



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

THE AMERICAN BRITISH COWDRAY  
MEDICAL CENTER, I.A.P.  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA

**EFICACIA DEL PROTOCOLO DE PROFILAXIA A TOXICIDAD EN PACIENTES  
SOMETIDOS A TRASPLANTE DE CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS**

**TESIS DE POSGRADO**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA  
**DRA. KARINA OLVERA OBREGÓN**

ASESOR DE TESIS  
**DR. ENRIQUE GÓMEZ MORALES**

PROFESOR TITULAR  
**DR. FRANCISCO MORENO SÁNCHEZ**

México, D.F.  
Fecha de publicación: OCTUBRE, 2006





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## Firmas

---

**Dr. Enrique Gómez Morales**

Asesor de Tesis  
Jefe de Trasplante de Células Hematopoyéticas  
y Terapia Celular  
Centro Médico ABC

---

**Dr. Francisco Moreno Sánchez**

Profesor Titular de Medicina Interna  
Centro Médico ABC  
División de Estudios de Posgrado  
Facultad de Medicina UNAM

---

**Dr. José J. Elizalde de González**

Jefe de la División de Educación e Investigación Médica  
Centro Médico ABC  
División de Estudios de Posgrado  
Facultad de Medicina UNAM

## **Agradecimientos**

A mis papás, no tengo palabras para agradecerles todo lo que han hecho por mí.

Al Dr. Gómez que ha creído en mí y al grupo de Trasplantes por el apoyo brindado.

A todos mis maestros en especial al Dr. Moreno, gracias por la formación que me han dado

A todos los que me apoyaron para realizar esta tesis, sobre todo Bere y Emilio.

## Contenido

Firmas .....	2
Agradecimientos .....	3
Hipótesis .....	5
Introducción .....	5
Justificación .....	13
Objetivos	
Objetivo Primario .....	14
Objetivos Secundarios .....	14
Propuesta del Diseño .....	14
Material Y Métodos .....	15
Criterios	
Criterios de Inclusión .....	18
Variables	
Variables Dependientes .....	18
Variables Independientes .....	18
Resultados .....	19
Discusión .....	30
Conclusiones .....	33
Referencias .....	35

## **HIPÓTESIS**

¿Es eficaz el protocolo de profilaxis de toxicidad que se aplica a los pacientes sometidos a trasplante de células hematopoyéticas?

## **INTRODUCCIÓN**

Los regímenes de acondicionamiento utilizados en el trasplante de células hematopoyéticas deben cumplir dos objetivos: primero lograr reducir la masa tumoral e idealmente erradicar la enfermedad y segundo conseguir la suficiente inmunosupresión para evitar el rechazo del injerto. Por tanto, el éxito del trasplante como terapia curativa para los enfermos con malignidad está limitado en parte por la morbilidad y mortalidad relacionada con el régimen de acondicionamiento. Adicionalmente, se debe considerar que a pesar de las altas dosis de quimioterapia que se indican para erradicar la enfermedad, cerca de la mitad de los pacientes (rango, 10-90%) mueren debido a la resistencia tumoral. Por ende, gran parte de los esfuerzos se han empleado en el diseño de regímenes de quimioterapia más efectivos.

El desarrollo de los nuevos regímenes de quimioterapia se diseñó de manera empírica, valorando una variedad de fármacos y de dosis de radiación con distintos esquemas. Esto obliga a emplear a la investigación preclínica y clínica en sus diferentes etapas, en la evaluación de estos regímenes, promueve la sistematización de sus procesos y permite obtener los mejores resultados en los ensayos clínicos controlados, que deberán además sostener su eficacia a mediano y largo plazo.

La mortalidad relacionada con estos esquemas de quimioterapia es del 30% (5 a 68%) de acuerdo a la intensidad del régimen de acondicionamiento, la morbilidad oscila del 5% al 88% en diferentes órganos y sistemas, conlleva un riesgo de falla orgánica que amerite de los cuidados intensivos con una probabilidad del 30% (20 al 57%).

El primer estudio de toxicidad en TCH fue realizado por Thomas y cols en 1977, incluyó a 100 pacientes con leucemia en etapa terminal que recibieron ciclofosfamida (Cy) y radiación corporal total (RCT), este estudio representó un gran avance en el

tratamiento de ésta enfermedad ya que el 13% de los pacientes tuvieron un periodo libre de enfermedad, aunque el 57% de los enfermos fallecieron por las complicaciones relacionadas al procedimiento de trasplante. <sup>11</sup>

Así, el reto en los programas de trasplante esta representado por la toxicidad, que puede estar influida por otros factores, tales como la edad, la comorbilidad, el tipo de trasplante, el origen de las células a trasplantar, la intensidad del régimen de acondicionamiento y por supuesto la etapa de la enfermedad.

a) La comorbilidad, se ha descrito que el riesgo de complicaciones aumenta con la edad, un trasplante previo y la comorbilidad del paciente. El índice de Charlson, es uno de los más utilizados, ubica al paciente entre 19 enfermedades dando un puntaje para predecir la mortalidad que tendrá un año después del trasplante. <sup>1</sup> Posteriormente se agregó a este índice un punto extra por cada década de la vida a partir de los 50 años de edad

Su aplicación ha sido contradictoria, ya que no incluye a enfermos con enfermedad hepática o pulmonar severa. <sup>2</sup> Por otra parte debe considerar el estado de salud del paciente, ya que si éste no es óptimo, se asocia a mayor mortalidad relacionada con el trasplante<sup>3</sup>.

Los resultados de Mohammed (2005), muestran que un alto índice de comorbilidad resulta en un aumento de toxicidad y mortalidad. <sup>2</sup>

b) El tipo de trasplante

- ◆ Alogénico, se realiza entre individuos de la misma especie. Se indica cuando dos sujetos son compatibles en el sistema de histocompatibilidad e implica la administración de células hematopoyéticas de un donador sano a un paciente que haya recibido previamente un régimen de acondicionamiento.
- ◆ Singénico, el donador y el receptor son gemelos homocigotos por lo que no existen diferencias inmunológicas ni genéticas.
- ◆ Autólogo, éste tipo de trasplante consiste en obtener células hematopoyéticas del propio paciente, conservarlas y

reinfundirlas, después de administrar dosis de quimioterapia y/o radioterapia ablativa.

Se ha descrito que el alotrasplante tiene un riesgo de toxicidad mucho más alto (12%) que el autotrasplante (4%), motivo por el cual este último se emplea con más frecuencia.<sup>4</sup>

c) Fuente de obtención de las células hematopoyéticas.

- ◆ Médula ósea, se toma el aspirado de la cresta iliaca posterior y superior, la dosis a obtener es de 10 a 15 ml/kg del peso del receptor. Para lograr  $> 2 \times 10^8$  CMN/Kg.
- ◆ Sangre periférica, son células hematopoyéticas circulantes en sangre periférica que fueron movilizadas de la médula ósea por citosinas, la dosis para lograr el trasplante es de 6 a 8 x 10<sup>8</sup> CMN/Kg.
- ◆ Cordón umbilical, existe un número relativamente alto de células hematopoyéticas con capacidad proliferativa se colecta en el momento del parto, la dosis óptima es  $> 3 \times 10^6$  CD34+/Kg.

En este caso, Bensinger informa que la mortalidad relacionada al trasplante ocurrió en el 27% de los enfermos sometidos a trasplante con células obtenidas de sangre periférica, en comparación al 45% de los enfermos que recibieron el trasplante de médula ósea.<sup>5, 6</sup>

Parody en 2006, comparó la mortalidad a 30 días relacionada a la toxicidad, incluyó a 192 enfermos, mostró que la mortalidad ocurrió en 26% de los pacientes con trasplante de cordón umbilical; en el 25% de pacientes con trasplante de sangre periférica y en el 7% de los pacientes con trasplante de medula ósea.<sup>7</sup>

d) El régimen de acondicionamiento.

La fase de acondicionamiento tiene como propósito erradicar las células malignas y suprimir al sistema inmunológico lo suficiente para evitar el rechazo del injerto. Por lo tanto, el esquema apropiado para cada paciente en particular está determinado por la enfermedad a tratar, su estadio clínico y los factores antes considerados.

Hay dos tipos de régimen de acondicionamiento:

- ◆ Mieloablatoivo, este régimen se aplica escalando la dosis de radiación o quimioterapia hasta alcanzar la máxima tolerada.
- ◆ No mieloablatoivo, este régimen es de baja intensidad, busca modificar el sistema inmune del receptor y que las células del donador logren erradicar la enfermedad residual. Produce menos efectos citotóxicos y permite que el trasplante se aplique a pacientes de mayor edad, o de alto riesgo debido a su comorbilidad, quienes hallan recibido tratamientos previos intensos, produce por tanto menor mortalidad relacionada al tratamiento.

El trabajo de Khouri (2000) comparó los resultados de estas alterativas de tratamiento, el riesgo de mortalidad relacionada al régimen fue de 30-40% para el trasplante mieloablatoivo contra sólo el 10% en régimen no mieloablatoivo.<sup>8</sup>

Cabe señalar que la principal causa de muerte no fue la toxicidad relacionada al régimen sino la enfermedad injerto contra huésped, de acuerdo a los resultados de Mc Sweeney en 1999, por lo que la inmunosupresión intensiva combinada a base de micofenolato de mofetilo y la ciclosporina fue necesaria para controlar esta complicación inmune, mientras se pretende alcanzar el quimerismo completo, símbolo del éxito del trasplante.<sup>9</sup>

Diaconescu (2004) en su estudio informó que la toxicidad ocurría en la fase temprana en ambos grupos de tratamiento, pero al día 100 pos-trasplante disminuyó significativamente en los pacientes que recibieron el régimen no mieloablatoivo.<sup>10</sup>

La “morbilidad relacionada al trasplante” puede incluir:

- a) Toxicidad relacionada al régimen de acondicionamiento.
- b) Toxicidad por efectos adversos de los medicamentos administrados para profilaxis o tratamiento
- c) Complicaciones por la mielosupresión
- d) Transtornos inmunológicos entre los tejidos del receptor y las células del donador

Si la toxicidad relacionada al régimen de acondicionamiento se apega a las escalas ordinales designadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS), todos los pacientes deben tener mielotoxicidad grado IV y podrían desarrollar grado III en varios órganos.

En 1984, una escala específica de toxicidad relacionada al régimen de acondicionamiento fue diseñada a través de un sistema empírico, que permite diferenciar la magnitud de la toxicidad conforme al impacto que sufrió el enfermo en su salud <sup>12</sup>. Se muestra en sus aspectos generales, y por cada órgano:

GRADO I se define como síntomas leves o anormalidades que son siempre reversibles sin tratamiento.

GRADO II se define como síntomas moderados o anormalidades que pueden representar algún daño a órgano que puede ser medido y requiere tratamiento

GRADO III se define como síntomas mayores que representan un peligro para la vida. Requiere cuidados intensivos.

GRADO IV toxicidad fatal, puede estar relacionada con la muerte

En este esquema, la toxicidad relacionada al régimen se evalúa en 8 órganos. Desde el día del trasplante ó día 0 y los días 7, 14, 28 y 100 pos-trasplante.

Con esta escala se muestra que la probabilidad de supervivencia a 100 días después del trasplante depende no sólo de la severidad de la toxicidad-relacionada al régimen a cada órgano sino también de la toxicidad acumulada.<sup>13,14</sup> Al evaluar la toxicidad debe descartarse las causas que no son relacionadas al régimen como son, la enfermedad injerto contra huésped, infecciones, sangrados, la sobrecarga de volumen y la toxicidad por otros medicamentos.

El grupo de Vancouver Bone Marrow Transplant, mostró que la mortalidad relacionada al trasplante es de 10-25% en pacientes quienes su toxicidad acumulativa en cada de uno de los 8 órganos es, menor de 6, mientras que la mortalidad aumenta hasta un 70% en quienes su puntuación es mayor a 7 <sup>13</sup>.

## **TOXICIDAD POR ÓRGANOS**

La escala de Bearman y cols, evalúa la toxicidad a los siguientes órganos: corazón, vejiga, riñones, pulmones, hígado, sistema nervioso central, mucosa oral y estomago-intestino.<sup>4</sup>

### **TOXICIDAD CARDIÁCA**

La incidencia de complicaciones varía del 1-26% de los pacientes que reciben el régimen de acondicionamiento<sup>15</sup>. M. Sakata (2004) demostró que ninguna variable del EKG o ecocardiograma es útil para predecir las complicaciones cardiacas después del trasplante<sup>16</sup>. Por su parte Braverman et al<sup>17</sup> y Fujimaki<sup>18</sup> et al mostraron que las complicaciones cardiacas se presentan en pacientes con una baja fracción de expulsión del ventrículo izquierdo. Hertenstein mostró que no hay correlación entre la función cardiaca y el desarrollo de eventos cardiacos<sup>19</sup>. Sakata encontró que la dosis de antraciclinas es el único factor de riesgo asociado a toxicidad cardiaca.<sup>16</sup>

### **TOXICIDAD A VEJIGA**

La toxicidad más común es la cistitis hemorrágica que puede ocurrir en más del 40% de los pacientes en tratamientos prolongados o en altas dosis y con profilaxis. Es más común en los pacientes que reciben Cy e ifosfamida (If) pero también busulfán (Bu) y etopósido (VP16). Otros factores asociados son la velocidad de infusión, el grado de hidratación, la cantidad de uresis, la frecuencia, la exposición de otros fármacos urotóxicos y la radiación genitourinaria.

Las medidas profilácticas incluyen: sobrehidratación oral e intravenosa, 24-72 hrs antes. El uso de Uromitexan y/o irrigación vesical continua, no es necesaria si la dosis es menor a 2 g/m<sup>2</sup>. Los diuréticos están indicados si disminuye la uresis a menos de 100 ml/m<sup>2</sup>/hr

### **TOXICIDAD RENAL**

La nefrotoxicidad es multifactorial. Pues se asocia con el uso de múltiples medicamentos durante el curso del trasplante o radiación. Otros factores causantes son la lisis tumoral, la depleción de volumen y la nefritis intersticial. George y col. identificó a 8.2% de pacientes que desarrollaron síndrome hemolítico urémico después

de alotrasplante. Con una mortalidad del 75% a 3 meses.<sup>20</sup> Los factores de riesgo asociados a falla renal son: hiperbilirrubinemia, retención de líquidos, administración de Anfotericina B y creatinina basal mayor a 0.7 mg/dl. La toxicidad grado III, la representan aquellos pacientes que requieren diálisis y esto se asocia a una mortalidad superior al 80%.<sup>21</sup>

### **TOXICIDAD PULMONAR**

Las complicaciones pulmonares ocurren en 40-60% de los pacientes tras un alotrasplante, causando el 10-40% de las muertes relacionadas a trasplante.<sup>22</sup> Las complicaciones pulmonares tempranas son más relacionadas con sobrecarga de volumen e infecciones. La toxicidad aparece predominantemente en la fase tardía (3 meses después). Se han descrito factores predisponentes para que ocurran las complicaciones severas después del trasplante y son: FEV1 < 80% del predicho, profilaxis de EICH con ciclosporina y metotrexate.<sup>46</sup> En cambio, los factores que no se han relacionado con complicaciones pulmonares son tabaquismo, edad, sexo, donador no relacionado, radioterapia y estado serológico a virus citomegálico (CMV).<sup>46</sup> La fludarabina (Flu) puede causar neumonía organizada subaguda.<sup>23</sup> Además la citarabina (Ara C) y Flu pueden ocasionar hemorragia alveolar.<sup>24</sup> Se recomienda evaluar las pruebas de función respiratoria durante el primer año postrasplante, esto permite identificar y tratar de manera inmediata la bronquiolitis obliterante, ocasionado con más frecuencia en el alotrasplante<sup>22</sup>

### **TOXICIDAD HEPÁTICA**

La principal toxicidad hepática se resume en la enfermedad veno oclusiva del hígado aunque puede también existir por sepsis, nutrición parenteral, falla cardíaca o EICH. La EVO se caracteriza por: aumento de bilirrubinas >2 mg/dL con ictericia, dolor en cuadrante superior derecho y ascitis con ganancia de >5% del peso corporal basal. Puede ocurrir en una proporción variable 5% (0-70%) y ocurre con más frecuencia en el alotrasplante.<sup>46</sup> A la fecha, los resultados de la heparina profiláctica son controvertidos, para algunos disminuye la incidencia pero no la mortalidad. Vogelsang (2002), muestra que no logra eficacia para disminuir la incidencia de EVO ni reduce la mortalidad<sup>25,26</sup>. Por otra parte, se postula que el ácido ursodesoxicólico disminuye la incidencia de la enfermedad

moderada o severa <sup>26</sup>. Hasegawa, y col. opinan que la eficacia de la heparina convencional en bajas dosis e infusión, se demuestra en pacientes con una lesión hepática previa, ya sea química, viral o por radiación<sup>27</sup>. Schlegel, describió a 3 pacientes con EVO que se curaron sin secuelas con la administración de Prostaglandina E1 y heparina en infusión <sup>28</sup>. El uso de activador del plasminogeno (tPA) ha sido usado con resultados inconsistentes con éxito pero con un alto riesgo de sangrado. <sup>29</sup>

### **TOXICIDAD A SISTEMA NERVIOSO CENTRAL**

La principal toxicidad es la encefalopatía. Las crisis convulsivas pueden ocurrir también por drogas inmunosupresoras. Y posterior al trasplante pueden ser por infecciones o evento cerebrovascular. El 10% de los pacientes que reciben Bu pueden desarrollar crisis convulsivas.<sup>30</sup> Es primordial realizar estudios de imagen en cuanto aparezcan síntomas y descartar una etiología metabólica. El tratamiento profiláctico con fenitoína esta recomendado en los pacientes que reciben busulfán.

### **TOXICIDAD GASTROINTESTINAL**

Los agentes alquilantes pueden afectar la superficie de las mucosas llevando a mucositis, diarrea, náusea y vómito. Conforme la toxicidad progresa, puede avanzar hasta colitis, tiflitis y esofagitis. La mucositis ocurre en más del 75% de los pacientes con régimen de acondicionamiento y usualmente se resuelve cuando la hematopoyesis vuelve a la normalidad.<sup>31</sup> También, se asocia a mayor estancia hospitalaria y disminución en la supervivencia a los 100 días. <sup>32</sup> Las estrategias preventivas incluyen higiene oral <sup>33</sup> y suplementos con glutamina. <sup>34,35</sup> Se han utilizado los factores de crecimiento hematopoyético <sup>36-39</sup>, interleukina 11 <sup>40,41</sup> y descontaminación de la cavidad oral <sup>42</sup>, con resultados inconsistentes. Están en evaluación nuevos fármacos como el Palifermin®, un análogo de factor de crecimiento queratinocítico, disminuyó la incidencia de toxicidad grado III de 98% a 63% (p<0.001) y grado IV 62% a 20%. <sup>43</sup> además se asocia a mejor calidad de vida <sup>44</sup> y menores gastos. <sup>45</sup>

Este trabajo, pretende evaluar la eficacia del protocolo de profilaxis de toxicidad relacionada al régimen de acondicionamiento con un protocolo que abarca 9 órganos diferentes.

## JUSTIFICACIÓN

El Centro Médico ABC cuenta con un programa de trasplante de células hematopoyéticas desde noviembre del 2002, esta diseñado con el fin de sistematizar la atención clínica por lo que se trabaja con protocolos de investigación clínica, basados en consensos o bajo guías de expertos y cuando es posible de ensayos clínicos controlados. En particular la toxicidad representa uno de los retos a superar en un servicio médico privado, los costos resultantes de estos programas pueden ser catastróficos si no se dispone de medidas para asegurar la calidad de la atención clínica, en un programa de por sí con un alto grado de complejidad.

La dificultad inicia del análisis de los resultados obtenidos de la información bibliográfica, ya que suelen ser inconsistentes, en ocasiones contradictorios y habitualmente el diseño del protocolo no se ajusta a las recomendaciones de los mejores ensayos clínicos aleatorizados. Por tanto, los resultados de los programas de trasplante parecen corresponder más a la experiencia del centro, que al protocolo de profilaxis o manejo aplicado.

Debido a que no existe un protocolo descrito que abarque las distintas toxicidades en un paciente, se diseñó un protocolo de profilaxis de toxicidad integral, con el fin de mostrar su seguridad y eficacia, en el programa de trasplante de células hematopoyéticas, del Centro Médico ABC, atendiendo a cada uno de los órganos involucrados.

Se aplicaron de manera secuencial las escalas de evaluación de toxicidad de la OMS y las escalas de toxicidad al régimen de acondicionamiento de Bearman, para la toma de decisiones terapéuticas y racionalizar la atención clínica.

Sabiendo que la toxicidad por quimioterapia es una causa de morbilidad y mortalidad en el paciente trasplantado, nuestra intención es mejorar nuestro tratamiento y de ser posible prevenir sus consecuencias. Por tanto nuestros resultados se comparan con los estándares internacionales. Por esta razón se diseñó este protocolo de investigación clínica, que valora la eficacia del régimen de profilaxis de toxicidad relacionado al régimen de acondicionamiento en el trasplante de células hematopoyéticas.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo Primario**

Evaluar la eficacia del protocolo de profilaxia a toxicidad por el régimen de acondicionamiento en pacientes adultos sometidos a trasplante de células Hematopoyéticas

### **Objetivos Secundarios**

1. Determinar la incidencia de toxicidad en los diferentes órganos en los días 0, 7, 14 y 28 pos-trasplante
2. Identificar los principales factores asociados para desarrollar toxicidad en los diferentes órganos tanto intrínsecos como relacionados al trasplante.
3. Encontrar los principales efectos adversos al régimen de acondicionamiento en nuestros pacientes comparados con los estándares internacionales

### **Propuesta del Diseño**

Estudio de cohorte, ambispectivo.

## **Material y Métodos**

Los enfermos candidatos a trasplante de células hematopoyéticas fueron avalados por los comités de ética y de trasplante de células hematopoyéticas. Aceptaron por escrito su inclusión al programa firmando la carta de consentimiento informado. Reciben un manual y pláticas informativas sobre el procedimiento. El protocolo de trasplante es valorado por el área de farmacia, el equipo multidisciplinario de atención médica y la administración, con fines de proporcionar una cotización. De ser factible por contar con los recursos humanos, financieros y materiales se programa el trasplante y se aplica de acuerdo al protocolo aceptado por el comité.

La información fue tomada de la visita clínica y después se realizó una evaluación de los expedientes clínicos de los pacientes con trastornos oncológicos e inmunológicos que fueron sometidos a trasplante de células hematopoyéticas en el Centro Médico ABC a partir de noviembre del 2002.

Los pacientes fueron sometidos a un protocolo de elegibilidad, que consiste en examen físico integral y estudios de laboratorio y gabinete para conocer su estado físico basal (comorbilidad) y erradicar cualquier foco séptico. Amerita las evaluaciones independientes de otorrinolaringología, neumología, cardiología, psicología, nutrición, coloproctología, ginecología.

Todos los pacientes fueron admitidos de 9 a 5 días antes del trasplante, iniciando enseguida el protocolo de profilaxia para el régimen de acondicionamiento que se inició 1 ó 2 días después del día de ingreso.

### **Esquemas de régimen de acondicionamiento**

- a) Leucemias de riesgo habitual : BuCy2 o BuCy2Flu
- b) Leucemias de riesgo alto: BuCy2 VP16
- c) Linfomas : BEAM (carmustina, etoposido, ara C y melfalan)
- d) Mieloma múltiple: Melfalan/Cy o Melfalan/Flu

- e) Mieloma múltiple refractario: Flu/ RCT
- f) Leucemias refractarias: Thiotepa, Mitoxantrone, Ara C
- g) Esclerosis múltiple: Cy VP16 AraC Melfalan BCNU
- h) Cáncer de testículo: Cy VP16 Carboplatino

Todos los pacientes ingresaron al hospital antes del trasplante, algunos fueron egresados inmediatamente después del trasplante y vigilados de manera ambulatoria y el resto permanecieron en el hospital hasta que hubo mejoría de las diferentes toxicidades, podían tolerar la vía oral y ni había evidencia de infección.

### **Protocolo de Profilaxia de toxicidad**

Todos los pacientes se sometieron al protocolo de profilaxia que está diseñado para prevención de 9 tipos de toxicidades, éstas son: profilaxis de mucosa gástrica, prevención de emesis, protección a sistema nervioso central, protección renal, protección hepática, profilaxis de cistitis, protección de mucosa anal, profilaxis de mucosa oral y profilaxis pulmonar.

A cada paciente se indicó el mismo manejo, con medicamentos conocidos por su efecto a dosis adaptadas a peso, señalando también la vía de administración y el horario de aplicación.

Cada día se evaluó la toxicidad del paciente según los criterios de la OMS y Bearman. Se realizó toma de decisiones en cuanto al manejo de la toxicidad de acuerdo a evaluación clínica y resultados de laboratorios. Si la toxicidad es mayor a 2, primero se aumenta la dosis del medicamentos o bien se adiciona algún otro fármaco.

### **Protocolo de cuidados generales.**

1. Aislamiento estricto
2. Dieta baja en bacterias: Agua embotellada. Alimentos cocidos o asados y pasar por microondas.
3. Peso diario y perímetro abdominal

4. Control estricto de líquidos por turno
5. pH en orina una vez por turno
6. Solución Glucosada 5% 1000 cc +40 meq de KCl +1 ampula de Sulfato de Mg<sup>++</sup> a 100cc/hr.
7. Antibióticos utilizados para prevención de infecciones:
  - ✚ Itraconazol 100 mg VO cada 12 hrs
  - ✚ Ciprofloxacino 250 mg cada 12 hrs a partir del día previo al inicio de la quimioterapia
  - ✚ Trimetoprim con sulfametoxazol 2 tabletas cada 12 hrs hasta 3 días antes del trasplante
  - ✚ Aciclovir 250mg /m<sup>2</sup> desde el día +1

### **Protocolos de Profilaxia de toxicidad.**

1. *Protección gástrica*
  - a) Omeprazol 40 mg cada 24 hrs vía Oral o Intravenosa
2. *Prevención de emesis*
  - a) Ondansetrón 8 mg cada 8 hrs ó Granisetron 3mg cada 24 hrs por vía Intravenosa
  - b) Lorazepam 1 mg cada 24 hrs por vía oral
  - c) En caso de tener 2 o más vómitos en 24 hrs: Dexametasona 8 mg cada 8 hrs por vía Intravenosa
3. *Profilaxis a SNC*
  - a) Difenilhidantoína 15 mg/kg/24hrs por un día por vía Intravenosa posteriormente 3-4mg/kg/día por vía oral por tres días
4. *Protección renal*
  - a) Alopurinol 300 mg cada 24 hrs por vía oral hasta el día -2
  - b) Bicarbonato de Sodio 80 a 106 mili equivalentes por día por 4 días
5. *Profilaxis de cistitis*
  - a) Uromitexan (Mesna) 40% de la dosis de Ciclofosfamida en infusión
  - b) Acetazolamida 250 mg cada 24 hrs por vía oral por tres días a partir del día de infusión de Ciclofosfamida

6. *Protección de mucosa anal*
  - a) Senosidos AB 187 ó 374 mg cada 24 hrs
  
7. *Profilaxis de enfermedad veno oclusiva*
  - a) Heparina estándar 100 U/Kg, en infusión de 24 hs.
  
8. *Profilaxis de mucosa oral*
  - a) Colutorios con Solución Salina y Agua dilución 1:5, cada 4 hrs por vía oral
  - b) Colutorios de Nistatina 1,000,000 U, dos goteros en medio vaso con agua, cada 4 horas por vía oral
  - c) Colutorios con clorhexidina 3 cc, cada 4 horas por vía oral
  - d) Glutamina 30 gramos en un vaso con agua, cada 24 horas por vía oral
  
9. *Profilaxis pulmonar*
  - a) Terapia física con ejercicios inspiratorios cada 2 hrs

## **Crterios**

### **Crterios de inclusión**

Pacientes mayores de 16 años y menores de 72 con enfermedad neoplásica hematológica o sólida y enfermedades no neoplásicas de tipo inmunológico que fueron aceptados en el Comité de Trasplantes para recibir TCH previo régimen de acondicionamiento.

### **Variables**

#### **Variables dependientes**

Toxicidad significativa: Que se define como toxicidad grado III o IV según la escala de Toxicidad de OMS o Bearman para 8 órganos.

#### **Variables independientes**

El régimen de acondicionamiento

## Resultados

Se incluyeron 19 pacientes, dos se sometieron a un segundo trasplante, para incluir 21 tratamientos. Se revisó al enfermo en su cama y a través de cada expediente en el archivo clínico y en el programa expediente clínico electrónico, para el análisis integral de la información.

El 58% de los pacientes fueron mujeres (n= 11) y el 42% hombres (n=8).

Sexo	Edad	Diagnóstico	Quimioterapia	Comorbilidad
Mujer	32	LLA- preB	BuCy VP16	Ninguna
Mujer	58	LMA-M4	BuCyFlu	Artritis reumatoide
Mujer	43	EM	BEAM	Ninguna
Mujer	17	LLA-preB	BuCyFlu Thio	Ninguna
Mujer	59	MM	Melfalan Flu	Ninguna
Mujer	24	LMA-M4	BuCy	Enf acido peptica
Mujer	28	EH	BEAM	Ninguna
Mujer	28	LMA-M4	Bu VP16	Ninguna
Mujer	47	LLA-preB	BuCyFlu	Hipotiroidismo
Mujer	72	LMA	BuCyFlu	Fibrosis pulmonar
Mujer	51	LNH	BEAM	Ninguna
Hombre	52	MM	Melfalan Cy Flu +RCT	Polineuropatía Polineuropatía
Hombre	25	LMC	BuCy	Ninguna
Hombre	54	LNH	BEAM	Ninguna
Hombre	61	LMC	BuCyFlu	Ninguna
Hombre	60	LMA-M2	BuCyFlu AraC Mitoxantrona	Ninguna Ninguna
Hombre	48	LLA	BuCy VP16	Ninguna
Hombre	69	LNH	Bu Melfalan Thio	HTAS y CI
Hombre	16	CaTesticulo	Cy VP16 Carboplatino	Ninguna

LLA Leucemia linfocítica aguda LMA Leucemia mieloide aguda EM Esclerosis múltiple  
MM Mieloma múltiple EH Enfermedad de Hodgkin LNH Linfoma no Hodgkin

De los 19 pacientes,

- ✚ 9 (47%) pacientes tenían Leucemia aguda
- ✚ 2 (10%) pacientes con leucemia crónica
- ✚ 2 (10%) con mieloma múltiple
- ✚ 3 (16%) con linfoma no Hodgkin
- ✚ 1 (15%) con enfermedad de Hodgkin
- ✚ 1 paciente tuvo diagnóstico de una enfermedad no maligna (Esclerosis múltiple)
- ✚ 1 enfermedad neoplásica sólida (cáncer de testículo).

De los transplantes,

- ✚ 11 (52%) fueron alogénicos
- ✚ 9 (42%) fueron autólogos
- ✚ 1 (5%) singénico (hermana gemela idéntica)

Todos los procedimientos se realizaron dentro del hospital.

El protocolo se aplicó en el 100% de los pacientes de los cuales, por clínica y laboratorios se tuvo que aumentar la dosis del protocolo en:

- ✚ Profilaxis gástrica: 8 pacientes (38%)
- ✚ Profilaxis a emesis: 5 pacientes (24%)
- ✚ Profilaxis a SNC: 2 pacientes (9.5%)
- ✚ Profilaxis a vejiga: 0 pacientes (0%)
- ✚ Profilaxis renal: 7 pacientes (33%)
- ✚ Profilaxis a mucosa anal: 0 pacientes (0%)
- ✚ Profilaxis hepática: 3 pacientes (14%)
- ✚ Profilaxis a mucosa oral: 0 pacientes (0%)
- ✚ Profilaxis pulmonar: 0 pacientes (0%)

En los pacientes que se modificó el manejo por la toxicidad, fueron los siguientes:

- ✚ Gástrica: 16 pacientes (76%)
- ✚ Emesis: 16 pacientes (76%)
- ✚ SNC: 2 pacientes (9.5%)

- ✚ Vejiga: 0 pacientes (0%)
- ✚ Renal: 0 pacientes (0%)
- ✚ Mucosa anal: 9 pacientes (43%)
- ✚ Hepática: 5 pacientes (23%)
- ✚ Mucosa oral: 14 pacientes (66%)
- ✚ Pulmonar: 2 pacientes (9.5%)

El manejo que se agregó al protocolo fue:

Para protección GÁSTRICA:

- ✚ Malgadrato 10 pacientes
- ✚ Esomeprazol 4 pacientes
- ✚ Sucralfato 3 pacientes

Para EMESIS:

- ✚ Metoclopramida 13 pacientes
- ✚ Tietilperazina 3 pacientes
- ✚ Palonosetrón 3 pacientes

Para SNC:

- ✚ Diazepam 2 pacientes
- ✚ Levetiracetam 1 paciente

Para MUCOSA ANAL:

- ✚ Pomada con Xilocaína+esteroide : 4 pacientes
- ✚ Sediluvios : 4 pacientes
- ✚ Fibra natural: 2 pacientes

Para HÍGADO:

- ✚ Acido ursodesoxicólico: 4 pacientes
- ✚ Ademetonina: 1 paciente

Para MUCOSA ORAL:

- 🚫 Diclofenaco: 11 pacientes
- 🚫 Nutrición parenteral: 8 pacientes
- 🚫 Buprenorfina: 8 pacientes
- 🚫 Colutorios anestésico+ Al y Mg : 4 pacientes
- 🚫 Palifermin: 1 paciente

Para PULMÓN:

- 🚫 Oxígeno por Mascarilla: 2 pacientes

En cuanto a la distribución de casos por grados de toxicidad por quimioterapia según Bearman, se encontraron los siguientes resultados a lo largo del seguimiento:

### Toxicidad grado 1

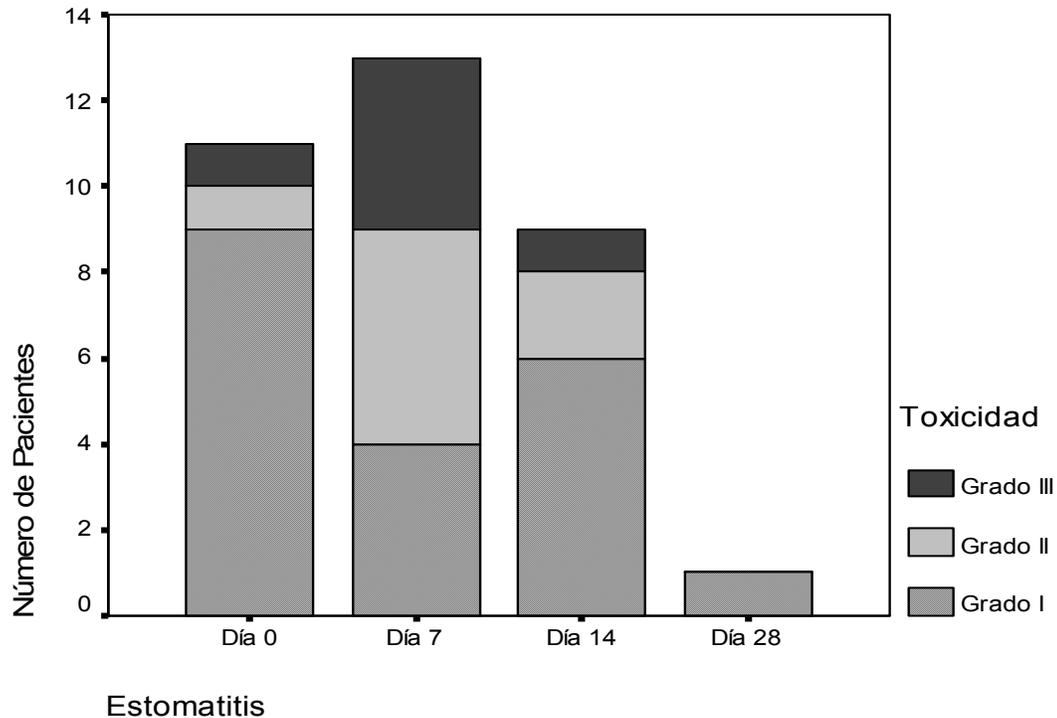
Días/ Toxicidad	0	7	14	28
Cardiaca	0	0	0	0
Hepática	0	1	0	0
Renal	0	0	0	0
Pulmonar	0	0	0	0
Vejiga	0	0	0	0
SNC	1	0	0	0
Estomatitis	9	4	6	1
GI	1	1	2	0

## Toxicidad grado 2

Días/ Toxicidad	0	7	14	28
Cardiaca	0	0	0	0
Hepática	0	0	0	0
Renal	0	0	0	0
Pulmonar	0	0	0	0
Vejiga	0	0	0	0
SNC	1	0	0	0
Estomatitis	1	5	2	0
GI	0	1	1	0

## Toxicidad grado 3

Días/ Toxicidad	0	7	14	28
Cardiaca	0	0	0	0
Hepática	0	0	0	0
Renal	0	0	0	0
Pulmonar	0	0	0	0
Vejiga	0	0	0	0
SNC	0	0	0	0
Estomatitis	1	4	1	0
GI	0	1	0	0



**Figura 1. Comparativo de grados de toxicidad para estomatitis**

Buscamos la relación entre la quimioterapia y sus principales efectos adversos.

Con lo que seleccionamos lo siguiente:

- a) Busulfan : Hepatotoxicidad
- b) Fludarabina: neurotoxicidad
- c) Carmustina: Hepatotoxicidad
- d) Mitoxantrona: Cardiotoxicidad
- e) Citarabina: Neurotoxicidad
- f) Carboplatino: Nefrotoxicidad y Colestasis
- g) Thiotepa: cistitis
- h) Ciclofosfamida: Cistitis y cardiotoxicidad

a) BUSULFAN

Fueron 12 pacientes que recibieron Busulfan, solo 1 paciente tuvo aumento de Bilirrubinas grado 1 y grado 2 (según la OMS) el día +7

Y aumento de las transaminasas, solo se encontró en un paciente con toxicidad grado 2 en el día +7.

b) FLUDARABINA

Fueron 8 pacientes, que recibieron Fludarabina, solo un paciente desarrolló neuropatía motora en el día 28

c) CARMUSTINA

4 pacientes recibieron carmustina y ninguno de ellos desarrolló hepatotoxicidad.

d) MITOXANTRONA

1 paciente recibió Mitoxantrona y no presentó arritmia en el día 0 ni en el día +7

e) CARBOPLATINO

1 paciente recibió carboplatino y no presentó elevación de la creatinina ni de la Fosfatasa alcalina en los días 0 y +7

f) THIOTEPA

2 pacientes recibieron Thiotepa y 1 paciente desarrolló hematuria grado 2 en el día 0

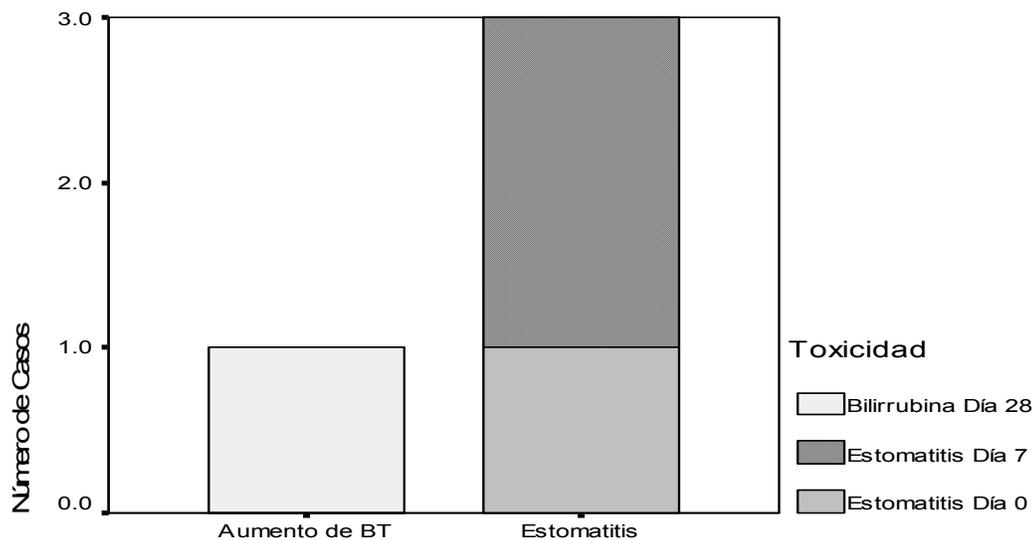
g) CITARABINA

4 pacientes recibieron AraC y ninguno de ellos desarrolló toxicidad neuro-cerebral o neuro-cortical en los días 0 y +7

h) CICLOFOSFAMIDA

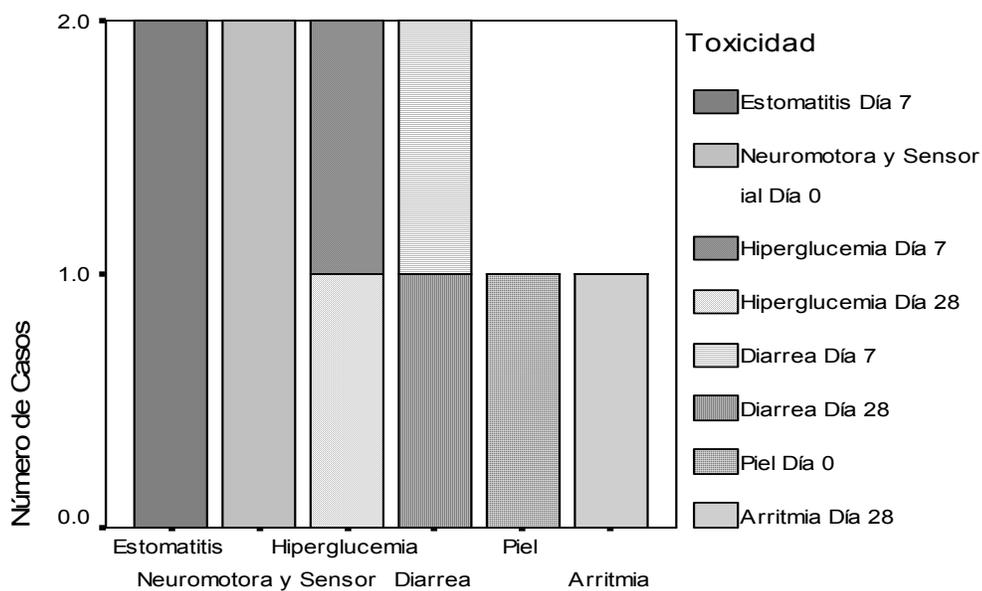
16 pacientes recibieron Ciclofosfamida de los cuales 8 desarrollaron hematuria en los días 0 y 7 y ningún paciente desarrolló arritmia.

Entre los 9 pacientes que recibieron autotrasplante, sólo 4 desarrollaron toxicidad grado 3, OR=0.6 (95%IC= 0.12-3.70) (P=1). Y entre los 11 pacientes con alotrasplante, 6 desarrollaron toxicidad grado 3, OR=1.5 (0.2-8.3) (P=0.68), según los grados de toxicidad de la OMS. 4 de éstos pacientes tuvieron dos toxicidades, es decir, el total de casos fueron 10.



Toxicidad Grado III en Trasplante

**Figura 2. Toxicidad grado III en autotrasplante**



Toxicidad Grado III en Alotrasplante

**Figura 3. Toxicidad grado III en alotrasplante**

Estadio de la enfermedad en el momento del trasplante y el tipo de régimen de acondicionamiento.

De los 21 procedimientos, 13 pacientes tenían enfermedad con riesgo habitual y 8 con riesgo alto (enfermedad activa o en recaída). De los pacientes con riesgo habitual, 8 recibieron régimen mieloablativo y 5 régimen no mieloablativo (de intensidad reducida). De los pacientes con alto riesgo, 7 pacientes recibieron régimen mieloablativo y uno recibió régimen de intensidad reducida.

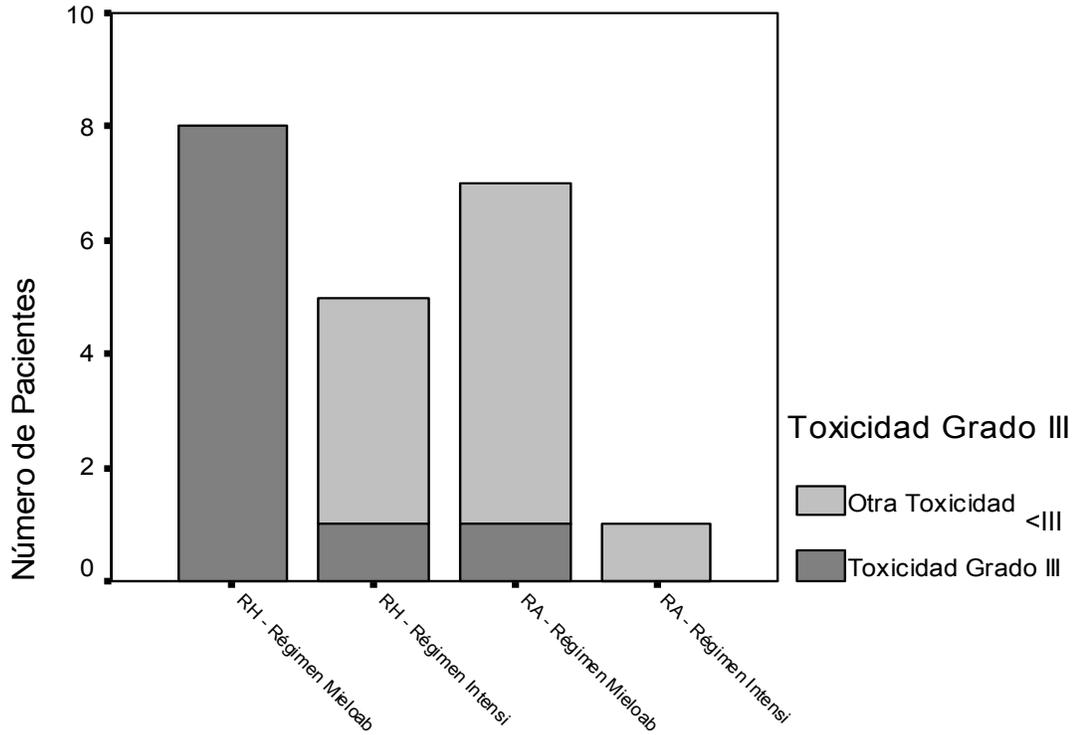
De los pacientes con régimen mieloablativo, 9 (60%) desarrollaron toxicidad grado III, OR=7.5 (0.85-58.8) (P=0.15) versus solo 1 (6.6%) de los pacientes con régimen de intensidad reducida, OR=0.13 (0.02-1.17) (P=0.15).

#### Relación con la edad

De los pacientes que tuvieron Toxicidad grado III (n=10), 6 fueron mayores de 40 años OR= 0.56 (IC=0.098-3.2) (p=0.6) y 4 fueron menores de 40 años OR=1.77 (IC= 0.30-10.18) (p=0.6).

#### Relación con comorbilidad

De acuerdo con el índice de comorbilidad de Charlson, 3 pacientes tuvieron un puntaje en tres y 2 pacientes con puntaje de Cero. Cuatro (66%) presentaron toxicidad grado III OR=2.3 (IC=0.34-15) (p=0.628)



Régimen (RH=Riesgo Habitual, RA=Riesgo Alto)

Se muestran los pacientes que presentaron toxicidad grado III en las dos escalas utilizadas.

FACTORES ASOCIADOS	OMS	Bearman
>40 años	6	4
Comorbilidad	4	4
Trasplante de cordón umb	2	1
Autotrasplante	4	3
Alotrasplante	6*	4+
Mieloablativo	9	6
No mieloablativo	1	1

\* 4 de éstos pacientes presentaron toxicidad a 2 órganos  
 + 3 de éstos pacientes presentaron toxicidad a 2 órganos

Comparado con la literatura tenemos los siguientes resultados:

FACTORES ASOCIADOS	Este estudio	Otros estudios
>40 años	31.5%	52% Giralt
Comorbilidad	21%	12% Mohamed
Trasplante de cordón umb	100%	25% Parody
Autotrasplante	44%	35-75% Flores
Alotrasplante	54%	20% Anderlini
Mieloablatoivo	60%	30% Alyea
No mieloablatoivo	6.6%	6 % Alyea

## DISCUSIÓN

Con este protocolo de profilaxis de toxicidad, no se documentaron muertes asociados al régimen de acondicionamiento, ni enfermos que requieran soporte de cuidados intensivos, durante el periodo de 28 días de seguimiento.

Se documentó que la toxicidad grado III afectó al 54% de los pacientes con alotrasplante y al 44% de los pacientes con autotrasplante, según los criterios de la OMS, lo que permitió tomar la decisión de modificar el tratamiento profiláctico y evitar que estos enfermos progresaran en su daño orgánico. Se registra una mayor toxicidad en trasplantes alogénicos como ha sido informado en la literatura.

Al igual que lo informado por Bearman (1998)<sup>12,46</sup>, se encontró que la toxicidad más común fue gastrointestinal. Ocho pacientes requirieron aumento de la dosis de los medicamentos y para emesis esto ocurrió en 5 pacientes. El 76% de los pacientes requirieron adición de nuevo tratamiento para el manejo de síntomas gastrointestinales, incluyendo vómito.

La mucositis fue la segunda toxicidad más común, sólo el 38% de los enfermos presentados en este proyecto requirieron manejo con opioides, en comparación con el 50% informado por Wardley. En este trabajo sólo el 38% de los pacientes requirieron nutrición parenteral total similar a lo referido por otros autores. El 43% de los pacientes, precisaron manejo de toxicidad para mucosa anal el cual no estaba incluido en el protocolo.

A pesar de tener que modificar el manejo de profilaxis renal y hepática, ninguno progresó a toxicidad grado III, no se llegó al 2 al 5%, documentado por otros autores<sup>12</sup>.

A pesar de que 8 pacientes tuvieron hematuria, esta se resolvió de manera espontánea. Lo cual es similar a lo informado en la literatura en menos de 1% de los pacientes ocurre cistitis hemorrágica severa<sup>12</sup>.

En el área neurológica 2 (9.5%) pacientes presentaron toxicidad neurológica (I y II) requiriendo manejo con otros medicamentos fuera del protocolo. Los dos pacientes recibieron Busulfán a dosis mieloablativas igual que en 10% de los pacientes que recibieron éste alquilante en el trabajo realizado por Krouwer H et al. <sup>30</sup>

Los 2 pacientes (9.5%) que tuvieron daño pulmonar leve, se asociaron a otras causas.

En cuanto a los efectos adversos más conocidos de los agentes antineoplásicos, tenemos los siguientes resultados:

Con Busulfán el 8.3% de los pacientes mostró aumento en los niveles de transaminasas y bilirrubina, comparado con el 25% encontrando por Reyli C et al. <sup>47</sup>

Con Fludarabina solo el 12.5% desarrolló neuropatía periférica la cual se reporta de forma excepcional comparado con encefalopatía que se presenta en 36% de los pacientes según British Columbia Cancer Agency. <sup>48</sup>

La mitad de los pacientes que recibieron ciclofosfamida desarrollaron hematuria en grado I y II. Según Moulder JE, encontró que del 5 al 35% de los pacientes con profilaxia desarrollan cistitis hemorrágica. <sup>49</sup>

En cuanto a intensidad del régimen, se encontró:

Según un estudio realizado en Seattle, WA, el régimen no mieloablativo tienen menor incidencia de toxicidad <sup>10</sup>. En un estudio realizado por Alyea 2005, encontró una toxicidad de 30% en régimen mieloablativo contra 6% en el no mieloablativo en el día 100 <sup>51</sup>.

En este estudio encontramos que el 55% de los pacientes con régimen mieloablativo desarrollaron mucositis grado III y ningún paciente con dosis de intensidad reducida. La toxicidad más común fue mucositis, encontrando un 70% de pacientes con dosis mieloablativas, parecido al 87% informado por Lemoli y col (1998).

La segunda toxicidad más común fue la hepática. Un 17 % de pacientes con régimen mieloablativo, desarrollaron enfermedad veno oclusiva. En nuestro estudio ningún paciente reunió los criterios de EVO.

La comorbilidad

Cuatro de los 6 pacientes tuvieron toxicidad grado III. La diferencia no fue significativa, aunque en estudios previos, como el realizado Por Artz encontramos que la comorbilidad > 2 por ICC, nos condiciona una morbimortalidad mas alta comparada con menor puntuación, con una diferencia significativa <sup>1</sup>.

No se encontró un impacto en la morbi-mortalidad asociada a la edad, a diferencia a lo informado por otros autores que relacionan a mayor morbilidad y edad <sup>51,52</sup>

## CONCLUSIONES

En lo general

Efectos benéficos:

El protocolo de profilaxia de toxicidad relacionado al régimen es eficaz al no relacionarse con mortalidad o el uso de la unidad de cuidados intensivos.

El uso de los criterios de la OMS identifica a los enfermos que tienen riesgo de progresar a daño orgánico, el ajuste de manejo en estadio 2, permite evitar sus consecuencias.

La escala de toxicidad de Bearman nos informa que el grado de lesión en el órgano es relevante y por consecuencia el ajuste terapéutico debe ser más agresivo.

En comparación con lo informado en la literatura el programa de trasplante de células hematopoyéticas del centro médico ABC cumple con los criterios de calidad de la atención.

El programa de profilaxis de la toxicidad mejorado podrá permitir lograr el efecto centro observado en los resultados de programas con alta capacidad de trasplante y por ende los resultados serán costo efectivos

Efectos negativos

Es deficiente en el control de las complicaciones gastrointestinales.

La toxicidad a la mucosa anal debe cubrirse con un protocolo específico.

Limitantes

Se requiere ampliar el tamaño de la muestra para poder realizar un análisis estadístico más completo, en el terreno multivariado que es lo que se aplica a este tipo protocolo.

En lo particular.

Es necesario modificar el protocolo en cuanto a profilaxis GÁSTRICA y profilaxis a EMESIS ya que el 76% de los pacientes desarrollaron toxicidad a pesar del protocolo de prevención.

Es preciso, igualmente, modificar el protocolo en cuanto al manejo de prevención de MUCOSITIS, ya que a la necesidad del paciente, se requirió implementar otros analgésicos de tipo no esteroideo y otros de tipo opiáceos.

Es imprescindible, aumentar el tratamiento al manejo de la toxicidad a la mucosa anal, los pacientes necesitaron terapia local que salió del manejo indicado por el protocolo.

En los demás órganos, encontramos que el protocolo fue eficaz para el manejo para cada toxicidad. Por lo que no es necesario realizar ninguna modificación.

No hubo ningún efecto adverso grave relacionado con los fármacos utilizados en el régimen.

La toxicidad fue mayor en los pacientes con trasplante alogénico y con régimen mieloablativo como esta descrito, por lo que en ellos en especial, la atención a la prevención, la pronta detección y un manejo temprano de forma agresiva resultara en mejores condiciones y calidad de vida para el paciente.

Los pacientes con comorbilidad o cierto grupo étnico no mostraron diferencia entre la demás población.

En este trabajo se utilizaron medidas terapéuticas ampliamente conocidas aunque el futuro promete nuevas drogas y regimenes de acondicionamiento que hagan que la terapia con infusión de células hematopoyéticas sea un procedimiento seguro y efectivo.

## REFERENCIAS

1. Andrew Artz. Performance Status and Comorbidity Predict Transplant-related Mortality after Allogeneic hematopoietic Cell Transplantation *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2006, 12:954-96
2. Mohamed L, Sorrow. Hematopoietic cell transplantation specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic transplantation. *Blood* 2005; 106:2912-2919
3. Sayer HG, Kroger M, Beyer J, et al. Reduced intensity conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia: disease status by marrow blasts is the strongest prognostic factor. *Bone Marrow Transplant*. 2003;31:1089-1095.
4. Finn B. Petersen, William Bearman. Preparative Regimens and their Toxicity. *Bone Marrow Transplantation*. Chapter 8, 79-91
5. William Bensinger. Transplantation of bone marrow as compared with peripheral- blood cells from hla-identical relatives in patients with hematologic cancers. *NEJM*, 2001: 344 175-184
6. Bensinger WI, Clift R, Martin P. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation in patients with advanced hematologic malignancies: a retrospective comparison with marrow transplantation. *Blood*. 1996 Oct 1;88 :2794-8007.
7. Parody R, Martino B. Severe Infections after Unrelated Donor Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Adults: Comparison of Cord Blood Transplantation with Peripheral Blood and Bone Marrow Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2006 12,734-748
8. Issa Khouri. Nonablative allogeneic hematopoietic transplantation as adoptive immunotherapy for indolent lymphoma: low incidence of toxicity, and treatment related mortality. *Blood* 98:3595-3599

9. McSweeney P, et al. Outpatient allografting with minimally myelosuppressive conditioning of low dose TBI and postgrafting Cyclosporine and Micofenolato mofetil. *Blood* 1999;10 :393
10. Razvan Diaconescu. Morbidity and Mortality with nonmyeloablative compared with myeloablative conditioning before hematopoietic cell transplantation from HLA matched related donors. *Blood*, 2004.104:1550-1558
11. Thomas ED et al. One hundred patients with acute leukemia treated by chemotherapy, TBI and allogeneic marrow transplantation. *Blood* 1977; 49: 511-533
12. Bearman et al. Regimen-related toxicity in patients undergoing bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1562-1568
13. Bearman et al. Regimen-related toxicity and early posttransplant survival in patients undergoing allogeneic marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1989; 7 1288-1294
14. Nevill T, Barnett MJ, et al. Regimen related toxicity of a busulfan cyclophosphamide. *Med Pediatr Oncol* 1981; 9: 417-422
15. Akahori M, Nakamae H, Hino M et al. Electrocardiogram is very useful for predicting acute heart failure following myeloablative chemotherapy with hematopoietic stem cell transplantation rescue. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31: 585–590.
16. M Sakata-Yanagimoto, Y Kanda. Predictors for severe cardiac complications after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*(2004)33,1043–1047
17. Braverman AC, Antin JH, Plappert MT et al. Cyclophosphamide cardiotoxicity in bone marrow transplantation: a prospective evaluation of new dosing regimens. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1215–1223  
logic evaluation before transplant. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1047

18. Fujimaki K, Maruta A, Yoshida M et al. Severe cardiac toxicity in hematological stem cell transplantation: predictive value of reduced left ventricular ejection fraction. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27: 307–310.
19. Hertenstein B, Stefanic M, Schmeiser T et al. Cardiac toxicity of bone marrow transplantation: predictive value of cardio-logic evaluation before transplant. *J Clin Oncol* 1994; 12: 998–1004.
20. George JN, Li X, McMinn JR, Terrell DR, Vesely SK, Selby GB. Thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome following allogeneic HPC transplantation: a diagnostic dilemma. *Transfusion*. 2004;44:294-304.
21. Gruss et al. Acute renal failure in patients following bone marrow transplantation: prevalence , risk factors and outcome. *Am J Nephrology* 1995; 15:473-479
22. Implications of early airflow decline after myeloablative allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* (2004) 33, 759–764
23. Myers J.L. Pathology of drug induced lung disease an update. *Chest* 1992; 102:239-250
24. Cooper A Jr White Dm. Drug induced pulmonar disease . *Am Rev respir disease* 1986; 133:321-340
25. Marsa-Vila L, Gorin NC, Laporte JP, et al: Prophylactic heparin does not prevent liver veno-occlusive disease following autologous bone marrow transplantation. *Eur J Haematol* 1991 Nov; 47(5): 346-54
26. Volgesang. Hepatic venoocclusive disease in blood and bone marrow transplantation: Incidence, risk factors and outcomes. *J Pediatric Hematol Oncol* 2002; 24: 706-709

27. Hasegawa S, Horibe K, Kawabe T, et al: Veno-occlusive disease of the liver after allogeneic bone marrow transplantation in children with hematologic malignancies: incidence, onset time and risk factors. *Bone Marrow Transplant* 1998 Dec; 22(12): 1191-7
28. Schegel et al. Hepatic veno-occlusive disease in pediatric stem cell recipients: successful treatment with continuous infusion of prostaglandin E<sub>1</sub> and low-dose heparin. *Annals of Hematology*. 1998. 76:37-41
29. Schriber J, Milk B, Shaw D, et al: Tissue plasminogen activator (tPA) as therapy for hepatotoxicity following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1999 Dec; 24(12): 1311-4
30. Krouwer H Neurologic complication of bone marrow transplantation. 2003;21:319-352
31. Woo SB, Sonis ST, Monopoli MM, Sonis AL. A longitudinal study of oral ulcerative mucositis in bone marrow transplant recipients. *Cancer*. 1993;72:1612–1617
32. Sonis ST, Oster G, Fuchs H, et al.. Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2001;19:2201–2205
33. Borowski B, Benhamou E, Pico JL, Laplanche A, Margainaud JP, Hayat M. Prevention of oral mucositis in patients treated with high-dose chemotherapy and bone marrow transplantation (a randomised controlled trial comparing two protocols of dental care). *Eur J Cancer B Oral Oncol*. 1994;30B:93–97.
34. Anderson PM, Ramsay NK, Shu XO, et al.. Effect of low-dose oral glutamine on painful stomatitis during bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1998;22:339–344.
35. Schloerb PR, Skikne BS. Oral and parenteral glutamine in bone marrow transplantation (a randomized, double-blind study). *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1999;23:117–122.

36. Atkinson K, Biggs JC, Downs K, et al.. GM-CSF after allogeneic bone marrow transplantation (accelerated recovery of neutrophils, monocytes and lymphocytes). *Aust N Z J Med*. 1991;21:686–692.
37. Nemunaitis J, Rosenfeld CS, Ash R, et al.. Phase III randomized, double-blind placebo-controlled trial of rhGM-CSF following allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1995;15:949–954.
38. Valcarcel D, Sanz MA. Mouth-washings with recombinant human granulocyte-macrophage colony stimulating factor (rhGM-CSF) do not improve grade III-IV oropharyngeal mucositis (OM) in patients with hematological malignancies undergoing stem cell transplantation. Results of a randomized double-blind placebo-controlled study. *Bone Marrow Transplant*. 2002;29:783–787.
39. Dazzi C, Cariello A, Giovanis P, et al.. Prophylaxis with GM-CSF mouthwashes does not reduce frequency and duration of severe oral mucositis in patients with solid tumors undergoing high-dose chemotherapy with autologous peripheral blood stem cell transplantation rescue (a double blind, randomized, placebo-controlled study). *Ann Oncol*. 2003;14:559–563.
40. Antin JH, Lee SJ, Neuberg D, et al.. A phase I/II double-blind, placebo-controlled study of recombinant human interleukin-11 for mucositis and acute GVHD prevention in allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2002;29:373–377.
41. Schwerkoske J, Schwartzberg L. A phase I, double-masked, placebo-controlled study to evaluate tolerability of Neumega (rh IL-11; opreleukin) to reduce mucositis in patients with solid tumors or lymphoma receiving high dose chemotherapy with autologous peripheral blood stem cell reinfusion. [abstract]*Proc Am Soc Clin Oncol*. 1999;18:584a.
42. Donnelly JP, Bellm LA. Antimicrobial therapy to prevent or treat oral mucositis. *Lancet Infect Dis*. 2003;3:405–412.

43. Spielberger R, Stiff P, Bensinger W, et al.. Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. *N Engl J Med*. 2004;351:2590–2598.
44. Stiff P, Bensinger W, Emmanouilides C, et al.. Treatment of mucositis with palifermin improves patient function and results in a clinically meaningful reduction in mouth and throat soreness (MTS) (phase 3 results). *Blood*. 2003;102:676a.
45. Emmanouilides C, Spielberger R, Stiff P, et al.. Palifermin treatment of mucositis in transplant patients reduces health resource use (phase 3 results). *Blood*. 2004;102:883a.
46. Arnell M, Pallerla, Schwartzberg. Managing the toxicity of Hematopoietic Stem Cell Transplant. *Supportive Oncology*, 2:223-246
47. Reyli C. *Drugs Facts and Comparisons*. Health INC; 2003
48. B.C. Cancer Agency care and research.
49. Moulder JE. ACE inhibitors and All receptor antagonists in treatment and prevention of bone marrow transplantation. *Curr Pharm Des* 2003; 9: 737-749
51. Alyea EP. Comparative outcome of nonmyeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients older than 50 years of age. *Blood* 2005; 105-1810-1814
52. Wong Giralt. reduced intensity conditioning for unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation as treatment for myeloid malignancies in patients older than 55 years . *blood* 2003;102:3052-3059