

UNIVERSIDAD POPULAR AUTÓNOMA DEL ESTADO DE PUEBLA
ESPECIALIDAD EN CIENCIAS DE LABORATORIO CLÍNICO

TÍTULO

**EVALUACIÓN DE MARCADORES METABÓLICOS DESPUÉS DEL RÉGIMEN DE
ACONDICIONAMIENTO CON CICLOFOSFAMIDA A DOSIS ALTAS CON EL “MÉTODO MEXICANO” DE
TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA EN UNA SOLA INSTITUCIÓN.**

AUTORES

QBC. BRENDA JUDITH MÉNDEZ LAUREANO

DIRECTOR DE TESIS (METODOLÓGICO)

DR. GUILLERMO JOSÉ RUIZ ARGUELLES

CLÍNICA RUIZ, CENTRO DE HEMATOLOGÍA Y MEDICINA INTERNA

DIRECTOR DE TESIS (EXPERTO)

DR. GUILLERMO JOSÉ RUIZ ARGUELLES

CLÍNICA RUIZ, CENTRO DE HEMATOLOGÍA Y MEDICINA INTERNA

DIRECTOR DE TESIS (ESTADÍSTICO)

DR. MOISÉS GALLARDO PÉREZ

CLÍNICA RUIZ, CENTRO DE HEMATOLOGÍA Y MEDICINA INTERNA

Laboratorios Ruíz, Clínica Ruíz, Centro de Hematología y Medicina Interna
Puebla, Pue., México, a 30 de diciembre de 2022



UPAEP – Secretaría General

Dirección General de Apoyos Académicos

Dirección del Centro de Recursos para el Aprendizaje y la Investigación.

Biblioteca Central - **Karol Wojtyła**

Tesis Digitales Restricciones de uso:

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

El uso de textos, imágenes, gráficas, 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 de donde la obtuvo mencionando el autor o autores involucrados en el documento.

Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Agradecimientos y dedicatorias

mi profunda gratitud al Dr. Guillermo Ruiz Arguelles mi director y maestro, por su paciente orientación, su entusiasta aliento y sus útiles críticas de este trabajo de investigación. También me gustaría agradecer a la Dra. Briceida López por sus consejos y ayuda para mantener mi progreso según lo programado. Mi agradecimiento también se extiende al Dr. Moisés Gallardo por su ayuda en la realización del análisis de datos.

Contenido	
Índice de tablas, cuadros e imágenes.	4
Abreviaturas, acrónimos y símbolos	5
Resumen.....	6
Abstract	7
Justificación	17
Definición del problema.....	18
Objetivos	18
Material y métodos.....	19
Pacientes	19
Movilización de células madre de sangre periférica y aféresis.....	19
Acondicionamiento y autoinjerto	19
estudio de electrolitos en suero y orina.....	20
Tipo y diseño de la investigación.....	20
Características del estudio	21
Definición del universo de trabajo	21
Estrategia de muestreo	21
Definición de variables y escalas de medición.....	21
Métodos analíticos.....	22
Tratamiento estadístico de los datos.....	23
Resultados.....	23
Discusión de resultados.....	27
Perspectivas	29

Índice de tablas, cuadros e imágenes.

Tabla 1. Número de trasplantes por institución en México.

Tabla 2. Datos demográficos de los pacientes

Tabla 3. Resumen de anomalías en suero y orina

Tabla S1. Diferencias séricas entre el día -11 y el día -9

Tabla S2. Diferencias séricas entre el día -11 y el día 0

Tabla S3. Diferencias séricas entre el día -9 y el día 0

Tabla S4. Diferencias de orina entre el día -11 y el día -9

Tabla S5. Diferencias de orina entre el día -11 y el día 0

Tabla S6. Diferencias de orina entre el día -9 y el día 0

Imagen 1. Cuantificaciones y esquema de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (CPHs)

Figura 1. Niveles séricos de a) sodio b) potasio y c) glucosa.

Figura 2. Tasa de filtración glomerular estimada por fórmula CKD-EPI.

Figura 3. a) sodio y b) potasio urinario

Abreviaturas, acrónimos y símbolos

Trasplantes de células madre hematopoyéticas (TCMH)

Tasa de filtración glomerular estimada (FGe)

Esclerosis múltiple (EM)

remitente-recurrente (EMRR),

secundaria progresiva (EMSP)

primaria progresiva (EMPP)

Polineuropatía inflamatoria crónica (PIC)

Ciclofosfamida (Cy)

Rituximab (Rxb)

hormona antidiurética (ADH)

trifosfato de adenosina (ATP)

Resumen

Introducción: Los trasplantes de células madre hematopoyéticas (TCMH) se emplean con frecuencia en el tratamiento de enfermedades autoinmunes e incluyen un régimen de acondicionamiento que puede causar cambios metabólicos no deseados.

Material y métodos: Los electrolitos séricos y urinarios, la glucosa en sangre, la creatinina, el ácido úrico y la tasa de filtración glomerular estimada (FGe) se evaluaron prospectivamente los días -11, -9 y 0 en un grupo de 75 pacientes con esclerosis múltiple (EM) y polineuropatía inflamatoria crónica (PIC) que recibieron un TCMH autólogo empleando el “Método Mexicano”, que incluye dosis altas tanto de ciclofosfamida (Cy) (, 200 mg/Kg) como de rituximab (Rxb) (1000 mg).

Resultados: La mediana de edad de los pacientes fue de 46 años, con un rango de 20 a 65. Los datos basales se definieron en el día -11 del TCMH. Hubo cambios significativos en los electrolitos séricos y urinarios, que disminuyeron sustancialmente después de la administración de dosis altas de Cy. 12 pacientes (16%) desarrollaron hiponatremia y dos tuvieron convulsiones inducidas por hiponatremia que resultaron en ingresos hospitalarios. Al comparar los valores iniciales con los obtenidos después del primer bloque de dosis de Cy (día -9), observamos una disminución estadísticamente significativa de la urea sérica, el BUN, el sodio y el cloruro séricos. Por otro lado, una comparación de los metabolitos sanguíneos iniciales con los obtenidos después de la dosis completa de Cy (día 0), reveló un aumento significativo de la glucosa y el ácido úrico en sangre con una disminución asociada del calcio, el sodio y el potasio séricos. Los hallazgos más destacados fueron tanto la hiponatremia como la hiperglucemia inducida por fármacos.

Conclusiones: Se observaron cambios significativos en los electrolitos séricos, la glucosa en sangre, la creatinina, el ácido úrico y la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) en pacientes que recibieron HSCT autólogo para la EM, empleando dosis altas de Cy. Algunos de estos cambios pueden tener consecuencias clínicas, principalmente las derivadas de la hiponatremia iatrogénica. No se observó evidencia inmediata de daño a la función renal.

Palabras claves: ciclofosfamida, electrolitos, trasplantes.

Abstract

Introduction: Hematopoietic stem cell transplants (HSCT) are frequently employed in the treatment of autoimmune disease and include a conditioning regimen which may cause unwanted metabolic changes.

Material and methods: Serum and urinary electrolytes, blood glucose, creatinine, uric acid and estimated glomerular filtration rate (eGFR) were prospectively assessed on days -11, -9, and 0 in a group of 75 patients with multiple sclerosis (MS) receiving an autologous HSCT employing the "Mexican Method", which includes high doses of both cyclophosphamide (Cy, 200 mg/Kg) and rituximab (1000 mg).

Results: The median age of the patients was 46 years, with a range of 20 to 65. Baseline data were defined at day -11 of the HSCT. There were significant changes in serum and urinary electrolytes, which diminished substantially after the delivery of high-dose Cy. 12 patients (16%) developed hyponatremia and two had hyponatremia-induced seizures which resulted in hospital admissions. Comparing baseline values with those obtained after the first Cy dose block (day -9), we observed a statistically significant decrease in serum urea, BUN, serum sodium, and serum chloride. On the other hand, a comparison of baseline blood metabolites with those obtained after the full Cy dosage (day 0), revealed a significant increase in blood glucose and blood uric acid with an associated decrease in serum calcium, sodium, and potassium. The salient findings were drug-induced both hyponatremia and hyperglycemia.

Conclusions: Significant changes in serum electrolytes, blood glucose, creatinine, uric acid and estimated glomerular filtration rate (eGFR) were observed in patients given autologous HSCT for MS, employing high-dose Cy. Some of these changes may have clinical consequences, mainly those derived from the iatrogenic hyponatremia. No immediate evidence of damage to renal function was observed.

Key words: cyclophosphamide, electrolytes, transplants.

Antecedentes

Trasplantes de médula osea

En 1957 se puso en marcha el primer trasplante de médula ósea en gemelos monocigóticos en Nueva York (trasplante singénico) en un paciente con leucemia aguda, el cual fue llevado con éxito (1), el mismo año fueron realizados los primeros 6 trasplantes alogénicos sin éxito, por el mismo Doctor Edward Donnall Thomas, los injertos se presentaban de manera transitoria y uno de los mayores obstáculos era el injerto contra huésped llamado “síndrome secundario”, con estos primeros resultado desfavorable se entendió que había un largo camino que recorrer para poder realizar trasplantes exitosamente, que los protocolos que al momento habían desarrollado conllevaban un peligro potencial y que los problemas a los que se enfrentaban tenían una alta complejidad, con mucho escepticismo los investigadores siguieron avanzando y esperaban el desarrollo de las nuevas tecnologías y las nuevas investigaciones en el campo para que se pudieran dilucidar dichos problemas (2).

Cuando se lograron los primeros trasplantes alogénicos exitosos en 1969 el nuevo problema con el que se encontraban sus pacientes eran las frecuentes infecciones por citomegalovirus y la toxicidad que el acondicionamiento generaba, lo que seguía elevando la tasa de mortalidad, información que en 1970 fue confirmada en una investigación donde se evaluaron 200 injertos que no tuvieron éxito y los pacientes habían fallecido (3).

A pesar del nulo éxito obtenido en el registro de la historia con los TCH, se seguían practicando como última alternativa en pacientes que no respondían al tratamiento convencional y gracias a ello,

Ahora tenemos un presente esperanzador que ha dejado en su historia la huella de equipos de trabajo, con investigadores que hicieron posible un trasplante exitoso, con el más destacado descubrimiento del antígeno de histocompatibilidad, después de múltiples intentos de trasplantes, en informes de 1977 se dieron a conocer 17 trasplantes exitosos de 100, dirigidos por un equipo de Seattle en el que se incluía el Dr. Donnall Thomas (4). Gracias a todas las contribuciones que hicieron avanzar a la medicina del trasplante, en 1990 recibió el premio Nobel de medicina.

En México la historia fue diferente, el Dr. Ricardo Sosa quién fue el primer Alumno Mexicano del Dr. Donnall Thomas en regresar a México para poner en práctica los conocimientos adquiridos, realizó los primeros trasplantes en 1980 en el hospital de nutrición salvador subirán (5), sin embargo la historia del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en México revolucionado no comenzó realmente si no hasta 1993, cuando el 5 de mayo se realizó el primer trasplante de células hematopoyéticas en la CLÍNICA RUIZ y CENTRO DE HEMATOLOGÍA Y MEDICINA INTERNA de Puebla, mediante un método no mieloablativo más simplificado, al cual se le nombró método “MEXICANO” llevado a cabo por el Dr. Guillermo Ruiz Arguelles (6). Para el año 2021 la clínica Ruiz es la institución con mayor número de trasplantes en la historia del trasplante en México, 1197 autólogos y 230 alogénicos Tabla 1.

En la medicina moderna el trasplante de células hematopoyéticas (TCH) es un recurso terapéutico altamente utilizado. Este tratamiento se basa en reemplazar la médula ósea con células sanas para, estas células de reemplazo pueden provenir del mismo paciente (autólogo) o de un donador sano con o sin parentesco (allogénico) (7) en este protocolo no se utilizan células maduras y diferenciadas, se utilizan células troncales hematopoyéticas (formador de sangre) que tienen capacidad de autorrenovación y diferenciación, para de esta manera poder repoblar la médula ósea y las diferentes líneas celulares. Dentro de los TCH los más utilizados son los autólogos donde se administra quimioterapia y/o radioterapia lo cual genera un daño reversible de la médula ósea, por lo contrario, en el TCH allogénico se desea generar el efecto de injerto contra huésped para erradicar tumores, neoplasias o tejido hematopoyético que no realiza sus funciones adecuadamente (8).

Tabla 1. Número de trasplantes por institución en México.

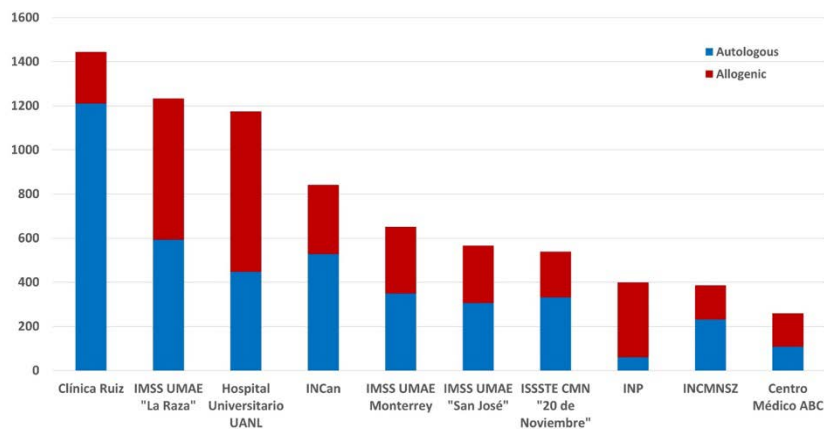


Ilustración 1

Dependiendo de la enfermedad que se quiera tratar el HSCT puede servir para repoblar una médula ósea que fue destruida por la quimioterapia en el tratamiento de un tumor, leucemia o la implantación de células que tengan un adecuado funcionamiento y que reemplacen a las disfuncionales ((9)

En el pasado el uso de HSCT en el tratamiento de leucemias o linfomas era lo más común, hoy podemos utilizar el HSCT para tratar diferentes enfermedades autoinmunes resistentes a las terapias convencionales, ejemplo de estas enfermedades autoinmunes son: lupus eritematoso, esclerosis múltiple, esclerosis sistémica o polineuropatía inflamatoria. A partir del año 1995 EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation) y el EULAR (European League against Rheumatism) generaron investigaciones en los siguientes años que revelaron la efectividad de utilizar HSCT autólogos en enfermedades autoinmunes (10). Además, se demostró que la tasa de mortalidad en el uso de HSCT autólogo para enfermedades autoinmunes en comparación con enfermedades malignas era notablemente menor (11)

Desde 1990 en que se comenzaron los estudios en animales de HSCT hasta la fecha se han reportado resultados favorables para los pacientes y se ha tomado desde entonces como opción terapéutica para diferentes enfermedades autoinmunes (12). En el Centro de Hematología y Medicina Interna (CHMI), el protocolo de HSCT autólogo fue indicado para Esclerosis múltiple: remitente-recurrente primaria progresiva, secundaria progresiva, Mielitis transversal, Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, Neuromielitis óptica, Miastenia gravis y Espondilitis anquilosante, todas enfermedades autoinmunes (13). De los cuales la enfermedad autoinmune más tratada es la esclerosis múltiple.

El tratamiento de acondicionamiento es el primer paso en el proceso de HSCT y varía para cada tipo de trasplante (8) régimen de acondicionamiento funge un papel importante en la morbilidad y mortalidad relacionada con el HSCT autólogo, existen 2 tipos principales, los mieloablativos y los no mieloablativos. Los mieloablativos se caracterizan por el empleo de altas dosis de quimioterapia para destruir el total de las células hematopoyéticas antes del trasplante, es altamente agresivo y tóxico para el paciente (14).

Los no mieloablativo

La mayoría de los regímenes de acondicionamiento para el HSCT autólogo en la EM emplean dosis altas de ciclofosfamida (Cy), combinadas con otros agentes inmunosupresores como la globulina antitimocito (15), el rituximab (16), la fludarabina (17) y otros (18). Desde 2015 se comenzó a utilizar la combinación de altas dosis de Cy en bloques separados y filgrastim (19), para la movilización de células madre de médula ósea a sangre periférica, esto conlleva ventajas sobre el HSCT autólogo con injertos de médula ósea, ya que implica una morbilidad y mortalidad menor. (20) Con este protocolo se ha podido injertar a más de 1300 pacientes con EM, siguiendo el protocolo establecido como "método mexicano" que ha demostrado ser seguro y eficaz para el paciente (13) Este régimen de alta intensidad como variante única utiliza ciclofosfamida (Cy) en 200mg/kg administrados en 2 bloques de 2 días, con 50mg/kg al día, seguido de administración de filgrastim por 8 días y el segundo bloque de Cy con 7 días de diferencia, finalizando con el auto trasplante de injertos refrigerados. Siguiendo este protocolo se ha establecido que las tasas de recuperación de granulocitos y plaquetas son similares a los reportes de HSCT autólogo con ingresos congelados.

El primer trasplante en México con un régimen no mieloablativo se realizó en 1998, a un paciente de 15 años con diagnóstico de Betatalasemia, la donadora fue su hermana.(21) Desde entonces se han realizado diversos estudios para comprobar la seguridad de los protocolos de acondicionamiento y trasplante, en los cuales (22)

La toxicidad temprana por el régimen de acondicionamiento sigue siendo uno de los factores que más desestabiliza a los pacientes y la causa de más morbi/mortalidad. La investigación del uso de diferentes regímenes de acondicionamiento en el HSCT autólogo indica que a mayor intensidad mayor riesgo de toxicidad y por ende mayor riesgo de mortalidad (23).

Esclerosis múltiple

Existen 2 mecanismos que explican cómo nuestro sistema inmune reconoce lo propio y lo no propio, uno de ellos es por medio del reconocimiento central en el timo, donde se genera una tolerancia a los antígenos propios y el segundo mecanismo será secundaria a la activación de linfocitos sensibles o autorreactivos, estos linfocitos se inactivan en las vías periféricas (19)

La esclerosis múltiple en México tiene una frecuencia variable y tiene mayor frecuencia entre los 20 y 50 años. Se trata de un proceso inflamatorio del sistema nervioso central (24) que se origina por un proceso inflamatorio autoinmune, por una disposición genética, donde la barrera hematoencefálica que limita la médula espinal pierde su integridad (25) y permite que los leucocitos, específicamente Linfocitos T, pasen libremente al sistema nervioso central que tienen afinidad contra el antígeno de la mielina, provocando una desmielinización inflamatoria y causando un daño axonal (26), se puede encontrar mucha información sobre la etiología de la enfermedad, sin embargo se ha llegado a la conclusión de que es multifactorial incluyendo la genética y factores ambientales (27).

La esperanza de vida de estos pacientes con tratamiento convencional disminuye de 7 a 14 años y la progresión de la enfermedad es muy variable (25). En la evidencia clínica indica que después de un trasplante de médula ósea autólogo existe una reconstitución inmunitaria por lo que se ha utilizado como herramienta terapéutica con beneficios sostenidos, como resultado de una inmunotolerancia al eliminar los clones autorreactivos. (24).

El primer estudio de trasplante autólogo para esclerosis múltiple se efectuó en el 2002 por el Grupo de Trabajo de Enfermedades Autoinmunes del EBMT (Grupo Europeo para el Trasplante de Sangre y Médula Ósea) donde se utilizó CY en dosis de 4g/m² y La dosis de G-CSF varió entre 5 y 12 µg/kg/d, los resultados fueron exitosos, sin embargo se reportaron efectos adversos por el régimen de acondicionamiento incluyendo hemiparesia, ataques epilépticos, infecciones, alergias y dolor secundario a G-CSF. (23) En definitiva la esclerosis múltiple sigue requiriendo más investigación que apoye para mejorar la calidad de vida de estos pacientes. ((27)

En el HSCT autólogo con el método mexicano al restablecer el sistema inmunitario a su función inicial, la respuesta clínica ha sido prometedora, tanto en EM remitente-recurrente (EMRR), secundaria progresiva (EMSP) y primaria progresiva (EMPP), pero sobre todo en pacientes con EMRR con respecto a los resultados neurológicos. Además estos pacientes tienen una supervivencia general de 90% y supervivencia libre de progresión del 50% (12)

Fármacos utilizados en el protocolo de trasplante con el método mexicano y sus eventos adversos más frecuentes:

Mesna: heces oscuras, gingivorragia, mialgias, náusea y vómitos.

Dexametasona: hiperglucemia, náusea, pirosis, cefalea, dolor abdominal, taquicardia
Filgrastim: dolor óseo, cefalea
Rituximab: mialgia, náusea, vómitos, cefalea, gingivorragia, tos
Trimetoprim-sulfametoxazol: náusea, vómitos, anorexia y reacciones alérgicas cutáneas
Itraconazol: náusea, diarrea, vómitos, dolor abdominal, dispepsia, flatulencias, gingivitis, constipación, estomatitis ulcerativa
Aciclovir: náusea, vómitos, diarrea, dolor abdominal, dolor gingival, estomatitis aftosa
Pantoprazol: cefalea, diarrea y tromboflebitis en sitio de inyección
Cloropiramina: somnolencia, cefalea, fatiga, constipación, hipotensión, taquicardia
Paracetamol: náusea, vómitos, rash, prurito, disnea, edema periférico
Aprepitant: fatiga, neutropenia, diarrea, bradicardia, mareo, cefalea, incremento de ALT o AST, tos
Ondansetrón: cefalea, confusión, mareo, fiebre, taquicardia, disnea
Hidrocortisona: náusea, pirosis, cefalea, dolor abdominal, hiperglucemia, taquicardia

Ciclofosfamida

Farmacodinamia de la ciclofosfamida

La ciclofosfamida es un agente alquilante utilizado para tratar cánceres hematológicos, algunas enfermedades autoinmunitarias, y se utiliza también durante el acondicionamiento previo al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en combinación con otros fármacos, por su actividad como interruptor del ciclo celular, de la actividad mitótica y diferenciación(28). Usualmente se administra por vía oral o intravenosa y seguido de su absorción, es convertido en su forma más soluble, 4-hidroxifosfamida, por isoenzimas del citocromo P450 en el hígado. Esta forma se transporta en la sangre y cruza la membrana plasmática de las células, formando aldofosfamida en una reacción espontánea y reversible. Posteriormente, la aldofosfamida se descompone en acroleína y mostaza fosforamida(29). la mostaza fosforamida forma enlaces cruzados intra e inter-cadenas ADN-ADN, que son responsables de la inactivación del ADN y posteriormente la muerte celular programada. La acroleína no tiene actividad antitumoral, pero es el principal agente responsable de la manifestación de la cistitis hemorrágica. Se ha encontrado que a dosis altas es un inmunosupresor potente capaz de depletar los leucocitos incluyendo las células T reguladoras (30). Tiene una vida media plasmática de 3 a 12 horas y sus metabolitos se excretan principalmente a través de la orina o la bilis, dependiendo de la vía de administración (31)

Toxicidad de la ciclofosfamida

La mielo supresión es la toxicidad más significativa que consiste principalmente en leucopenia(28). Entre los efectos adversos más reportados en la literatura están la neutropenia, fiebre, alopecia, náuseas, vómito y diarrea (32). Las náuseas y vómito son particularmente causados por las mostazas nitrogenadas en el 50% de los pacientes cuando se administran vía intravenosa, la

tolerancia es muy variable de paciente a paciente(29). La urotoxicidad se ha reportado con mucha frecuencia desde el inicio del uso de este fármaco causando cistitis hemorrágica estéril, y se reporta que para 4% de estos puede ser mortal(33)

La intensidad y especificidad del efecto dependen de la dosis, el tiempo de exposición y la variabilidad biológica de cada individuo (34). Con dosis altas de Cy en combinación con busulfan está descrito el síndrome de obstrucción sinusoidal que puede conducir a insuficiencia hepática, con inicios de lesión hepática dentro de los primeros 10 días después de la preparación para el trasplante (30).

En la bibliografía encontramos que en aproximadamente el 43% de los pacientes con cáncer tratados con este fármaco se producen elevaciones transitorias leves de aminotransferasa sérica. En dosis altas se asocia principalmente a leucopenias, enfermedades vaso oclusivas y fallo hepático agudo. Además, se observa que los pacientes movilizados con este fármaco y factores de crecimiento pueden sufrir neutropenia transitoria con fiebre. Las infecciones son frecuentes y las muertes relacionadas con este alquilante no son estadísticamente significativas (35). Existe poca información sobre las alteraciones de líquidos y electrolitos secundarios a toxicidad por el régimen de acondicionamiento, se han publicado varios informes aislados de casos con desequilibrios electrolíticos, principalmente hiponatremia en el proceso de trasplante, la mayoría de las revisiones se enfocan en desequilibrios y eventos adversos causados por la enfermedad o post trasplante (36). En el “método mexicano” a lo largo de toda nuestra experiencia en trasplantes las complicaciones han sido raras, se han presentado pacientes con fiebre neutropénica o infecciones en el tracto urinario, y la mediana de hospitalización en estos pacientes que por lo general fue de 48 horas (13), en solo 1 paciente de un estudio de 1000 pacientes se ha observado desarrollo de miocarditis aguda después de recibir las 4 dosis de ciclofosfamida, con el “método mexicano” (37). Existen otros factores a los cuales poner atención cuando se trata del régimen de acondicionamiento, por ejemplo, en un estudio de 28 pacientes trasplantados con el “método mexicano” se observó que después del régimen de acondicionamiento el 75% mostró reducción significativa en la tasa de filtración glomerular en comparación a su estado basal (38). La disfunción renal inducida por algunos medicamentos utilizados en quimioterapia como la Cy se presentan como síndrome hemolítico urémico, daño a la estructura o vasculatura de los riñones o déficits de perfusión renal. Ya que a diferencia de otros anticancerígenos la ciclofosfamida altera el manejo tubular de electrolitos y el equilibrio hídrico, dependiendo del tipo de fármaco habrá diferentes anomalías electrolíticas, en este caso por ser un alquilante el electrolito más afectado es el sodio al generarse una secreción inadecuada de la hormona antidiurética (39). Estos eventos adversos debido a la toxicidad en los pacientes ocurren durante los primeros 100 días después de un trasplante, los autores mencionan que reducir la toxicidad temprana es clave para reducir la mortalidad, por lo que se recomienda utilizar un régimen de movilización individualizado, así como

la combinación de ciclofosfamida con G-CSF en la dosis mínima necesaria para lograr el conteo mínimo requerido de células CD34+ en el caso del esquema preaféresis (40).

Desequilibrio electrolítico y su efecto en el estado general del paciente.

Los electrolitos tienen un papel fundamental en numerosas funciones del organismo (41), están implicados por ejemplo en el equilibrio eléctrico de las células, en la estimulación de los nervios y músculos, y la disrupción de uno o más en un alto grado puede llevar a complicaciones en el estado general de la persona, interrumpiendo funciones normales y provocando complicaciones, que pueden ser potencialmente mortales si no se logra reestablecer el equilibrio (42).

El sodio

El sodio es el electrolito más abundante en el cuerpo humano y es el responsable de la regulación y distribución del agua dentro y fuera de la célula(43) Intercambiándose activamente con el potasio (42). En condiciones normales el sodio tiene una fluctuación de su concentración entre 134.9 – 144.8 mEq/L, que varía con la edad, sexo entre otros factores, existe en el hipotálamo receptores osmoreguladores hormona antidiurética (ADH) que sirve como señalización en los riñones para aumentar la reabsorción de agua si hay una disminución del volumen. (43),

Las disnatremias son las alteraciones electrolíticas más frecuentes y en específico, está descrito que la hiponatremia es entre un 15 y 20% la causa de las hospitalizaciones urgentes. (44) la sintomatología clínica tiene un amplio espectro, de síntomas leves a graves, en términos de desconcentración la hiponatremia se clasifica en leve (130-135mmol/L), moderada (120 -129 mmol/L) y grave (menor a 120 mmol/L)(36), la hiponatremia grave se define también en la literatura como una disminución aguda de la concentración en menos de 12 horas (45). Los síntomas en su mayoría neurológicos son progresivos y directamente proporcionales a la disminución de sodio en relación del tiempo (44). hiponatremia se puede dar por circunstancias de hiperosmolaridad al generarse una dilución del sodio, hipo osmolaridad euvolémica al generarse una retención de líquido por una secreción inadecuada de la hormona antidiurética (41,46), o hipo osmolaridad hipovolémica, generalmente causada por diuréticos que provoca una reducción en la dilución urinaria (41).

La hipernatremia se considera a partir de concentraciones superiores a 145mmol/L, con manifestaciones clínicas como taquipnea(42). Se ha puesto en evidencia que el sodio es el electrolito mayormente afectado por múltiples agentes farmacológicos que causan retención de agua grave e hiponatremia dilucional.(47,48) Tanto la hipo como la hipernatremia pueden estar asociadas con confusión, cambios de comportamiento, dolor de cabeza, irritabilidad, náuseas y vómitos, letargo, somnolencia/coma, convulsiones y paro respiratorio.(36)

Potasio

El potasio es en su mayoría intracelular, alrededor de un 98% y está altamente influenciado por la insulina, hormonas tiroideas y acidosis o alcalosis, pero su regulación se lleva a cabo por la aldosterona a nivel de riñón y es directamente proporcional a la ingesta dietética en condiciones normales (43) la cual estimula la secreción de potasio por el conducto colector renal (41).

los trastornos del equilibrio del potasio también son causas frecuentes de ingreso hospitalario o morbilidad ambulatoria (49). Dentro de los trastornos del potasio la Hipocalemia se define como la concentración en el plasma por debajo de 3.5 mEq/L, al ser un ion intracelular, la lisis celular provoca una Hipercalemia muy evidente, aún en lisis poco evidentes. Algunas drogas utilizadas pueden producir hipocalemia(41), en su mayoría son los antidiuréticos (50) que actúa directamente sobre la reabsorción de sodio que genera un gradiente electroquímico afectando al potasio y excretándolo por el riñón, produciendo hipocalemia, en la hiperosmolaridad el potasio tiende a salir del espacio intracelular para intentar llegar a un equilibrio, sin embargo, esto genera un agotamiento intracelular y por ende del cuerpo, la sintomatología más común es fatiga, náuseas, vómito(41), Los músculos se ven mayormente afectados causando una hiperpolarización de los miocitos y afecciones en el músculo cardíaco causando arritmias cardíacas (49).

La hipercalemia se define a partir de 5 mEq/L. Los síntomas graves de hipercalemia no se perciben si no hasta sobrepasar los 7mEq/L de concentración en suero (43). Y al igual que la hipocalemia su efecto se observa principalmente en los músculos causando parestesia en brazos y piernas y a nivel cardíaco.

Calcio

El 99% del calcio se encuentra en los huesos y el resto se encuentra circulante en el líquido extracelular, como ion, unido a proteínas y no ionizado haciendo complejos con sulfato, fosfato y citrato. La parte con actividad fisiológica es la ionizada(41), la concentración de iones de calcio extracelular se mantiene constante dentro de un rango fisiológico estrecho (2,1–2,6 mmol/l=8,5–10,5 mg/dl; 1 mmol/l≈4 mg/dl de calcio)(43) En el organismo participa en diferentes funciones como mensajero intracelular y en la contracción muscular, así como la cascada de coagulación (43), la regulación del calcio en niveles normales está dado principalmente por Hormona paratiroidea (PTH), Vitamina D y por la reabsorción ósea y excreción urinaria.(51), cuando en el organismo se condiciona una reabsorción ósea o existe un incremento en la ingesta del calcio este aumento se ve reflejado a nivel circulatorio sobre todo en el calcio ionizado, lo que genera una retroalimentación negativa y hace que los niveles de PTH bajen, para que la reabsorción tubular renal decrezca y entonces se excrete de forma urinaria el calcio excedente(51,52), La mayor parte de la reabsorción en el riñón se da en la porción proximal de la nefrona (60-70%) que está directamente relacionada con el transporte sodio, y la otra parte en el asa de Henle (20-25%) (52).

Como el calcio participa en la regulación de la homeostasis de otros electrolitos, la excreción urinaria depende en gran medida del volumen de líquido extracelular. Una de las condiciones más frecuentes del desequilibrio del calcio es una alteración primaria en la secreción de PTH (hiperparatiroidismo primario, hipercalcemia benigna familiar). En el diagnóstico de la Hipocalcemia es ideal realizar la corrección de calcio total con albúmina, donde los niveles están por debajo de 8.6 mg/dl, la hipocalcemia asintomática por hipoalbuminemia no necesita tratamiento, por otro lado la hipocalcemia sintomática aguda requiere tratamiento para devolver a su estado de equilibrio inmediato, Una hipercalcemia se define cuando los niveles en suero están por encima de 10.2 mg/L, los síntomas cuando la hipercalcemia es grave pueden llegar a manifestaciones cardíacas, cuando la crisis de hipercalcemia supera 13mg/dL puede provocar insuficiencia renal aguda, coma y la muerte (45)

Cloro

El cloro es un anión extracelular que participa en el balance hídrico junto con el sodio, así como en el equilibrio ácido base, junto con el magnesio y calcio participa en la contracción y relajación muscular. El nivel de cloro en suero está regulado por el riñón principalmente, siendo este filtrado por el glomérulo, por sus membranas basales y se reabsorbe por los túbulos proximal y distal(42). A medida que los aniones de sodio se absorben en el principio del túbulo proximal, aumenta a su vez la concentración de cloro, hasta el punto en el que la concentración de cloro es más alta que en plasma por lo que se reabsorbe por diferencia de gradiente de concentración.(42,52,53)

Fósforo

El fósforo es el principal anión intracelular, encontrándose un 80% en hueso como fosfato (PO₄) y (43) es participante en diferentes rutas metabólicas con un papel muy importante ya que es componente de intermediarios metabólicos y de trifosfato de adenosina (ATP(45)) es altamente regulado por junto con el calcio por la vitamina D₃, calcitonina y PTH. También está altamente implicada en el equilibrio del fósforo la excreción renal, la ingesta dietética y la pérdida gastrointestinal.(42). Su concentración normal oscila entre 0,8 a 1,45 mmol/l (2,5 a 4,5 mg/dl; 1 mmol/l = 3,125 mg/dl). La hipofosfatemia resulta de una redistribución intra y extra celular, por una mala absorción y excreción renal. el factor de crecimiento de fibroblastos y PTH inhiben la reabsorción tubular y por ende los niveles de fósforo en plasma. Las manifestaciones clínicas que se reportan van desde debilidad, anemia hemolítica, arritmia e insuficiencia cardíaca, existen agentes antineoplásicos que reportan daño tubular y por ende la reabsorción efectiva del fósforo(39).

Magnesio

El magnesio es el segundo catión divalente intracelular que se encuentra en mayor concentración en el cuerpo, con concentración sérica normal de 0,74 a 0,95 mmol/l (1,7 a 2,2 mg/dl; 1 mmol/l = 2,43 mg/dl).(43) Almacenándose normalmente en músculo y hueso. Sus funciones principales abarcan desde la síntesis de proteínas, ADN, la neurotransmisión y la contracción del músculo(42). En el riñón el sitio principal de regulación es el asa de Henle (70%) a través de transporte pasivo.(39) la deficiencia del magnesio tiene como síntoma la hiperexcitabilidad neuromuscular con temblor, parestesia, tetania, espasmos y puede llegar a convulsiones. La concentración plasmática de magnesio es regulada por cambios en la excreción urinaria debido a alteraciones en la homeostasia del magnesio, la diuresis osmótica por glucosuria resulta en la pérdida renal de magnesio.(51) las principales causas de hipermagnesemia están asociadas con la pérdida de la función renal, y la hipomagnesemia se debe con frecuencia a la pérdida renal de magnesio.(51), cuando el desequilibrio es severo (menor a 1.0 mg/dL en suero) puede causar arritmias, coma y la muerte si no se identifica y se trata(45). La hipercalcemia está definida como concentración arriba de 2.4 mg/dL y es normalmente sintomática, cuando sobrepasa los 4mg/dL puede haber náuseas, hipotensión y bradicardia, Cuando la hipermagnesemia supera las concentraciones de 12..5 mg/dL puede llegar a parálisis respiratoria y la muerte(41)

Justificación

En el trasplante hematopoyético se incluye un esquema de acondicionamiento que convencionalmente puede ocasionar cambios metabólicos desfavorables. actualmente en el hospital universitario de Nuevo León y clínica Ruiz se utiliza el régimen de movilización como variante propia que incluye dosis altas de ciclofosfamida en 200mg/kg (13), en la literatura se describe poco sobre la importancia del diagnóstico de los desequilibrios electrolíticos. Se ha observado a través del tiempo que un esquema de ciclofosfamida a dosis altas de manera sucesiva puede causar toxicidad al paciente y llevar a una respuesta al tratamiento menos favorable y con mayores complicaciones, y que un esquema a dosis altas en 2 bloques separados, tiene mínima toxicidad, además de un costo más accesible (14). Existe en la actualidad mucha información sobre los padecimientos ocasionados por el trasplante de células hematopoyéticas, sin embargo, aún no existen estudios centrados en el régimen de acondicionamiento utilizado, que aporten una orientación relevante para conocer el estado de los pacientes después del régimen de acondicionamiento seleccionado y que permita al clínico anticipar, vigilar y corregir de manera temprana estas alteraciones para que no lleguen a impactar en la estabilidad del paciente. Los estudios no son concluyentes con respecto a la frecuencia de este efecto adverso y actualmente

sólo disponemos de series de casos o estudios retrospectivos y prospectivos en pequeña escala con dosis altas de Ciclofosfamida (54,55).

Definición del problema

A raíz de los años de experiencia, desde 1993 realizando trasplantes autólogos de médula ósea en el centro de hematología y medicina interna con el método mexicano, se ha documentado una baja incidencia de mortalidad (0.1%) y un bajo índice de hospitalizaciones en el tiempo que se efectúa el protocolo de trasplante, la descripción de estos casos indica un desequilibrio de electrolitos, con mayor frecuencia sodio y calcio. En la literatura solo existen evidencias de casos aislados de hiponatremia secundaria a ciclofosfamida, sin embargo, los resultados de estos casos aislados no son concluyentes y se enfocan en hacer aleatorias. En la actualidad conocer la seguridad de los protocolos de acondicionamiento es necesario y tener un mejor control en la monitorización de los pacientes en cada paso del protocolo de trasplante serán herramientas que le ayuden al clínico a anticipar, vigilar y corregir de manera temprana estas alteraciones para que no lleguen a impactar en la estabilidad del paciente

Objetivos

General.

Determinar la incidencia de trastornos electrolitos en una población de pacientes que se sometieron a protocolo de trasplante con un régimen de acondicionamiento utilizando dosis altas de Ciclofosfamida y su impacto en el estado del paciente en la estancia pre-trasplante.

Particulares

1. Establecer los días de estudio de electrolitos antes y después de la administración del régimen de acondicionamiento.
2. Cuantificar los electrolitos antes y después de cada bloque de ciclofosfamida.
3. Identificar cual es el momento en el que se presenta un desequilibrio electrolítico con impacto clínico al paciente durante el protocolo de acondicionamiento.

Material y métodos

Pacientes

Se incluyeron prospectivamente en el estudio pacientes consecutivos con EM remitidos a nuestro centro para un TCMH entre febrero y septiembre de 2021. Se acumularon 75 participantes, 70 (93,3%) de los cuales tenían EM y 5 (6,6%) polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica. Se incluyeron casos de EM recurrente-remitente (RRMS), secundaria progresiva (SPMS) y primaria progresiva (PPMS) si su estado funcional de Karnofsky (7) estaba por encima del 70 % y su puntuación en la escala expandida del estado de discapacidad (EDSS) (8) fue de 8 o menos en las dos semanas previas al trasplante. Ninguno de los pacientes había recibido agentes mielotóxicos antes de la inclusión en el estudio y todos tenían hemogramas completos normales cuando se inició la movilización celular. Todos los pacientes se sometieron a un período de lavado de al menos tres meses de otros agentes inmunosupresores. La evaluación de la puntuación EDSS previa al trasplante fue realizada por el mismo neurólogo. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Clínica RUIZ (Conbioetica 21CEI00120130605, Registro N° 13 CEI 21 114 126). Todos los pacientes firmaron un formulario de consentimiento después de haber sido completamente informados sobre los beneficios del procedimiento y las posibles complicaciones. El protocolo está registrado en ClinicalTrials.gov, identificador NCT02674217.

Movilización de células madre de sangre periférica y aféresis

La movilización de PBSC se realizó con Cy y filgrastim (G-CSF) (6, 9). Se administró Cy intravenoso (50 mg/Kg) en un período de 120 minutos los días -11 y -10. Se administró G-CSF subcutáneo (10 ug/kg/bid) los días -9 a -1. Usando una vena periférica o un catéter subclavio tipo Mahurkar, el procedimiento de aféresis se realizó el día -2, usando una máquina Amicus (Fresenius Kabi, Deerfield, IL, EE. UU.) o una máquina Spectra Optia (Terumo BCT, Lakewood, CO, EE. UU.), siguiendo el protocolo Spin-Nebraska (10). El objetivo de la aféresis es obtener al menos 1 x 10⁶ células CD34+ viables/Kg para cada paciente. Las células CD34+ en sangre periférica no se midieron antes de los procedimientos de aféresis.

Acondicionamiento y autoinjerto

Después de recolectar el número requerido de células CD34+ de sangre periférica, se administró Cy intravenoso (50 mg/Kg) durante un período de 120 minutos los días -2 y -1, seguido de MESNA (1000 mg/m² durante un período de 180 minutos), ondansetrón 8 mg, dexametasona 4 mg y pantoprazol 40 mg, todos en régimen ambulatorio. La dosis acumulada de Cy fue de 200 mg/Kg. La ilustración 1 resume estos datos. Después de Cy intravenoso, se utilizó ondansetrón (4 mg cada 12 h después de la quimioterapia), cotrimoxazol oral (800/160 mg cada 24 h), fluconazol oral (200 mg) y aciclovir oral (400 mg cada 12 h) en todos los pacientes hasta los granulocitos aumentaron por encima de 0,5 x 10⁹/L. A lo largo de este período, se realizó un examen clínico completo y un

estudio de laboratorio completo a todos los pacientes cada 48 h. Después de la recuperación de los granulocitos, se administró una sola dosis alta de rituximab (1000 mg) durante un período de 3 horas. Para prevenir infecciones en los siguientes seis meses, se prescribió cotrimoxazol 800/160 mg dos veces por semana, aciclovir 800 mg diarios y rituximab (100 mg) cada dos meses durante un período de 12 meses. Cada individuo firmó la decisión de consentimiento informado para recibir terapia con rituximab a pesar de la antigenemia del virus John Cunningham conocida.

estudio de electrolitos en suero y orina

Imagen 1. Cuantificaciones y esquema de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (CPHs)

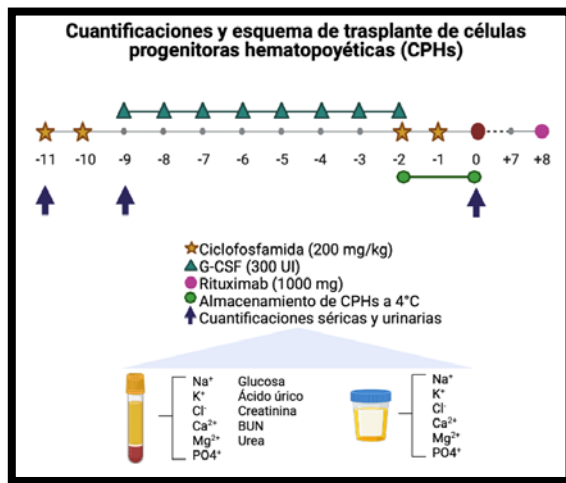


Ilustración 2

Tipo y diseño de la investigación

Estudio prospectivo, transversal, observacional, con enfoque cuantitativo de los metabolitos que se pueden ver afectados por el régimen de acondicionamiento dentro del protocolo de trasplante autólogo con el método mexicano, en pacientes con enfermedades autoinmunes.

Los datos demográficos y las características clínicas de los participantes fueron recabados de una base de datos electrónica secundaria. Se registraron de cada paciente variables demográficas, clínicas y de laboratorio.

Características del estudio

Definición del universo de trabajo

Se incluyeron en el estudio un grupo de 75 pacientes con esclerosis múltiple o polineuropatía inflamatoria crónica que recibieron un TCMH autólogo empleando el "Método Mexicano", que incluye dosis altas tanto de ciclofosfamida (Cy, 200 mg/Kg) como de rituximab (1000 mg).

Criterios de inclusión para el tratamiento

1. Paciente con esclerosis múltiple remitente-recurrente, primaria-progresiva y secundaria progresiva, mielitis transversal, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, neuromielitis óptica, miastenia gravis, espondilitis anquilosante.
2. En caso de esclerosis múltiple: EDSS ≤ 8
3. Estudio reciente de neuroimagen (menor a dos meses)
4. Suspensión de terapia modificadora de la enfermedad 3 meses antes trasplante

Criterios de exclusión para el tratamiento:

1. Negación para firmar consentimiento informado
2. Infección latente
3. Patología hepática, cardíaca, broncopulmonar sintomáticas
4. Serología positiva para VIH, VHB y VHC
5. Anomalías en valoración clínica previa que el medico hematólogo considere contraindicación
6. Prueba positiva de COVID-19/SARS-CoV-2

Criterios de exclusión para el análisis de datos:

Los pacientes que no tuvieron registro de las 3 mediciones consecutivas de los analitos.

Estrategia de muestreo

Se realizó un muestreo no aleatorio y de tipo consecutivo de suero y orina a 75 pacientes con esclerosis múltiple o polineuropatía inflamatoria que acudieron al Centro de Hematología y Medicina Interna en la ciudad de Puebla en un lapso de 8 meses, para protocolo de trasplante autólogo con el método mexicano, con altas dosis de Ciclofosfamida y filgrastim. Las mediciones se realizaron al día -11 antes de comenzar el régimen de acondicionamiento y posteriormente se tomaron las muestras al día -9 posterior al primer bloque con Cy y al día 0 posterior al segundo bloque de Cy y filgrastim.

Definición de variables y escalas de medición.

-Diagnóstico: esclerosis múltiple y polineuropatía inflamatoria crónica.

Los trastornos de electrolitos y metabolitos adicionales fueron identificados con los siguientes valores normales.:

Tabla 1

Intervalos de referencia en suero y orina		
suero	Glucosa	70-100 mg/dl
	Urea	>17 años 12.3 - 69.8 mg/dl

	BUN	>17 años 5.7-32.6 mg/dl
	Creatinina	0.5 - 1.3 mg/dl
	Acido úrico	2.6 - 8.5 mg/dl
	Calcio	8.3 - 9.8 mg/dl
	Calcio	4.15 - 4.9 meq/l
	Sodio	134.9 - 144.8 meq/l
	Potasio	3.54 - 5.38 meq/l
	Cloro	100-108 meq/l
	Calcio ionico	> 18 años 4.8 - 5.7 mg/dl
	Fósforo	2.5 - 4.5 mg/dl
	Fósforo	1.45 - 2.61 meq/l
	Magnesio	1.3 - 2.2 meq/l
orina	Sodio	100-244 meq/l
	Potasio	40-80 meq/l
	Calcio	20-300 meq/l
	Cloro	75-200 meq/l
	Magnesio	4.1- 12.3 ml
	Fósforo	meq/l

Métodos analíticos

Las muestras de suero y orina se recolectaron el día -11 antes de iniciar el régimen, el día -9 antes de la administración de filgrastim y el día 0 antes de la reinfusión de células CD34+. El sodio, cloruro, potasio y calcio se midieron por potenciometría indirecta, con electrodos selectivos y de referencia (35). El ácido úrico, el magnesio y el fósforo se midieron por absorbancia, y la glucosa, la urea, el nitrógeno ureico en sangre y la creatinina se midieron con un método cinético (56). El calcio ionizado se determinó con la fórmula:

$$[Ca]^{++} = \frac{[(Ca \text{ medido} \times 6) - ((Proteína \text{ total})/3)]}{(Proteína \text{ total} + 6)}$$

La tasa de filtración glomerular se calculó con la fórmula Chronic Kidney Disease-Epidemiology Colaboración (CKD-EPI) (57). La osmolaridad se determinó en base a los valores de glucosa, urea y sodio. Todos los métodos de laboratorio clínico están acreditados por la Entidad Mexicana de Acreditación (58) para garantizar la reproducibilidad y confiabilidad de todos los resultados.

Tratamiento estadístico de los datos

Las comparaciones de medidas repetidas se analizaron con la prueba de Friedman, mientras que la prueba de Wilcoxon se utilizó para evaluar las diferencias entre grupos (15). Los resultados con valores de $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos.

Resultados

Se incluyeron prospectivamente en el estudio 75 pacientes, con una mediana de edad de 46 años, con un rango de 20 a 65. Las indicaciones de TPH fueron esclerosis múltiple en 70 casos (93,3%) y polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica en 5 (6,3%). Al comparar los datos de referencia (día -11) con los datos obtenidos después del primer bloque de dosis de Cy (día -9), observamos una disminución estadísticamente significativa de la urea sérica, el BUN, el sodio y el cloruro; mientras que en orina se encontró un aumento estadísticamente significativo en el volumen urinario y una disminución estadísticamente significativa en sodio, potasio y cloruro.

Una comparación del día -11 con los datos obtenidos el día 0 revela un aumento estadísticamente significativo de glucosa y ácido úrico con una disminución asociada de sodio y potasio. Estas diferencias en el suero se resumen en la tabla 3 y se detallan en las tablas complementarias 4, 5 y 6.. En las muestras de orina, las variables que difirieron de la basal fueron el sodio, el potasio, el cloruro y la diuresis. Estas diferencias se resumen en las tablas complementarias S4-S6. Los niveles de sodio y potasio en suero y orina se presentan en las figuras 2 y 4, respectivamente.

La medición de eGFR se realizó los días -11, -9, 0 y no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre estas mediciones. Estos resultados se muestran en la figura 3. Al analizar las alteraciones electrolíticas séricas observamos que al día 0 el 16% (n=12) de los pacientes presentaba hiponatremia isotónica, el 38,6% (n=29) hipopotasemia, el 95,6% (n=71) hipocalcemia, 13,3% (n=10) hiperglucemia y 21,3% (n=16) hiperuricemia. Todas las anomalías electrolíticas encontradas se muestran en la tabla 3.

Tabla 2

Datos demográficos de los pacientes.	
IMC = índice de masa corporal	
Mujeres	56% (42)
Hombres	44% (33)
Edad (Años)	46 (20-65)
Peso (kg)	73.3 (44-135)
Talla (cm)	173 (150-194)
BMI (Kg/m ²)	24.9 (17.2-47.5)
Diagnóstico	
Esclerosis múltiple	70
Polineuropatía inflamatoria	5

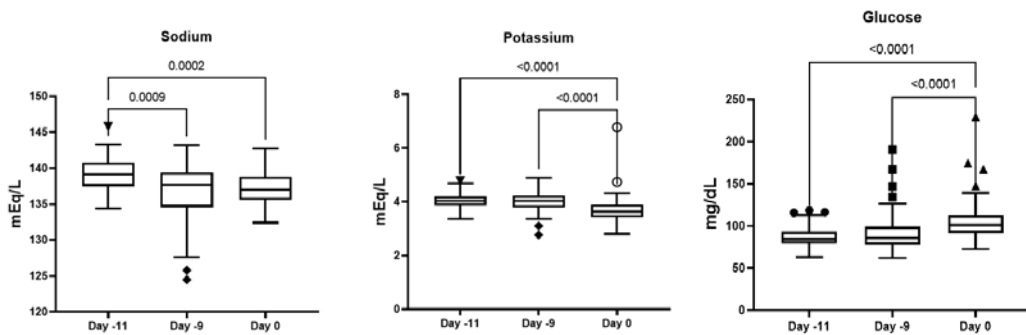


Figura 1. Niveles séricos de a) sodio b) potasio y c) glucosa.

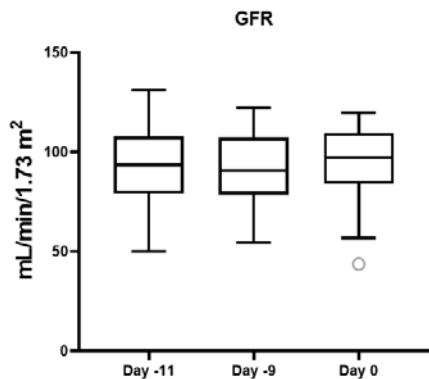


Figura 2. Tasa de filtración glomerular estimada por fórmula CKD-EPI.

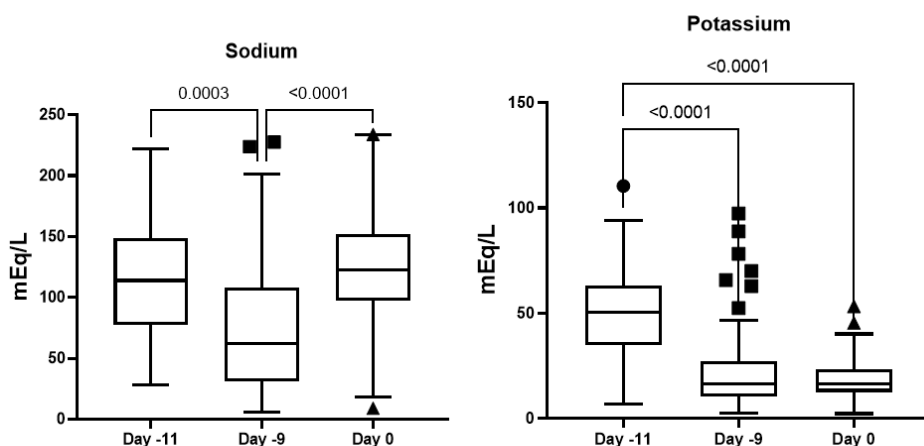


Figura 3. a) sodio y b) potasio urinario

Tabla 3

Resumen de anomalías en suero y orina				
Suero	Anormalidades	Día -11	Día -9	Día 0
SODIO	Hiponatremia	1 (1.3%)	20 (27%)	12 (16%)
SODIO Y OSMOLARIDAD	Isotónica Hiponatremia	1(1.3%)	7 (9%)	12 (16%)
	Hipotónica Hiponatremia	0(0%)	13 (17%)	0 (0%)
POTASIO	Hipocalemia	4(5.3%)	6 (8%)	29 (38.7%)
	Hipercalemia	0(0%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)
CLORO	Hipoclorémica	0(0%)	5 (6.7%)	1 (1.3%)
	Hipercloremia	0(0%)	0 (0%)	1 (1.3%)
CALCIO IONIZADO	Hipocalcemia	42 (56%)	68 (90.7%)	71 (94.7%)
	Hipercalcemia	0(0%)	0 (0%)	0 (0%)
GLUCOSA	Hipoglicemia	3(4%)	4(5.3%)	0 (0%)
	Hiperglicemia	0(0%)	5 (6.7%)	10 (13.3%)
ACIDO ÚRICO	Hiperuricemia	6(8%)	5 (6.7%)	16 (21.3%)

Tabla 4

Diferencias séricas entre el día -11 y el día -9		
Grupo	Mediana \pm IQR	p
Urea	29.2 \pm 9.3 vs 25.4 \pm 7.2	< 0.001
BUN	13.6 \pm 4.44 vs 11.85 \pm 3.36	< 0.001
Ácido úrico	4.91 \pm 1.58 vs 4.745 \pm 1.41	0.188
Calcio ionizado	4.03 \pm 0.26 vs 4.12 \pm 0.34	0.05
Sodio mEq	139.1 \pm 3.19 vs 137.7 \pm 5.2	0.001
Cloro mEq	105.45 \pm 3.7 vs 103.4 \pm 6	0.003

Tabla 5

Diferencias séricas entre el día -11 y el día 0		
Grupo	Mediana \pm IQR	p
Glucose	84.8 \pm 14.1 vs 100.8 \pm 20.4	< 0.001
BUN	13.6 \pm 4.44 vs 13.18 \pm 4.05	0.962
Ácido úrico	4.91 \pm 1.58 vs 5.82 \pm 1.63	< 0.001
Calcio ionizado	4.03 \pm 0.26 vs 3.98 \pm 0.34	0.291
Sodio mEq	139.1 \pm 3.19 vs 137 \pm 3.2	< 0.001
Potasio mEq	4.03 \pm 0.35 vs 3.635 \pm 0.48	< 0.001

Tabla 6

Diferencias séricas entre el día -9 y el día 0		
Grupo	Mediana \pm IQR	p
Glucosa	86 \pm 22.6 vs 100.8 \pm 20.4	< 0.001
Urea	25.4 \pm 7.2 vs 28.3 \pm 8.7	0.002
BUN	11.85 \pm 3.36 vs 13.18 \pm 4.05	0.009
ácido úrico	4.745 \pm 1.41 vs 5.82 \pm 1.63	< 0.001
calcio Ionizado	4.14 \pm 0.34 vs 3.98 \pm 0.34	0.001
Potasio mEq	4.03 \pm 0.47 vs 3.635 \pm 0.48	< 0.001
Cloro mEq	103.4 \pm 6 vs 105.4 \pm 3.69	0.001

Tabla 7

Diferencias de orina entre el día -11 y el día -9		
Grupo	Mediana \pm IQR	p
Volumen urinario	40 \pm 30 vs 62.5 \pm 40	< 0.001
Sodio	111.2 \pm 65.8 vs 65.3 \pm 76.1	< 0.001
Potasio	49.985 \pm 29.71 vs 16.81 \pm 16.17	< 0.001
cloro	106.2 \pm 74.4 vs 69.85 \pm 69.15	< 0.001

Tabla 8

Diferencias de orina entre el día -11 y el día 0		
Grupo	Mediana \pm IQR	p
Volumen urinario	40 \pm 30 vs 70 \pm 37.5	< 0.001
Potasio	49.985 \pm 29.71 vs 16.355 \pm 10.94	< 0.001

Tabla 9

Diferencias de orina entre el día -9 y el día 0		
Grupo	Mediana \pm IQR	p
Volumen urinario	62.5 \pm 40 vs 70 \pm 37.5	0.471
Sodio	65.3 \pm 76.1 vs 121.7 \pm 61.8	< 0.001
Potasio	16.81 \pm 16.17 vs 16.355 \pm 10.94	0.931
cloro	69.85 \pm 69.15 vs 101.7 \pm 55.85	0.002

Discusión de resultados

Cy es un agente alquilante utilizado en el tratamiento de neoplasias hematológicas, algunas enfermedades autoinmunes y como parte del régimen de acondicionamiento administrado antes del HSCT. En dosis altas, es un potente inmunosupresor que puede agotar los leucocitos, incluidas las células T reguladoras (59). Su vida media plasmática oscila entre 3 y 12 horas, y sus metabolitos se excretan principalmente por orina o bilis, dependiendo de la vía de administración

(31). La frecuencia y la intensidad de los efectos secundarios de Cy dependen de la dosis, pero también dependen de la duración de la exposición y de la susceptibilidad biológica de cada individuo (34).

Desde 2015, hemos estado realizando auto-HSCT en personas con EM empleando un régimen preparatorio modificado, ahora llamado "Método Mexicano" (13). Hemos probado que este régimen preparatorio, que emplea las mismas dosis acumuladas de Cy utilizadas en la mayoría de los programas de TCMH inmunosupresores en todo el mundo (200 mg/Kg) (60), tiene el mismo efecto inmunosupresor, pero un perfil de toxicidad diferente a el corazón (37), riñón (38) y médula ósea (34). Esta toxicidad disminuida aparentemente se deriva de la división de la dosis completa de Cy en dos bloques, como se ve en la ilustración 2. Como resultado de los cambios instalados en el régimen preparatorio, hemos tenido una tasa muy baja de complicaciones y la tasa de mortalidad es solo 3 en 1300 (0,2%). En la línea de analizar la toxicidad de nuestro programa modificado, ahora nos hemos comprometido a estudiar la toxicidad inmediata de nuestro régimen preparatorio a través de electrolitos séricos y otros cambios metabólicos. El hallazgo sobresaliente es la hiponatremia,

Cabe destacar que la literatura describe este desequilibrio como el más frecuente con el uso de Cy.

En este estudio 2 pacientes presentaron hiponatremia grave que resultó en el ingreso al hospital de estos 2 pacientes, ambos pacientes presentaron estas afecciones después de la administración de Cy, en ambos casos la hiponatremia tuvo resolución y la hospitalización no fue mayor a 24 horas.

Además de los 2 casos severos, después del primer ciclo de tratamiento con Cy (día -9), la incidencia de hiponatremia fue del 27% y del 10% después del segundo ciclo (día 0). La fisiopatología se origina por la secreción inadecuada autolimitada de hormona antidiurética mediada por el efecto de Cy en el túbulo renal, con aumento de la reabsorción de agua y pérdida de sodio (36), ya que Cy induce una sobrerregulación a corto plazo del receptor de vasopresina tipo 2 y expresión de acuaporina-2 en el riñón (39). Para contrarrestar la cistitis hemorrágica asociada a Cy, se recomienda a los pacientes una hidratación oral agresiva, lo que conlleva un gran aumento de la diuresis en comparación con los valores basales y, a su vez, un aumento de la frecuencia de hiponatremia hipotónica. Al emplear agua con electrolitos, este efecto de dilución puede disminuir en los pacientes.

Además, cinco pacientes presentaron hiperglucemia el día -9 (Mediana=146, IQR=48,4) y 10 pacientes el día 0 (Mediana=138, IQR=34,7). El 53% de los casos de hiperglucemia se detectaron en el día 0, de los cuales el 22,6% superó los 126 mg/dL. No obstante, los pacientes afectados se encontraban asintomáticos, pudiendo atribuirse este evento al uso de dexametasona los mismos días que se administra ciclofosfamida. Parece ser el resultado de un ciclo de retroalimentación de potasio e insulina, mediante el cual la hipopotasemia inhibe la secreción de insulina (61); Cy puede ser un factor de riesgo adicional para la hiperglucemia aguda, ya que las dosis altas de Cy están asociadas con el agotamiento temporal de las células inmunorreguladoras y una mayor producción

de interferón alfa y T-helper tipo 1 (62), que es capaz de causar directamente la destrucción de los islotes. células.

El análisis de la tasa de filtración glomerular no arrojó diferencias estadísticamente significativas: los valores de Urea y BUN disminuyeron significativamente después de la primera dosis de ciclofosfamida, pero regresaron a los niveles basales después de la segunda dosis, siendo esta otra prueba de la disminución de la nefrotoxicidad del “Método Mexicano” (38). Además, la tasa de filtración glomerular estimada según la fórmula CKD-EPI, y como recomiendan las guías Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) (63), no se ve afectada por los protocolos de acondicionamiento y movilización, lo que confirma la seguridad del paciente de los regímenes. perfil.

La hipopotasemia después de la movilización y el acondicionamiento (día 0) puede ser una consecuencia directa del intercambio transcelular pasivo en respuesta a la hiperglucemia, promoviendo el movimiento de agua desde el espacio intracelular al extracelular (36). Los niveles séricos de ácido úrico aumentaron significativamente pero nunca dieron lugar a manifestaciones clínicas en pacientes con valores superiores a 6,8 mg/dl.

Debido a que este fue un estudio para evaluar la seguridad del protocolo de acondicionamiento no informamos datos de cantidad de células CD34+ injertado, así como los injertos refrigerados versus no congelados y la viabilidad de trasplantes ambulatorios completos ya que existen estudios que respaldan estos puntos del trasplante.(22)(64–66)

Conclusiones

Se encontraron cambios en la concentración de electrolitos y algunos metabolitos después de un régimen de acondicionamiento con Cy y filgrastim; los cambios sobresalientes fueron significativos tanto para la hiponatremia como para la hiperglucemia. Sin embargo, estos cambios no comprometieron el protocolo de trasplante y las 2 situaciones excepcionales (2 casos) de hospitalizaciones, nunca superaron las 24 horas. Los pacientes con hiponatremia inducida por la Cy mejoraron sus síntomas y sus niveles de sodio se estabilizaron utilizando electrolitos orales. Los resultados respaldan la toxicidad renal disminuida que se puede ver afectada por el método de acondicionamiento e indican cambios tolerables en los electrolitos, estos datos se suman a la seguridad previamente informada del “Método Mexicano”.

Perspectivas

Generar nuevo conocimiento no solo sobre la perspectiva global del trasplante y sus posibles repercusiones, si no entender los efectos de cada parte del régimen le ayudará a los médicos en el futuro a entender con mayor claridad cual en qué parte del proceso debe tener mayor vigilancia y

que puntos son los definitivos para el seguimiento del paciente, por ello es necesario más investigación sobre los diferentes pasos del trasplante y como afectan la estabilidad del paciente. Se necesita información adicional y seguimiento para respaldar aún más estas observaciones.

Referencias bibliográficas

1. Thomas ED, Lochte HL, Lu WC, Ferrebee JW. Intravenous Infusion of Bone Marrow in Patients Receiving Radiation and Chemotherapy. *New England Journal of Medicine*. 1957 Sep 12;257(11):491–6.
2. Blau CA. E. Donnall Thomas, M.D. (1920–2012). *Stem Cells Transl Med*. 2013 Feb 1;2(2):81–2.
3. Thomas ED. A history of haemopoietic cell transplantation. *Br J Haematol*. 1999 May;105(2):330–9.
4. Thomas ED, Buckner CD, Banaji M, Clift RA, Fefer A, Flournoy N, et al. One hundred patients with acute leukemia treated by chemotherapy, total body irradiation, and allogeneic marrow transplantation. *Blood*. 1977 Apr;49(4):511–33.
5. El trasplante de médula ósea, el premio Nobel y la muerte del Dr. Edward Donnall Thomas.
6. Guillermo Ruiz Argüelles CJ. El programa de trasplantes de células hematopoyéticas de la Clínica Ruiz de Puebla (1993-2016). Vol. 17, artículo Especial *Rev Hematol Mex*. 2016.
7. NCI dictionary of Cancer Terms. . 2011.
8. Trasplante de células madre o médula.
9. Khaddour K, Hana CK, Mewawalla P. Hematopoietic Stem Cell Transplantation. 2022.
10. Gaytán-Morales F. Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) en Pediatría. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2013 May 1;12(3):174–81.
11. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van der Lelie H, Bron D, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's

- lymphoma. *The New England journal of medicine* [Internet]. 1995;333(23):1540–5.
12. Ruiz-Argüelles GJ, Olivares-Gazca JC, Olivares-Gazca M, Leon-Peña AA, Murrieta-Alvarez I, Cantero-Fortiz Y, et al. Self-reported changes in the expanded disability status scale score in patients with multiple sclerosis after autologous stem cell transplants: real-world data from a single center. *Clin Exp Immunol*. 2019 Dec 1;198(3):351–8.
 13. Murrieta-Álvarez I, Cantero-Fortiz Y, León-Peña AA, Olivares-Gazca JC, Priesca-Marín JM, Ruiz-Delgado GJ, et al. The 1,000th Transplant for Multiple Sclerosis and Other Autoimmune Disorders at the HSCT-México Program: A Myriad of Experiences and Knowledge. *Frontiers in Neurology*. 2021 Feb 22;12.
 14. Gómez-Almaguer D, Ruiz-Argüelles GJ, Gutiérrez-Aguirre CH, Jaime-Pérez JC. [Non-myeloablative transplant of hematopoietic precursor cells. Myth and reality]. *Revista De Investigacion Clinica; Organo Del Hospital De Enfermedades De La Nutricion*. 2005;57(2):291–7.
 15. Anandan A, Kolk M, Ferrari N, Copley M, Driscoll J, Caimi P, et al. Serum electrolyte dynamics in multiple myeloma patients undergoing autologous haematopoietic stem cell transplantation. *Nephrology*. 2020 Mar 23;25(6):450–6.
 16. Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Argüelles A, Gomez-Cruz GB, Olivares-Gazca JM, Olivares-Gazca JC, Leon-Peña A, et al. Inefficacy of Rituximab Post-Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplant to Prevent Relapses in Persons with Multiple Sclerosis. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2019 Mar;25(3):S319.
 17. Niederwieser D, Maris M, Shizuru JA, Petersdorf E, Hegenbart U, Sandmaier BM, et al. Low-dose total body irradiation (TBI) and fludarabine followed by hematopoietic cell transplantation (HCT) from HLA-matched or mismatched unrelated donors and postgrafting immunosuppression with cyclosporine and mycophenolate mofetil (MMF) can induce durable complete chimerism and sustained remissions in patients with hematological diseases. *Blood*. 2003 Feb 15;101(4):1620–9.
 18. Slavin S, Nagler A, Naparstek E, Kapelushnik Y, Aker M, Cividalli G, 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 Feb 1;91(3):756–63.
 19. Garza-Madrid ME, Borbolla-Escoboza, José R, López-Hernández MA. Trasplante autólogo de médula ósea como tratamiento de enfermedades autoinmunes: mecanismos y resultados. *Gaceta médica de México* [Internet]. 2023 [cited 2023 Feb 20];140(5):531–9.
 20. Ruiz-Delgado GJ, López-Otero A, Hernandez-Arizpe A, Ramirez-Medina A, Ruiz-Argüelles GJ. Poor hematopoietic stem cell mobilizers in multiple myeloma: A single institution experience. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2010;2(2).
 21. Gómez-Almaguer D, Ruiz-Argüelles G, Ruiz-Argüelles A, González-Llano O, Cantú O, Hernández N. Hematopoietic stem cell allografts using a non-myeloablative conditioning regimen can be safely performed on an outpatient basis: report of four cases. *Bone Marrow Transplant*. 2000 Jan 1;25(2):131–3.

22. Gale RP, Gómez-Cruz GB, Olivares-Gazca JC, León-Peña AA, Gómez-Almaguer D, Gómez-De-León A, et al. Determine safety of outpatient chemotherapy and autotransplants using refrigerated, non-frozen grafts in persons with multiple sclerosis. *Clin Transplant*. 2019 Jun 1;33(6).
23. Gratwohl A, Passweg J, Bocelli-Tyndall C, Fassas A, van Laar JM, Farge D, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases. *Bone Marrow Transplant*. 2005 May;35(9):869–79.
24. Massey JC, Sutton IJ, Ma DDF, Moore JJ. Regenerating Immunotolerance in Multiple Sclerosis with Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplant. *Frontiers in Immunology*. 2018 Mar 12;9.
25. Files DK, Jausurawong T, Katrajian R, Danoff R. Multiple Sclerosis. Primary Care: Clinics in Office Practice. 2015 Jun;42(2):159–75.
26. Frohman EM, Racke MK, Raine CS. Multiple Sclerosis — The Plaque and Its Pathogenesis. *New England Journal of Medicine*. 2006 Mar 2;354(9):942–55.
27. Martínez-Altarriba MC, Ramos-Campoy O, Luna-Calcaño IM, Arrieta-Antón E. Revisión de la esclerosis múltiple (1). A propósito de un caso. *SEMERGEN - Medicina de Familia*. 2015 Jul;41(5):261–5.
28. MFeinstein A. The Neuropsychiatry of Multiple Sclerosis. *The Canadian Journal of Psychiatry*. 2004 Mar;49(3):157–63.
29. Cox PJ, Phillips BJ, Thomas P. The Enzymatic Basis of the Selective Action of Cyclophosphamide. *Cancer Research*. 1975 Dec; 35(12):3755–61.
30. Harada M, Makino S. Promotion of spontaneous diabetes in non-obese diabetes-prone mice by cyclophosphamide. *Diabetologia*. 1984 Dec;27(6):604–6.
31. Regenthal R, Krueger M, Koepfel C, Preiss R. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*. 1999;15(7/8):529–44.
32. Iqbal A, Iqbal MK, Sharma S, Ansari MohdA, Najmi AK, Ali SM, et al. Molecular mechanism involved in cyclophosphamide-induced cardiotoxicity: Old drug with a new vision. *Life Sciences*. 2019 Feb 1;218:112–31.
33. Voelcker G. Causes and possibilities to circumvent cyclophosphamide toxicity. *Anticancer Drugs*. 2020;617–22.
34. Dy GK, Adjei AA. Principles of Chemotherapy. In: *Oncology*. New York, NY: Springer New York; p. 14–40.
35. Burt R, Fassas A, Snowden J, van Laar J, Kozak T, Wulffraat N, et al. Collection of hematopoietic stem cells from patients with autoimmune diseases. *Bone Marrow Transplantation*. 2001 Jul;28(1):1–12.
36. Chinchilla-Escobar E, Héctor Pérez-Madrid, Jiménez-Ospina L, Cabrera-Rojas D, Palacín-Bernal N, Sepúlveda-Barbosa G, et al. Trastornos electrolíticos inducidos por fármacos y sustancias tóxicas. *Medicina y Laboratorio*. 2020 Sep 4;25(1):363–92.
37. Olivares-Gazca JC, Guerrero-Pesqueira F, Murrieta-Alvarez I, Cantero-Fortiz Y, León-Peña A, Priesca-Marín JM, et al. Splitting the Total Dose of Cyclophosphamide in Two Blocks Apart during the Conditioning of Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Multiple Sclerosis Results in Diminished Cardiotoxicity: Experience in 1,000 Patients. *Revista de investigación Clínica*. 2022 Feb 2;74(1).

38. Ruiz-Argüelles A, Gastélum-Cano JM, Méndez-Huerta MA, Rodríguez-Gallegos AB, Ruiz-Argüelles GJ. Glomerular filtration rate in patients with multiple sclerosis undergoing stem cell transplantation and treated with cyclophosphamide. *Lab Medicine*. 2019 Feb 1;50(1):42–6.
39. Verzicco I, Regolisti G, Quaini F, Bocchi P, Brusasco I, Ferrari M, et al. Electrolyte Disorders Induced by Antineoplastic Drugs. *Frontiers in Oncology*. 2020 May 19;10.
40. Henes J, Oliveira MC, Labopin M, Badoglio M, Scherer HU, Papa N del, et al. Autologous stem cell transplantation for progressive systemic sclerosis: A prospective non-interventional study from the European Society for Blood and Marrow Transplantation Autoimmune Disease Working Party. *Haematologica*. 2021 Feb 1;106(2):375–83.
41. Buckley MS, LeBlanc JM, Cawley MJ. Electrolyte disturbances associated with commonly prescribed medications in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2010 Jun;38:S253–64.
42. Shrimanker I, Bhattarai S. Electrolitos. [Internet]. *StatPearls*. 2022.
43. Weiss-Guillet EM, Takala J, Jakob SM. Diagnosis and management of electrolyte emergencies. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2003 Dec;17(4):623–51.
44. Reynolds RM, Padfield PL, Seckl JR. Disorders of sodium balance. *BMJ*. 2006 Mar 25;332(7543):702–5.
45. Kraft MD, Btaiche IF, Sacks GS, Kudsk KA. Treatment of electrolyte disorders in adult patients in the intensive care unit. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2005 Aug 15;62(16):1663–82.
46. Patel GP, Balk RA. Recognition and treatment of hyponatremia in acutely ill hospitalized patients. *Clin Ther*. 2007 Feb;29(2):211–29.
47. Kim S, Jo CH, Park JS, Han HJ, Kim GH. The role of proximal nephron in cyclophosphamide-induced water retention: Preliminary data. *Electrolyte and Blood Pressure*. 2011 Jun;9(1):7–15.
48. Bonella BM, Warley F. Hiponatremia inducida por Ciclofosfamida en altas dosis: estudio de cohorte retrospectiva. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas*. 2017 Sep 8;74(3):201.
49. Hoskote SS, Joshi SR, Ghosh AK. Disorders of potassium homeostasis: pathophysiology and management. *The Journal of the Association of Physicians of India*. 2008 Sep 1;56:685–93.
50. Cohen JJ. Disorders of potassium balance. *Hosp Pract*. 1979;14(1):119–28.
51. Agus ZS, Wasserstein A, Goldfarb S. Disorders of calcium and magnesium homeostasis. *The American Journal of Medicine*. 1982 Mar;72(3):473–88.
52. Sutton RAL, Dirks JH. Renal Handling of Calcium: Overview. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 1977;15–27.
53. Kintzel PE. Anticancer Drug-Induced Kidney Disorders. *Drug Safety*. 2001;24(1):19–38.
54. Harlow PJ, DeClerck YA, Shore NA, Ortega JA, Carranza A, Heuser E. A fatal case of inappropriate ADH secretion induced by cyclophosphamide therapy. *Cancer*. 1979 Sep;44(3):896–8.
55. Alilou M, Awab A, Zarouf M, Moussaoui R el, Hijri A el, Azzouzi A, et al. Hyponatrémie grave suite à une cure de cyclophosphamide (à propos de trois cas). *Ann Fr Anesth Reanim*. 2009 Jan;28(1):103–4.

56. SYNCHRON System(s) PHS Chemistry Information Sheet. 2015.
57. Valente MAE, Hillege HL, Navis G, Voors AA, Dunselman PHJM, van Veldhuisen DJ, et al. The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation outperforms the modification of Diet in Renal Disease equation for estimating glomerular filtration rate in chronic systolic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(1):86–94.
58. Directa B. Página 2 de 22 No. de Acreditación: CL-090 DISCIPLINA: QUÍMICA CLÍNICA NOMBRE DEL EXAMEN MATRIZ MÉTODO DE EXAMEN MÉTODO DE MEDICIÓN EQUIPO DE MEDICIÓN IDENTIFICACIÓN DEL PROCEDIMIENTO.
59. Ruiz-Argüelles GJ, Olivares Gazca JC, Murrieta-Alvarez I, Blumenkron-Marroquin D, Gonzalez-Lopez EE, Ruiz-Argüelles A, et al. Modifications to the “Classical” Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Multiple Sclerosis: Efficacy and Safety Study of a Less Toxic Approach Which Improves the Neurological Condition. a Mexican Perspective. *Blood.* 2017 Dec 8;130:3290.
60. Bressler RB, Huston DP. Water intoxication following moderate-dose intravenous cyclophosphamide. *Archives of Internal Medicine.* 1985 Mar 1;145(3):548–9.
61. Gonzalez-Gonzalez JG, Mireles-Zavala LG, Rodriguez-Gutierrez R, Gomez-Almaguer D, Lavallo-Gonzalez FJ, Tamez-Perez HE, et al. Hyperglycemia related to high-dose glucocorticoid use in noncritically ill patients. *Diabetology & Metabolic Syndrome.* 2013 Apr 4;5(1).
62. Campbell IL, Kay TW, Oxbrow L, Harrison LC. Essential role for interferon-gamma and interleukin-6 in autoimmune insulin-dependent diabetes in NOD/Wehi mice. *Journal of Clinical Investigation.* 1991 Feb 1;87(2):739–42.
63. Miller WG, Kaufman HW, Levey AS, Straseski JA, Wilhelms KW, Yu HY (Elsie), et al. National Kidney Foundation Laboratory Engagement Working Group Recommendations for Implementing the CKD-EPI 2021 Race-Free Equations for Estimated Glomerular Filtration Rate: Practical Guidance for Clinical Laboratories. *Clin Chem.* 2022 Mar 31;68(4):511–20.
64. Zver S, Zadnik V, Bunc M, Rogel P, Cernelc P, Kozelj M. Cardiac toxicity of high-dose cyclophosphamide in patients with multiple myeloma undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol.* 2007 Jun;85(5):408–14.
65. Ruiz-Argüelles GJ, León-Peña A, Medina-Ceballos E, Ruiz-Argüelles A, Ruiz-Delgado MA, Ruiz-Delgado RJ, et al. Outpatient Hematopoietic Grafting in Patients with Multiple Sclerosis Employing Autologous Non-Cryopreserved Peripheral Blood Stem Cells: A Feasibility Study. *Blood.* 2015 Dec 3;126(23):5489–5489.
66. Ruiz-Argüelles GJ, León-Peña AA, León-González M, Nuñez-Cortés AK, Olivares-Gazca JC, Murrieta-Alvarez I, et al. A Feasibility Study of the Full Outpatient Conduction of Hematopoietic Transplants in Persons with Multiple Sclerosis Employing Autologous Non-Cryopreserved Peripheral Blood Stem Cells. *Acta Haematol.* 2017 Jun 1;137(4):214–9.