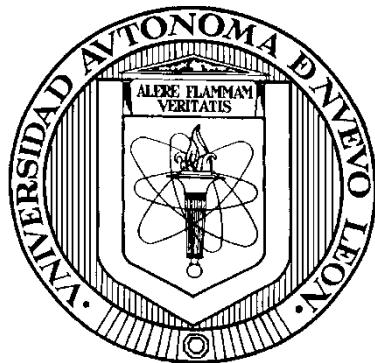


UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA



**DINÁMICA ELECTROLÍTICA Y VARIABILIDAD GLUCÉMICA Y SU EFECTO  
EN LA MORTALIDAD EN PACIENTES QUE RECIBEN UN TRASPLANTE DE  
CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS EN UN CENTRO DE REFERENCIA EN EL  
NORESTE DE MÉXICO**

Por

**JESÚS DANIEL MELÉNDEZ FLORES**

**Como requisito parcial para obtener el Grado de  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**DICIEMBRE 2025**

DINÁMICA ELECTROLÍTICA Y VARIABILIDAD GLUCÉMICA Y SU EFECTO EN  
LA MORTALIDAD EN PACIENTES QUE RECIBEN UN TRASPLANTE DE  
CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS EN UN CENTRO DE REFERENCIA EN EL  
NORESTE DE MÉXICO

---

Dr. med. José Carlos Jaime Pérez  
Director de Tesis

---

Dr. Neri Alejandro Álvarez Villalobos  
Codirector de Tesis

---

Dr. med. Luis Adrián Rendón Pérez  
Jefe del Departamento de Medicina Interna

---

Dra. Mónica Sánchez Cárdenas  
Jefa de Enseñanza del Departamento de Medicina Interna

---

Dr. Juan Fernando Góngora Rivera  
Coordinador de Investigación del Departamento de Medicina Interna

---

Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez  
Subdirector de Estudios de Posgrado



**UANL**

**DINÁMICA ELECTROLÍTICA Y VARIABILIDAD GLUCÉMICA Y SU EFECTO  
EN LA MORTALIDAD EN PACIENTES QUE RECIBEN UN TRASPLANTE  
DE CÉLULAS HEMOSTOPOYÉTICAS EN UN CENTRO DE REFERENCIA EN  
EL NORESTE DE MÉXICO**

Este trabajo fue realizado en el Servicio de Hematología del Departamento de Medicina Interna del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León, bajo la Dirección del Dr. José Carlos Jaime Pérez y la Codirección del Dr. Neri Alejandro Álvarez-Villalobos.

  
Dr. José Carlos Jaime Pérez  
Director

  
Dr. Neri Alejandro Alvarez Villalobos  
Codirector

## **DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS**

A mi madre, que ya no está aquí físicamente, pero siempre me impulsó a ser la mejor persona y especialista. A mis hermanos, Mónica y Adrián, que me hacen despejarme un poco de la realidad hospitalaria. A mi padre, que, aunque callado, me ha apoyado en lo que necesitase.

A Cristina, que me ha motivado a ser mejor persona y me ha apoyado en situaciones que parecían inamovibles.

A mi asesor y director de tesis el Dr. José Carlos Jaime Pérez, por su impulso y motivación para seguir este camino de la investigación y sus pláticas tan amenas fuera del entorno médico/hospitalario. Al Dr. Neri Alejandro Álvarez Villalobos quién me ha motivado, a su vez, para continuar con el pensamiento crítico de investigación y no perder la humildad.

Gracias a las personas que de una u otra manera, han sido clave en mi vida profesional y por extensión personal y que han contribuido de manera indirecta en el logro de mi meta profesional.

## ÍNDICE

Agradecimientos.....	IV
Lista de tablas y figuras.....	VII
Lista de Nomenclatura.....	VIII
CAPÍTULO I .....	9
1.1 RESUMEN.....	9
1.2 ABSTRACT.....	11
CAPÍTULO II .....	13
2.1 Marco Teórico.....	13
2.1.1 Antecedentes.....	14
2.1.2 Planteamiento del Problema.....	15
2.2 Justificación.....	15
CAPÍTULO III .....	16
3.1 HIPÓTESIS .....	16
3.1.2 Hipótesis Nula .....	16
3.1.3 Hipótesis Alterna .....	16
CAPÍTULO VI.....	17
4.1 OBJETIVOS .....	17
4.1.1 Objetivo General .....	17
4.1.2 Objetivos Secundarios .....	17
CAPÍTULO V .....	18
5.1 MATERIAL Y MÉTODOS .....	18
6.1.1 Diseño de Estudio .....	18
6.1.2 Regímenes de acondicionamiento y profilaxis para EICH.....	18

6.1.3 Recolección de información sobre electrolitos séricos y consideraciones técnicas.....	19
6.1.4 Mecanismos de confidencialidad.....	20
CAPÍTULO VI.....	21
6.1 Análisis estadístico. ....	21
6.1.1 Cálculo del tamaño de muestra. ....	21
CAPÍTULO VII.....	22
7.1 Resultados .....	23
7.1.1 Características de los pacientes y resultados postrasplante.....	23
7.1.2 Frecuencia de alteraciones electrolíticas entre los grupos.....	25
7.1.3 Hiponatremia y resultados postrasplante.....	26
7.1.4 Trastornos electrolíticos y factores de riesgo de mortalidad.....	28
7.1.5 Análisis de supervivencia.....	31
CAPÍTULO VIII.....	34
8.1 DISCUSIÓN .....	34
CAPÍTULO IX.....	38
9.1 CONCLUSIONES .....	38
CAPÍTULO X .....	39
10.1 ANEXOS .....	39
Anexo 1. Tabla suplementaria 1. Niveles de electrolitos antes y después del trasplante y gravedad de la hiponatremia, hipomagnesemia, hipocalcemia e hipopotasemia en pacientes que reciben trasplante autólogo o alogénico de células hematopoyéticas en un centro de nivel terciario en México.....	39
CAPÍTULO XII .....	40
12.1 BIBLIOGRAFÍA .....	40

## LISTA DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Características basales y postrasplante de pacientes sometidos a trasplante autólogo y alogénico de células hematopoyéticas en un centro terciario de referencia en México.....	24
Tabla 2. Frecuencia de anomalías electrolíticas y tiempo de aparición después del trasplante de células hematopoyéticas autólogo o alogénico.....	26
Tabla 3. Características iniciales y resultados de los pacientes que desarrollaron hiponatremia después de un trasplante de células autólogas o alogénicas.....	28
Tabla 4. Análisis de regresión de Cox de los factores de riesgo asociados con la mortalidad en toda la cohorte de pacientes sometidos a trasplante de células hematopoyéticas en un centro terciario.....	30
Tabla 5. Análisis de regresión de Cox de los factores de riesgo asociados con la mortalidad en 178 pacientes sometidos a un trasplante alogénico de células hematopoyéticas en un centro terciario.....	31
Figura 1. A) Análisis de supervivencia global (SG) de una cohorte de 273 pacientes sometidos a trasplante de células hematopoyéticas (TCPH) autólogo o alogénico entre 2018 y 2024 en un único centro de referencia terciario en México. B) Análisis de SG basado en la presencia de hiponatremia en la cohorte completa de receptores de TCPH) Análisis de SG basado en el número de trastornos electrolíticos en pacientes sometidos a cualquier tipo de TCPH. D) Análisis de SG de pacientes que recibieron TCPH alogénico basado en el número de trastornos electrolíticos.....	33

## NOMENCLATURA

**TCPH:** Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

**Alo-TCPH:** Trasplante de células hematopoyéticas alogénico

**Auto-TCPH:** Trasplante de células hematopoyéticas autólogo

**Haplo-TCPH:** Trasplante de células hematopoyéticas haploidéntico

**EICH:** Enfermedad injerto contra huésped

**aEICH:** Enfermedad injerto contra huésped agudo

**cEICH:** Enfermedad injerto contra huésped crónico

DINÁMICA ELECTROLÍTICA Y VARIABILIDAD GLUCÉMICA Y SU  
EFECTO EN LA MORALIDAD EN PACIENTES QUE RECIBEN UN  
TRASPLANTE DE CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS EN UN CENTRO DE  
REFERENCIA EN EL NORESTE DE MÉXICO

## CAPÍTULO I

### 1.1 RESUMEN

**Antecedentes:** Se han descrito múltiples complicaciones infecciosas y no infecciosas tras el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) alogénico (alo-TCPH) y autólogo (auto-TCPH). Pocos estudios han evaluado directamente la frecuencia de trastornos electrolíticos en receptores de alo-TCPH y auto-TCPH, ni han determinado su impacto en los resultados postrasplante.

**Objetivo:** Determinar la incidencia de trastornos electrolíticos presentes tras el auto-TCPH o el alo-TCPH, su momento de aparición y su impacto en los resultados postrasplante.

**Diseño del estudio:** Realizamos un estudio de cohorte retrospectivo de pacientes con neoplasias hematológicas que se sometieron a un trasplante autólogo de células hematopoyéticas (auto-TCPH) o alogénico (alo-TCPH) en el Servicio de Hematología de un hospital universitario entre 2018 y 2024. Recopilamos información sobre los niveles de electrolitos séricos disponible en las historias clínicas antes del día 0 (infusión de células CD34+) y posteriormente en los días posteriores al trasplante, cuando fue posible, buscando específicamente trastornos electrolíticos durante los primeros 100 días posteriores al trasplante. Si se detectaba algún trastorno electrolítico, se registraba la fecha de aparición.

**Resultados:** Se analizaron un total de 273 pacientes: 93 (34%) receptores de auto-TCPH, mientras que los restantes (180) se sometieron a alo-TCPH: 110 (40%) a trasplante haploidéntico (haplo-TCPH) y 70 (26%) a trasplante HLA idéntico. Las anomalías más frecuentes en nuestra cohorte fueron la

idéntico. Las anomalías más frecuentes en nuestra cohorte fueron la hiponatremia (46,9 %) y la hipomagnesemia (37,4 %). La hiponatremia fue más común entre los receptores de trasplante haploidéntico de células hematopoyéticas (haplo-TCPH). Al comparar a los pacientes con hiponatremia con aquellos normonatrémicos, se observó una mayor tasa de hospitalizaciones (62,5 % frente a 40,4 %), infecciones (37,5 % frente a 24,3 %) e ingresos en la UCI (14,0 % frente a 5,1 %) en el primer grupo. En el análisis de supervivencia, los pacientes con hiponatremia presentaron una supervivencia global (SG) significativamente menor en toda la cohorte; al subdividir a los pacientes según la presencia de trastornos electrolíticos, aquellos con  $\geq 2$  trastornos presentaron una SG significativamente menor. La hipomagnesemia resultó ser un factor protector frente a la mortalidad en el análisis de regresión multivariante en la población receptora de trasplante alogénico de células hematopoyéticas (alo-TCHP).

**Conclusiones:** Los trastornos electrolíticos son frecuentes entre los receptores de trasplante autólogo y alogénico de células hematopoyéticas (auto-TCPH y alo-TCPH, respectivamente), siendo la hiponatremia y la hipomagnesemia los más comunes. La hiponatremia fue más frecuente en el grupo de trasplante haploidéntico de células hematopoyéticas (haplo-TCPH), siendo la ciclofosfamida postrasplante un posible factor desencadenante. Los pacientes que desarrollan alteraciones electrolíticas presentan una menor supervivencia global, lo que subraya la necesidad de una monitorización estricta de los electrolitos tras el trasplante. Se requiere más investigación para confirmar el papel protector de la hipomagnesemia en los receptores de alo-TCPH.

## 1.2 Abstract

**Background:** Multiple infectious and non-infectious complications have been described after allogeneic (allo-HCT) and autologous (auto-HCT) hematopoietic cell transplantation (HCT). Few studies have directly assessed the frequency of electrolyte disorders in both allo-HCT and auto-HCT recipients and determined their impact on post-transplant outcomes.

**Objective:** To determine the incidence of electrolyte disorders, present after auto-HCT or allo-HCT, their timing of appearance, and their impact on post-transplant outcomes.

**Study Design:** We conducted a retrospective cohort study of patients with hematological malignancies who underwent an auto-HCT or allo-HCT at the Hematology Department at a University Hospital from 2018 to 2024. We recollected information on serum electrolyte levels available in clinical records before day 0 (infusion of CD34+ cells) and then on the post-transplant days where available, searching intentionally for electrolyte disorders in the first + 100 days post-transplant. If any electrolyte disorder was detected, the date of appearance was registered.

**Results:** A total of 273 patients were analyzed; 93 (34%) auto-HCT recipients while the rest (180) underwent allo-HCT, 110 (40%) haploidentical-HCT (haplo-HCT) and 70 (26%) HLA-identical HCT. The most common abnormalities in our entire cohort included hyponatremia (46.9%) and hypomagnesemia (37.4%). Hyponatremia was more common among haplo-HCT recipients. In the survival analysis, patients with hyponatremia had significantly lower overall survival (OS) in the entire cohort; subdividing patients based on the presence of electrolyte disorders, those with  $\geq 2$  had lower OS. Hypomagnesemia was a protective factor for mortality in the multivariate regression analysis in the allogeneic-HCT recipient population.

**Conclusions:** Electrolyte disorders are common among auto-HCT and allo-HCT recipients, hyponatremia and hypomagnesemia being the most common. Hyponatremia was more common in the haplo-HCT group, with post-transplant Cy as potential triggering factor. Patients who develop

electrolyte derangements have a lower OS, which underscores the need for strict electrolyte measurement post-transplant. More research is needed to confirm the protective role of hypomagnesemia among allo-HCT recipients.

**Keywords:** Hematopoietic cell transplantation; Electrolyte disorders; Hyponatremia; Hypomagnesemia; Hypokalemia

## CAPITULO II

### 2.1 Marco Teórico

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) es un procedimiento potencialmente curativo en el tratamiento de las enfermedades malignas hematológicas. Esto ha hecho que su uso se haya incrementado a lo largo del tiempo (D'Souza et al., 2020; Seftel et al., 2023), no solo en contexto de enfermedades hematológicas, sino también enfermedades autoinmunes reumatólogicas, como lo ha compartido nuestro centro recientemente (Jaime-Pérez et al., 2021). Dentro de las enfermedades malignas hematopoyéticas que han recibido tratamiento incluyen Linfoma de Hodgkin (LH), no-Hodgkin (LNH), leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia mieloide aguda, linfoblástica aguda, mieloma múltiple, entre otras.

Dentro de las propiedades a considerar al momento de realizar un TCPH incluyen la fuente de las células progenitoras hematopoyéticas (médula, sangre periférica), así como el donador, siendo este el mismo paciente en un trasplante autólogo o un externo, que basado en los antígenos HLA del receptor y donante se consideran: HLA-idéntico o haplo-idéntico.

El TCHP se considera una alternativa con eficacia y seguridad comprobada para la mayoría de las enfermedades hematológicas malignas (Jaime-Pérez et al., 2018). No obstante, este procedimiento no está exento de riesgos. Estos dependen de la preparación pre-trasplante (régimen de acondicionamiento), de la edad de los pacientes que reciben un TCPH, de la enfermedad de base, así como de comorbilidades.

Dentro de las complicaciones tempranas que suelen presentar los pacientes que reciben un TCPH (< 100 días post-TCPH) incluyen cistitis hemorrágica, complicaciones respiratorias del tracto respiratorio superior, infecciones causadas principalmente por bacterias y hongos, y enfermedad-injerto-contra huésped (EICH) aguda, caracterizada por afección a nivel de piel, tracto gastrointestinal e hígado (Garcés-Carrasco et al., 2024; Majhail, 2017). Nuestro centro ha publicado una descripción de las complicaciones infecciosas en una cohorte retrospectiva de 7 años de pacientes que recibieron un TCPH alogénico, siendo las infecciones de cualquier tipo las

causas principales de mortalidad, sin diferencia en mortalidad basado en el tipo de trasplante alogénico (HLA-ídntico vs haplo-ídntico) (Jaime-Pérez et al., 2023). Dentro de las complicaciones tardías, estas incluyen respiratorias (EPOC, procesos intersticiales), hepáticas (EICH crónica, hepatitis crónica), neurológicas (neuropatías periféricas, leucoencefalopatía), siendo las complicaciones asociadas a la EICH crónica las más comunes (Astashchanka et al., 2021; Mohty & Mohty, 2011). Nuestro centro también reportó la incidencia y el efecto de la EICH sobre mortalidad en pacientes que recibieron un TCPH, con incidencias acumuladas a 100 días de 33% y 31% en HLA-ídnticos y haplo-ídnticos, respectivamente (Jaime-Pérez et al., 2024).

## **2.2 Antecedentes**

A pesar de toda la investigación que ha reportado complicaciones tempranas y tardías en pacientes que recibieron un TCPH, y bien sabido las complicaciones electrolíticas atribuidas a tratamiento de acondicionamiento, pocos reportes se han enfocado en la dinámica de los electrolitos séricos en los primeros 100 días post-trasplante, así como en la variabilidad glucémica y su repercusión en la mortalidad.

En un estudio retrospectivo realizado en Irán, donde se observaron los cambios en los siguientes electrolitos del día -9 al +32: fósforo, magnesio, potasio y ácido úrico, en un grupo de 65 pacientes que recibieron trasplante alogénico de células hematopoyéticas, se observó una tendencia a la disminución de sus valores, observando su nadir justo previo al prendimiento de plaquetas y leucocitos, sugiriendo la hipótesis del síndrome de génesis por mayor consumo asociado a células rápidamente proliferativas (Faghihi et al., 2009). Otro estudio reportando alteraciones electrolíticas posterior a TCPH en pacientes con mieloma múltiple sustentó además esta disminución en los niveles de potasio y fósforo previo a prendimiento con la hipótesis de síndrome de génesis (Anandan et al., 2020).

Otro estudio realizado en Canadá describió de manera retrospectiva 48 pacientes con padecimientos hematológicos que recibieron un trasplante autólogo enfocándose en la incidencia y el momento de su incidencia. Hipopotasemia, Hipocalcemia, Hipomagnesemia e Hipofosfatemia se

presentaron en 81%, 49%, 67%, y 91% de los pacientes, respectivamente, resaltando la alta incidencia de estos trastornos (Philibert et al., 2008). En cuanto a nuestra población, solo un estudio en población de pacientes con esclerosis múltiple observó cambios en las concentraciones de electrolitos durante el acondicionamiento en un trasplante autólogo de células hematopoyéticas, con aumento en los niveles de glucosa y ácido úrico y disminución en los niveles de sodio y potasio (Méndez-Laureano et al., 2024).

A pesar de esta información, el enfoque ha sido en el efecto sobre el tiempo de prendimiento y no sobre la mortalidad en esta población. Por otro lado, pocos estudios han reportado el efecto de la variabilidad glucémica sobre mortalidad en pacientes que reciben un trasplante autólogo o alogénico de células hematopoyéticas. Un estudio realizado en Estados Unidos exploró el efecto de la “malglicemia” definida como hiperglicemia, hipoglicemia o variabilidad glicémica aumentada en mortalidad de 1175 pacientes que recibieron un trasplante alogénico, con Hazard ratios de 1.93 y 2.78 para valores de glucosa  $> 200$  y  $> 300$  mg/dL, respectivamente (Hammer et al., 2009).

### **2.3 Planteamiento del Problema**

Dentro de las complicaciones tempranas y tardías de pacientes que reciben un trasplante alogénico o autólogo de células hematopoyéticas, el enfoque ha sido primordialmente sobre EICH o complicaciones infecciosas. A pesar de ser bien conocido el efecto esperado de la terapia de acondicionamiento sobre los niveles de electrolitos en estos pacientes, poca información ha sido reportada al respecto y el impacto que estas pueden tener sobre la morbimortalidad en los primeros días post-trasplante.

### **2.4 Justificación**

El conocer la dinámica de los electrolitos posterior al trasplante y la variabilidad glucémica y su efecto sobre la morbimortalidad de pacientes que reciben un trasplante de células hematopoyéticas autólogo o alogénico permitirá enfocar los cuidados post-trasplante a monitorizar estrechamente y corregir estos trastornos para mejorar el pronóstico a corto plazo de estos pacientes.

## CAPÍTULO III

### 3.1 HIPÓTESIS

#### 3.1.1 Hipótesis alternas

1. Los pacientes que reciben un trasplante autólogo o alogénico de células hematopoyéticas presentan una disminución en los niveles séricos de sodio, potasio, magnesio y fósforo posterior al trasplante.
2. Los pacientes que reciben un trasplante alogénico de células hematopoyéticas presentan un mayor número de anormalidades en los electrolitos séricos que pacientes que reciben un trasplante autólogo.
3. La presencia de hiponatremia, hipokalemia, hipomagnesemia, hipocalcemia o hipofosfatemia se asocia a mayor mortalidad a los +100 días post-trasplante.

#### 3.1.2 Hipótesis nulas

1. Los pacientes que reciben un trasplante autólogo o alogénico de células hematopoyéticas NO presentan alteraciones en los niveles séricos de sodio, potasio, magnesio y fósforo posterior al trasplante.
2. No hay diferencia en el número de anormalidades en los electrolitos séricos entre tipo de trasplante de células hematopoyéticas.
3. La presencia de hiponatremia, hipokalemia, hipomagnesemia, hipocalcemia o hipofosfatemia NO se asocia a mayor mortalidad a los +100 días post-trasplante.

## CAPÍTULO IV

### 4.1 OBJETIVOS

#### 4.1.1 Objetivo Primario

1. Describir los cambios en los niveles de electrolitos séricos (potasio, sodio, magnesio, calcio y fósforo) en los primeros días posterior a recibir un trasplante autólogo o alogénico de células hematopoyéticas en pacientes del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González en el periodo de 2018-2024.

#### 4.1.2 Objetivos Secundarios

1. Reportar la incidencia de disnatremias (hiponatremia/hipernatremia), hipopotasemia, hipocalcemia e hipofosfatemia y el momento de su aparición en pacientes que reciben un trasplante autólogo o alogénico de células hematopoyéticas.
2. Comparar la dinámica de electrolitos entre pacientes que reciben trasplante autólogo versus alogénico de células hematopoyéticas.
3. Evaluar el impacto de la presencia de anomalías en los niveles de sodio, potasio, magnesio, fósforo y calcio sobre la mortalidad y la presencia de complicaciones post-trasplante en pacientes que reciben un trasplante autólogo/alogénico de células hematopoyéticas.

## CAPÍTULO V

### 5.1 MATERIALES Y MÉTODOS

#### 5.1.1 Diseño de Estudio

Realizamos un estudio de cohorte retrospectivo de pacientes con neoplasias hematológicas que se sometieron a un trasplante de células hematopoyéticas (TCPH) autólogo o alogénico en el Departamento de Hematología del Hospital Universitario Dr. José E. González, Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León en Monterrey, México, entre 2018 y 2024. Los criterios de elegibilidad para la realización del TCH de forma ambulatoria incluyeron creatinina < 2 mg/dL, índice de Karnofsky ≥ 70% y disponibilidad de un cuidador adecuado las 24 horas. Nuestro centro utiliza sangre periférica como fuente de células madre en todos los casos; la selección de un donante HLA idéntico o haplo-idéntico (TCPH haplo-idéntico) depende de la disponibilidad de un donante emparentado y de la viabilidad de la recolección de células madre. El acondicionamiento y la infusión de células madre se administraron en la consulta externa, como se describió previamente en otros estudios realizados en nuestro centro. (Colunga-Pedraza et al., 2020; Gómez-Almaguer et al., 2022; Jaime-Pérez et al., 2019) Tras la infusión de células madre hematopoyéticas, los pacientes debían acudir a revisiones cada dos días hasta el prendimiento de plaquetas y células mieloides, posteriormente semanales y quincenales hasta el día +100, y luego según el criterio médico. Si los pacientes presentaban fiebre neutropénica, intolerancia oral, diarrea o cualquier síntoma clínico que sugiriera una infección grave, eran ingresados en nuestro hospital universitario. El protocolo del estudio fue aprobado por el comité de ética y el comité de revisión institucional de nuestro hospital universitario con el número de aprobación MI24-00012.

#### 5.1.2. Regímenes de Acondicionamiento y Profilaxis para EICH

Los regímenes de acondicionamiento empleados para el trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas (auto-TCPH) y el trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (alo-TCPH) se describen

en informes previos de nuestro grupo (Colunga-Pedraza et al., 2020; Gómez-Almaguer et al., 2022; Jaime-Pérez et al., 2019). El acondicionamiento en el auto-TCPH para linfomas incluyó bendamustina (180 mg/m<sup>2</sup>/i.v.) los días -2 y -1, y melfalán (140 mg/m<sup>2</sup>/i.v.) el día -1. Para el mieloma múltiple, el acondicionamiento consistió en melfalán (140 a 200 mg/m<sup>2</sup>/i.v.) el día -1. Los pacientes sometidos a TCPH HLA-ídéntico recibieron ciclofosfamida (Cy) intravenosa (350 mg/m<sup>2</sup>) y fludarabina (Flu) intravenosa (25 mg/m<sup>2</sup>) desde el día -7 hasta el -5, y busulfán (Bu) oral (4 mg/kg/día) desde el día -4 hasta el -2 o melfalán (140 mg/m<sup>2</sup>/i.v.) el día -4. La profilaxis de la enfermedad de injerto contra huésped (EICH) incluyó ciclosporina (CsA) oral a una dosis de 5 mg/kg/día desde el día 0 y metotrexato intravenoso a una dosis de 5 mg/m<sup>2</sup> los días +1, +3 y +5. La CsA oral se mantuvo hasta el día +180, con ajustes para alcanzar un nivel objetivo de 150-250 ng/ml, y posteriormente se redujo gradualmente durante 30-60 días. Además, se administró ciclosporina (CsA) a una dosis de 30 mg/kg/día los días +3 y +4, ácido micofenólico (2 g/día) desde el día +5 hasta el +30, y tacrolimus (0,15 mg/kg/día) hasta el día +80, con ajustes para alcanzar un nivel objetivo de 10-12 ng/ml, y posteriormente se redujo gradualmente durante 30 días. El acondicionamiento para el trasplante haplo-ídéntico de células progenitoras hematopoyéticas (haplo-TCPH) incluyó ciclofosfamida (Cy), 350 mg/m<sup>2</sup>, y fludarabina (Flu), 25 mg/m<sup>2</sup>, desde el día -4 hasta el -2, y melfalán, 140-200 mg/m<sup>2</sup>, el día -1, además de 2 Gy de irradiación corporal total en pacientes con leucemia linfoblástica aguda. La profilaxis de la enfermedad de injerto contra huésped (EICH) consistió en ciclofosfamida postrasplante (PT-CY), 40 mg/kg/día, administrada los días +3 y +4; ácido micofenólico, 2 g/día, desde el día +5 hasta el día +30; y tacrolimus, 0,15 mg/kg/día, continuado hasta el día +80 con ajustes para alcanzar un nivel objetivo de 10-12 ng/ml, con reducción gradual posterior durante 30 días. En pacientes con EICH crónica, se continuó con tacrolimus oral. En pacientes con anemia aplásica (AA), el acondicionamiento consistió en ciclofosfamida (350 mg/m<sup>2</sup> durante 3 días) y fludarabina (25 mg/m<sup>2</sup> durante 3 días), seguidos de globulina antitimocítica de conejo (2,5 mg/kg durante 2 días). La profilaxis de la enfermedad de injerto contra huésped (EICH) incluyó ciclofosfamida postrasplante (40 mg/kg/día)

los días +3 y +4, ácido micofenólico (2 g/día) del día +5 al +30 y tacrolimus (0,15 mg/kg/día) administrado hasta el día +365, con ajustes para alcanzar un nivel objetivo de 10-12 ng/ml, y posteriormente una reducción gradual de la dosis durante 30 días.

### **5.1.3. Recolección de datos sobre electrolitos y consideraciones técnicas**

La información sobre los niveles séricos de sodio, potasio, magnesio, fósforo y calcio se recopiló retrospectivamente a partir de los registros clínicos de la base de datos del Servicio de Hematología. Dado que no existe un protocolo institucionalizado para la medición seriada de electrolitos séricos antes o después del trasplante de células hematopoyéticas (TCPH), se decidió registrar los niveles de electrolitos séricos disponibles en los registros clínicos antes del día 0 (infusión de células CD34+) y posteriormente en los días posteriores al trasplante, cuando fue posible, buscando específicamente trastornos electrolíticos durante los primeros 100 días posteriores al trasplante. Si se detectaba algún trastorno electrolítico, se registraba la fecha de aparición. No se obtuvo información sobre la reposición de electrolitos. La gravedad de la hiponatremia se clasificó de la siguiente manera: leve: 130-134 mEq/L, moderada: 125-129 mEq/L y grave: < 125 mEq/L. La hipopotasemia se clasificó como leve si los niveles se encontraban entre 3,0 y 3.4 mEq/L, moderada entre 2.5 y 2.9 mEq/L y grave si eran inferiores a 2,5 mEq/L. La hipocalcemia se clasificó como leve si los niveles se encontraban entre 7.5 y 8.5 mg/dL y grave si eran inferiores a 7.5 mg/dL. La hipomagnesemia se clasificó como leve con niveles entre 1.2 y 1.7 mg/dL y grave si eran inferiores a 1.2 mg/dL (Bullock et al., 2024). El injerto de neutrófilos se definió como un recuento absoluto de neutrófilos  $\geq 500/\mu\text{L}$  durante dos días consecutivos, mientras que el injerto de plaquetas se definió como un recuento  $\geq 20\,000/\mu\text{L}$  durante dos días consecutivos, siete días después de la última transfusión de plaquetas.

### **5.1.4. Mecanismos de confidencialidad**

Se seguirán los protocolos de confidencialidad vigentes en el Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, en ningún documento se

identificará a los pacientes por su nombre, y los datos recolectados serán única y exclusivamente utilizados para este proyecto de investigación.

## CAPÍTULO VI

### 6.1. Análisis estadístico

El análisis de datos se realizó con SPSS versión 25 (IBM Corp., Armonk, NY). Se llevó a cabo un análisis descriptivo de las características generales de la población. Se utilizaron medianas (rango) para las variables continuas y proporciones para las variables categóricas. También se realizó un análisis descriptivo de las frecuencias de cada trastorno electrolítico en cada grupo postrasplante. La comparación de frecuencias entre grupos se realizó mediante la prueba de chi-cuadrado, mientras que las variables continuas se compararon mediante la prueba U de Mann-Whitney para dos grupos o la prueba de Kruskal-Wallis para más de dos grupos. Se utilizaron curvas de Kaplan-Meier para estimar la supervivencia global (SG) y la prueba de rangos logarítmicos para comparar la supervivencia entre grupos. Se empleó el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox para examinar la asociación entre las diferentes variables y la mortalidad postrasplante. Las variables con un valor  $p < 0.05$  en el análisis bivariado se incluyeron en el análisis multivariado; se calcularon las razones de riesgo (RR) con sus intervalos de confianza (IC) del 95 %. Un valor  $p < 0.05$  se consideró estadísticamente significativo.

#### 6.1.1. Cálculo del tamaño de la muestra

Se calculó el tamaño de muestra siguiendo la fórmula general para poblaciones finitas tomando en cuenta el censo histórico de trasplantes alogénicos y autólogos de células hematopoyéticas realizado en el servicio de Hematología del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González. Considerando una frecuencia de un trasplante independiente del tipo semanal mínimo, esto arrojaría un mínimo total de 260 TCPH en el lapso de 5 años a estudiar. Considerando la frecuencia promedio de alteraciones electrolíticas

reportada en el estudio de Philibert et al. (Philibert et al., 2008) de 70%, y utilizando la siguiente fórmula para poblaciones finitas:

$$n = \frac{N * Z_{\alpha}^2 * p * q}{d^2 * (N - 1) + Z_{\alpha}^2 * p * q}$$

N= 260

Z<sub>α</sub>= 1.96

P= 0.70

q= 1-p= 1-0.70=0.30

d= 0.05

Esto arrojaría una n mínima total de **144 pacientes.**

## CAPÍTULO VI

### 7.1 Resultados

#### 7.1.1 Características de los pacientes y resultados postrasplante

Se analizaron un total de 273 pacientes sometidos a trasplante de células hematopoyéticas (TCPH) autólogo o alogénico; 93 (34 %) se sometieron a TCPH autólogo, mientras que los restantes (180) se sometieron a TCPH alogénico, 110 (40 %) a TCPH haplo-ídéntico y 70 (26 %) a TCH HLA idéntico. Los pacientes del grupo de TCPH autólogo eran mayores (54,5 años, rango 18-71) en comparación con los pacientes de los grupos de TCPH alogénico. El mieloma múltiple (MM) fue el diagnóstico más frecuente en el grupo de TCPH autólogo (50.5 %), mientras que la leucemia aguda fue el más frecuente en los grupos de TCPH alogénico. La mediana del tiempo de seguimiento para el grupo de TCPH autólogo fue de 9 (0-61) meses, mientras que los receptores de TCPH HLA-ídéntico y TCPH haplo-ídéntico tuvieron una mediana de seguimiento de 10 (0-45) y 13 (0-97) meses, respectivamente. Veinte pacientes (7.3 %) se sometieron a un segundo trasplante de células hematopoyéticas (TCPH), la mayoría de los cuales recibieron un TCPH haplo-ídéntico (17/20). Entre los resultados posteriores al TCPH, la hospitalización fue la complicación más frecuente entre los receptores de TCPH alogénico, con una tasa mayor en el grupo de TCPH haplo-ídéntico (73.6 % frente a 54.2 %). En cambio, las transfusiones de cualquier tipo fueron las complicaciones más frecuentes tras un TCPH autólogo (45.2 %). Trece pacientes sufrieron infección por *Clostridioides difficile* después del TCPH; la mayoría de ellos eran receptores de TCPH haplo-ídéntico (11, 84.6 %). Entre las

complicaciones respiratorias, la neumonía se presentó en 20 pacientes, 15 (75%) de los cuales eran receptores de TCPH haplo-ídéntico. Otras características basales y resultados posteriores al trasplante se muestran en la Tabla 1.

**Tabla 1.** Características basales y postrasplante de pacientes sometidos a trasplante autólogo y alogénico de células hematopoyéticas en un centro terciario de referencia en México

Variable	Auto-TCPH (n=93)	Alo-TCPH (n=180)		Valor-P
		Haplo-ídéntico (n=110)	HLA-ídéntico (n=70)	
Edad, mediana (rango)	54.5 (18-71)	29 (18-71)	33 (18-74)	<b>0.037</b>
Género (%)				0.352
Masculino	54 (58.9)	72 (65.5)	41 (58.5)	
Femenino	39 (41.1)	38 (34.5)	29 (41.4)	
Diagnóstico (%)				0.204
LLA	1 (1.0)	47 (42.7)	19 (27.1)	
LMA	0 (0)	28 (25.5)	21 (30)	
AA	0 (0)	11 (0.1)	14 (20)	
LNH	22 (23.7)	5 (4.5)	2 (2.8)	
MM	48 (51.6)	2 (1.8)	0 (0)	
Otros	22 (23.7)	17 (15.5)	14 (20)	
Donador/Receptor emparejamiento de género (%)	-	16 (14.5)	12 (17.1)	0.741
M/F	-	25 (22.7)	16 (22.8)	
F/M	-	50 (45.4)	27 (38.6)	
M/M	-	18 (16.3)	15 (21.4)	
F/F	-			
ABO incompatibilidad (%)	-			<b>0.028</b>
Mayor	-	7 (6.3)	12 (17.1)	
Menor		15 (13.6)	14 (20)	
Células CD34 + (x10 <sup>6</sup> /kg), mediana (rango)	5.9 (2-26.3)	10 (4.1-26.3)	8.6 (2-12)	<b>0.011</b>
Días al prendimiento, mediana (rango)				< 0.05
Mieloide	11 (7-18)	14 (10-24)	13 (9-31)	
Plaquetario	11 (7-22)	14 (11-27)	13 (10-21)	
Falla al prendimiento (%)	1 (1.0)	6 (5.4)	7 (10)	0.269
Complicaciones post-TCPH (%)				
Fiebre y neutropenia	13 (13.9)	61 (55.0)	21 (30)	<b>0.001</b>
Transfusión	43 (46.2)	52 (47.3)	33 (47.1)	0.804
Mucositis (I-IV)	25 (26.8)	15 (13.6)	11 (15.7)	0.717
Hospitalizaciones (%)	25 (26.8)	81 (73.6)	38 (54.2)	<b>0.007</b>
Admisión en UCI (%)	2 (2.1)	17 (15.5)	8 (7.3)	0.432
aEICH	-	65 (59.1)	23 (32.8)	<b>0.001</b>
cEICH	-	15 (13.6)	9 (12.8)	0.957
Evento (%)				
Recaída	14 (15.1)	23 (20.9)	16 (22.8)	0.806
Mortalidad	7 (7.5)	34 (30.9)	20 (28.5)	0.006
Causas de mortalidad (%)				0.204

Infecciones/choque séptico	4 (4.3)	19 (	7 (10)
Secundario a enfermedad	2 (2.1)	8 (7.3)	10 (14.3)
Otras causas	1 (1.0)	7 (6.4)	3 (4.3)

### 7.1.2 Frecuencia de alteraciones electrolíticas entre los grupos

En el grupo de trasplante autólogo de células hematopoyéticas (auto-TCH), las alteraciones electrolíticas más frecuentes fueron la hiponatremia (33/93, 34,7 %) y la hipocalcemia (30/93, 32,6 %). La hiponatremia en este grupo fue leve en el 22 % de los casos, mientras que solo el 2,1 % de los pacientes presentó hiponatremia grave. En contraste, los trastornos electrolíticos más comunes en los grupos de trasplante haplo-ídntico de células hematopoyéticas (haplo-TCPH) y trasplante de células hematopoyéticas HLA idéntico fueron la hipomagnesemia (52,7 % y 50 %, respectivamente) y la hiponatremia (58,1 % y 50 %, respectivamente). No se observaron diferencias en la frecuencia de hipomagnesemia e hiponatremia entre los grupos de trasplante alogénico de células hematopoyéticas (alo-TCPH). Sin embargo, al comparar los grupos de alo-TCPH y auto-TCPH, el primero presentó una proporción significativamente mayor de estos trastornos electrolíticos. Los trastornos de sodio y magnesio se presentaron en un período más corto en el grupo de auto-TCPH en comparación con los grupos de alo-TCPH. El tiempo transcurrido hasta la aparición de trastornos del sodio fue de 6 (2-14) días en los grupos de trasplante autólogo de células hematopoyéticas (auto-TCPH) frente a 10 (0-84) días en los grupos de trasplante alogénico de células hematopoyéticas (alo-TCPH). En cuanto a los trastornos del fósforo, una mayor proporción de pacientes en el grupo de alo-TCPH presentó hiperfosfatemia en comparación con el grupo de auto-TCPH. La hipofosfatemia fue significativamente más frecuente ( $p = 0,022$ ) en los grupos

de auto-TCPH y trasplante haploidéntico de células hematopoyéticas (haplo-TCPH) en comparación con el grupo HLA idéntico. No se observaron diferencias en la frecuencia de trastornos del potasio y del calcio entre los grupos. La Tabla 2 muestra las frecuencias totales de trastornos electrolíticos y el tiempo transcurrido hasta su aparición. Los niveles de electrolitos antes y después del TCPH y su clasificación de gravedad se muestran en la Tabla Suplementaria 1.

**Tabla 2.** Frecuencia de anomalías electrolíticas y tiempo de aparición después del trasplante de células hematopoyéticas autólogo o alogénico.

	Auto-TCPH (n=93)	Haplo- idéntico (n=110)	Alo-TCPH (n=180) HLA-idéntico (n=70)	Valor-p
<b>Sodio (%)</b>				<b>0.021</b>
- Hiponatremia	33 (35.5)	64 (58.1)	31 (44.2)	
- Hipernatremia	4 (4.3)	3 (2.7)	2 (2.8)	
Tiempo post-TCPH, días (mediana, rango)	6 (2-14)	10 (2-45)	10 (0-84)	<b>0.003<sup>b</sup></b>
<b>Potasio (%)<sup>a</sup></b>				0.057
- Hipokalemia	24 (25.5)	42 (38.1)	16 (22.8)	
- Hiperkalemia	2 (2.1)	5 (4.5)	1 (1.4)	
Tiempo post-TCPH, días (mediana, rango)	9.5 (3-25)	11 (2-117)	8 (4-22)	0.314
<b>Calcio (%)</b>				0.440
- Hipocalcemia	30 (32.3)	45 (40.9)	24 (34.2)	
- Hipercalcemia	1 (1.0)	2 (1.8)	3 (4.3)	
Tiempo post-TCPH, días (mediana, rango)	6.5 (1-378)	10 (2-261)	10 (2-385)	0.051
<b>Magnesio (%)</b>				<b>&lt;0.001</b>
- Hipomagnesemia	9 (9.7)	58 (52.7)	35 (50)	
- Hipermagnesemia	4 (4.3)	6 (5.4)	1 (1.4)	
Tiempo post-TCPH, días (mediana, rango)	9 (1-35)	19 (2-638)	20 (0-101)	<b>0.007<sup>b</sup></b>
<b>Fósforo (%)</b>				<b>0.037</b>
- Hipofosfatemia	20 (21.5)	30 (27.2)	9 (12.8)	
- Hiperfosfatemia	13 (13.9)	27 (24.5)	22 (31.4)	
Tiempo post-TCPH, días (mediana, rango)	9 (1-84)	11 (2-60)	20 (1-56)	<b>0.025<sup>b</sup></b>

<sup>a</sup> = Se observó una diferencia significativa en la frecuencia de diskalemia entre los grupos de trasplante de células hematopoyéticas haploidéntico y HLA-ideóntico ( $p=0.026$ ).

<sup>b</sup>=No se observaron diferencias significativas entre los grupos de trasplante alogénico de células hematopoyéticas en el tiempo de aparición de las alteraciones electrolíticas.

### 7.1.3. Hiponatremia y resultados postrasplante

Dado que la hiponatremia fue el trastorno electrolítico más frecuente en toda la cohorte, decidimos comparar las características basales y postrasplante

según la presencia de hiponatremia. La mediana de edad en el grupo con hiponatremia fue de 38,5 años (rango: 18-73), siendo la mayoría de los pacientes varones (78/128, 60.9 %). Los diagnósticos más frecuentes fueron leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloblastica aguda. No se observaron diferencias significativas en edad, sexo ni diagnóstico en comparación con los pacientes sin hiponatremia. Al comparar los resultados postrasplante de células hematopoyéticas (TCPH), un mayor número de pacientes en el grupo con hiponatremia requirió hospitalización (62.5 % frente a 40.4 %,  $p = 0.001$ ), sufrió algún tipo de infección (37.5 % frente a 24.3 %,  $p = 0.021$ ) e ingresó en la UCI (14.0 % frente a 5.1 %,  $p = 0.014$ ). No se observaron diferencias en la tasa de mucositis ni de EICH aguda entre los grupos. Falleció un número significativamente mayor de pacientes que sufrieron hiponatremia tras el TPH (28.1 % frente a 17.2 %,  $p = 0.031$ ) (véase la tabla 3). Se estratificó la hiponatremia según su presencia en el periodo pre-prendimiento (< 30 días) o en el periodo post-prendimiento temprano (> 30 días). La mortalidad fue mayor en los pacientes con hiponatremia > 30 días frente a < 30 días (58.3 % frente a 27.8 %,  $p = 0.029$ ). No obstante, cabe destacar el bajo número de pacientes con hiponatremia > 30 días (12 pacientes).

**Tabla 3.** Características iniciales y resultados de los pacientes que desarrollaron hiponatremia después de un trasplante de células autólogas o alogénicas

	Hiponatremia (n=128)	Normonatremia (n=136)	Valor-p
Edad, años (mediana, rango)	38.5 (18-73)	36 (18-74)	0.406
Género (%)			0.940
-Masculino	78 (60.9)	84 (61.8)	
-Femenino	50 (39.0)	52 (38.2)	
Diagnósticos (%)			0.212
- LLA	31 (24.2)	36 (24.8)	
- LMA	23 (17.9)	26 (17.9)	
- LNH	11 (8.5)	18 (12.4)	
- MM	21 (16.4)	29 (20)	
- AA	16 (12.5)	9 (6.2)	
- LH	11 (8.5)	17 (11.7)	
- Otros	15 (11.7)	10 (6.8)	
Tipo de TCPH (%)			<b>0.003</b>
-TCPH-autólogo	33 (25.8)	58 (42.6)	
-TCPH-alógénico	95 (74.2)	78 (57.4)	
Complicaciones post-TCPH (%)			
- Hospitalizaciones	80 (62.5)	55 (40.4)	<b>0.001</b>
- Neutropenia Febril	55 (42.9)	36 (26.5)	<b>0.008</b>
- Infecciones	48 (37.5)	33 (24.3)	<b>0.018</b>
- Transfusiones	60 (46.8)	61 (44.8)	0.777
- Estancia en UCI	18 (14.0)	7 (5.1)	<b>0.014</b>
- Mucositis	23 (17.9)	25 (18.4)	0.886
- aEICH	47 (36.7)	39 (28.7)	0.732
- cEICH	9 (7.0)	14 (10.3)	0.096
Evento (%)			
- Recaída	24 (18.8)	29 (20)	0.797
- Mortalidad	36 (28.1)	19 (17.2)	<b>0.005</b>

#### 7.1.4. Trastornos electrolíticos y factores de riesgo de mortalidad

Al realizar un análisis de regresión de Cox para los factores de mortalidad en toda la cohorte (grupos de auto-TCPH + alo-TCPH), los trastornos del sodio (hipernatremia/hiponatremia), los trastornos del potasio (hipopotasemia/hiperpotasemia) y la hipocalcemia fueron factores de riesgo significativos de mortalidad en el análisis bivariado. Sin embargo, la significancia no se mantuvo en el análisis multivariado, ya que solo la hospitalización (HR 9.47; IC 95 %: 3.2-27.7), el ingreso en UCI (HR 6.08; IC 95 %: 2.9-12.4) y la progresión como estado en el momento del trasplante (HR 2.40; IC del 95 %: 1.34-4.43) se mantuvieron como factores de riesgo

significativos de mortalidad. No se observó multicolinealidad entre los trastornos electrolíticos en el análisis multivariado.

Como el número de eventos de mortalidad fue bajo en el grupo de auto-TCPH, realizamos un análisis de regresión de Cox para la mortalidad solo en la población de TCPH alogénico, con trastornos de sodio (hipernatremia/hiponatremia), trastornos de potasio (hipopotasemia/hiperpotasemia) e hipocalcemia como factores de riesgo significativos para la mortalidad en el análisis bivariado. La hipomagnesemia fue un factor protector significativo (HR 0.53 IC del 95 %: 0.29-0.98) en el análisis bivariado. La hipernatremia y la hiperpotasemia no se introdujeron en el análisis multivariado debido al bajo número de eventos en esta población (hipernatremia 4/178, hiperpotasemia 6/178). La hipomagnesemia siguió siendo significativa en el análisis multivariado (HR 0.27 IC 95 %: 0.11-0.69), mientras que el resto de los trastornos electrolíticos significativos no lo fueron. La EICH crónica fue un factor protector de mortalidad (HR 0.18; IC 95 %: 0.04-0.95) en el análisis multivariado. Al igual que para toda la cohorte, la hospitalización y el ingreso en UCI fueron factores de riesgo de mortalidad en el análisis multivariado (véanse las Tablas 4 y 5). No se observó multicolinealidad entre las variables ( $VIF < 1,5$ ) en el análisis multivariante.

**Tabla 4.** Análisis de regresión de Cox de los factores de riesgo asociados con la mortalidad en toda la cohorte de pacientes sometidos a trasplante de células hematopoyéticas en un centro terciario.

	Mortalidad en general			
	Análisis bivariado		Análisis multivariado	
	HR (95% IC)	Valor-p	HR (95% IC)	Valor-p
<b>Trastornos del sodio</b>				
- Hipernatremia	5.5 (2.1-13.9)	<b>&lt;0.05</b>	2.59 (0.88-7.68)	0.085
- Hiponatremia	2.3 (1.3-4.2)	<b>0.005</b>	1.31 (0.65-2.65)	0.446
<b>Trastornos del potasio</b>				
- Hiperkalemia	6.1 (2.5-14.8)	<b>&lt;0.001</b>	2.10 (0.78-5.6)	0.141
- Hipokalemia	2.1 (1.2-3.6)	<b>0.010</b>	0.88 (0.48-1.64)	0.703
<b>Trastornos de magnesio</b>				
- Hipomagnesemia	0.88 (0.5-1.6)	0.692		
- Hipermagnesemia	0.64 (0.2-2.68)	0.537		
<b>Trastornos de fósforo</b>				
- Hipofosfatemia	1.62 (0.8-3.1)	0.134		
- Hiperfosfatemia	1.69 (0.9-3.0)	0.090		
<b>Trastornos del calcio</b>				
- Hipocalcemia	3.4 (1.9-5.7)	<b>&lt;0.05</b>	1.66 (0.86-3.21)	0.127
- Hipercalcemia	--	--		
<b>Infecciones, cualquiera</b>	2.7 (1.6-4.4)	<b>&lt;0.05</b>	0.66 (0.34-1.32)	0.243
<b>Estancia en UCI</b>	9.5 (5.5-16.4)	<b>&lt;0.001</b>	6.08 (2.9-12.4)	<b>&lt;0.001</b>
Células CD34 + (x10 <sup>6</sup> /kg)	1.11 (1.02-1.21)	<b>0.008</b>		
Edad	1.0 (0.99-1.022)	0.343		
Transfusiones, cualquiera	1.14 (0.68-1.9)	0.609		
Hospitalización	14.4 (5.2-39.9)	<b>&lt;0.001</b>	9.47 (3.2-27.7)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Tipo de TPH</b>				
- Alogénico	3.5 (1.6-7.7)	<b>0.002</b>	1.42 (0.54-3.7)	0.477
<b>Estatus al Trasplante:</b>				
Progresión	3.981 (2.2-7.4)	<b>&lt;0.001</b>	2.40 (1.34-4.43)	<b>0.003</b>

**Tabla 5.** Análisis de regresión de Cox de los factores de riesgo asociados con la mortalidad en 180 pacientes sometidos a un trasplante alogénico de células hematopoyéticas en un centro terciario

	Mortalidad en general			
	Análisis bivariado		Análisis multivariado	
	HR (95% IC)	Valor-p	HR (95% IC)	Valor-p
<b>Trastornos del sodio</b>				
- Hipernatremia	7.23 (2.4-22.2)	<b>0.001</b>		
- Hiponatremia	2.00 (1.0-3.74)	<b>0.029</b>	2.96 (0.92-9.5)	0.068
<b>Trastornos de potasio</b>				
- Hiperkalemia	7.6 (2.8-20.1)	<b>&lt;0.001</b>		
- Hipokalemia	1.9 (1.0-3.3)	<b>0.035</b>	1.01 (0.39-2.7)	0.983
<b>Trastornos del magnesio</b>				
- Hipomagnesemia	0.53 (0.29-0.98)	<b>0.034</b>	0.27 (0.11-0.69)	<b>0.006</b>
- Hipermagnesemia	0.63 (0.15-2.72)	0.544		
<b>Trastornos del fósforo</b>				
- Hipofosfatemia	1.41 (0.76-2.57)	0.272		
- Hiperfosfatemia	1.01 (0.48-2.12)	0.961		
<b>Trastornos del calcio</b>				
- Hipocalcemia	3.2 (1.8-5.6)	<b>&lt;0.001</b>	1.3 (0.45-3.79)	0.632
- Hipercalcemia	---	--		
Infecciones, cualquiera	1.77 (1.0-3.0)	<b>0.039</b>	0.514 (0.19-1.4)	0.188
Estancia en UCI	6.76 (3.8-12.01)	<b>&lt;0.001</b>	5.42 (1.5-19.23)	<b>0.009</b>
aEICH	0.57 (0.31-1.02)	0.059	0.41 (0.16-1.06)	0.066
cEICH	0.16 (0.04-0.66)	<b>0.012</b>	0.18 (0.04-0.95)	<b>0.043</b>
SLC	0.85 (0.41-1.7)	0.661		
Transfusiones, cualquiera	1.06 (0.61-1.82)	0.844		
Hospitalización	10.7 (3.3-34.4)	<b>&lt;0.001</b>	15.5 (3.1-78.2)	<b>0.001</b>
Edad, años	1.02 (1.01-1.04)	<b>0.007</b>	1.01 (0.98-1.03)	0.651
Estatus al trasplante:	3.43 (1.99-5.93)	<b>&lt;0.001</b>	0.65 (0.23-1.83)	0.419
Progresión				

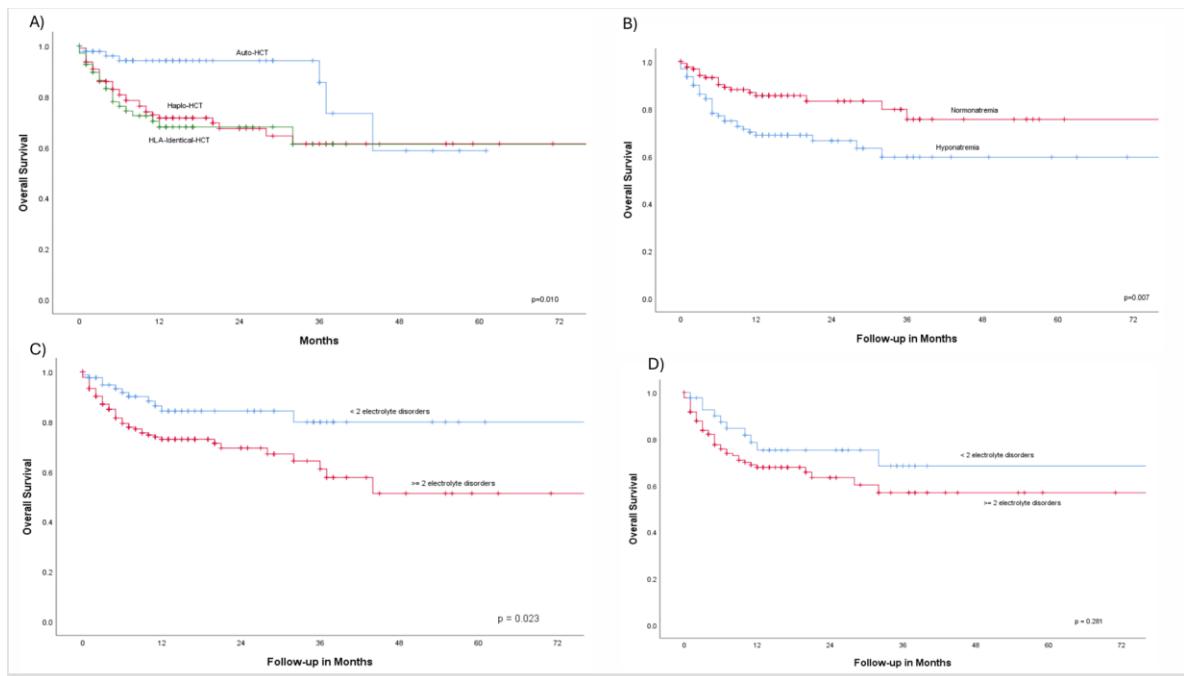
### 7.1.5. Análisis de supervivencia

La mediana de supervivencia global (SG) de la cohorte completa fue de 60

(49-70) meses. La SG a 2 y 3 años fue del 74.3 % (IC 95 %: 67.2-80.1) y del

67.2 % (IC 95 %: 57.5-75.1), respectivamente. Según el tipo de trasplante de células hematopoyéticas (TCH), la SG a 3 años en el grupo de TCH haploidéntico fue del 66.6 % (IC del 95 %: 55.0-75.0), mientras que en el grupo HLA idéntico fue del 68.1 % (IC del 95 %: 54.2-78.5). Al comparar la SG entre los receptores de TCH que presentaron hiponatremia y los que no la presentaron, la SG a 2 años fue significativamente menor en el primer grupo: 66.6 % (IC 95 %: 55.5-75.5) frente a 83.3 % (IC 95 %: 71.6-87.9),  $p = 0.007$ . Posteriormente, comparamos la supervivencia en toda la cohorte según el número de trastornos electrolíticos posteriores al TPH. La SG a 2 años en pacientes con < 2 trastornos electrolíticos fue del 84.3 % (IC 95 %: 72.3-91.3) frente al 69.5 % (IC 95 %: 60.2-77.0;  $p = 0.023$ ) en pacientes con  $\geq 2$  trastornos electrolíticos. No se observaron diferencias en la supervivencia al comparar la SG según el número de trastornos electrolíticos en los receptores de TPH alogénico. En cuanto a las recaídas, no se observaron diferencias en la frecuencia de recaídas al comparar a los pacientes con y sin alteraciones electrolíticas posteriores al TPH. Las figuras 1A-D muestran las curvas de Kaplan-Meier de SG de los diferentes grupos de la cohorte.

**Figura 1.** A) Análisis de supervivencia global (SG) de una cohorte de 273 pacientes sometidos a trasplante de células hematopoyéticas (TCPH) autólogo o alogénico entre 2018 y 2024 en un único centro de referencia terciario en México. B) Análisis de SG basado en la presencia de hiponatremia en la cohorte completa de receptores de TCPH. C) Análisis de SG basado en el número de trastornos electrolíticos en pacientes sometidos a cualquier tipo de TCPH. D) Análisis de SG de pacientes que recibieron TCPH alogénico basado en el número de trastornos electrolíticos.



## CAPÍTULO VIII

### 8.1 DISCUSIÓN

En este estudio, registramos la incidencia de alteraciones electrolíticas y su momento de aparición en una cohorte de pacientes sometidos a trasplante autólogo de células hematopoyéticas (auto-TCPH) o alogénico (alo-TCPH). Las anomalías más frecuentes en nuestra cohorte fueron hiponatremia (46.9 %) e hipomagnesemia (37.4 %). Curiosamente, otros informes que evaluaron trastornos electrolíticos en receptores de auto-TCPH reportaron una incidencia del 81 % y el 91 % para niveles bajos de potasio y fósforo, respectivamente (Anandan et al., 2020; J. H. Lee et al., 2005; Philibert et al., 2008). Se han demostrado niveles bajos de fósforo en otros estudios (Crook et al., 1996; Steiner et al., 2000) y se han asociado con el periodo de prendimiento, correlacionando el nadir de su nivel con el momento del prendimiento. Esto se ha denominado síndrome de génesis (Anandan et al., 2020; Raanani et al., 2001), debido a la necesidad de las células madre hematopoyéticas transplantadas como fuente de energía y al uso de fósforo y otros minerales para la hematopoyesis. Sin embargo, no se encontraron correlaciones significativas al comparar el tiempo de prendimiento mieloide y el momento de aparición de niveles bajos de fósforo, potasio o magnesio en nuestra población. Una de las limitaciones importantes de nuestro estudio es la dificultad para discernir la causa exacta de los trastornos electrolíticos, ya que no se evaluaron los niveles de electrolitos en orina para determinar si la pérdida renal era un mecanismo potencial. Curiosamente, no se observó diferencia en la incidencia de mucositis entre los pacientes con

hiponatremia, hipopotasemia, hipocalcemia, hipomagnesemia o hipofosfatemia en comparación con aquellos sin trastornos electrolíticos, dado que las posibles etiologías reportadas en otros estudios incluyen una ingesta dietética deficiente o diarrea relacionada con la mucositis (Eduardo et al., 2018; Gile et al., 2021). Un mayor número de pacientes con hiponatremia postrasplante requirió hospitalización, ingreso en la UCI y presentó infecciones de cualquier tipo. Esto plantea otra posible etiología no contemplada en nuestro estudio, la cual debe reconocerse como otra limitación: la medición de la ingesta de líquidos y el volumen de heces postrasplante, ya que la sobrecarga de líquidos en este contexto es frecuente y podría haber causado hiponatremia hipotónica dilucional (Rondón et al., 2017). Sin embargo, el enfoque ambulatorio de nuestra clínica de trasplantes dificulta el registro del balance hídrico postrasplante.

La hiponatremia fue más frecuente en el grupo de trasplante haploidéntico de células hematopoyéticas (haplo-TCPH). Esto es importante, ya que la profilaxis de la enfermedad de injerto contra huésped (EICH) en receptores de haplo-TCPH con ciclofosfamida intravenosa postrasplante podría explicar la mayor incidencia en este grupo, como ya se ha sugerido en estudios previos (Berger et al., 2009; Gómez-Hernando et al., 2023; Y. C. Lee et al., 2010). La ciclofosfamida o sus metabolitos pueden producir un fenómeno similar al síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIAD); se plantea la hipótesis de que la sobreexpresión del receptor de vasopresina (V2R) y la acuaporina-2 (AQ2) mediante la inhibición de la interleucina-1 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) podría ser la causa de este fenómeno (McBride et al., 1987; Park et al., 2010). Se han notificado

casos de SIADH y síndrome de pérdida cerebral de sal (CSWS) tras el TCPH (Jeon et al., 2015; Suzuki et al., 2008; Wei et al., 2010); entre los factores de riesgo de SIAD postrasplante descritos en la bibliografía se incluyen un donante alternativo, busulfán y dosis altas de ciclofosfamida intravenosa. Se utilizó ciclofosfamida como régimen de acondicionamiento y metotrexato para la profilaxis de la EICH (Suzuki et al., 2008; Wei et al., 2010). Curiosamente, los pacientes que sufrieron SIAD presentaron una mayor supervivencia global (SG) en dos cohortes (Kobayashi et al., 2004; Suzuki et al., 2008). Sin embargo, no se dilucidó la razón de esta mayor supervivencia. Por el contrario, nosotros demostramos una menor SG en toda la cohorte con hiponatremia y una menor SG en pacientes que presentaron  $\geq 2$  alteraciones electrolíticas, resultados respaldados por otra cohorte de 311 receptores de TPH alogénico (J. H. Lee et al., 2005).

Finalmente, la hipomagnesemia posterior al TPH fue un factor protector significativo contra la mortalidad en la población de TPH alogénico. Dos estudios de cohortes han demostrado que la hipomagnesemia presente inmediatamente antes del trasplante se asocia con peores resultados, especialmente en la leucemia mieloide aguda y el linfoma difuso de células B grandes (Fan et al., 2024; Gile et al., 2021). Por otro lado, dos estudios de cohortes demostraron que los niveles de magnesio postrasplante influyeron en los resultados; concretamente, los pacientes con niveles más bajos de magnesio presentaron menor incidencia de EICH aguda, síndrome de injerto y reactivación de CMV (Angenendt et al., 2021; Savas et al., 2024). Esto se reflejó en una mayor supervivencia global en los receptores de TPH alogénico que experimentaron hipomagnesemia, al igual que en el presente

estudio. Comparamos a los receptores de TPH alogénico de nuestra cohorte con hipomagnesemia frente a aquellos con niveles séricos normales de magnesio y no encontramos diferencias significativas en la incidencia de infecciones, EICH aguda o crónica ni hospitalizaciones. Los pacientes con hipomagnesemia ingresaron significativamente menos en la UCI (7.5 % frente a 22.4 %,  $p = 0.009$ ), lo que podría explicar esta diferencia en la mortalidad. Dado que los niveles de magnesio se han asociado con la recuperación de linfocitos T CD4+ y la función de las células asesinas naturales, y que sus niveles bajos se asocian con un mayor riesgo de infecciones, este hallazgo aparentemente paradójico requiere mayor investigación (Ashique et al., 2023). Otra limitación es la falta de información sobre las concentraciones mínimas de inhibidores de la calcineurina, lo que podría explicar la incidencia de hipomagnesemia y la mayor inmunosupresión.

El presente estudio tiene limitaciones. En primer lugar, debemos reconocer su naturaleza retrospectiva y la falta de un protocolo estandarizado para la medición de electrolitos y, de ser necesario, la ausencia de un protocolo estandarizado para la medición de electrolitos.

## CAPÍTULO IX

### 9.1 CONCLUSIONES

En conclusión, los trastornos electrolíticos son frecuentes entre los receptores de trasplante autólogo y alogénico de células hematopoyéticas (auto-TCPH y alo-TCPH, respectivamente), siendo la hiponatremia y la hipomagnesemia los más comunes. La hiponatremia fue más frecuente en el grupo de trasplante haplo-idéntico de células hematopoyéticas (haplo-TCPH), siendo la ciclofosfamida postrasplante un posible factor desencadenante. Los pacientes que desarrollan alteraciones electrolíticas presentan una menor supervivencia global, lo que subraya la necesidad de una monitorización estricta de los electrolitos tras el trasplante. La hipomagnesemia post-TCPH alogénico se asoció con un factor protector frente a la mortalidad; sin embargo, se requieren más estudios para confirmar este resultado y evaluar los posibles mecanismos.

## CAPÍTULO X

### 11.1 ANEXOS

**Anexo 1. Tabla suplementaria 1.** Niveles de electrolitos antes y después del trasplante y gravedad de la hiponatremia, hipomagnesemia, hipocalcemia e hipopotasemia en pacientes que reciben trasplante autólogo o alogénico de células hematopoyéticas en un centro de nivel terciario en México

	Auto-TCPH (n=93)	Alo-TCPH (n=180) Hapló-identico (n=110)	HLA-identico (n=70)	Valor-p
<u>Nivel de sodio (mediana, rango)</u>				
- Pre-Trasplante	139.6 (133-145)	138.7 (133-143)	138.8 (132-145)	0.086
- Post-Trasplante	136 (122-149)	135 (126-142)	136 (123-150)	<b>0.002</b>
Severidad hiponatremia (%)	21 (22)	44 (40)	16 (22.8)	0.326
- Leve	2 (2.1)	9 (8.1)	6 (8.5)	
- Moderada	2 (2.1)	2 (1.8)	3 (4.2)	
- Severa				
<u>Nivel de Potasio (mediana, rango)</u>				
- Pre-Trasplante	4.1 (2.9-4.9)	4.0 (3.0-6.1)	4.0 (3.3-4.7)	0.869
- Post-Trasplante	4.0 (2.7-4.9)	3.9 (2.7-5.4)	4.2 (2.6-5.2)	0.117
Severidad hipokalemia (%)	14 (14.7)	22 (20)	9 (12.8)	0.321
- Leve	6 (6.3)	3 (2.7)	2 (2.8)	
- Moderada	0 (0)	2 (1.8)	0 (0)	
<u>Nivel de calcio (mediana, rango)</u>				
- Pre-Trasplante	9.1 (8.5-10.1)	9.4 (8.6-11.1)	9.5 (6.7-10.5)	0.662
- Post-Trasplante	9.0 (7.3-10.2)	9.0 (7.1-10.7)	9.2 (6.1-11.0)	0.167
Severidad hipocalcemia (%)	16 (16.8)	27 (24.5)	11 (15.7)	0.138
- Leve	4 (4.2)	8 (7.2)	9 (12.8)	
- Severa				
<u>Nivel de magnesio (mediana, rango)</u>				
- Pre-Trasplante	2.0 (1.6-2.4)	2.0 (1.5-2.4)	2.0 (1.5-2.4)	0.670
- Post-Trasplante	2.1 (1.2-2.6)	1.7 (1.0-2.4)	1.8 (1.2-2.5)	<b>&lt;0.001</b>
Severidad Hipomagnesemia (%)	9 (9.4)	33 (30)	18 (25.7)	0.910
- Leve-Moderada	1 (1.0)	6 (5.4)	3 (4.2)	
- Severa				

## CAPÍTULO XI

### 12.1 BIBLIOGRAFÍA

- Anandan, A., Kolk, M., Ferrari, N., Copley, M., Driscoll, J., Caimi, P., Rashidi, A., de Lima, M., & Malek, E. (2020). Serum electrolyte dynamics in multiple myeloma patients undergoing autologous haematopoietic stem cell transplantation. *Nephrology*, 25(6), 450–456. <https://doi.org/10.1111/nep.13712>
- Angenendt, L., Hilgefort, I., Mikesch, J. H., Schlueter, B., Berdel, W. E., Lenz, G., Stelljes, M., & Schliemann, C. (2021). Magnesium levels and outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia. *Annals of Hematology*, 100(7), 1871–1878. <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04382-y>
- Ashique, S., Kumar, S., Hussain, A., Mishra, N., Garg, A., Gowda, B. H. J., Farid, A., Gupta, G., Dua, K., & Taghizadeh-Hesary, F. (2023). A narrative review on the role of magnesium in immune regulation, inflammation, infectious diseases, and cancer. *Journal of Health, Population and Nutrition*, 42(1), 1–14. <https://doi.org/10.1186/s41043-023-00423-0>
- Astashchanka, A., Ryan, J., Lin, E., Nokes, B., Jamieson, C., Kligerman, S., Malhotra, A., Mandel, J., & Joshua, J. (2021). Pulmonary complications in hematopoietic stem cell transplant recipients—a clinician primer. *Journal of Clinical Medicine*, 10(15). <https://doi.org/10.3390/jcm10153227>
- Berger, A. K., Bellos, F., Siegmund, A., Eisenbach, C., & Lordick, F. (2009). Symptomatic hyponatraemia caused by cyclophosphamide. *Onkologie*, 32(5), 280–282. <https://doi.org/10.1159/000209292>
- Bulloch, M. N., Cardinale-King, M., Cogle, S., Radparvar, S., Effendi, M., Jagpal, S., & Dixit, D. (2024). Correction of Electrolyte Abnormalities in Critically Ill Patients. *Intensive Care Research*, 4(1), 19–37. <https://doi.org/10.1007/s44231-023-00054-3>
- Colunga-Pedraza, P. R., Gómez-De León, A., Rodríguez-Roque, C. S., Morcos-Sandino, M., Colunga-Pedraza, J. E., Cantú-Rodriguez, O. G., Gutiérrez-Aguirre, C. H., & Gómez-Almaguer, D. (2020). Outpatient Haploididential Stem Cell Transplantation Using Post-Transplant Cyclophosphamide Is Safe and Feasible. *Transplantation and Cellular Therapy*. <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2020.12.006>
- Crook, M., Swaminathan, R., & Schey, S. (1996). Hypophosphataemia in patients undergoing bone marrow transplantation. *Leukemia and Lymphoma*, 22(3–4), 335–337. <https://doi.org/10.3109/10428199609051765>
- D'Souza, A., Fretham, C., Lee, S. J., Arora, M., Brunner, J., Chhabra, S., Devine, S., Eapen, M., Hamadani, M., Hari, P., Pasquini, M. C., Perez, W., Phelan, R. A., Riches, M. L., Rizzo, J. D., Saber, W., Shaw, B. E., Spellman, S. R., Steinert, P., ... Horowitz, M. M. (2020). Current Use of

- and Trends in Hematopoietic Cell Transplantation in the United States. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 26(8), e177–e182. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2020.04.013>
- Eduardo, F. de P., Bezinelli, L. M., Gobbi, M. F., Pereira, A. Z., Vogel, C., Hamerschlak, N., & Corrêa, L. (2018). Impact of Oral and Gastrointestinal Mucositis on Body Weight Alterations during Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Nutrition and Cancer*, 70(2), 241–248. <https://doi.org/10.1080/01635581.2018.1412476>
- Faghihi, T., Iravani, M., Shamshiri, A., & Hadjibabaie, M. (2009). Serum electrolyte changes at engraftment time in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Annals of Transplantation*, 14(3), 51–57.
- Fan, Q., Hui, X., Zhang, Y., & Wang, Y. (2024). Effect of magnesium level before allogeneic hematopoietic cell transplantation on outcome in acute leukemia. *Transplant Immunology*, 86(102100).
- Garcés-Carrasco, A. M., Santacatalina-Roig, E., Carretero-Márquez, C., Chover-Sierra, E., Martínez-Sabater, A., & Balaguer-López, E. (2024). Post-Transplant Complications in Patients Undergoing Autologous Hematopoietic Cell Transplantation (HCT)—A Comparative Analysis of Home Care versus Hospitalized Patients. *Medicina (Lithuania)*, 60(1). <https://doi.org/10.3390/medicina60010044>
- Gile, J. J., Lopez, C. L., Ruan, G. J., Hathcock, M. A., Abeykoon, J. P., Heimgartner, J. R., Baumann, N. A., McMahon, M. M., Micallef, I. N., Johnston, P. B., Bisneto, J. C. V., Porrata, L. F., Paludo, J., Ansell, S. M., Hogan, W. J., & Witzig, T. E. (2021). Hypomagnesemia at the time of autologous stem cell transplantation for patients with diffuse large B-cell lymphoma is associated with an increased risk of failure. *Blood Cancer Journal*, 11(3). <https://doi.org/10.1038/s41408-021-00452-0>
- Gómez-Almaguer, D., Gómez-De León, A., Colunga-Pedraza, P. R., Cantú-Rodríguez, O. G., Gutierrez-Aguirre, C. H., & Ruíz-Arguelles, G. (2022). Outpatient allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation: a review. *Therapeutic Advances in Hematology*, 13(X), 1–11. <https://doi.org/10.1177/20406207221080739>
- Gómez-Hernando, M., Quintana, L. F., Suárez-Lledo, M., Martínez-Cibrian, N., Rivero, A., Ruiz-Boy, S., Carcelero, E., Mate, P., Riu, G., Monge, I., Serrahima, A., Solano, M. T., Rosiñol, L., Esteve, J., Urbano-Ispizua, A., Carreras, E., Fernández-Avilés, F., Martínez, C., Rovira, M., & Salas, M. Q. (2023). Hyponatremia induced by post-transplant cyclophosphamide in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 58(2), 212–214. <https://doi.org/10.1038/s41409-022-01864-7>
- Hammer, M. J., Casper, C., Gooley, T. A., O'Donnell, P. V., Boeckh, M., & Hirsch, I. B. (2009). The Contribution of Malglycemia to Mortality among Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Recipients. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 15(3), 344–351. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2008.12.488>
- Jaime-Pérez, J. C., González-Treviño, M., Meléndez-Flores, J. D., Ramos-

- Dávila, E. M., Cantú-Rodriguez, O. G., Gutiérrez-Aguirre, C. H., Galarza-Delgado, D. A., & Gómez-Almaguer, D. (2021). Autologous ATG-free hematopoietic stem cell transplantation for refractory autoimmune rheumatic diseases: a Latin American cohort. *Clinical Rheumatology*. <https://doi.org/10.1007/s10067-021-05931-0>
- Jaime-Pérez, J. C., Meléndez-Flores, J. D., Valdespino-Valdes, J., Gómez-De León, A., Colunga-Pedraza, P. R., Gutiérrez-Aguirre, C. H., Cantú-Rodríguez, O. G., & Gómez-Almaguer, D. (2024). Graft-versus-host disease after an outpatient peripheral blood hematopoietic cell transplant using reduced-intensity conditioning: a single-center LATAM experience. *Expert Review of Hematology*, 17(1–3), 77–86. <https://doi.org/10.1080/17474086.2024.2305372>
- Jaime-Pérez, J. C., Meléndez-Flores, J. D., Ramos-Dávila, E. M., Gutierrez-Aguire, C., Cantú-Rodríguez, O. G., Marfil-Rivera, L. J., Ancer-Rodriguez, J., & Gomez-Almaguer, D. (2023). Infection-related mortality after HLA-identical and haploidentical hematopoietic cell transplantation using reduced-intensity conditioning in an outpatient setting. *Clinical Transplantation*, 37(6).
- Jaime-Pérez, J. C., Salazar-Cavazos, L., Aguilar-Calderón, P., Herrera-Garza, J. L., Gutiérrez-Aguirre, C. H., & Gómez-Almaguer, D. (2019). Assessing the efficacy of an ambulatory peripheral blood hematopoietic stem cell transplant program using reduced intensity conditioning in a low-middle-income country. *Bone Marrow Transplantation*, 54(6), 828–838. <https://doi.org/10.1038/s41409-018-0338-7>
- Jaime-Pérez, J. C., Treviño-Reyna, G., Aguilar-Calderón, P., Cantú-Rodríguez, O. G., Marfil-Rivera, L. J., & Gómez-Almaguer, D. (2018). Contributions of a regional approach to document hematologic disease in Mexico: a 10-year experience in an open population. *Hematology*, 23(10), 803–809. <https://doi.org/10.1080/10245332.2018.1498166>
- Jeon, Y. J., Lee, H. Y., Jung, I. A., Cho, W.-K., Cho, B., & Suh, B.-K. (2015). Cerebral salt-wasting syndrome after hematopoietic stem cell transplantation in adolescents: 3 case reports. *Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, 20(4), 220. <https://doi.org/10.6065/apem.2015.20.4.220>
- Kobayashi, R., Iguchi, A., Nakajima, M., Sato, T., Yoshida, M., Kaneda, M., Suzuki, Y., Mino, E., Kuroki, F., & Kobayashi, K. (2004). Hyponatremia and syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion complicating stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 34(11), 975–979. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1704688>
- Lee, J. H., Choi, S. J., Lee, J. H., Kim, S. E., Seol, M., Lee, Y. S., Lee, J. S., Kim, W. K., & Lee, K. H. (2005). Severe metabolic abnormalities after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 35(1), 63–69. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1704708>
- Lee, Y. C., Park, J. S., Lee, C. H., Bae, S. C., Kim, I. S., Kang, C. M., & Kim, G. H. (2010). Hyponatraemia induced by low-dose intravenous pulse cyclophosphamide. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 25(5), 1520–1524. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfp657>

- Majhail, N. S. (2017). Long-term complications after hematopoietic cell transplantation. *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy*, 10(4), 220–227. <https://doi.org/10.1016/j.hemonc.2017.05.009>
- McBride, W. H., Hoon, D. B., Jung, T., Naungaya, J., Nizze, A., & Morton, D. L. (1987). Cyclophosphamide-Induced Alterations in Human Monocyte functions. *Journal of Leukocyte Biology*, 42, 659–666.
- Méndez-Laureano, B. J., Gallardo-Pérez, M. M., Minutti-Zanella, C., & Ruiz-Argüelles, G. J. (2024). Serum Electrolyte and Metabolic Changes During Conditioning of Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients with Autoimmune Diseases: A Prospective Study in a Single Institution. *Hematology/ Oncology and Stem Cell Therapy*, 17(1), 29–36. <https://doi.org/10.56875/2589-0646.1106>
- Mohty, B., & Mohty, M. (2011). Long-term complications and side effects after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: An update. *Blood Cancer Journal*, 1(4). <https://doi.org/10.1038/bcj.2011.14>
- Park, S. J., Kim, J. H., & Shin, J. II. (2010). Insight on mechanism of hyponatraemia induced by low-dose intravenous pulse cyclophosphamide. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 25(10), 3453. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq429>
- Philibert, D., Desmeules, S., Filion, A., Poirier, M., & Agharazii, M. (2008). Incidence and severity of early electrolyte abnormalities following autologous haematopoietic stem cell transplantation. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 23(1), 359–363. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfm571>
- Raanani, P., Levi, I., Holzman, F., Grotto, I., Brok-Simoni, F., Avigdor, A., Davidson, J., Shpilberg, O., & Ben-Bassat, I. (2001). Engraftment-associated hypophosphatemia - The role of cytokine release and steep leukocyte rise post stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 27(3), 311–317. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1702761>
- Rondón, G., Saliba, R. M., Chen, J., Ledesma, C., Alousi, A. M., Oran, B., Hosing, C. M., Kebriaei, P., Khouri, I. F., Shpall, E. J., Popat, U. R., Champlin, R. E., & Ciurea, S. O. (2017). Impact of Fluid Overload as New Toxicity Category on Hematopoietic Stem Cell Transplantation Outcomes. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 23(12), 2166–2171. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2017.08.021>
- Savas, E. M., Yegin, Z. A., Kök, M. I., Karayel, H. T., Özkurt, Z. N., Bozer, M. N., Camoglu, M., & Gülbahar, Ö. (2024). Hypomagnesemia May Predict Better Survival and Reduced Nonrelapse Mortality in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients. *Transplantation Proceedings*, 56(2), 386–393. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2024.01.056>
- Seftel, M. D., Pasic, I., Parmar, G., Bucher, O., Allan, D. S., Bhella, S., Hay, K. A., Ikuomola, O., Musto, G., Prica, A., Richardson, E., Truong, T. H., & Paulson, K. (2023). Hematopoietic Cell Transplantation Trends and Outcomes in Canada: A Registry-Based Cohort Study. *Current Oncology*, 30(11), 9953–9967. <https://doi.org/10.3390/curroncol30110723>

- Steiner, M., Steiner, B., Wilhelm, S., Freund, M., & Schuff-Werner, P. (2000). Severe hypophosphatemia during hematopoietic reconstitution after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 25(9), 1015–1016.  
<https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1702407>
- Suzuki, Y., Kobayashi, R., Iguchi, A., Sato, T., Kaneda, M., Kobayashi, K., & Ariga, T. (2008). The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with SCT: Clinical differences following SCT using cord blood and BM/peripheral blood. *Bone Marrow Transplantation*, 42(11), 743–748. <https://doi.org/10.1038/bmt.2008.247>
- Wei, J., Xiao, Y., Yu, X., Zhou, J., & Zhang, Y. (2010). Early onset of syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: Case report and review of the literature. *Journal of International Medical Research*, 38(2), 705–710. <https://doi.org/10.1177/147323001003800235>