



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

---

---

HIPOALBUMINEMIA COMO PREDICTOR DE MUCOSITIS  
EN  
TRASPLANTES HEMATOPOYÉTICOS

**T E S I N A**

**Que para obtener el Título de:  
CIRUJANO DENTISTA**

*Presenta:*

**ARTURO MARTÍNEZ PALMA**

**DIRECTORES:**

**CD. SARA ANGÉLICA MONTAÑO GONZÁLEZ  
DR. EDUARDO EMIR CERVERA CEBALLOS**

Uo Bo

**MÉXICO, D.F.**

**2005**

## ÍNDICE

Página	
	<b>INTRODUCCIÓN</b> 3
	<b>1 ALBÚMINA</b> 5
	1.1 Origen, metabolismo y función orgánica 5
	1.1.1 Transporte de drogas, moléculas, electrolitos y hormonas 6
	1.1.2 Laboratorio (niveles plasmáticos) 7
	1.2 Proteínas plasmáticas 7
	1.3 Enfermedades asociadas a hiperalbunemia 7
	1.4 Enfermedades asociadas a hipoalbuminemia 8
	<b>2 MÉDULA ÓSEA, HEMATOPOYESIS Y SANGRE</b> 9
	2.1 Médula ósea 9
	2.1.1 Estructura función y componentes 9
	2.2 Hematopoyesis 12
	2.3 Sangre 14
	2.3.1 Definición, elementos y funciones 14
	<b>3 TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO</b> 16
	3.1 Indicaciones del TCPH 16
	3.2 Clasificación de los TCPH 19
	3.2.1 Alogénico 19
	3.2.2 Isogénico 21
	3.2.3 Autólogo 21
	3.3 Fuentes de células progenitoras hematopoyéticas 23
	3.3.1Recolección, cultivo (método de Thomas) 24
	3.4 Criopreservación 24
	3.5 Aislamiento y régimen de acondicionamiento pretrasplante 24
	3.5.1 Quimioterapia (fármacos) 24
	3.5.1.1 Farmacocinética y farmacodinamia 25

3.6 Toxicidad pre y postrasplante asociada al régimen de acondicionamiento 31

4 MUCOSITIS	34
4.1 Definición	34
4.2 Clasificación según la OMS	34
4.3 Causa y agentes asociados	34
4.4 Clasificación según el agente causal	35
4.5 Prevención y tratamiento	36
5 OBJETIVO	37
6 MATERIALES Y MÉTODOS	37
7 DISCUSIÓN	39
8 RESULTADOS	41
9 CONCLUSIONES	42
10 Bibliografía	43
11 Anexos	47

## INTRODUCCIÓN

La albúmina es la proteína de mayor concentración en el plasma y transporta moléculas como bilirrubina, calcio, progesterona y drogas. Dentro de sus funciones está mantener la presión oncótica plasmática. Debido a que diferentes procesos inflamatorios, enfermedades renales y gastrointestinales y el estado de hidratación, afectan la concentración en suero de la albúmina<sup>1</sup>, se ha encontrado que los valores de albúmina llegan a tener importancia pronóstica cuando los valores en suero son inferiores a 3.4 g/dl, se ha observado aumento en la morbilidad y mortalidad en pacientes hospitalizados<sup>2</sup>.

El trasplante hematopoyético es la infusión endovenosa de células progenitoras hematopoyéticas capaces de restaurar la función hematopoyética<sup>3</sup>. Hoy en día, el trasplante hematopoyético es tratamiento común de algunas enfermedades malignas. En los últimos años se han explorado diferentes enfoques de la ablación hematopoyética que han motivado nuevas indicaciones como el manejo de las enfermedades autoinmunes, hereditarias y congénitas<sup>4</sup>.

Las complicaciones en el trasplante hematopoyético se dividen clásicamente en dos tipos: la toxicidad hematológica y la toxicidad a órganos diferentes a la médula ósea (no hematológica); la primera es universal y usualmente requisito indispensable como manejo antineoplásico, de modulación inmunológica y proveedora de espacio físico para la infusión de la nueva fuente generadora de hematopoyesis<sup>3,5</sup>. El daño orgánico no hematológico, puede involucrar cualquier órgano o sistema y depende en gran parte del régimen de acondicionamiento utilizado y la propia susceptibilidad del paciente a dicho daño, esto puede ser transitorio o permanente<sup>6</sup>.

A la mucositis la definiremos como la ulceración de la mucosa bucogastrointestinal que contiene células necróticas sobre las cuales se desarrollan sobreinfecciones. En este trabajo, se revisan las principales complicaciones no hematológicas en pacientes sometidos a trasplante hematopoyético, relacionándolas con variables pretrasplante, que pudieran ser importantes como factores predictivos de tales complicaciones, encontrando que los niveles bajos de albúmina sérica influyen en la manifestación de mucositis y la cual tuvo mayor correlación pronóstica con el desenlace del trasplante.

Con este trabajo quiero agradecer a todos mis maestros que hicieron posible uno de mis tantos anhelos, Maestro Javier de la Fuente, Dr Manuel Lazzeri por todo su apoyo, Dra. Lourdes Ericksen, Dr. Alejandro López, Dr. Marcelo Sato, Dra. Elba Rosa, Dr. Román Cedillo, Dra. Fabiola Trujillo, de manera personal a la Dra. Beatriz Aldape, a mi maestro y amigo Dr. Eduardo Cervera, a la Dra. Sara Montaña por esa enorme personalidad que mostró cuando fui su alumno. Y en especial a Dios, a mi Padre porque pese a la adversidad nunca bajo los brazos a mi Mamá por su enorme cariño, a Guadalupe por estar a mi lado, a Sofía por ese cariño tan incondicional, a la familia Haro en especial a Emma S, a mis amigos, Mario, Leonel, Jesús, Jorge P, Erick, Alberto, Carlos, Valeria, Cinthya, Mayelli, Dennise, Ivonne, Alejandra, Verónica, Omar, George.

# 1 ALBÚMINA

## 1.1 Origen, metabolismo y función orgánica

La albúmina es la proteína de mayor concentración en el plasma y dentro de sus funciones está transportar moléculas como bilirrubina, calcio, progesterona y drogas (se une en forma natural a diversos materiales terapéuticos y tóxicos en la circulación), además es responsable del 70 a 80% de la presión coloidal osmótica del plasma normal, por este motivo, es útil en la regulación del volumen de sangre circulante<sup>7</sup>.

La síntesis tiene lugar en el hígado, y en caso de fallo hepático ésta se ve limitada de forma importante. En condiciones fisiológicas, se metaboliza cada día aproximadamente el 10% del contenido de albúmina en plasma. La albúmina se distribuye en el organismo en un 40% en el líquido intracelular y en un 60% en el extracelular<sup>7</sup>.

La concentración en suero de albúmina depende de su síntesis, degradación, pérdidas renales y gastrointestinales<sup>8</sup>. Debido a que diferentes procesos inflamatorios, enfermedades renales y gastrointestinales y el estado de hidratación, afectan la concentración en suero de la albúmina, ésta no es un indicador directo del estado de nutrición<sup>1</sup>. Sin embargo, se ha encontrado que los valores de albúmina llegan a tener importancia pronóstica cuando los valores en suero son inferiores a 3.4 g/dl, se ha observado aumento en la morbilidad y mortalidad en pacientes hospitalizados<sup>2</sup>. Igualmente en pacientes afectados de diversas patologías malignas, se ha observado correlación pronóstica con los valores de albúmina<sup>9-11</sup>.

No se conoce aún el nivel de albúmina mínimo en el plasma necesario para prevenir o detener el edema periférico. Algunos investigadores recomiendan que los niveles plasmáticos de albúmina deben mantenerse en 2.5 g/día aproximadamente<sup>7</sup>.

### 1.1.1 Transporte de drogas, moléculas, electrolitos y hormonas

**Estabilización de volumen.-** Tiene una capacidad de ligar el agua de aproximadamente 18 ml/g, garantizando así, el mantenimiento del volumen de sangre intravascular en el organismo<sup>12</sup>.

**Presión coloidal osmótica.-** Es la responsable de un 80% de la presión coloidal osmótica (rango normal 26-28 mmHg). El efecto coloidal osmótico de la albúmina es unas 2,5 veces superior al de la globulina<sup>12</sup>.

**Función de transporte.-** El punto isoeléctrico de la albúmina está situado en un pH 4.4 - 5.4, debido a la fuerte carga negativa, se deriva una extraordinaria capacidad de ligar entre otras cosas agua, calcio, sodio, cobre, y también sustancias no solubles en agua, por ejemplo, ácidos biliares, ácidos grasos, bilirrubina, mercaptano, fenoles, aminoácidos aromáticos<sup>12</sup>.

La albúmina constituye la molécula decisiva para el transporte del organismo al hígado de metabolitos insolubles en agua y tóxicos. Mientras estos metabolitos permanecen unidos a la albúmina, no tienen ningún efecto nocivo sobre el organismo (efecto neutralizante de toxinas)<sup>12</sup>.

En la falla hepática, debido a la insuficiente desintoxicación de la molécula de albúmina, se produce una relativa sobrecarga de ésta y se agota su capacidad de ligar. En ese caso, las materias tóxicas llegan a otras

estructuras (por ejemplo, las membranas celulares de las células sanguíneas que contienen lípidos, el endotelio de los vasos sanguíneos, las células cerebrales), lo que puede conducir al fallo secundario de otros órganos<sup>12</sup>.

### 1.1.2 Laboratorio (niveles plasmáticos)

El examen de albúmina determina enfermedad hepática, renal o si existe una absorción insuficiente de proteínas por parte del organismo. El método por el que se obtiene el valor cuantitativo de la albúmina, es en base aun método bicromático. El rango normal oscila entre los 3,4 a 5,4 gm/dl. Se estima que el total de albúmina corporal es de 350 g en un hombre de 70 Kg. y está distribuida entre los compartimientos extracelulares; más de 60% se localiza en el compartimiento del líquido extravascular. La vida media de la albúmina es de 15 a 20 días con un cambio aproximado de 15 g/día<sup>7</sup>.

## 1.2 Proteínas plasmáticas

Incluye varios grupos de proteínas de alto peso molecular, las más atendidas son las gamma globulinas que se desempeñan como anticuerpos o inmunoglobulinas.

## 1.3 Enfermedades asociadas a hiperalbuminemia

La deshidratación y el consumo de drogas puede aumentar las mediciones de albúmina además se incluyen los esteroides anabólicos, los andrógenos. La albúmina posee la propiedad de unión con muchas sustancias endógenas y exógenas de diversa naturaleza<sup>13</sup>.

## 1.4 Enfermedades asociadas a hipoalbuminemia

Los niveles de albúmina sérica baja, se encuentra en relación con disfunciones a nivel hepático, donde la función de los hepatocitos se encuentra disminuida por procesos infecciosos, tóxicos o autoinmunes (hepatitis de origen viral, cirrosis, necrosis hepatocelular). El daño renal es otra enfermedad que condiciona niveles bajos de albúmina, sea encontrado relación en glomerulonefritis y síndrome nefrótico en pacientes con niveles bajos de albúmina<sup>13</sup>.

## 2 MÉDULA ÓSEA, HEMATOPOYESIS Y SANGRE

### 2.1 Médula ósea

#### 2.1.1 Estructura, función y componentes

La médula es uno de los tejidos más extensos y altamente diferenciados del organismo. Representa del 4-6 % del peso corporal y ocupa las cavidades medulares de huesos largos, así como los intersticios entre las trabéculas del hueso esponjoso de costillas, esternón, huesos del cráneo, pelvis y el hueso ilíaco. La médula se encuentra formada por un tejido laxo, altamente celular, posee abundantes capilares sinusoidales y nervios, de manera característica carece de vasos linfáticos<sup>14,15</sup>.

Está formada por dos elementos estructurales:

**PARENQUIMA:** Células hemáticas en diferentes estadios de diferenciación (células sanguíneas maduras)

**ESTROMA:** El estroma está formado por células y elementos de la matriz extracelular. Sus tres principales elementos celulares son:

Fibroblastos

Adipocitos

Macrófagos

Las células del estroma en conjunto con las células endoteliales de los vasos sanguíneos, garantizan un entorno adecuado mediante la elaboración de citocinas que actuando de forma parácrina y autócrina favorecen la diferenciación de las distintas estirpes celulares<sup>14,15</sup>.

## Fibroblastos.

Poseen características exclusivas en la médula ósea, representan del 50-70 % de las células del estroma y se originan de progenitores adherentes llamadas UFC-F (Unidad Formadora de Colonias) bajo la acción de la interleucina 2 (IL-2), el interferón gamma (INF) y la interleucina 3 (IL-3). Sus principales funciones son:

1. Elaboración de la matriz extracelular
2. Síntesis de factores hematopoyéticos entre los cuales se pueden citar los factores estimuladores de colonias de monocitos y granulocitos, las interleucinas 6 y 7, el factor activador de plaquetas, el factor inhibidor de leucemia<sup>14,15</sup>.

## Adipocitos.

Representan entre el 5 - 15 % de las células del estroma, almacenan grasa y metabólicamente son activos; son estimulados para la lipólisis por las hormonas esteroideas.

## Macrófagos.

Representan del 20 - 30 % de las células de la médula ósea, ocupan una posición perisinusoidal. Entre sus funciones están:

1. Fagocitosis.
2. Síntesis de citocinas.

## Matriz extracelular.

Formada por fibras colágenas (I-III-V-VI). Glicoproteínas como: la fibronectina, tirosina, laminina, trombospodina, glicosaminoglicanos (ác. hialurónico y proteoglicanos). Los elementos del estroma forman una malla que provee el entorno favorable tanto para la proliferación como la

diferenciación de la célula madre pluripotencial o Unidad Formadora de Colonias (UFC)<sup>14,15</sup>.

### Parénquima (células sanguíneas maduras).

El segundo componente de la médula ósea son las células hemáticas en diferentes etapas de su proceso de diferenciación desde la UFC.

La hematopoyesis ocurre en el compartimiento extravascular; de esta forma la sangre circulante se encuentra separada de dicho compartimiento por la pared de los vasos sanguíneos. Las células hemáticas maduras deben atravesar la pared del sinusoides para alcanzar el torrente sanguíneo y entrar en la sangre periférica.

### Estructura de los capilares sinusoidales.

Poseen una estructura característica, que permite facilitar el paso a la sangre de los elementos formes, proveniente de la médula ósea:

Endotelio: Forma una pared incompleta con aberturas de diferentes tamaños, útil para el paso de los elementos formes.

Lámina basal: Constituida por una sustancia glucídica dispuesta de manera irregular.

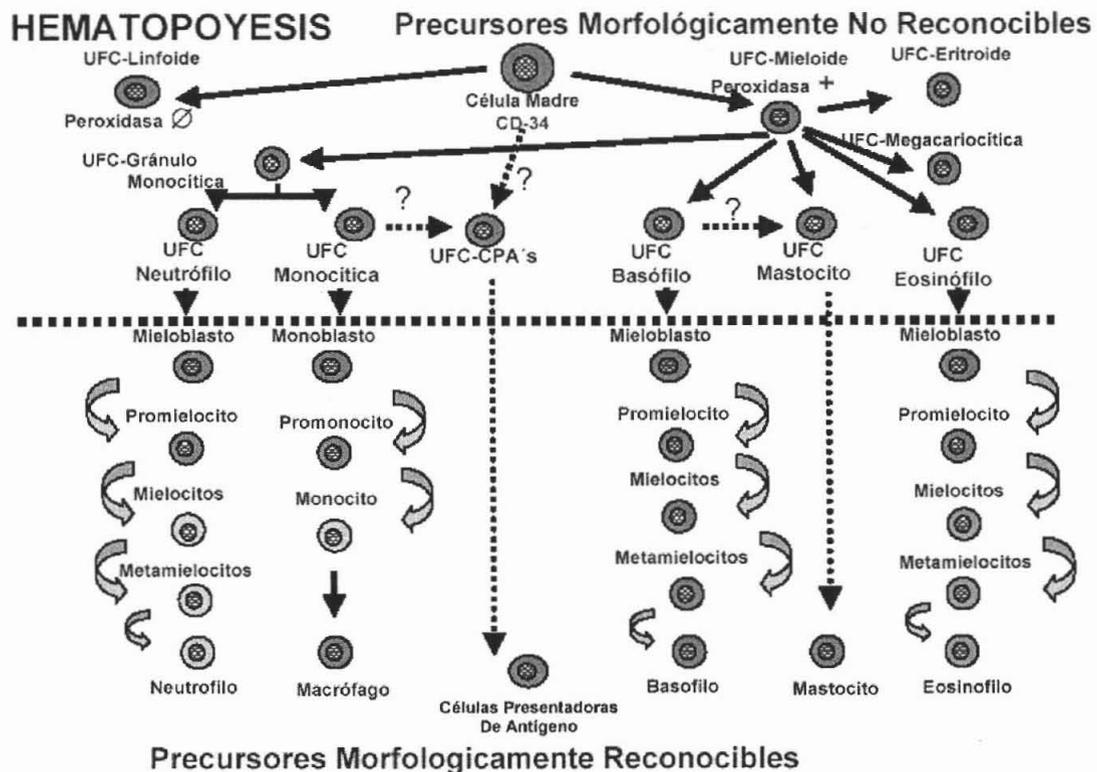
### Variedades histológicas de la médula ósea.

Roja: Cuando el parénquima está representado predominantemente por células hemáticas, es hematopoyéticamente activa.

Amarilla: Predominan las células adiposas, es potencialmente hematopoyética<sup>14,15</sup>.

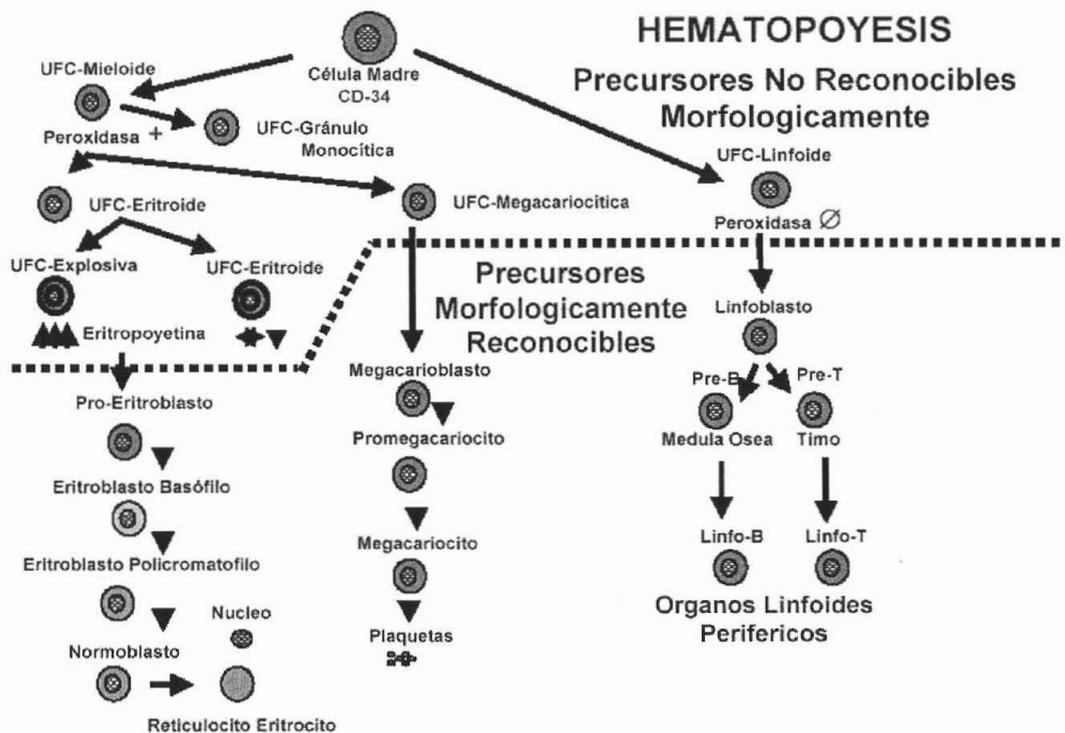
## 2.2 Hematopoyesis

La hematopoyesis es el proceso de diferenciación de las células hemáticas a expensas de Células Precursoras Indiferenciadas derivadas de Células Madre Pluripotenciales. Durante el desarrollo la hematopoyesis tiene lugar en varios sitios (saco vitelino, hígado, bazo y ganglios linfáticos). Del cuarto a quinto mes de la vida intrauterina se establece en los huesos y en el momento del nacimiento está restringida casi exclusivamente a ellos. En el adulto la Hematopoyesis tiene lugar en la médula de los huesos planos del cráneo, costillas, esternón, columna vertebral, pelvis y en huesos largos<sup>14,15</sup>.



Hoy se acepta que todas las células hemáticas surgen de una misma célula ancestral, teoría monofilética. La Unidad Formadora de Colonias (UFC) representa menos del 2 % de la población celular de las células hemáticas de la médula ósea; estas células son capaces de autorenovarse y también de originar las células progenitoras de las diferentes estirpes celulares.

Las células progenitoras son células que poseen un menor grado de potencialidad y están comprometidas en la diferenciación de una línea celular específica. La UFC-E es la célula progenitora de la línea eritropoyética que está comprometida en la diferenciación de eritrocitos (unipotencial) <sup>14,15</sup>.



## 2.3 Sangre

### 2.3.1 Definición, elementos y funciones

La sangre es un tejido conectivo especializado líquido ligeramente alcalino (pH 7.4), que constituye el 7% del peso corporal constituido por diversos tipos celulares y fragmentos de células, suspendidos en un medio fluido, la matriz extracelular (plasma). El volumen total de sangre del adulto promedio es de 5 Litros. Funciona como un vehículo de transporte de gases, hormonas, nutrientes desde el tubo digestivo hacia todas las células del cuerpo, productos de desecho y del metabolismo celular. De manera adicional, la sangre regula la temperatura corporal y conserva los equilibrios ácido-básico<sup>14,15</sup>.

#### Plasma

Es un líquido amarillo translúcido, constituido por: agua, iones, sales inorgánicas y proteínas

#### Elementos formes de la sangre

- 1- Eritrocitos (transporte de oxígeno)
- 2- Leucocitos: según la presencia de gránulos específicos en su citoplasma se subdividen en:
  - 2.1- Leucocitos granulocitos
    - neutrófilos
    - onolitos s
    - onolitos
  - 2.2- Leucocitos agranulocitos, poseen solo gránulos primarios.
    - linfocitos
    - onolitos

Los linfocitos (T y B) se originan, al igual que las otras células sanguíneas, en la médula ósea; los linfocitos B completan su diferenciación en este órgano, los T, en cambio, migran al Timo donde completan el proceso de maduración que los convierte en linfocitos inmunocompetentes <sup>14,15</sup>.

3- Plaquetas, fragmentos celulares que intervienen en el proceso de coagulación.

#### HEMOGRAMA

Leucocitos	5 000 – 10 000 / mm <sup>3</sup>
- neutrófilos	55 – 65 %
- eosinófilos	1 – 3 %
- basófilos	0 – 1 %
- linfocitos	25 – 40 %
- monocitos	2 – 8 %
Eritrocitos	
- hombre	5,4 +/- 0,8 millones/mm <sup>3</sup>
- mujer	4,8 +/- 0,6 millones/mm <sup>3</sup>
Reticulocitos	0,8 % de los eritrocitos
Plaquetas	150 000 – 350 000/mm <sup>3</sup>

### 3 TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH), consiste en la infusión endovenosa de precursores hematopoyéticos a un receptor que ha sido previamente acondicionado para recibir el injerto, constituyendo una terapéutica útil, en ocasiones única para una gran variedad de enfermedades hematológicas y no hematológicas<sup>16,17</sup>.

Tras las primeras experiencias en trasplante de médula ósea (TMO) realizado por E. DONNALL THOMAS en la década de los 50' comenzó su expansión mundial en la década de los 70', para experimentar un espectacular desarrollo en los años 80'y 90'. En el año 2000 se realizaron cerca de 30 000 trasplantes en el mundo<sup>17</sup>.

La fuente clásica para la obtención de células progenitoras hematopoyéticas es la médula ósea, pero no es la única, también se emplean para este fin células progenitoras hematopoyéticas de sangre periférica, cordón umbilical e hígado fetal. De ahí el término trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas sea preferible al trasplante de médula ósea<sup>18</sup>.

#### 3.1 Indicaciones del TCPH

Existen dos situaciones fundamentales.

- a) Cuando el paciente tiene una enfermedad que afecta la médula ósea y es curable por medio de la sustitución total de ésta por otra sana.

- b) En las afecciones en que la toxicidad medular es un factor adyacente para un tratamiento intensivo.
- c) Neoplasias Hematológicas: Leucemia mieloide crónica, leucemias agudas, síndromes mieloproliferativos, enfermedad de Hodgkin, linfomas no Hodgkin (LNH) leucemia linfática crónica y otras enfermedades linfoproliferativas crónicas, mieloma múltiple (MM) y síndromes mielodisplásicos. Se incluye la mayoría de los tumores sólidos, para cuyo tratamiento deban emplearse dosis de quimioterapia mortales por su efecto mielosupresor.
- d) Enfermedades Congénitas no malignas (Inmunológicas): Las enfermedades autoinmunes se caracterizan por una respuesta del sistema inmune del individuo hacia los tejidos propios. Durante años estas enfermedades han sido tratadas por medio de medicamentos inmunosupresores que idealmente detendrían el ataque contra los tejidos del paciente<sup>16</sup>.

La tabla muestra las principales indicaciones del Trasplante Células Progenitoras Hematopoyéticas según el grupo europeo para el Trasplante de Medula Ósea (1998)<sup>17</sup>

<i>Trasplante alogénico</i>	<i>Trasplante autólogo</i>
<b>Indicaciones establecidas</b>	
Anemia aplástica severa	Leucemia linfóide aguda en primera recaída
Leucemia mieloide crónica	Enfermedad de Hodgkin en segunda recaída
Leucemia mieloide aguda (pacientes menores de 50 años)	Linfomas no-hodgkinianos en segunda recaída
Síndromes mielodisplásicos (pacientes menores 50 años)	Mieloma múltiple
Leucemia linfóide aguda en primera recaída (algunos subtipos)	Tumores sólidos como el neuroblastoma
Inmunodeficiencias combinadas Leucemias agudas mieloides y linfoides en segunda recaída Talasemia	
<b>Indicaciones recientes</b>	
Mieloma múltiple	Enfermedades autoinmunes, como esclerosis múltiple
Anemia drepanocítica	Leucemia linfóide crónica
Osteopetrosis	Leucemia mieloide aguda
Enfermedades metabólicas	Tumores sólidos como ovario y mama
Enfermedad de Hodgkin	Leucemia mieloide crónica
Linfomas no-hodgkinianos	Enfermedad de Hodgkin en primera recaída Linfomas no hodgkinianos en primera recaída
<b>Experimental</b>	
Leucemia linfóide crónica	Amiloidosis
Carcinoma renal	Otros tumores sólidos

## 3.2 Clasificación de los TCPH

### 3.2.1 Alogénico

Efectuado entre individuos de una misma especie. El procesamiento implica la infusión de Células Progenitoras Hematopoyéticas de un donante sano a un paciente que se ha sometido a un tratamiento de acondicionamiento (quimioradioterapia), administrado de manera previa, con el fin de radicar las células neoplásicas y la capacidad inmune del receptor, para evitar un rechazo del injerto una vez infundido<sup>17,18</sup>. La principal limitación para la realización de este tipo de trasplante es la disponibilidad de un donante familiar compatible HLA (Antígenos de Leucocitos Humanos). Los avances obtenidos en los últimos años en la inmunología y biología molecular, así como la creación de registros de donantes de médula, bancos de sangre de cordón umbilical, han permitido ampliar las posibilidades de encontrar donadores histocompatibles<sup>17</sup>.

A pesar de que la pareja donante-receptor sea idéntica para el sistema, (HLA) Antígenos de Leucocitos Humanos, existen antígenos de compatibilidad menores, lo que provoca que en este trasplante exista una doble barrera inmunológica, y en consecuencia pueda ocurrir que:

1. El receptor rechace las células infundidas (rechazo del injerto).
2. Las células inmunocompetentes infundidas pueden reconocer como extrañas las células del receptor, (Enfermedad Injerto Contra Huésped EICH)<sup>17,19</sup>.

Ventajas del trasplante alogénico:

- ❖ Se trasplantan células progenitoras hematopoyéticas sanas.
- ❖ Efecto injerto contra tumor.

Desventajas:

- ❖ Restringido a una minoría (posibilidad de donante, grupos étnicos, edad, estado general).
- ❖ Posibilidad de enfermedad injerto contra huésped (EICH).
- ❖ Mayor rechazo.
- ❖ Necesidad de inmunosupresión severa.

El trasplante alogénico comprende las siguientes variantes:

*Hermanos HLA-idénticos.*- Cada persona hereda un halotipo de cada uno de sus progenitores; por ello, la posibilidad teórica de disponer de un hermano HLA compatible idéntico es del 25 %.

*Familiares parcialmente compatibles.*- Para los pacientes que no cuentan con un familiar compatible para HLA, el trasplante haploidéntico de un familiar es una opción, y la ventaja más significativa de este trasplante es la mayor disponibilidad, por lo que un donante está disponible en el 90 % de las veces.<sup>29</sup> La mayor desventaja es el aumento del riesgo y severidad de la EICH aguda y crónica<sup>16,17</sup>.

TABLA *Principales indicaciones aceptadas del trasplante no relacionado*<sup>17</sup>

<b>Entidad</b>	<b>Grupo</b>	<b>Indicaciones</b>
Leucemia mieloide crónica	Frase crónica	Pacientes menores 40 años y en los 2 primeros años del diagnóstico
Leucemia linfocítica aguda	Cromosoma Filadelfia	Primera y segunda remisiones completas, edad menores 45 años
Leucemia mieloide aguda	Secundaria o pos	Primera remisión completa edad 45 años
Síndromes mielodisplásicos	Factores de mal pronóstico	Menores 45 años
Aplasia medular	Formas muy graves	Menores 45 años, no respuesta a la inmunosupresión

### 3.2.2 Isogénico

En este caso, el donante y el receptor son gemelos homocigotos y, por lo tanto, no existen entre ellos diferencias genéticas ni inmunológicas.

Ventajas:

- ❖ Poca o ninguna posibilidad de Enfermedad Injerto Contra Huésped (EICH).
- ❖ No necesita inmunosupresión.

Desventajas:

- ❖ No-efecto injerto contra tumor.
- ❖ Mayor posibilidad de recaídas.

### 3.2.3 Autólogo

La experiencia con el trasplante alogénico, permitió comprobar el efecto curativo sobre neoplasias hematológicas con el uso de megadosis en el periodo de acondicionamiento con la aparición de toxicidades graves, provocando en médula ósea mielosupresión prolongada<sup>19</sup>.

De este tipo de trasplante se obtienen células progenitoras hematopoyéticas del propio paciente criopreservándolas y reinfundiéndolas de manera posterior al tratamiento de acondicionamiento.

TABLA Comparación entre trasplante hematopoyético alogénico y autólogo

<b>Parámetro</b>	<b>Autólogo</b>	<b>Alogénico</b>
Necesidad de donante	No	Sí
Contaminación con células tumorales	Sí	No
Recuperación hematopoyética	Más	Más lenta
Facilidad del proceso	++	+
Efectos adversos	Ligeros	Frecuentemente severos
Hematopoyesis duradera	Sí	Sí
Enfermedad injerto contra huésped	No	Sí
Inmunosupresión postrasplante	No	Sí
Necesidad de criopreservación	Sí	No
Efecto injerto contra leucemia	No	Sí
Edad límite para los candidatos (años)	60-70	40-55

En la actualidad, la fuente más utilizada para el autotrasplante son las células obtenidas de sangre periférica por medio de procedimientos de aféresis.<sup>2</sup>

Ventajas de este tipo de trasplante:

- ❖ No requiere la búsqueda de un donante.
- ❖ Menor toxicidad relacionada al procedimiento.
- ❖ Se puede realizar a pacientes de mayor edad (60 - 65 años).
- ❖ No existen las complicaciones indeseables de Enfermedad Injerto Contra Huésped (EICH).
- ❖ Se necesita un menor número de células para la reconstrucción medular que en el trasplante alogénico<sup>19</sup>.

Desventajas:

- ❖ Las células recolectadas pueden tener una calidad deficiente.
- ❖ Existe el riesgo de contaminación con células tumorales, aunque es menor con el uso de sangre periférica.

- ❖ Mayor frecuencia de fallo en la recuperación medular debido a defectos en el microambiente medular, influido por la enfermedad de base y/o los tratamientos previos.

### 3.3 Fuentes de células progenitoras hematopoyéticas

Las fuentes mas importantes para la obtención CPH son: la sangre periférica, cordón umbilical, hígado fetal, y por supuesto la médula ósea siendo esta la primera en ser utilizada para trasplante hematopoyético. A continuación se describe de manera breve el procedimiento siguen el método de Thomas, el cual sigue la mayoría de los equipos que realizan el TMO<sup>17,18</sup>.

#### 3.3.1 Recolección, cultivo (método de Thomas)

*Al donante (o al paciente en el caso de un autotrasplante), se le administra en el quirófano anestesia general o raquídea y se practican entre 100 y 200 punciones aspirativas en las crestas ilíacas, con las que se obtienen en el adulto normal entre 800 y 1 200 mL de sangre medular con un contenido de entre 1,5 y 3,5 X10<sup>8</sup> células /kg del receptor. En el niño se debe obtener una muestra de 10-20 mL por kg del receptor. A medida que se extrae la médula se deposita en un medio heparinizado para al final, pasarla a través de filtros de 200 a 300 nm de luz. De esta forma, los grumos medulares se convierten en suspensiones celulares y se eliminan las esquirlas óseas. En el TMO alogénico esta sangre medular se transfunde 24 horas después de finalizado el régimen de acondicionamiento por vía intravenosa. Las células progenitoras hematopoyéticas son capaces de llegar o regresar a la médula en un día. Las moléculas de adhesión, tales como VLA-4 y otras, son importantes en el*

*anidamiento celular. En el TMO autólogo la sangre medular se criopreserva hasta el momento de la transfusión<sup>17</sup>.*

### 3.4 Criopreservación

La criopreservación es un factor importante para los trasplantes autólogos, ya que permite el mantenimiento a largo plazo de la viabilidad y la función reconstructiva, con un mínimo de riesgo de contaminación microbiana. En el caso de los trasplantes alogénicos, estas células son obtenidas en el momento en que van a ser usadas, y no es necesaria la criopreservación.

Después de la obtención de las CPH, estas se mantienen en refrigeración hasta su posterior infusión. Una vez que el producto se ha obtenido e identificado, debe ser conservado a una temperatura de 4°C. Las células pueden ser sometidas a los procesos siguientes:

1. Depleción de granulocitos por centrifugación.
2. Depleción de las células tumorales por técnicas de purga.
3. Depleción de las células T para disminuir el riesgo de EICH en el trasplante alogénico no alogénico.
4. Aplicación de anticuerpos monoclonales.
5. Cultivo junto con citocinas (IL 1, 3,6) para lograr un crecimiento *ex vivo*.
6. En caso de incompatibilidad eritrocitaria se debe reducir el hematócrito y/o el volumen plasmático<sup>17</sup>.

### 3.5 Aislamiento y régimen de acondicionamiento pretrasplante

La terapia de acondicionamiento tiene como objetivo el destruir células residuales neoplásicas y la capacidad inmune del receptor, para evitar un

rechazo del injerto que pudiera persistir en el paciente. En el caso de las enfermedades autoinmunes, se trata de eliminar por completo las células del sistema inmunológico auto-reactivas. Como efecto secundario se encuentra, la destrucción de células hematopoyéticas del paciente.

Durante el régimen de acondicionamiento pretrasplante, el paciente se encuentra en habitaciones con aislamiento estricto (trasplante autólogo) y en habitaciones con flujo laminar y presión positiva cuando el trasplante es alogénico.

### 3.5.1 Quimioterapia (fármacos)

Se han utilizado múltiples quimioterapéuticos, siendo los más comunes: ciclofosfamida, ifosfamida, citarabina, etopósido, busulfano, taxol,

#### 3.5.1.1 Farmacocinética y farmacodinamia (F.f)

##### Ciclofosfamida (Monohidrato de ciclofosfamida<sup>20</sup>)

*Indicaciones.*- Se utiliza en combinación con otros agentes en el tratamiento de linfomas de Burkitt, enfermedad de Hodgkin, leucemias agudas y crónicas linfoblásticas, leucemias no linfoblásticas, mieloma múltiple, carcinoma de mama, ovario, pulmón y sarcoma.

*F.F.*- Administración oral con biodisponibilidad superior al 75% alcanzando la concentración plasmática máxima después de 1 hora de la administración oral. Tiene una vida media de eliminación de 3 a 12 horas y se distribuye ampliamente en los tejidos. Se elimina principalmente en forma de metabolitos en la orina.

*Contraindicaciones.*- Depresión de la función medular ósea e hipersensibilidad al medicamento.

*Reacciones Secundarias y Adversas.*- Mielosupresión que se manifiesta con: leucopenia, anemia, trombocitopenia; alteraciones gastrointestinales: anorexia, náusea, vómito, diarrea, hemorragia, hiperpigmentación de piel y uñas.

*Interacciones Medicamentosas y de Otro Género.*- Fenobarbital aumenta el metabolismo y la acción leucopénica de la ciclofosfamida.

### Ifosfamida<sup>20</sup>

*Indicaciones.*- Neoplasias malignas inoperables sensibles a ifosfamida, cáncer de pulmón, carcinoma ovárico, tumores de testículo, sarcomas de partes blandas, cáncer de mama, cáncer de páncreas, carcinoma cervicouterino y linfomas malignos.

*F.F.*- Prodroga de semejanza con la ciclofosfamida y es convertida en sus metabolitos activos por activación enzimática. La principal diferencia de la ifosfamida y ciclofosfamida es la mayor actividad antitumoral y persistencia más prolongada a la actividad alquilante de la ifosfamida activa en el plasma. La vida media de la prodroga, oscila entre 4 y 8 horas. La ifosfamida sin metabolizar no está sujeta a fijación a proteínas plasmáticas. La ifosfamida y sus metabolitos son excretados principalmente a través de los riñones.

*Contraindicaciones.*- En pacientes con depresión grave de la médula ósea, alteración de la función renal.

*Reacciones Secundarias y Adversas.*- Náuseas, vómitos, alopecia, depresión de la médula ósea con disminución de los recuentos de leucocitos y plaquetas, inmunodepresión, cistitis, disfunción renal (elevación de la urea

en sangre y de los niveles de creatinina sérica, disminución en la depuración de creatinina, así como aumento en la excreción de proteínas, en la orina). Se debe tener precaución en pacientes con disminución de los niveles de albúmina sérica y/o alteraciones de la función renal. Los efectos neurotóxicos, hematotóxicos y nefrotóxicos son agravados por el tratamiento con cisplatino, severidad de la depresión de la médula ósea cuando se usa alopurinol.

### Busulfano<sup>20</sup>

*Indicaciones.*- Tratamiento paliativo de la leucemia granulocítica crónica

*F.F.*- El nivel de busulfano unido reversiblemente a las proteínas plasmáticas es de aproximadamente 55%. La unión irreversible del medicamento a las células sanguíneas y a las proteínas plasmáticas es del 47 y 32% respectivamente. El busulfano es un agente alquilante bifuncional. *Reacciones Secundarias y Adversas.*- Mielosupresión, particularmente trombocitopenia, náusea, vómito, diarrea, urticaria, eritema multiforme, eritema nodoso, alopecia, anhidrosis completa, resequedad de las membranas mucosas orales y queilosis. (Síndrome de Sjogren.) A altas dosis se han observado hiperbilirrubinemia, ictericia, enfermedad venooclusiva hepática y necrosis hepatocelular. Se han observado aberraciones cromosómicas en células de pacientes que recibieron busulfano.

*Aplicación en el Trasplante de médula ósea:* A dosis elevadas ha sido empleado como parte de un régimen preparatorio para la ablación de la médula. La dosis total usual de Busulfano, administrada en combinación con otros agentes, es de 14 a 16 mg/kg por vía oral durante 4 días consecutivos (de 3.5 a 4 mg/kg/día en dosis divididas). La administración frecuentemente

se inicia 9 días antes del trasplante, continuándose hasta el sexto día antes del mismo.

#### VP-16 (etopósido)<sup>20</sup>

*Indicaciones.*- Indicado en combinación con otros antineoplásicos en carcinoma testicular refractario, carcinoma de ovario, cáncer de células pequeñas de pulmón, etc.

*F.F.*-: Efecto sobre la fase G<sub>2</sub> del ciclo celular con dos diferentes acciones dependiendo de la dosis: a alta concentración se observa lisis de las células que entran en mitosis; a baja concentración inhibe células para que pasen a la profase. La acción predominante es la inhibición de la síntesis de ADN. Se liga ampliamente (94%) a las proteínas plasmáticas y se elimina por la orina y heces.

*Contraindicaciones.*- supresión medular grave inducida por farmacoterapia o radioterapia, y en pacientes con procesos infecciosos no controlados.

*Reacciones Secundarias y Adversas.*- Mielosupresión (leucopenia, trombocitopenia y anemia). Náusea, vómito, anorexia y diarrea, así como alteraciones de la función hepática.

*Interacciones Medicamentosas.*- Presenta sinergismo con cisplatino, carboplatino, doxorubicina y ciclofosfamida.

#### Carboplatino<sup>20</sup>

*Indicaciones.*- Terapia de segunda línea del carcinoma de origen epitelial del ovario, carcinoma de células pequeñas del pulmón y en carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello.

*F.F.*- Provoca uniones cruzadas entre las cadenas de ADN con efecto en el ciclo-celular. No está ligado a las proteínas plasmáticas, La principal vía de eliminación es la excreción renal.

*Contraindicaciones.*- Alteración renal severa, mielosupresión.

*Reacciones Secundarias y Adversas.*- Náusea, vómito, alergias, síntomas clínicos de ototoxicidad, falla hepática, alteraciones del gusto, alopecia, escalofríos y fiebre. La toxicidad más importante es la mielosupresión.

*Interacciones.*- Relacionado con aminoglucósidos puede provocar toxicidad renal y/o auditiva.

### Platino (Cisdiamino dicloro platino)<sup>20</sup>

*Indicaciones.*- Tumores epiteliales y germinales de ovario, cáncer avanzado de vejiga, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, carcinoma de pulmón células pequeñas y no pequeñas.

*F.F.*- Produce uniones cruzadas en el DNA, como un agente alquilante bifuncional.. Se une a proteínas plasmáticas 95% a las 24 horas, permaneciendo en esta manera inactiva. Se distribuye a todo el cuerpo, excepto en el sistema nervioso central. Es eliminado por filtración y excreción tubular renal en forma de metabolitos activos.

*Contraindicaciones.*- Función renal disminuida, mielosupresión o alteración auditiva.

*Reacciones Secundarias y Adversas:* Nefrotoxicidad, ototoxicidad, mielosupresión, náuseas, vómito, hipocalcemia, hipocaliemia e hiperuricemia..Reacciones de tipo anafiláctico como edema facial, estertores respiratorios, taquicardia e hipotensión.

### Ara-C (Citarabina)<sup>20</sup>

*Indicaciones.*- Leucemias agudas linfoblásticas y mieloblásticas, en adultos y niños; linfoma linfoblástico, fase blástica de leucemia granulocítica crónica, meningitis carcinomatosa, linfomatosa o leucémica.

*F.F:* Es un antimetabolito que interfiere en el metabolismo del ADN.

*Reacciones Secundarias y Adversas:* Depresión de la médula ósea (leucopenia, granulocitopenia, trombocitopenia, anemia y megaloblastosis). Anorexia, náusea, vómito, diarrea, inflamación y ulceración bucal, anal y gastrointestinal, disfunción hepática y renal. Toxicidad corneal y conjuntivitis hemorrágica, rash cutáneo, alopecia.

*Interacciones Medicamentosas.-* Interacción con gentamicina con pérdida de efecto hacia *K. pneumoniae*. La citarabina aumenta la concentración del ácido úrico, secundaria a la lisis de las células neoplásicas.

### Melfalano<sup>20</sup>

*Indicaciones.-* Mieloma múltiple, adenocarcinoma ovárico avanzado y policitemia vera.

*F.F.-* Agente alquilante bifuncional, liga de manera cruzada dos cadenas de DNA, previniendo la replicación celular.

*Reacciones Secundarias y Adversas.-* Mielosupresión. Náusea y vómito se observan en hasta 30% de los pacientes. La incidencia de diarrea, vómito y estomatitis se incrementa en pacientes a los que se les administran dosis intravenosas altas.

*Interacciones Medicamentosas y de otro Género.-* Insuficiencia renal en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea y quienes subsecuentemente recibieron ciclosporina para prevenir la EICH. Melfalano, al igual que otros agentes alquilantes, puede ser leucemógeno.

### Gemcitabine (Clorhidrato de gemcitabina)<sup>20</sup>

*Indicaciones.-* Cáncer pulmonar localmente avanzado o metastásico de células no-pequeñas, cáncer de páncreas, carcinoma prostático, carcinoma ovárico y cáncer de mama avanzado.

*F.F.-* La actividad citotóxica de la gemcitabina parece ser debida a la inhibición de la síntesis del DNA mediante dos mecanismos, parece inducir apoptosis. La unión de gemcitabina a las proteínas plasmáticas no es

significativa y la distribución tisular no es extensa. La gemcitabina es metabolizada rápidamente en el hígado, riñón y sangre.

*Reacciones Secundarias y Adversas.*- Mielosupresión toxicidad gastrointestinal, disfunción hepática.

### 3.6 Toxicidad pre y postrasplante asociada al régimen de acondicionamiento.

A continuación se enlistan las complicaciones, signos y síntomas asociadas a toxicidad pre y postrasplante tras el tratamiento de acondicionamiento con quimio y radioterapia.

#### 1 Enfermedad venoclusiva hepática E.V.O.H.

La EVOH consiste en la obstrucción por endoflebitis de las venas centrolobulillares, con fibrosis posterior. Aparece en los 21 primeros días postrasplante, manifestándose por dolor en hipocondrio derecho, hepatomegalia, ascitis progresiva o aumento de peso superior al 5% sin otra causa<sup>21-23</sup>.

#### 2 Enfermedad injerto contra huésped aguda actividad citoagresiva de los linfocitos T del donante E.I.C.H..

Los linfocitos T del donante reconocen los tejidos del huésped actuando contra ellos en virtud de un mecanismo citoagresivo. Los factores de riesgo son: disparidad en los Antígenos de Leucocitos Humanos (HLA) , el tipo de profilaxis, edad del receptor, nº de linfocitos viables infundidos, disparidad de sexo donante-receptor, gestaciones previas y aloinmunización anterior del donante. Los órganos diana son piel, hígado y tubo digestivo

(diarrea líquida, dolor abdominal y en ocasiones hemorragia), y según afectación, se clasifica con un significado pronóstico<sup>21-23</sup>.

### 3 Náusea / vómito.

El proceso de acondicionamiento con quimiorradioterapia, lleva consigo la aparición de efectos tales como la toxicidad gastrointestinal, siendo náusea y vómitos signos claves para la interpretación de toxicidad por el régimen de acondicionamiento<sup>21-23</sup>.

### 4 Estreñimiento / diarrea

Esta sintomatología refiere toxicidad gastrointestinal reflejada en náusea, vómito y diarrea<sup>21-23</sup>.

### 5 Hemorragia

El acondicionamiento lleva consigo la aparición de mielosupresión (anemia, trombopenia y agranulocitosis) habrá que evitar la hemorragia, y si se requiere, el apoyo con administración de productos sanguíneos (Plasma, PG, Plaquetas)<sup>21-23</sup>.

### 6 Mucositis

Mucositis (bucal, esofágica, gástrica, traqueobronquial). Es la complicación más dolorosa para el paciente. Suele aparecer a los 7 días del trasplante y se manifiesta como: sensación quemante de la mucosa oral, eritema, lesiones ulceradas dolorosas y disfagia para sólidos y líquidos<sup>21-23</sup>.

### 7. Cistitis hemorrágica

En vías urinarias ciertos citostáticos como la ifosfamida o la ciclofosfamida pueden producir cistitis hemorrágica; la acroleína uno de los metabolitos tóxicos de la ciclofosfamida es altamente tóxico para la mucosa

vesical y puede ocasionar desde moderadas erosiones hasta extensas lesiones hemorrágicas incoercibles<sup>21-23</sup>.

#### 8. Infección

El paciente de trasplantado de médula ósea, tanto por la patología de base como por las medidas de acondicionamiento y soporte, tiene una alta probabilidad de desarrollar un proceso infeccioso. Entre estos factores de riesgo se sitúan, por un lado, los procedimientos invasivos (catéter), el régimen de acondicionamiento debido a la quimiorradioterapia a altas dosis (efecto mielosupresor, como por sus efectos anoréxicos y su repercusión en el estado nutricional, así como por sus consecuencias devastadoras a nivel tisular) y a los agentes inmunosupresores<sup>21-23</sup>.

#### 9 Dermatitis

La piel es un tejido en continuo recambio, por tanto será entre otros, uno de los afectados por la quimiorradioterapia, (temperatura, color grado de humedad-sequedad)<sup>21-23</sup>.

#### 10 Hiperuricemia

Lisis de células tumorales por quimiorradioterapia de acondicionamiento. Los tratamientos antineoplásicos llevan consigo la destrucción de gran cantidad de células, con el consiguiente aumento en la producción y excreción de ácido úrico<sup>21-23</sup>.

## 4 MUCOSITIS

### 4.1 Definición

La mucositis la definiremos como la ulceración bucogastrointestinal asociada a toxicidad por quimiorradioterapia que puede estar localizada a nivel bucal, perineal, esofágica, gastrointestinal y traqueobronquial, suele aparecer a los 7 días después de la terapia de acondicionamiento y se manifiesta con: eritema, lesiones ulceradas dolorosas y disfagia para sólidos y líquidos<sup>21-23</sup>.

### 4.2 Clasificación de la OMS

GRADO	SINTOMAS
0	NINGUNO
1	ERITEMA
2	ERITEMA, ÚLCERAS. PUEDE COMER SÓLIDOS
3	ERITEMA, EDEMA O ULCERAS. SOLO admite LIQUIDOS.
4	REQUIERE SOPORTE ENTERAL O PARENTERAL.

### 4.3 Causa y agentes asociados

Es sabido hoy en día que la mucositis es la manifestación mas común por toxicidad en pacientes que se someten a altas dosis de quimioterapia y radioterapia, para las diferentes enfermedades oncológicas, encontrado en relación importante entre neutropenia y la xerostomía, provocada por la lisis de los acinos de las glándulas salivales, con la subsiguiente aparición Mucositis bucofaríngea.<sup>21-2</sup>

#### 4.4 Clasificación de la mucositis por agente causal

Efecto secundario	Grado 0 (ninguna)	Grado 1 (mínima)	Grado 2 (moderada)	Grado 3 (severa)	Grado 4 (riesgo de muerte)
<b>WHO</b> mucositis bucal (estomatitis)	<b>ninguna</b>	Dolor bucal, eritema	eritema oral, úlceras, puede comer los sólidos	Úlceras bucales, requiere dieta líquida solamente	La alimentación via oral no es posible
<b>NCI-CTC</b> Estomatitis y faringitis inducida por quimioterapia (mucositis bucal y faríngea)	<b>ninguna</b>	painless ulcers, erythema, or mild soreness in the absence of lesions	eritema, edema, y úlceras dolorosas, pero puede comer	eritema, edema, o úlceras dolorosas que requieren la hidratación del intravenosa	ulceración severa requiere la ayuda alimenticia parenteral e intubación profiláctica
<b>NCI-CTC</b> mucositis por radiación	<b>ninguna</b>	erythema of the mucosa	Reacción pseudomembranosa (lesiones generalmente $\leq$ 1.5 cm discontinuos)	Reacción pseudomembranosa confluyente (continuas lesiones generalmente $>1.5$ cm de diametro)	necrosis o ulceración profunda; puede incluir sangrado no inducido por trauma o abrasión
<b>NCI-CTC</b> estomatitis y faringitis (mucositis bucal y faríngea) for BMT studies	<b>ninguna</b>	Úlceras sin dolor, eritema, o dolor suave con ausencia de lesiones	Eritema, edema, y úlceras dolorosas, pero pueden deglutir	Eritema, edema, úlceras dolorosas requiere hidratación y ayuda alimenticia parenteral (o enteral)	Ulceración severa que requiere el intubación profiláctica se ha documentado pulmonía por aspiración

## 4.5 Prevención y tratamiento

Esta complicación requiere de el tratamiento con analgesia potente a base de narcóticos, e incluso analgesia intravenosa controlada, las infecciones son resultado de la interrupción de la barrera mucosa con la continua migración de bacterias bucogastrointestinales al torrente sanguíneo. Todos los tratamientos están dirigidos de manera sintomática ya que no evitan la aparición de esta manifestación por toxicidad, la mayoría de estos tratamientos como los geles tópicos o soluciones bucales han sido ineficaces para esta manifestación<sup>23-25</sup>

De manera reciente se investiga el uso de una droga para el manejo preventivo de la mucositis a base de factores estimulantes de colonias de fibroblastos<sup>23-25</sup>.

El tratamiento preventivo sigue siendo el optimo estado de salud bucal pre y postrasplante de los pacientes sometidos a trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas para evitar la proliferación de bacterias patógenas asociadas a la placa bacteriana.

## 5 OBJETIVO

Correlacionar la variable pretrasplante, entre los niveles bajos de albúmina con la presentación de mucositis bucogastrointestinal y la relación pronóstica con el desarrollo del trasplante

## 6 MATERIALES Y MÉTODOS

De manera retrospectiva se revisaron los registros clínicos de 50 pacientes sometidos a altas dosis de quimioterapia (tratamiento de acondicionamiento) y trasplante hematopoyético de cualquier tipo, realizados en la Unidad de Trasplante de Médula Ósea del Instituto Nacional de Cancerología (México).

### VARIABLES A ESTUDIAR

Se estudiaron las variables demográficas, sexo, edad, diagnóstico y estado al trasplante. Aquéllas relacionadas con el trasplante (hematológicas): diagnóstico, esquema de quimioterapia de acondicionamiento, tipo de trasplante, días de hospitalización, recuperación hematopoyética (días para alcanzar más de  $1000/\mu\text{L}$  en la cuenta absoluta de neutrófilos, CAN) y estado actual postrasplante. Se realizó un perfil bioquímico completo antes del trasplante y en diferentes tiempos después del mismo, considerándose función renal, hepática.

La toxicidad no hematológica se graduó y clasificó según los parámetros de la Organización Mundial de la Salud (mucositis, diarrea, metabólica, náusea y vómito)<sup>26</sup>. Con el objetivo de conocer el peso de la variable pretrasplante, y durante los períodos inmediato y mediato postrasplante, todas las variables estudiadas se registraron en cuatro

## 5 OBJETIVO

Correlacionar la variable pretrasplante, entre los niveles bajos de albúmina con la presentación de mucositis bucogastrointestinal y la relación pronóstica con el desarrollo del trasplante

## 6 MATERIALES Y MÉTODOS

De manera retrospectiva se revisaron los registros clínicos de 50 pacientes sometidos a altas dosis de quimioterapia (tratamiento de acondicionamiento) y trasplante hematopoyético de cualquier tipo, realizados en la Unidad de Trasplante de Médula Ósea del Instituto Nacional de Cancerología (México).

### VARIABLES A ESTUDIAR

Se estudiaron las variables demográficas, sexo, edad, diagnóstico y estado al trasplante. Aquéllas relacionadas con el trasplante (hematológicas): diagnóstico, esquema de quimioterapia de acondicionamiento, tipo de trasplante, días de hospitalización, recuperación hematopoyética (días para alcanzar más de 1000/ $\mu$ L en la cuenta absoluta de neutrófilos, CAN) y estado actual postrasplante. Se realizó un perfil bioquímico completo antes del trasplante y en diferentes tiempos después del mismo, considerándose función renal, hepática.

La toxicidad no hematológica se graduó y clasificó según los parámetros de la Organización Mundial de la Salud (mucositis, diarrea, metabólica, náusea y vómito)<sup>26</sup>. Con el objetivo de conocer el peso de la variable pretrasplante, y durante los períodos inmediato y mediato postrasplante, todas las variables estudiadas se registraron en cuatro

tiempos: al ingreso, al día del trasplante (día 0), al día 7 postrasplante y al egreso del paciente de la Unidad de Trasplante de Médula Ósea.

### Tipos de Trasplante y movilización

Todos los pacientes fueron internados en habitaciones con aislamiento estricto y en el caso del trasplante alogénico, en cuartos con flujo laminar y presión positiva. A los pacientes que recibieron trasplante autólogo, se les obtuvo células progenitoras hematopoyéticas mediante movilización con G-CSF (Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos) a dosis de 600 µg/día, durante 5 días. La cosecha de CPH fue realizada por aféresis. Los productos obtenidos fueron criopreservados con dimetilsulfóxido y congelados a  $-70^{\circ}\text{C}$  en nitrógeno líquido hasta su uso. En el día convencionalmente referido como 0, los productos fueron descongelados rápidamente e infundidos por vía venosa.

En los pacientes que recibieron trasplante alogénico, éste fue de donador HLA compatible, previamente estudiado, teniendo como criterio de concordancia la expresión de por lo menos 4 antígenos mayores. Los donadores fueron movilizados con G-CSF a 600 µg/día y la cosecha de células progenitoras hematopoyéticas se realizó de manera similar que en el trasplante autólogo. Los productos obtenidos fueron refrigerados a  $4^{\circ}\text{C}$  hasta su uso, fueron infundidos al terminar la aféresis.

### Análisis Estadístico

Se creó una base de datos donde se incluyeron todas las variables a analizar. Inicialmente se realizó un análisis descriptivo-epidemiológico. La asociación entre variables dependientes e independientes

## 7 DISCUSIÓN

El trasplante hematopoyético es en la actualidad un método habitual de tratamiento de diferentes enfermedades malignas, trastornos autoinmunes y hereditarios<sup>4</sup>. Aún cuando se acepta que la toxicidad hematológica con pancitopenia grave es una condición y se entiende como prerrequisito para la óptima inserción de las células estaminales donadas<sup>5</sup>, ahora existen enfoques minimizando la toxicidad hematológica intentando encontrar efectos inmunológicos provenientes de las células injertadas (efecto de injerto contra enfermedad)<sup>27,28</sup>. De ello se desprenden también intentos de minimizar o aún eliminar efectos tóxicos colaterales no hematológicos, provenientes de los métodos de acondicionamiento, inmunosupresión y manejo postrasplante. Antibióticos, antieméticos, quimioprotectores y diferentes medidas de apoyo en el contexto del trasplante se han desarrollado con el fin de evitar o disminuir diferentes complicaciones no hematológicas pero presentes en este tipo de tratamiento<sup>28,29</sup>. A pesar de ello aun no se han desarrollado modelos pronósticos de manera eficaz que permitan predecir y en su caso evitar el desarrollo de algunas de estas complicaciones. Tal vez los intentos más exitosos se han desarrollado para el caso de la enfermedad de injerto en contra del huésped<sup>28,30</sup>, sin embargo esto se refiere particularmente al campo del trasplante alogénico, existiendo muchas otras complicaciones no hematológicas comunes a cualquier tipo de trasplante hematopoyético, cuya importancia radica en que se presentan de manera universal en este tipo de tratamientos y traen consigo morbilidad y mortalidad intensa<sup>31-35</sup>.

En este trabajo nos enfocamos el estudio de las principales complicaciones no hematológicas intentando encontrar factores de relación causa-efecto.

**ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA**

Estudios recientes<sup>34,35</sup> han evaluado las condiciones asociadas al desarrollo de mucositis así como su impacto clínico y económico. En el estudio de Rapoport<sup>34</sup>, el incremento en la presencia de mucositis se asoció al diagnóstico de leucemia, el uso de irradiación corporal total, al tipo de trasplante (allogénico), retraso en la recuperación neutrofílica y a la duración del apoyo con nutrición parenteral. Ninguno de estos factores resultó de importancia en nuestro estudio, si bien pudiéramos cuestionar que todos esos factores parecen ser subrogados a la naturaleza del padecimiento y del tratamiento mas que a alguna característica biológica predictora de la complicación. No obstante, la presencia de mucositis es una causa de morbilidad importante, de aumento en la estadía hospitalaria e incremento notable en costos<sup>35</sup>, por lo que identificar sus causas y poder implementar medidas preventivas o correctivas se hace necesario.

Pero es claro pensar que a menor albúmina, menor fijación de drogas a ella y por tanto, más droga libre, susceptible de incremento en la toxicidad por mayor acumulación de droga libre plasmática.

## 8 RESULTADOS

La complicación no hematológica grave más frecuente fue la mucositis; las demás complicaciones, fueron de grado menor o bien se presentaron con poca frecuencia en nuestro grupo de estudio. Por ello, se exploraron variables que se relacionaran con el desarrollo de mucositis grave. De las variables estudiadas, fueron los valores pretrasplante de albúmina en suero, los que correlacionaron de manera importante con el desarrollo de mucositis grave, lo que a su vez, condicionó mayor morbilidad durante el desarrollo de la misma. A pesar de avances importantes en la prevención y manejo de algunas de las complicaciones de los trasplantes hematopoyéticos<sup>6</sup>, la mucositis bucofaríngea (que puede afectar todo el sistema gastrointestinal) continúa como un problema de morbilidad importante en este tipo de tratamiento<sup>31-35</sup>. La mucositis puede variar de la inflamación moderada de la mucosa hasta formas graves de amplia ulceración y esfacelación de la mucosa causando dolor intenso, alterando la función normal de la mucosa y aumentando el riesgo de infecciones bucales y hemorragia<sup>31,32</sup>. Es claro que la mucositis representa una reacción patológica compleja causada y modificada por diferentes factores<sup>32</sup>. No obstante ello, su prevención y manejo es aún de carácter sintomático y no existe un patrón confiable en cuanto a su tratamiento eficaz<sup>34,35</sup>. *Se ha encontrado relación entre la presencia de mucositis y el desarrollo de enfermedad veno-oclusiva hepática, sugiriéndose que ambas pueden representar diferentes aspectos de toxicidad del régimen de acondicionamiento*<sup>33</sup>.

La estrecha relación encontrada en nuestro estudio entre la aparición de mucositis e hipoalbuminemia puede tal vez explicarse porque en pacientes con hipoalbuminemia existe mayor riesgo de toxicidad no hematológica por el régimen de acondicionamiento, siendo entonces la

mucositis la expresión orgánica más llamativa de un mayor daño orgánico interno.

También en pacientes afectados de diversas patologías malignas, se ha observado correlación pronóstica con los valores de albúmina<sup>9,10</sup>.

Es precisamente la diversidad de causas de hipoalbuminemia lo que hace difícil el entendimiento del fenómeno, pudiendo tratarse de que la hipoalbuminemia es hallazgo frecuente en pacientes con mayor avance de la enfermedad y con ello, mayor deterioro orgánico, explicándose entonces el pronóstico adverso.

## 9 CONCLUSIONES

Lo anterior hace pensar que posiblemente el nivel de albúmina sérica al ingreso influye en la gravedad de algunas complicaciones relacionadas con el acondicionamiento.

La relación entre hipoalbuminemia y mucositis grave que se encontró, así como la probable relación con el pronóstico, nos lleva a pensar que la selección de pacientes (con albúmina > 3.5 g/dl) o bien la corrección de la albúmina previa al trasplante puede conllevar un mejor pronóstico.

Además de la enorme correlación clínica entre la enfermedad veno oclusiva hepática y la presencia de mucositis bucogastrointestinal, ambas, manifestaciones de toxicidad debidas a los regimenes de acondicionamiento previos al trasplante. Estas manifestaciones son signos de mayor daño orgánico por la poca eliminación de metabolitos activos circulantes en el torrente sanguíneo y su mínima o nula excreción.

mucositis la expresión orgánica más llamativa de un mayor daño orgánico interno.

También en pacientes afectados de diversas patologías malignas, se ha observado correlación pronóstica con los valores de albúmina<sup>9,10</sup>.

Es precisamente la diversidad de causas de hipoalbuminemia lo que hace difícil el entendimiento del fenómeno, pudiendo tratarse de que la hipoalbuminemia es hallazgo frecuente en pacientes con mayor avance de la enfermedad y con ello, mayor deterioro orgánico, explicándose entonces el pronóstico adverso.

## 9 CONCLUSIONES

Lo anterior hace pensar que posiblemente el nivel de albúmina sérica al ingreso influye en la gravedad de algunas complicaciones relacionadas con el acondicionamiento.

La relación entre hipoalbuminemia y mucositis grave que se encontró, así como la probable relación con el pronóstico, nos lleva a pensar que la selección de pacientes (con albúmina > 3.5 g/dl) o bien la corrección de la albúmina previa al trasplante puede conllevar un mejor pronóstico.

Además de la enorme correlación clínica entre la enfermedad veno oclusiva hepática y la presencia de mucositis bucogastrointestinal, ambas, manifestaciones de toxicidad debidas a los regimenes de acondicionamiento previos al trasplante. Estas manifestaciones son signos de mayor daño orgánico por la poca eliminación de metabolitos activos circulantes en el torrente sanguíneo y su mínima o nula excreción.

## 10 Bibliografía

- 1.- Gray GE, Meguid MM. The myth of serum albumin as a measure of nutritional status. *Gastroenterology* 1990; 99: 1845-51.
- 2.- López MJ, Robinson P, Madden T, Highbarger T. Nutritional support and prognostic in patients with head and neck cancer. *J Surg Oncol* 1994; 55:33-36.
- 3.- Armitage JO. Bone Marrow Transplantation. *N Engl J Med* 1994; 330:827-38.
- 4.- Jantunen E, Myllykangas-Luosujärvi R. Stem cell transplantation for treatment of severe autoimmune diseases: Current status and future perspectives. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25: 351-
- 5.- Tutschka PJ. Marrow ablation: The need for space, immune suppression and malignant cell eradication. In: Atkinson K. Editor. *Clinical Bone Marrow Transplantation: a reference textbook*. Cambridge University Press; 1994: 13-18.
- 6.- Atkinson K. *The BMT Data Book: A Manual for Bone Marrow and Blood Stem Cell Transplantation*. Cambridge University Press 1998.
- 7.- [www.umm.edu/esp\\_ency/article: albumina](http://www.umm.edu/esp_ency/article:albumina)
- 8.- Jeejeebhoy KN. Nutritional assessment. *Gastroenterol Clin North Am* 1998; 27:347-69.
- 9.- Lobato-Mendizabal E, Ruiz-Argüelles GJ, Marin-Lopez A. Leukaemia and nutrition I: Malnutrition is an adverse prognostic factor in the outcome of treatment of patients with standard-risk acute lymphoblastic leukaemia. *Leuk Res* 1989;13:899-906.
- 10.- Lobato-Mendizabal E, Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D, Ganci-Cerrud G, Lozano de la Vega A, Labardini-Méndez J. Tratamiento a largo plazo y factores pronósticos en la leucemia aguda mieloblástica del adulto. Experiencia del grupo INNSZ (Puebla-Monterrey-México). *Rev Invest Clin* 1991;43:215-22.

- 11.- Dempsey DT, Mullen JL. Prognostic value of nutritional indices. JPEN 1987; 11: 109S-14S.
- 12 [http://www.seeiuc.com/profesio/mars: albumina](http://www.seeiuc.com/profesio/mars:albumina)
- 13 [www.quimbiotec.com/](http://www.quimbiotec.com/): artículo de albúmina
- 14 Garther L. Histología Texto y Atlas. 2ª. ed. México. Editorial Mc Graw Hill. 1997 Pp195-223
- 15 McKenzie S B Hematología Clínica 2ª ed Editorial El Manual Moderno.
- 16 Garza M E. Trasplante autólogo de médula ósea como tratamiento de enfermedades autoinmunes: mecanismos y resultados. Gac Méd Méx 2004;5: 140-157
- 17 Jaime Facundo JC Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas: Tipos, Fuentes e Indicaciones Rev Cubana Hematol 2004; 20 (2)
- 18 Dorticós Balea E, Díaz Durán C Recuperación hematopoyética en el trasplante alogénico de médula ósea. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter 1999;15(3):204-9
- 19 Gómez Almaguer D. Trasplante de células Hematopoyéticas obtenidas de sangre periférica en pacientes con LGC Medicina universitaria 2001;3 :12
- 20 Chu E., D Vita V. Manual de quimioterapia antineoplásica para el médico 2002. Ed Jones and Bartlet Publisheis 485pg
- 21 [www.medicadetarragona.es/aula/escalas/Complicaciones y mucositis.](http://www.medicadetarragona.es/aula/escalas/Complicaciones_y_mucositis)
- 22 Enric Carreras. Manual de Trasplante Hematopoyético
- 23 Kim Robien, Mark M. Schubert, Barbara Bruemmer, Michele E. Lloid, John D. Potter, and Cornelia M. Ulrich Predictors of Oral Mucositis in Patients Receiving Hematopoietic Cell Transplants for Chronic Myelogenous Leukemia; 2004; 5: 22- 27
- 24 Prevention And Treatment Of Oral Mucositis In Cancer Patients Evidence Based Practice Information Sheets for Healt ISSN 1998; 2: 1329 – 1874

- 25 Duerst R, Abboud C, Constine L, Analysis of factors that correlate with mucositis in recipients of autologous and allogeneic stem-cell transplants *Journal of Clinical Oncology*, 1999; 17: 2446-2453
- 26.- Perry MC. WHO toxicity guidelines. In: Perry MC. Editor. *The Chemotherapy Source Book*. Williams & Wilkins, 1992:1132-1143.
- 27.- Horowitz MM, Gale RP, Sondel PM, et al: Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood* 1990; 75:555-562.
- 28.- Weiden PL, Sullivan KM, Flournoy N, et al: Antileukemic effect of chronic graft-versus- host disease: Contribution to improved survival after allogeneic marrow transplantation . *N Engl J Med* 1981; 304: 1529-31.
- 29.- Slavin S, Nagler A, Naparstek E, et al: Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. *Blood* 1998; 91:756-63.
- 30.- Ferrara JLM. Deeg HJ. Graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 1991; 324:667-74.
- 31.- Seto BG, Kim M, Molinsky L, Mito RS, Champlin R. Oral mucositis in patients undergoing bone marrow transplantation. *Oral Surgery, Oral Medicine and Oral Pathology* 1985; 60:493-7.
- 32.- Schubert MM. Oro-pharyngeal mucositis. In: Atkinson K. Editor. *Clinical Bone Marrow Transplantation: a reference textbook*. Cambridge University Press; 1994: 378-84.
- 33.- Wingard JR, Niehaus CS, Peterson DE, et al. Oral mucositis after bone marrow transplantation:a marker of treatment toxicity and predictor of hepatic veno-occlusive disease. *Oral Surgery, Oral Medicine and Oral Pathology* 1991; 72:419-24.
- 34.- Rapoport AP, Miller Watelet LF, Linder T, Eberly S, et al: Analysis of factors that correlate with mucositis in recipients of autologous and allogeneic stem-cell transplants. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2446-53.

35.- Sonis ST, Oster G, Fuchs H, Bellm L, et al: Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem-cell transplantation. J Clin Oncol 2001; 19: 2201-5.

# 11 Anexos

Tabla 1 **Demografía**

<b>Característica</b>	<b>#</b>	<b>%</b>
<i>Sexo</i>		
Mujeres	33	66
Hombres	17	34
<i>Edad X (rango)</i>	31.5 (14 – 54)	
<i>Diagnóstico</i>		
Leucemia aguda	4	8
Leucemia crónica	12	24
Linfoma	12	24
Cáncer de mama	14	28
Otros	8	16
<i>Acondicionamiento</i>		
ICCE	21	42
BuCy -	14	28
Bu (VP-16)	2	4
BEAM	6	12
Taxol-Pl	3	6
Taxol-Pl-G	3	6
EC	1	2
<i>Tipo de trasplante</i>		
Autólogo	36	72
Alogénico	14	28
<i>NPT</i>		
Si	10	20
No	40	80

**Características demográficas de la población estudiada, diagnóstico, tipos de acondicionamiento, tipo de trasplante y apoyo con nutrición parenteral total.**

Ifosfamida	Busulfan	VP-16 (etopósido)	BCNU	Taxol	Etopósido
Carboplatino	Ciclofosfamida			Etopósido	Platino
Ciclofosfamida					
Etopósido			Ara-C		
			Melfalán	Gemcitabine	

Tabla 2

## Variables hematológicas

Característica	#	%	Seguimiento	en meses
<i>Estado actual</i>			<i>X</i>	<i>(rango)</i>
Vivo sin enfermedad	38	76	12.18	(1 - 31)
Vivo con enfermedad	5	10	5	(2 - 8)
Muerto por enfermedad	4	8	16	(14 - 20)
Muerto por toxicidad	3	6	19.3	(15 - 23)
<i>Días de hospitalización X (rango)</i>	23 (14 - 37)			
<i>Días de recuperación(CAN) X (rango)</i>	13 (6 - 27)			
<b>Recuperación hematopoyética, tiempo de hospitalización y estado al seguimiento</b>				

**Tabla 3 Toxicidad hematológica**

<b>Característica</b>	<b>#</b>	<b>%</b>
<i>Náusea y vómito</i>		
0	6	12
1	18	36
2	16	32
3	10	20
4	0	0
<i>Metabólicas</i>		
0	39	78
1	5	10
2	6	12
3	0	0
4	0	0
<i>Mucositis</i>		
0	5	10
1	26	52
2	9	18
3	8	16
4	2	4
<i>Diarrea</i>		
0	24	48
1	9	18
2	13	26
3	4	8
4	0	0
<b>Toxicidad no-hematológica relacionada al trasplante hematopoyético</b>		

## Tabla 4

### Análisis

V A R I A B L E	Con mucositis	Sin mucositis
Albúmina <3.5 g/dL	15	5
Inicial $\geq 3.5$ g/dL	4	26

### Albúmina al ingreso