndrome de Schwachmann-Diamond - Chediak-Higashi b) Fármacos c) Inmunes: - Neutropenia crónica del adulto - Neutropenia crónica benigna - Neutropenia neonatal isoimmune - Neutropenia neonatal transitoria - Linfocitosis T-Gamma - Neutropenia infecciosa
<b>Pseudoneutropenia</b>	- Espurea - Demarginación

**TERAPIA BIOLÓGICA**

En reumatología, ante un paciente con tratamiento biológico que presente citopenia debemos plantearnos el diagnóstico diferencial entre una etiología infecciosa, neoplásica, un proceso autoinmune y/o una toxicidad del propio fármaco.

Se han descrito reacciones hematológicas graves debidas a la terapia biológica en reumatología, con un mecanismo causal mal conocido. Las hipótesis que se barajan son:

- Inhibición de las citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, IL-8,...) relacionadas con la diferenciación de células madre en médula ósea<sup>7</sup>.
- Toxicidad medular directa del fármaco<sup>8</sup>.
- Aumento de la destrucción celular a nivel periférico.
- Marginación celular intravascular.
- Comorbilidades del paciente.
- Fármacos inmunosupresores concomitantemente<sup>9</sup>.

La literatura sugiere que existe un incremento en la incidencia de anemia aplásica en pacientes con AR (odds ratio: 7.6, 95% CI 2.6-23) comparado con la incidencia en la población general. Por tanto, esto podría constituir un factor de confusión ya que la AR es una de las principales indicaciones de la terapia biológica<sup>10</sup>.

Según los resultados de BIOBADA-SER de Noviembre del 2009, de un total de 5493 pacientes y 8081 ciclos de tratamientos, se describen trastornos de la sangre y del sistema linfático en 127 pacientes, representando un 1.7% del total de acontecimientos adversos. Sin embargo, no se especifican cuántos de ellos corresponden a citopenias ni si éstas son causada directamente por el fármaco.

Según la última actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide, se recomienda la realización de un hemograma y una bioquímica general de forma mensual en el primer trimestre del inicio del tratamiento y posteriormente cada 3-4 meses. Además, no se recomienda la utilización de terapias biológicas en las AR en caso de citopenia grave. Si ésta apareciese durante el tratamiento, se recomienda sus-

en ocasiones complica la identificación del agente causal. Los síntomas pueden aparecer de forma insidiosa y para el momento en que se descubre la citopenia el paciente pudo haber estado recibiendo varios agentes para tratar síntomas de presentación inespecíficos.

Se deberá establecer si la citopenia se debe a la reducción de la producción de

células en la MO (MS) o de la vida media de las células afectadas en la sangre periférica. Si se sospecha MS, hay que diferenciar la inducida por drogas de otras patologías de la MO.

El hemograma confirma o excluye la citopenia, y se deberá realizar de rutina en pacientes que reciben drogas de alto riesgo.

penderlo y buscar otras causas posibles antes de imputarla a la terapia biológica<sup>11</sup>.

**Abatacept:**

Los trastornos de la sangre y del sistema linfático que ocurren durante el tratamiento con Abatacept se consideran poco frecuentes (> 1/1.000 a < 1/100 pacientes), siendo las más frecuentes la leucopenia y la trombocitopenia<sup>12</sup>.

**Anakinra:**

El tratamiento con Anakinra se relaciona con pequeñas reducciones (10-20%) en la media del recuento total de leucocitos y en el recuento absoluto de neutrófilos (neutropenia <1.5x10<sup>9</sup>/l en el 2.4% de pacientes frente a un 0.4% en el grupo placebo). Ninguno se relacionó con infecciones graves. En el 0.3% de los pacientes se ha observado una leucopenia grave, aunque no se han descrito anemias aplásicas<sup>13</sup>.

El tratamiento no debe iniciarse en pacientes con neutropenia <1.5x10<sup>9</sup>/l. Se recomienda monitorización previo y durante el tratamiento de forma mensual durante los primeros 6 meses y luego trimestralmente. En los pacientes que desarrollen neutropenia, se vigilará estrechamente y se interrumpirá la administración del tratamiento<sup>14</sup>.

**Fármacos anti-TNFα:**

La pancitopenia y la anemia aplásica se han visto raramente relacionadas con el tratamiento anti-TNFα y en una minoría de ellos causó la muerte. Las citopenias suelen ocurrir en las primeras semanas (media de 4 semanas) desde el inicio del tratamiento<sup>15</sup>. En ocasiones se ha relacionado con un efecto de grupo terapéutico, sin embargo en algunos pacientes la citopenia ocurre sólo con un determinado fármaco anti-TNFα y no con otros, considerándose una reacción idiosincrásica. Además, no se ha evaluado si la anemia o pancitopenia se relacionan con la dosis total acumulada del fármaco y/o con un efecto sinérgico a otros agentes inmunosupresores usados concomitantemente<sup>16</sup>.

En un trabajo presentado en el 25º Congreso de la Sociedad Británica de Reumatología en el 2008, se estudiaron 367

**TABLA 3**

CLASIFICACIÓN ETIOPATOGÉNICA DE LAS TROMBOPENIAS

<p><b>Defectos de producción</b></p>	<p>a) Infiltración medular:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Leucemias</li> <li>- Síndromes linfoproliferativos</li> <li>- Metástasis</li> <li>- Mieloma múltiple</li> <li>- Mielofibrosis</li> </ul> <p>b) Daño medular:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Insuficiencia medular</li> <li>- Anemia de Fanconi</li> <li>- Radio/quimioterapia</li> </ul> <p>c) Alteración en maduración de megacariocitos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Síndromes mielodisplásicos</li> <li>- Defectos factores maduración: hierro, folatos, cobalamina</li> <li>- Infección parvovirus o VIH</li> <li>- Alcoholismo</li> <li>- Fármacos: fenilbutazona, cloranfenicol</li> </ul>
<p><b>Destrucción y/o secuestro</b></p>	<p>a) Inmune:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Primaria:             <ul style="list-style-type: none"> <li>- PTI</li> <li>- Púrpura postraunsfusional</li> <li>- Púrpura neonatal isoimmune</li> </ul> </li> <li>- Secundaria:             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fármacos: heparina, sales de oro, penicilinas, fenitoina, digoxina, valproico, quinina, quinidina, interferon α, etc.</li> <li>- Síndromes linfoproliferativos</li> <li>- Enfermedades autoinmunes: LES, síndrome Evans</li> <li>- Infecciones: virus, bacterias, protozoos</li> </ul> </li> </ul> <p>b) No inmune:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Microangiopáticas: CID, PTT, SHU</li> <li>- Destrucción de grandes vasos/corazón: Sd Kasabach-Merrit; cardiopatías congénitas o adquiridas; by-pass cardiopulmonar catéteres, prótesis; hiperesplenismo</li> </ul>
<p><b>Hereditarias</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Macrotrombopenias</li> <li>- Normotrombopenias</li> <li>- Microtrombopenias</li> </ul>
<p><b>Causas mixtas</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hepatopatía</li> <li>- Nefropatía</li> <li>- Transfusión masiva o exanguinotransfusión, circulación extracorpórea</li> <li>- Daño térmico por calor o frío</li> <li>- Enfermedades tiroideas (hiper o hipotiroidismo)</li> </ul>

pacientes con terapia anti-TNFα. De ellos, el 81.2% con artritis reumatoide (n=298), el 10.4% con espondilitis anquilosante (n=38) y el 8.4% con artropatía psoriásica (n=31). El 20% de pacientes presentó al menos un episodio de neutropenia (4% grave: neutrófilos <500/L), siendo más frecuente en las 2 primeras semanas tras el inicio del tratamiento con una media de descenso de 1.100/l (920-1.320/l;

p<0.001). El recuento de neutrófilos previo al inicio del tratamiento era menor en el grupo de pacientes que desarrolló neutropenia (neutrófilos 6.200/l vs 4.300/l; p<0.001). El descenso de neutrófilos tras el inicio del tratamiento se correlacionó con el descenso de la velocidad de sedimentación globular y con el recuento de plaquetas, sin presentar correlación con la proteína C reactiva. De los 3 anti-TNFα adminis-

trados, el Infliximab se relacionó con un descenso mayor de neutrófilos: Infliximab 1.680/l (1.070-2.290/l), Adalimumab 660/l (220-1.300/l) y Etanercept 1.030 (810-1.240/l) ( $p < 0.018$ ). Como conclusión de este estudio se extraer que el recuento de neutrófilos y leucocitos previo al tratamiento son los predictores independientes significativos para la neutropenia con fármacos anti-TNF $\alpha$ , y que los pacientes con antecedentes de neutropenia tienen un 51% de probabilidad de desarrollar una nueva neutropenia comparado con el 12% en pacientes sin historia previa ( $p < 0.001$ )<sup>17</sup>.

#### Rituximab:

En general, el recuento total de linfocitos y el recuento de leucocitos se mantuvieron dentro de la normalidad después del tratamiento con Rituximab, a excepción de un descenso pasajero de leucocitos durante las cuatro primeras semanas del tratamiento<sup>18</sup>.

Se observa un descenso significativo de los linfocitos B CD19+, con una disminución media del 97%, y sin relación con episodios infecciosos. La recuperación de los linfocitos B totales se realiza a lo largo de varios meses, sin correlacionarse ésta con la respuesta clínica ni la recidiva del paciente<sup>19</sup>.

La neutropenia reversible de inicio tardío se ha descrito en pacientes con linfomas tratados con Rituximab y suele ocurrir tras 2-6 meses de la administración del tratamiento. Se estima su aparición en < 0.02% de un total de 300.000 pacientes tratados y su mecanismo es desconocido. Existen casos aislados publicados de pacientes con artritis reumatoide<sup>20</sup>.

#### Tocilizumab:

Se han descrito descensos de recuento de neutrófilos y plaquetas después del tratamiento con Tocilizumab 8mg/kg en combinación con Metotrexato, sin complicaciones clínicas relacionadas en la mayoría de los casos. El riesgo de neutropenia puede aumentar en aquellos pacientes que previamente han sido tratados con fármacos anti-TNF $\alpha$ <sup>21</sup>. La incidencia de neutropenia observada en los pacientes con Tocilizumab en monoterapia fue menos frecuente que en combinación con Metotrexato<sup>22</sup>.

Debe tenerse precaución al valorar el inicio del tratamiento en pacientes con neutrófilos <2x10<sup>9</sup>/l o plaquetas <100x10<sup>3</sup>/ $\mu$ l. No se recomienda el tratamiento cuando haya recuento absoluto de neutrófilos <0.5x10<sup>9</sup>/l o plaquetas <50x10<sup>3</sup> $\mu$ l. Dado el potencial riesgo de infecciones severas en la neutropenia prolongada y de sangrado en la trombopenia, el recuento de ambos debe vigilarse de 4 a 8 semanas después del comienzo del tratamiento y posteriormente, según práctica clínica habitual. Se aconsejan modificar la dosis a administrar de Tocilizumab en función de los recuentos celulares sanguíneos, reintroduciendo el fármaco a 4mg/kg peso del paciente cuando los neutrófilos se hayan recuperado a > 1.0x10<sup>9</sup>/l y las plaquetas a > 100x10<sup>3</sup> $\mu$ l<sup>23</sup>.

#### CONCLUSIONES

Ante un paciente con terapia biológica que desarrolla una citopenia a lo largo del tratamiento, nos debemos plantear un amplio diagnóstico diferencial teniendo en cuenta principalmente la etiología infecciosa, neoplásica, autoinmune y por último la toxicidad directa del fármaco, ya que las discrasias sanguíneas como consecuencia directa del mismo son raras.

Debido a que las citopenias son un potencial efecto adverso de la terapia biológica, el clínico debe estar precavido y realizar controles del recuento celular sanguíneo previo al tratamiento y de forma periódica (inicialmente mensual y posteriormente cada 3-6 meses) durante el mismo. En caso de desarrollar una citopenia, debemos retirar o modificar la dosis del tratamiento biológico y de otros fármacos inmunosupresores concomitantes.

#### BIBLIOGRAFÍA

- 1.- ML Lozano, L Navarro-Núñez, C Martínez, J Rivera. *Medicine* 2008; 10(22):1465-74.
- 2.- MA Canales Albendea; F Hernández Navarro. Conceptos básicos, aproximación diagnóstica y manejo extrahospitalario de la patología eritrocitaria. *Medicine* 2008; 10(20):1305-10.
- 3.- JM García Castellano, J Sánchez García, J Serrano, A Torres Gómez. Enfermedades leucocitarias. *Medicine* 2008; 10(21):1383-9.
- 4.- ML Lozano, L Navarro-Núñez, C Martínez,

- J Rivera. *Medicine*. 2008; 10(22):1465-74.
- 5.- Carey PJ. Drug-Induced Myelosuppression. *Diagnosis and Management. Drug Safety* 2003; 26(10):691-706.
- 6.- Carey PJ. Drug-Induced Myelosuppression. *Diagnosis and Management. Drug Safety* 2003; 26(10):691-706.
- 7.- E Montané, M Sallés, A Barriocanal, et al. Antitumor necrosis factor-induced neutropenia: a case report with double positive rechallenge. *Clin Rheumatol* 2007; 26:1527-1529.
- 8.- SB Desai, DE Furst. Problems encountered during anti-tumour necrosis factor therapy. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2006; 20 (4):757-790.
- 9.- JJ Cush. Safety overview of new disease-modifying antirheumatic drugs. *Rheum Dis Clin N Am* 2004; 30:237-255.
- 10.- SB Desai, DE Furst. Problems encountered during anti-tumour necrosis factor therapy. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2006; 20(4):757-790. 2006.
- 11.- J Tomero Molina, R Sanmartí Sala, V Rodríguez Valverde, et al. Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin* 2010; 6(1):23-36.
- 12.- (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.
- 13.- JJ Cush. Safety overview of new disease-modifying antirheumatic drugs. *Rheum Dis Clin N Am* 2004; 30:237-255.
- 14.- (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.
- 15.- JJ Cush. Safety overview of new disease-modifying antirheumatic drugs. *Rheum Dis Clin N Am* 2004; 30:237-255.
- 16.- SB Desai, DE Furst. Problems encountered during anti-tumour necrosis factor therapy. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2006;20(4):757-790.
- 17.- Hastings R, Butt S, Gadsby K, et al. Neutropenia in patients on anti-TNF therapy. Abstract presented at: 25th Annual General Meeting of the British Society for Rheumatology (BSR) held jointly with the Spring Meeting of the British Health Professionals in Rheumatology (BHRP); April 22-25, 2008; Liverpool, UK. Abstract 148. Abstract presented at: 25th Annual General Meeting of the British Society for Rheumatology (BSR) held jointly with the Spring Meeting of the British Health Professionals in Rheumatology (BHRP); April 22-25, 2008; Liverpool, UK. Abstract 148.
- 18.- (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.
- 19.- RM Fleischmann. Safety of Biologic Therapy in Rheumatoid Arthritis and Other Autoimmune Diseases: Focus on Rituximab. *Semin Arthritis Rheum* 2009; 38:265-280.
- 20.- H Marotte, G Paintaud, H Watier, et al. Rituximab-related late-onset neutropenia in a patient with severe rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:893-894.
- 21.- (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.
- 22.- N Nishimoto, N Miyasaka, K Yamamoto, et al. Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6 receptor monoclonal antibody, in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis (the STREAM study): evidence of safety and efficacy in a 5-year extension study. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:1580-1584.
- 23.- (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.