

Eficacia del protocolo de profilaxia a toxicidad en pacientes sometidos a trasplante de células hematopoyéticas

Karina Olvera Obregón,* Eduardo Fernández Campuzano,* Enrique Gómez Morales,**
Elizabeth Sánchez Valle,** Manuel Morales Polanco,** Edgar Murillo**

RESUMEN

El trasplante de células hematopoyéticas (TCH) es una opción curativa, para enfermedades letales. Aunque ha disminuido la mortalidad y morbilidad, el trasplante tiene un riesgo inherente de toxicidad del 5 al 20%, debido al régimen de acondicionamiento, más alta en alotrasplante. Por tanto, se han utilizado diferentes estrategias para prevenir la toxicidad a diferentes órganos y el manejo apropiado de los efectos tóxicos puede ser la gran diferencia entre la supervivencia, recuperación o muerte. **Objetivo:** Evaluar la eficacia del protocolo de profilaxia a toxicidad por el régimen de acondicionamiento en pacientes adultos, sometidos a trasplante. **Metodología:** Se aplicó el mismo protocolo de profilaxis de toxicidad a 21 pacientes sometidos a trasplante de células hematopoyéticas. Se identificaron las modificaciones a protocolo, conforme a variables clínicas o de laboratorio y se definió eficacia si la toxicidad no fue mayor o igual a grado III, medida en los días 0, 7, 14 y 28, según las escalas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y de Bearman. **Resultados:** Fueron incluidos 21 pacientes, 10 varones y 11 mujeres, con edades entre 17 y 62 años. Se registraron modificaciones al protocolo; predominó la afección gástrica en 16 pacientes, 14 por estomatitis, cinco por hepatitis. El protocolo de profilaxia fue 100% eficaz para corazón, vejiga, pulmón, riñón y sistema nervioso central. **Conclusiones:** La toxicidad a mucosas es el efecto adverso más común relacionado con el régimen de acondicionamiento seguido de toxicidad gastrointestinal, lo que indica que es necesaria la modificación al protocolo en este aspecto. Las escalas de la OMS y de Bearman son un instrumento útil para la toma de decisiones sobre manejo farmacológico del paciente con trasplante.

Palabras clave: Trasplante de células hematopoyéticas, toxicidad, régimen de consolidación.

ABSTRACT

*Hematopoietic stem cell transplantation is a healing option for lethal diseases. Even though mortality and morbidity have diminished, transplant has a toxicity risk ranging from 5-20%, due to conditioning regimen; which is higher in allotransplant. Many strategies have been used to prevent toxicity to different organs, being the appropriate management of such toxic effects the only strategy that can modify the course to survival, recovery or death. **Objective:** To evaluate the effectiveness of the toxicity prophylaxis protocol due to conditioning regimen in adult patients subjected to transplantation. **Methods:** The same toxicity prophylaxis protocol was applied to 21 patients subjected to transplantation during hospitalization. Modifications to the protocol were identified according to clinical or laboratory variables. Efficacy was stated if toxicity was = grade III; measured on days 0,7,14 and 28 according to WHO and Bearman scales. **Results:** Twenty one patients were included since 2002: 10 male and 11 female, ages between 17 and 62. In the registered modifications to protocol, the gastrointestinal predominated in 16 patients; 14 due to stomatitis, 5 to hepatitis. Prophylaxis protocol was 100% effective for heart, bladder, kidney and central nervous system toxicity. **Conclusions:** Toxicity to mucosae is the most common adverse effect related to conditioning regimen, followed by gastrointestinal toxicity; which indicates that a modification to the protocol is necessary in these areas. WHO and Bearman scales are useful instruments in decision making regarding pharmacological management in the patient subjected to transplantation.*

Key words: Hematopoietic stem cell transplantation, toxicity, conditioning regimen.

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 tan-

* Departamento de Medicina Interna. Centro Médico ABC.

** Unidad De Trasplantes. Centro Médico ABC.

Recibido para publicación: 29/06/07. Aceptado: 16/07/07.

Correspondencia: **Dra. Karina Olvera Obregón**
Centro Médico ABC, Medicina Interna. Sur 132 núm. 116,
Col. Las Américas. 01120 México D.F. Tel: 044-55-9196-7236
E-mail: olverakarina@hotmail.com

to, 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. El reto en los programas de trasplante está representado por la toxicidad, que puede estar influida por otros factores, tales como edad, comorbilidad, tipo de trasplante, origen de las células a trasplantar, intensidad del régimen de acondicionamiento y, por supuesto, etapa de la enfermedad. La "morbilidad relacionada con el trasplante" puede incluir:

- Toxicidad relacionada con el régimen de acondicionamiento.
- Toxicidad por efectos adversos de los medicamentos administrados para profilaxis o tratamiento.
- Complicaciones por la mielosupresión.
- Trastornos inmunológicos entre los tejidos del receptor y las células del donador.

En 1984, una escala específica de toxicidad relacionada con el 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.¹ 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 con el régimen se evalúa en ocho órganos. Desde el día del trasplante o día 0 y los días 7, 14, 28 y 100 postrasplante.²

El Centro Médico ABC cuenta con un programa de trasplante de células hematopoyéticas desde noviembre del 2002. Está 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.

Objetivos: Evaluar la eficacia del protocolo de profilaxis a toxicidad por el régimen de acondicionamiento en pacientes adultos sometidos a trasplante de células hematopoyéticas. Determinar la

incidencia de toxicidad en los diferentes órganos en los días 0, 7, 14 y 28 postrasplante

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.

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.

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

laxis pulmonar (*Cuadro I*). Cada día se evaluó la toxicidad en el paciente según los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y de Bearman. La toma de decisiones, en cuanto al manejo de la toxicidad, se realizó de acuerdo con evaluación clínica y resultados de laboratorios. Si la toxicidad es mayor a 2, primero se aumenta la dosis del medicamento o bien se adiciona algún otro fármaco.

Fueron incluidos 19 pacientes, dos se sometieron a un segundo trasplante, lo que en total sumó 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.

RESULTADOS

El 58% de los pacientes fueron mujeres (n = 11) (*Cuadro II*). El protocolo se aplicó en todos los casos (100%); de ellos, con base en los resultados de clínica y laboratorios, se tuvo que aumentar la dosis del protocolo en: Profilaxis gástrica a ocho (38%) enfermos, profilaxis de emesis a cinco

Cuadro I. Protocolo de profilaxia.

Protección gástrica	Omeprazol 40 mg / 24 horas, VO o IV
Prevención de emesis	Ondasetrón 8 mg / 8 horas o granisetrón 3 mg / 24 horas, IV Lorazepam 1 mg / 24 horas, VO Dexametasona 8 mg / 8 horas, IV
Profilaxis a SNC	Difenilhidantoína 15 mg/kg/24 horas por un día, IV. Posteriormente, 3-4 mg/kg/día por tres días, VO
Protección renal	Alopurinol 300 mg / 24 horas hasta el día dos, VO Bicarbonato de sodio 80-106 mEq/día por 4 días
Profilaxis de cistitis	Uromitexan (Mesna) 40% de la dosis de ciclofosfamida en infusión Acetazolamida 250 mg / 24 horas por 3 días, VO
Protección de mucosa anal	Senósidos AB 187 0 374 mg / 24 horas
Profilaxis de enfermedad venooclusiva	Heparina estándar 100 U/kg en infusión de 24 horas
Profilaxis de mucosa oral	Colutorios con solución salina y agua dilución 1:5 cada 4 horas, VO Colutorios de nistatina 1,000,000 U, dos goteros en medio vaso de agua, cada 4 horas, VO Colutorios con clorhexidina 3 mL cada 4 horas, VO Glutamina 30 g en un vaso con agua cada 24 horas, VO
Profilaxis pulmonar	Terapia física con ejercicios inspiratorios cada 12 horas

Abreviaturas: VO = Vía oral. IV = Intravenosa.

Cuadro II.

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

Abreviaturas: LLA = Leucemia linfocítica aguda. LMA = Leucemia mieloide aguda. EM = Esclerosis múltiple. MM = Mieloma múltiple.

EH = Enfermedad de Hodgkin. LNH = Linfoma no Hodgkin.

HTAS = Hipertensión arterial sistémica. CI = Cardiopatía isquémica.

(24%), profilaxis de SNC a dos (9.5%), profilaxis renal a siete (33%), profilaxis hepática a tres (14%). En ningún paciente se incrementó por profilaxis de mucosa oral, pulmonar, de vejiga o de mucosa anal.

El *cuadro III* muestra los casos en los que el manejo fue modificado debido a la toxicidad. El *cuadro IV* presenta una relación de los pacientes que tuvieron toxicidad grado III según los criterios de la OMS.

Desarrollaron toxicidad grado III, cuatro de los nueve sujetos que recibieron autotrasplante (OR = 0.6, 95%IC = 0.12-3.70) ($p = 1$) y seis de los 11 con alotrasplante (OR = 1.5, 95%IC = 0.2-8.3) ($p = 0.68$). Cuatro de estos pacientes tuvieron doble toxicidad, es decir, el total de casos fue 10.

De los pacientes con régimen mieloablatoivo, nueve (60%) desarrollaron toxicidad grado III (OR = 7.5, IC = 0.85-58.8) ($p = 0.15$) frente a sólo uno

Cuadro III. Número de casos en los que el manejo fue modificado debido a la toxicidad.

Toxicidad	Pacientes	
	n	%
Gástrica	16	76.0
Emesis	16	76.0
Mucosa oral	14	66.0
Mucosa anal	9	43.0
Hepática	5	23.0
Pulmonar	2	9.5
SNC	2	9.5
Vejiga	0	0.0
Renal	0	0.0

SNC = Sistema nervioso central.

Cuadro IV. Toxicidad grado III.

Toxicidad	Día			
	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
Gastrointestinal	0	1	0	0

SNC = Sistema nervioso central.

(6.6%) de los casos con régimen de intensidad reducida (OR = 0.13, IC = 0.02-1.17) ($p = 0.15$).

De los enfermos que tuvieron toxicidad grado III ($n = 10$), seis fueron mayores de 40 años (OR = 0.56, IC = 0.098-3.2) ($p = 0.6$) y cuatro menores de 40 (OR = 1.77, IC = 0.30-10.18) ($p = 0.6$).

De acuerdo con el índice de comorbilidad de Charlson, tres pacientes tuvieron puntaje de tres y dos sujetos puntaje de cero. Cuatro (66%) presentaron toxicidad grado III (OR = 2.3, IC = 0.34-15) ($p = 0.628$) (Cuadro V).

DISCUSIÓN

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

Se observó que la toxicidad grado III (según la escala de la OMS) afectó a 54% de los pacientes con alotrasplante y a 44% de los sujetos con autotrasplante, lo que permitió tomar la decisión de modificar el tratamiento profiláctico y evitar que el daño orgánico progresara en estos enfermos. Se registró mayor toxicidad en trasplantes alogénicos como ha sido informado en la literatura.

Al igual que los resultados informados por Bearman (1998),^{2,3} se encontró que la toxicidad más común fue gastrointestinal, ocho pacientes

requirieron aumento de la dosis de medicamentos y para emesis esto ocurrió en cinco casos; 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, únicamente 38% de los enfermos incluidos en esta serie requirieron manejo con opioides, en comparación con el 50% informado por Wardley. En este estudio, 38% de los pacientes requirieron nutrición parenteral total, cifra similar a la referida 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, en ningún caso se debió a toxicidad grado III, y la cifra no alcanzó el porcentaje (2-5%) documentado por otros autores.

Ocho pacientes tuvieron hematuria que 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.

Dos (9.5%) pacientes presentaron toxicidad neurológica (grados I y II), por lo que requirieron manejo con otros medicamentos fuera del protocolo; ambos recibieron busulfán en dosis mieloablativas. En el trabajo realizado por Krouwer H y colaboradores,⁵ 10% de pacientes recibieron este alquilante, porcentaje similar al de nuestra serie. Los dos (9.5%) casos que tuvieron daño pulmonar leve, se asociaron a otras causas.

Cuadro V. Se muestran los pacientes que presentaron toxicidad grado III en las dos escalas utilizadas (OMS y Bearman).

Factores asociados	OMS	Bearman
> 40 años	6	4
Comorbilidad	4	4
Trasplante de cordón umbilical	2	1
Autotrasplante	4	3
Alotrasplante	6*	4**
Mieloablativo	9	6
No mieloablativo	1	1

* Cuatro de estos pacientes presentaron toxicidad a dos órganos.

** Tres de estos pacientes presentaron toxicidad a dos órganos.

En cuanto a los efectos adversos más conocidos de los agentes antineoplásicos, se registraron los siguientes resultados: Con busulfán, 8.3% de los pacientes mostró aumento en los niveles de transaminasas y bilirrubina, cifra menor que el 25% reportado por Reyli C y colaboradores.⁶ Con fludarabina, sólo el 12.5% desarrolló neuropatía periférica, la cual se reporta de forma excepcional en comparación con encefalopatía que se presenta en 36% de los pacientes según la *British Columbia Cancer Agency*.⁷

La mitad de los pacientes que recibieron ciclofosfamida desarrollaron hematuria en grado I y II. Moulder JE encontró que del 5 al 35% de los pacientes con profilaxia desarrollan cistitis hemorrágica.⁸

En este estudio encontramos que el 55% de los pacientes con régimen mieloablativo desarrollaron mucositis grado III y ninguno de los enfermos con dosis de intensidad reducida. La toxicidad más común fue mucositis, la cual se registró en 70% de los casos con dosis mieloablativas, porcentaje similar al 87% informado por Lemoli y colaboradores (1998).

La comparación entre los diferentes factores asociados que contribuyeron para el desarrollo de toxicidad en este estudio y otros trabajos publicados se muestra en el *cuadro VI*.

CONCLUSIONES

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

El empleo 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 indica que el grado de lesión en el órgano es relevante y, en consecuencia, el ajuste terapéutico debe ser más agresivo.

Cuadro VI. Factores asociados.

Comparación con los resultados publicados en la literatura.

Factores asociados	Este estudio	Otros estudios
> 40 años	31.5%	52% Giralt
Comorbilidad	21.0%	12% Mohamed
Trasplante de		
cordón umbilical	100.0%	25% Parody
Autotrasplante	44.0%	35-75% Flores
Alotrasplante	54.0%	20% Anderlini
Mieloablativo	60.0%	30% Alyea
No mieloablativo	6.6%	6% Alyea

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.

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 de protocolo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bearman et al. Regimen-related toxicity in patients undergoing bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1562-1568.
2. Bearman et al. Regimen-related toxicity and early post transplant survival in patients undergoing allogeneic marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1288-1294.
3. Pallera AM., Schwartzberg LS. Managing the toxicity of hematopoietic stem cell transplant. *J Support Oncol* 2004; 2 (3): 223-237.
4. Krouwer H. Neurologic complication of bone marrow transplantation. *Neurol Clin* 2003; 21 (1): 319-352.
5. Petersen FB, Bearman SI. Preparative regimens and their toxicities. In: Forman SJ, Blume KG, Thomas ED (eds). *Bone Marrow Transplantation*. Cambridge, Mass: Blackwell Scientific Publications, 1993. pp 79-91.
6. Reyli C. Drugs facts and comparisons. 57th ed. Kansas University Medical Center. Kansas City: Wolters Kluwer Health. 1302.7. B.C. Cancer Agency care and research: www.bccancer.bc.ca/HPI/DrugDatabase/DrugIndexPt/Fludarabineinjection.htm
8. Moulder JE. ACE inhibitors and All receptor antagonists in treatment and prevention of bone marrow transplantation. *Curr Pharm Des* 2003; 9: 737-749.