REVISTA SEMESTRAL * Nº 1 * 2021

FRESENIUS KABI
caring for life

INFOHematología

REVISTA ESPECIALIZADA EN LA NUTRICIÓN CLÍNICA DEL PACIENTE HEMATOLÓGICO

TEMA DE REVISIÓN

Trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH): revisión general y abordaje de la desnutrición como una de sus principales complicaciones

CASOS CLÍNICOS

Mieloma múltiple y desnutrición: la importancia de un abordaje integral

Importancia del aporte nutricional en el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos

ARTÍCULO DE DIVULGACIÓN

Soporte nutricional del paciente oncohematológico. Proyecto RHeNutrir

INFOHematología
REVISTA ESPECIALIZADA EN LA NUTRICIÓN CLÍNICA DEL PACIENTE HEMATOLÓGICO

Nº 1 * 2021

3 Editorial
Dr. RAÚL CÓRDOBA MASCUÑANO

4 TEMA DE REVISIÓN
Trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH): revisión general y abordaje de la desnutrición como una de sus principales complicaciones
Dr. JAVIER CORNAGO NAVASCUÉS

16 CASO CLÍNICO 1
Mieloma múltiple y desnutrición: la importancia de un abordaje integral
Dr. RAFAEL MARTOS MARTÍNEZ

20 CASO CLÍNICO 2
Importancia del aporte nutricional en el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos
Dr. JOSÉ GONZÁLEZ MEDINA

24 ARTÍCULO DE DIVULGACIÓN
Soporte nutricional del paciente oncohematológico. Proyecto RHeNutrir
Dra. MARÍA CAROLINA DASSEN

PATROCINADO POR
FRESENIUS KABI

DIRECCIÓN EDITORIAL
Profármaco.2
Avda. República Argentina, 165, pral. 1ª
08023 Barcelona

El contenido de esta revista va dirigido exclusivamente a profesionales sanitarios

ISSN 2696-8401
DL B 17942-2021

Editorial

La nutrición como parte de la valoración geriátrica integral en el paciente mayor con neoplasias hematológicas

La hematogeriatría es una nueva área de conocimiento centrada en la valoración personalizada de las personas mayores con enfermedades de la sangre, abarcando tanto neoplasias hematológicas como leucemias, linfomas y mieloma, como patología benigna como anemias y enfermedad tromboembólica. Esta nueva disciplina no va encaminada solo a los hematólogos, sino a todos los profesionales sanitarios que atendemos y cuidamos a las personas mayores, como geriatras, enfermeras, farmacéuticos hospitalarios, nutricionistas, rehabilitadores o psicooncólogos, entre otros.

En la actualidad, y sobre todo en las próximas décadas, la hematogeriatría va a cobrar mucha importancia debido fundamentalmente a varios motivos: **1)** el envejecimiento de la población, siendo España el país con la segunda esperanza de vida más larga del planeta; **2)** el incremento de la incidencia de neoplasias hematológicas con el envejecimiento; y **3)** la menor tolerabilidad a los tratamientos antineoplásicos en las personas mayores con cáncer.

Los hematólogos estamos acostumbrados a evaluar las comorbilidades de nuestros pacientes y adaptar los tratamientos. Pero la presencia de otras enfermedades o el estado general, evaluado con escalas como el ECOG, no determinan *per se* ni la tolerabilidad a los tratamientos ni la fragilidad del paciente mayor. Las evaluación de las comorbilidades forma parte de la evaluación de la fragilidad, pero debe completarse con las valoraciones de otros dominios como la funcionalidad y el estado físico, la nutrición, el estado cognitivo y emocional y el entorno social. La fragilidad es un estado de vulnerabilidad a sufrir más daños provocados por los procedimientos y tratamientos que podemos ofrecer a nuestros pacientes mayores y, por tanto, su evaluación nos permitirá adaptar los tratamientos en aquellos pacientes que lo necesiten. Tan importante es identificar al paciente *fit* o robusto para poder ofrecerle un tratamiento estándar similar al que podemos ofrecer a los pacientes jóvenes, como identificar al paciente frágil o vulnerable para adaptar los tratamientos, o al paciente *unfit* o de mal pronóstico, al cual no debemos "sobretratar" y darle un exceso de toxicidad.

Un aspecto clave de la fragilidad es que se trata de un estado dinámico y reversible sobre el que podemos intervenir. Aspectos como la capacidad física y la malnutrición son subsidiarios de una intervención por parte del equipo asistencial que atiende a los pacientes mayores, permitiendo revertir un factor pronóstico adverso que condicione una mayor vulnerabilidad en los pacientes mayores con cánceres de la sangre.

La valoración geriátrica integral (VGI) deberá convertirse en una herramienta más dentro de la medicina de precisión, porque tan importante es conocer en profundidad las características genéticas del tumor, como las características personales de la persona que tiene ese tumor. El conocimiento de su reserva funcional nos permitirá adaptar e individualizar aún más los tratamientos, y estaremos ofreciendo a nuestros pacientes mayores una verdadera medicina personalizada.

Dr. Raúl Córdoba Mascuñano
Coordinador de la Unidad de Linfomas
y del Programa de Hematogeriatría
Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz (Madrid)

TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (TPH)

REVISIÓN GENERAL Y ABORDAJE DE LA DESNUTRICIÓN COMO UNA DE SUS PRINCIPALES COMPLICACIONES

Dr. JAVIER CORNAGO NAVASCUÉS
Médico Adjunto del Servicio de Hematología y Hemoterapia.
Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz (Madrid).

HISTORIA DEL TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

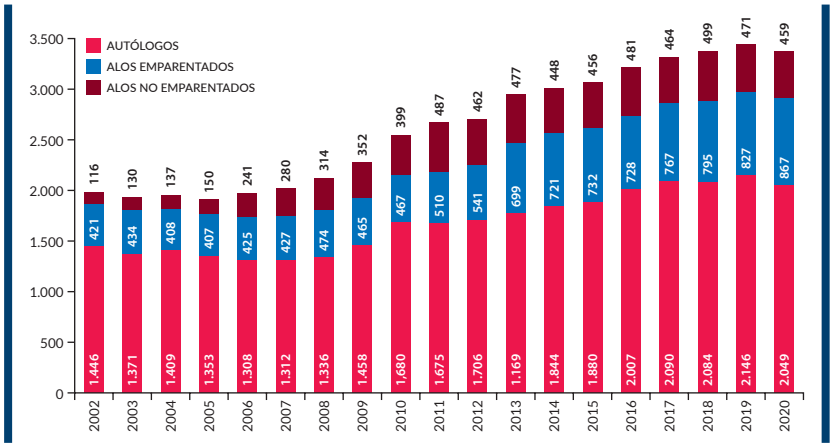
El punto de partida de la terapia celular que hoy constituye el TPH **se remonta al año 1939**, cuando se realizó el primer trasplante **en un paciente afecto de aplasia medular**, inyectándole médula ósea (MO). Con este mismo procedimiento, tras la 2ª Guerra Mundial, se intentó restaurar los daños medulares producidos por la radiación nuclear.

En 1956, Barnes trató ratones con leucemia con irradiación corporal total (ICT): los que posteriormente recibían médula singénica mueren de recaída y los que recibían médula alogénica morían de otra enfermedad, hasta el momento no descrita.

En 1957, fueron reportados en *New England Journal of Medicine* (NEJM) los resultados de 6 pacientes con leucemia aguda que habían recibido ICT y posteriormente la infusión de MO de un donante: solo 2 pacientes injertaron y todos ellos murieron antes del día +100[1]. A la luz de estos resultados, el trasplante fue abandonado.

Sin embargo, **en 1960, Van Rodd descubrió el sistema de histocompatibilidad HLA**, entendiendo la necesidad de que entre donante y receptor existiese una similitud mínima que garantizase la seguridad del proceso. Así, durante la década de 1960, se realizaron estudios sobre la enfermedad del injerto contra el receptor (EICR) y regímenes de acondicionamiento. Se pusieron en marcha tanto los primeros programas de trasplante (Seattle) como los distintos registros de donantes: *Anthony Nolan* en Inglaterra (1977), *European Blood & Bone Marrow Transplantation* (EBMT, 1978), *National Marrow Donor Program* (NMDP, 1986) o el Grupo Español de Trasplante (GETH, 1994).

FIGURA 1



Trasplantes de progenitores hematopoyéticos por tipos. España, 2002-2020.

SITUACIÓN ACTUAL DEL TPH EN ESPAÑA

En la actualidad, y especialmente en los últimos 40 años, el TPH se ha convertido en un procedimiento médico de alta complejidad **cada vez más frecuentemente empleado por su potencial curativo** en el contexto de enfermedades hematológicas malignas, si bien también se ha llevado a cabo en patologías hematológicas no malignas (aplasia medular, inmunodeficiencias) y en tumores sólidos.

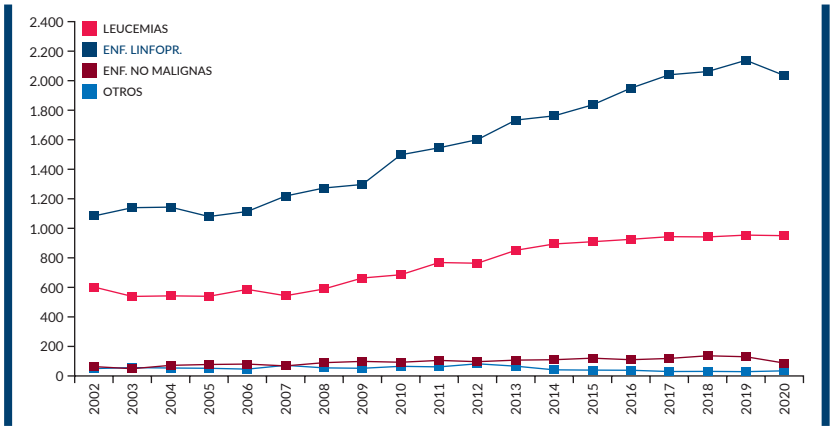
Hace escasas semanas, la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) ha publicado su memoria del año 2020, en el que, a pesar de la pandemia COVID19, ha mantenido sus datos en ratios similares a los de los últimos años previos[2] **|FIGURAS 1 Y 2|**.

Se trata, por tanto, de una herramienta terapéutica consolidada en la práctica clínica habitual, con distintas modalidades, como comentaremos en próximos apartados. Es importante realizar el TPH en centros especializados con equipos de amplia experiencia.

TIPOS DE TPH

El trasplante de progenitores hematopoyéticos es un procedimiento terapéutico utilizado en tumores malignos

FIGURA 2



Evolución de las indicaciones de TPH. España, 2002-2020. Informe ONT 2021.

o enfermedades no neoplásicas con una alteración de la función de la médula ósea (órgano encargado de la producción de las células de la sangre).

Existen distintos tipos, clasificados según diferentes aspectos:

* **Autólogo** (TASPE): aquel en el que **las células progenitoras proceden del propio paciente** y han sido extraídas y criopreservadas días o semanas antes de iniciar el acondicionamiento. La primera indicación del TASPE es el mieloma múltiple (MM), seguido de los linfomas no Hodgkin y enfermedad de Hodgkin.
* **Alogénico** (TALSPE): aquel en el que **las células progenitoras proceden de un sujeto sano diferente** del paciente. Constituye el tratamiento de elección en una serie de enfermedades hematológicas -neoplásicas y no neoplásicas- y no hematológicas, tanto genéticas como adquiridas. La primera indicación son las hemopatías mieloides agudas: leucemias agudas y síndromes mielodisplásicos (SMD).

Asimismo, dentro de la modalidad de trasplante alogénico, podemos diferenciar entre los siguientes tipos:

* **Según la procedencia del donante:**
  - **Emparentado**: generalmente, un familiar de primer grado.
  - **No emparentado**: la mayoría de los pacientes que requieren un trasplante alogénico no tienen un donante familiar HLA idéntico, ya que esto ocurre en el 25-30% de los casos. Por ello, en los años 70 del siglo XX se empezó a considerar la posibilidad de emplear donantes no emparentados (DNE). En la actualidad, más de 25 millones de donantes están registrados en distintos registros alrededor del mundo.
* **Según la compatibilidad HLA:**
  - **HLA idéntico familiar**: en este caso, un hermano comparte la misma información genética que el paciente, convirtiéndose así en su donante. El éxito del trasplante será mayor cuanto mayor sea la identidad entre donante y receptor.
  - **DNE idéntico**: en este caso, donante y receptor también comparten las mismas características en términos de histocompatibilidad. Sin embargo, ante la ausencia de un hermano compatible, el donante se obtiene a través de la búsqueda en los registros; en España se conoce como REDMO (Registro Español de Médula Ósea).
  - **Haploidéntico**: en la actualidad, ha aumentado el número de trasplantes a partir de donantes emparentados (hermanos, padre/madre, hijo/hija, primos) que solo comparten un haplotipo (la mitad de la información HLA). Esto ha sido posible gracias al empleo de nuevas modalidades de profilaxis de EICR.

* **Según la fuente de progenitores:**
  - **Sangre periférica (SP).**
  - **Médula ósea (MO).**
  - **Cordón umbilical.**

Hasta 1995, la fuente de progenitores más utilizada fue la MO; era obtenida tras múltiples punciones realizadas en las espinas ilíacas posterosuperiores (*harvest*). A partir de esa fecha, la SP sustituyó a la MO porque el injerto es más rápido, supone menor dificultad en la extracción de los progenitores (no precisa quirófano ni anestesia general) y se asocia a menor fallo de injerto.

FASES DEL TPH

El trasplante consta, con un tiempo variable en función del tipo y el paciente, de 4 etapas principales, que se detallan a continuación.

ACONDICIONAMIENTO

Se trata de una **combinación de agentes quimioterápicos y/o radioterapia** (RDT) que se administra al paciente los días previos a la infusión de las células progenitoras con dos objetivos principales: **eliminar la totalidad o la mayor cantidad posible de enfermedad residual** y **generar una inmunosupresión suficiente para que las células del donante no sean eliminadas por el sistema inmune del paciente** en el caso del TPH alogénico. En función de la intensidad, pueden agruparse en mieloablativos y de intensidad reducida[3].

En el caso de los acondicionamientos basados en RDT, la dosis total administrada es fundamental, puesto que mayores dosis suponen mayor eficacia, pero también mayor toxicidad, sobre todo gastrointestinal y pulmonar. Se emplean dosis máximas de 12-13 Gy, puesto que dosis mayores se asocian a mayor mortalidad tóxica. Otra cuestión importante en este sentido es el **fraccionamiento de dosis**, ya que permite una mejor recuperación de los tejidos, reduciéndose así la toxicidad (especialmente en términos de neumonitis intersticial) sin ver reducida su eficacia[4]. En general, se emplea RDT hiperfraccionada, siendo los esquemas más utilizados 1,2 Gy/8 horas o 2 Gy/12 horas. **Entre los efectos adversos más frecuentes asociados a la RDT se encuentran: mucositis, náuseas y vómitos**, parotiditis, xerostomía/xeroftalmia, neumonitis intersticial, cataratas, disfunciones endocrinas y segundas neoplasias.

En el caso de los acondicionamientos basados en quimioterapia (QT) se emplean **altas dosis de citostáticos**, entre los que destacan:

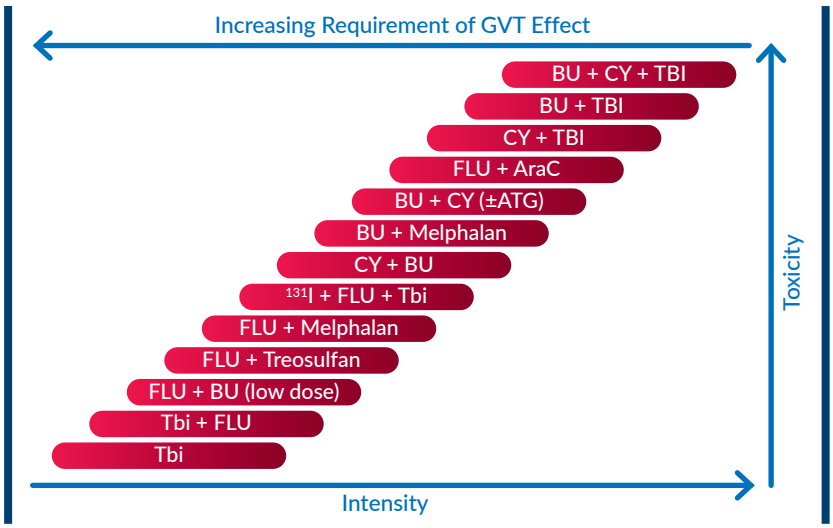
* Alquilantes: ciclofosfamida, busulfán, melfalán, tiotepa, BCNU.
* Inhibidores de la topoisomerasa II: etopósido, antraciclinas.
* Antimetabolitos: citarabina, fludarabina.

Debido a la **toxicidad orgánica** que puede asociarse a estos fármacos (cardiológica, digestiva, renal, etc.), **es necesario** extremar las precauciones y utilizar el **tratamiento de soporte adecuado**: hiperhidratación (1,5-2 l/m²/día), control diario de la función renal y del rango de los principales electrolitos, **profilaxis antiemética, protección gástrica y profilaxis antimicrobiana**.

La elección del esquema de acondicionamiento en un TPH **[FIGURA 3]** es una de las decisiones más complejas y determinantes del procedimiento. Se realiza en base a los siguientes criterios:

* Tipo de enfermedad: leucemia aguda, sd. linfoproliferativo, enfermedad no neoplásica, etc.
* Estado de la enfermedad de base al momento del TPH: remisión, determinación de la enfermedad mínima residual (EMR), afectación extramedular previa, etc.
* Tratamientos recibidos con anterioridad.
* Estado general del paciente: valoración pormenorizada de las escalas de riesgo: *Hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index* (HCT-CI), ECOG, EBMT score o *Veno-Oclusive Disease* (VOD) *Risk Index*.
* Riesgo de fallo de injerto.
* Experiencia del centro.

FIGURA 3



Distintos regímenes de acondicionamiento según su intensidad.
Bu: busulfán; **CY:** ciclofosfamida; **Tbi:** Total Body Irradiation (RDT corporal total); **FLU:** fludarabina; **AraC:** citarabina; **ATG:** timoglobulina; **I:** yodo conjugado.

De esta forma, **los acondicionamientos mieloablativos son más eficaces en el control de la enfermedad de base, aunque generan más toxicidad**, más incidencia de EICR y mayor mortalidad asociada al procedimiento. Están indicados generalmente en pacientes jóvenes con patologías agresivas.

Por otro lado, los **acondicionamientos de intensidad reducida se toleran mejor y son menos tóxicos, si bien el riesgo de recaída de la enfermedad post-trasplante es mayor**. Su empleo ha permitido realizar TPH en pacientes >55-60 años y/o con cierta comorbilidad[5].

INFUSIÓN DE LOS PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

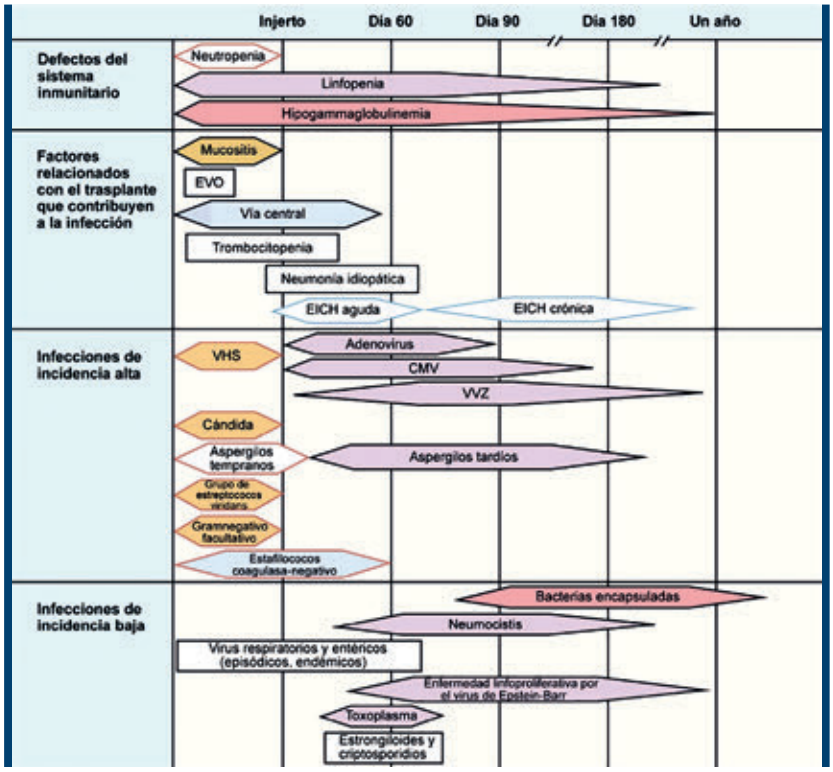
Transcurridas entre 24 y 48 horas después de finalizado el acondicionamiento, se lleva a cabo la infusión, esto es, la administración de las células progenitoras al paciente. Si el producto había sido previamente criopreservado (trasplante autólogo o circunstancias especiales como la situación pandémica actual), es necesaria la descongelación previa. En el caso de los productos en fresco (casi todos los trasplantes alogénicos), se infunde mediante una bolsa conectada a un sistema de goteo (similar a una transfusión sanguínea). En ambas modalidades será necesario que el paciente tenga canalizado un catéter venoso central.

Las células van directamente al torrente sanguíneo y se dirigen a la médula ósea. No se trata de un proceso doloroso y en la mayoría de las ocasiones se realiza en la misma habitación del paciente.

APLASIA

Es un periodo que comienza, generalmente, 3-4 días después de la infusión de los progenitores. Tiene una duración variable de entre 7 y 10 días en el trasplante autólogo y de entre 18-22 días en el trasplante alogénico. **Se trata de la fase más delicada del TPH, puesto que el sistema inmunitario previo ya ha sido destruido por el acondicionamiento y todavía no se ha restablecido la hematopoyesis resultante del nuevo producto infundido** [FIGURA 4]. Se caracteriza por la presencia mantenida de citopenias: anemia, leuconeutropenia y trombocitopenia.

FIGURA 4



Fases de la depresión inmunitaria previsible e infecciones oportunistas asociadas[6].

El síndrome anémico puede manifestarse en forma de palidez mucocutánea, astenia moderada-importante, taquicardia, cefalea y, en casos graves, con disnea y/o dolor torácico. Puede ser corregido mediante la transfusión de concentrados de hematíes, atendiendo sobre todo a la clínica del paciente y valorando de forma individualizada los requerimientos: en pacientes cardiópatas/broncópatas se transfunde con un dintel de hemoglobina más elevado, por la peor tolerancia que presentan a la anemia.

Las hemorragias pueden constituir un problema grave durante el TPH, por ello deben ser evitadas. Hemos de proteger al paciente de traumatismos y caídas, adaptar los hábitos higiénicos (empleo de cepillo de dientes de cerdas suaves, sustitución de las cuchillas por máquina eléctrica para el afeitado), etc. De acuerdo de nuevo a la clínica de sangrado principalmente y a los factores de consumo (fiebre, hipoxemia…), el paciente puede requerir transfusiones de plaquetas.

Las infecciones constituyen la complicación más importante durante este periodo. Son consecuencia de la neutropenia. Debido a este riesgo, el paciente debe estar sometido a estrictas medidas de aislamiento:

* Habitación individual esterilizada con control de aire, sistema de flujo laminar y presión positiva con filtros de alta eficiencia (HEPA).
* Aislamiento inverso para visitas (con recomendable restricción de

las mismas) y el personal sanitario que accede a la habitación: bata, mascarilla, calzas, etc.

* Empleo de antibióticos, antivirales y antifúngicos profilácticos.
* **La medida que mayor eficacia ha demostrado en la prevención de complicaciones infecciosas es el lavado adecuado de manos.**

Ante la aparición de fiebre durante esta fase, independientemente de si se puede identificar un foco infeccioso o no, es mandatorio extraer cultivos: hemocultivos de cuantas luces tenga el catéter central, hemocultivos periféricos, urocultivo, otros si procede según la clínica (esputo, coprocultivo, exudado, etc.) y, acto seguido, **en los primeros 60 minutos tras la aparición de la fiebre, instaurar tratamiento antibiótico de amplio espectro**, que incluya cobertura antipseudomónica. Se recomienda realizar una radiografía de tórax y conocer la microbiología más característica de cada centro hospitalario, así como las resistencias más frecuentes. En definitiva, la infección en este contexto precisa de un **manejo rápido y eficaz** para evitar el posible *shock* séptico del paciente inmunosuprimido.

INJERTO

Pasados los plazos mencionados en el apartado anterior, según el tipo de trasplante, el paciente va recuperando la función hematopoyética de forma autónoma como consecuencia del prendimiento del producto celular infundido. Analíticamente se manifiesta con un ascenso en las cifras de hemoglobina, leucocitos y plaquetas y, en la mayoría de las ocasiones, con una mejoría clínica del paciente. Generalmente, se habla de injerto leucoplaquetar completo cuando se alcanzan >1.000 neutrófilos/mm^3 y >50.000 plaquetas/mm^3, sin requerimientos transfusionales.

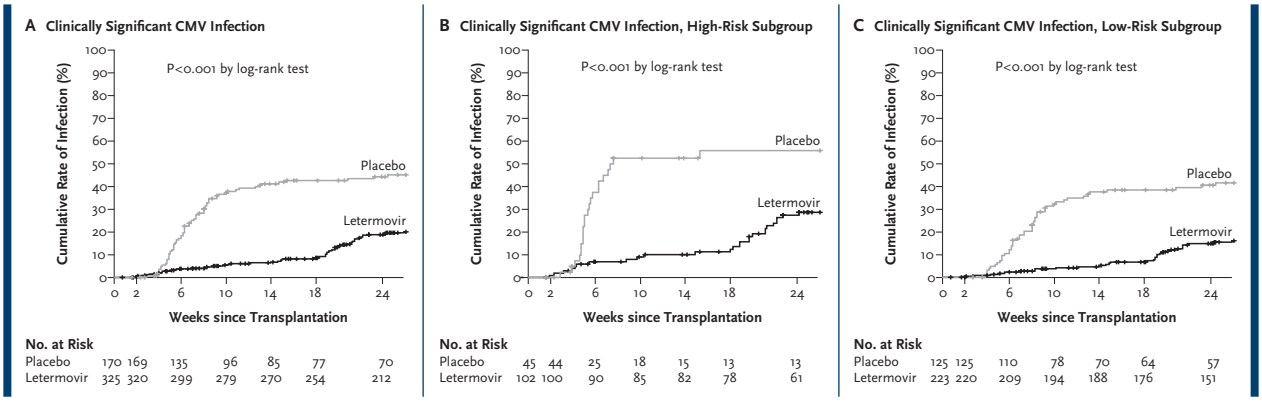
COMPLICACIONES DEL TPH

INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS (CMV)

Las infecciones por virus herpes son las más frecuentes en el contexto del trasplante. Tras la primoinfección, la infección queda latente de por vida en el paciente, sin que esto suponga protección frente a la misma. En este caso, la neutropenia no es un factor de riesgo y el control de la infección depende fundamentalmente de la inmunidad celular mediada por linfocitos T CD8+.

El CMV es el virus herpes tipo 5 (HHV-5) y genera la **infección vírica más representativa en el trasplante alogénico** **FIGURA 5**. Es importante conocer el estado serológico del paciente previamente al trasplante, puesto que la mera positividad disminuye la supervivencia global entre un 5 y un 10% en el trasplante de DNE. En los países desarrollados, el 40% de los adolescentes son seropositivos, aumentando la prevalencia aproximadamente un 1% por cada año de vida. De la misma forma, se recomienda conocer el estado serológico del donante para el CMV, ya que tendrá un peso relativo en la selección del mismo. Se debe a que, para pacientes CMV negativos, se prefieren donantes CMV negativos (seroconcordantes), pues en caso contrario también se han reportado menores supervivencias globales[7].

FIGURA 5



A. Incidencia de infección significativa por CMV en las primeras 24 semanas tras el TPH alogénico entre los pacientes con PCR CMV al momento de la randomización (profilaxis primaria).

B. Misma incidencia de infección significativa por CMV en el grupo de pacientes considerados de alto riesgo de infección por CMV: aquellos que presentan uno o más de los siguientes criterios: donante emparentado con al menos un *mismatch* en HLA-A, B o DR; DNE con al menos un *mismatch* en HLA-A, B, C o DRB1; trasplante haploidéntico, trasplante de cordón umbilical, empleo de técnicas de depleción T *ex vivo* y pacientes con EICR grado 2 o mayor que precisan tratamiento con corticoides al menos a dosis de 1 mg/kg/día.

C. Incidencia de infección significativa en pacientes de bajo riesgo (que no cumplen ninguno de los criterios anteriores)[8].

Se recomienda realizar monitorización del CMV mediante PCR cuantitativa en sangre periférica al menos 1 vez a la semana durante los primeros 100 días, ampliando este periodo en pacientes con EICR aguda o crónica, reactivación precoz de CMV, *mismatch* entre donante/receptor o necesidad de mantener la inmunosupresión (corticoides).

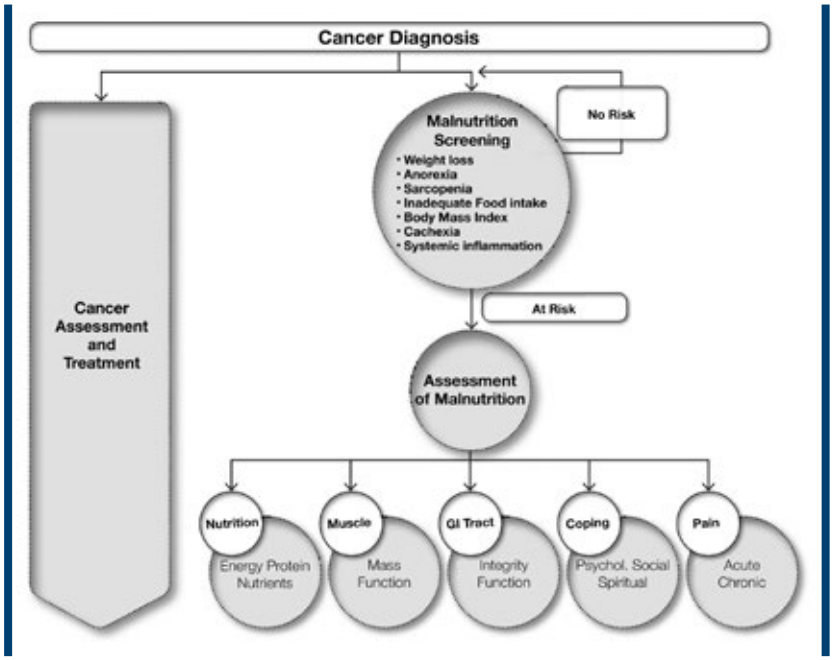
Cuando se detecta replicación en sangre periférica, y aunque el título de carga viral a partir del cual se considera significativo varía entre los distintos estudios y centros, **se recomienda el inicio de tratamiento anticipado (*pre-emptive*) de 1ª línea para evitar la enfermedad por CMV**. Tanto ganciclovir como foscarnet pueden emplearse, siendo valganciclovir una alternativa por vía oral. Es necesario vigilar la posible nefro y mielotoxicidad asociada a estos agentes. El único agente aprobado hasta el momento en profilaxis frente a CMV es letermovir[8], pendiente de aprobación definitiva en España.

ASPECTOS NUTRICIONALES RELACIONADOS CON EL TPH

El paciente con cáncer en general, y el sometido a trasplante de progenitores hematopoyéticos en particular, presenta un riesgo elevado de desnutrición proteico-calórica debido al incremento del estrés metabólico, la menor ingesta alimentaria y las alteraciones funcionales que va a sufrir el tubo digestivo durante el proceso (mucositis, EICR, etc.). Ésta, sin duda, **tiene consecuencias negativas para el paciente**, ya que aumenta el riesgo de complicaciones infecciosas, deteriora la calidad de vida, alarga la estancia hospitalaria y la necesidad de ingresos comorbilidad secundaria y, en último término, aumenta la mortalidad.

En estos pacientes **es fundamental el cribado y la valoración nutricional integral precoz**, incluso antes del propio ingreso para el TPH[10]. Se trata de realizar la evaluación más completa que permita confirmar si existe o no malnutrición, para así planificar el soporte nutricional. De la misma manera, esta valoración **se repetirá semanalmente durante la estancia hospitalaria para poder ajustar el manejo a las situaciones dinámicas** que se vayan presentando **FIGURA 6**.

FIGURA 6



Algoritmo propuesto para el cribado y el manejo de la desnutrición en el paciente oncológico[9].

Los objetivos nutricionales principales son evitar la desnutrición y sus complicaciones asociadas, mejorar a los previamente desnutridos, y mejorar la tolerancia a los tratamientos oncohematológicos y la calidad de vida.

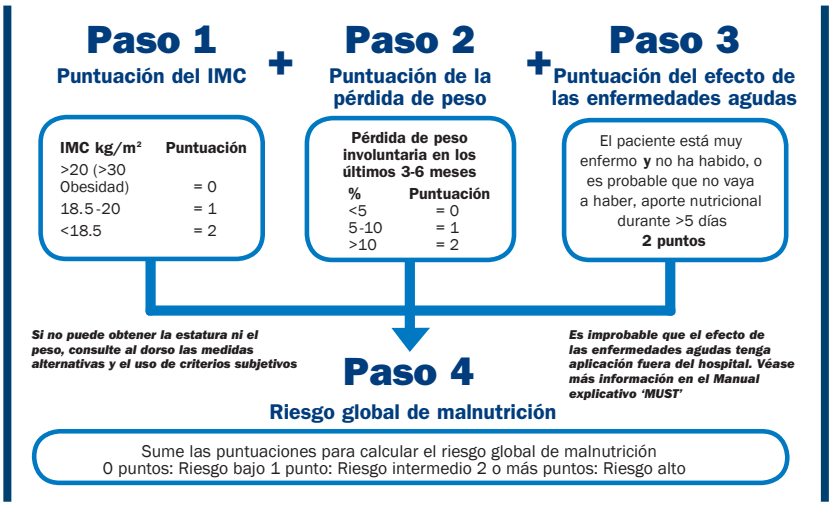
Existe poca evidencia en términos de cuáles podrían ser las mejores escalas de cribado nutricional específicas en el paciente oncohematológico que va a ser sometido a TPH. La mayor parte de las series publicadas incluyen pacientes oncológicos con tumores sólidos y hasta un máximo de 30% de hematológicos en las cohortes heterogéneas. Las escalas más empleadas son[11]:

* *Mulnutrition Universal Screening Tool* (MUST) **FIGURA 7**.
* *Nutrition Risk Screening 2002* (NRS-2002).
* *Patient-Generated Subjective Global Assessment* (PG-SGA).
* *Prognostic Nutritional Index* (PNI).
* NUTRISCORE.

Los primeros grupos de trabajo que recientemente están iniciando programas con pacientes afectos de neoplasias hematológicas exclusivamente, dilucidarán cuáles de todas estas escalas resultan más sensibles en este grupo, dadas las particularidades clínicas y analíticas que, en muchas ocasiones, presentan. Un ejemplo claro es el sesgo que supone el empleo de la escala CONUT, que tiene en cuenta el recuento de linfocitos circulantes en sangre periférica en una población generalmente linfopénica debido a los tratamientos recibidos.

Otros de los aspectos fundamentales de los programas de atención integral a los pacientes oncohematológicos es

FIGURA 7



Escala de cribado nutrición MUST (*Malnutrition Universal Screening Tool*)[12].

la importancia del equipo multidisciplinar. La **definición concreta del papel de cada uno de los profesionales** sanitarios que tratan a estos pacientes y, especialmente, el **trabajo coordinado y estructurado** entre éstos, son **la base del éxito** del programa.

El hematólogo identifica al paciente candidato al diagnóstico de la enfermedad oncohematológica (leucemia, linfoma, mieloma múltiple, TPH), pauta y monitoriza el tratamiento e inicia el circuito, evaluando finalmente los resultados obtenidos.

La enfermería, como pieza clave en el proceso, se encarga de la acogida y el acompañamiento del paciente, así como de la realización de las escalas de cribado específicas del programa nutricional. Realizará reevaluaciones periódicas en función de si el paciente se encuentra hospitalizado o en seguimiento en consultas externas.

El especialista en Nutrición, junto a sus dietistas, realizará un estudio nutricional más completo, con escalas y medidas antropométricas más exhaustivas que llevarán a un diagnóstico nutricional. Éste, junto al cálculo de los requerimientos en cada momento del proceso terapéutico, generará una pauta, manejo y ajuste del soporte nutricional: oral, enteral y/o parenteral. Sin duda, se recomiendan abordajes específicos para los pacientes que van a ser sometidos a TPH.

Se recomienda asimismo contar en los equipos multidisciplinares con el apoyo de rehabilitadores y fisioterapeutas, que realicen del mismo modo una valoración funcional del paciente, balance articular y muscular, trabajos por grupos musculares para preservar y estimular la propiocepción, la resistencia, la flexibilidad y el equilibrio.

Los pacientes adultos mayores, todavía más vulnerables por su disminución de la reserva funcional, la polimedicación a la que muchas veces se enfrentan y la fragilidad, han de ser valorados por Geriatría, para poder realizar una valoración geriátrica integral (VGI) que permita clasificarles, intervenir para revertir factores modificables y así ajustar el tratamiento y favorecer medidas nutricionales y funcionales adaptadas a su situación particular.

Finalmente, es de gran ayuda contar con el servicio de Farmacia para la revisión de los fármacos más utilizados en Hematología, tanto orales como citostáticos intravenosos, clasificándolos por su riesgo de general toxicidad gastrointestinal y así poder tratar de evitar mucositis, náuseas, vómitos y diarrea con herramientas profilácticas más potentes.

ENFERMEDAD VENOOCLUSIVA HEPÁTICA (EVOH)

La EVOH es el conjunto de síntomas y signos que aparecen tras el TPH como **consecuencia de la toxicidad hepática del tratamiento de acondicionamiento** y del propio trasplante. Se producen lesiones en las células endoteliales sinusoidales y los hepatocitos, que dan lugar a una **obstrucción sinusoidal e hipertensión portal secundarias**. Se trata de una **complicación muy grave**, con una incidencia del 8-10% y una mortalidad elevada, que puede llegar a superar el 50% de los casos **TABLA 1**.

Los **criterios diagnósticos de la EVOH clásica en pacientes adultos** se conocen como criterios de Baltimore, y son los siguientes:

* En los primeros 21 días del TPH:
  - Bilirrubina >2 mg/dl + 2 de los siguientes:
    - Hepatomegalia dolorosa.
    - Aumento de peso >5%.
    - Ascitis (clínica o ecográfica).

El diagnóstico es principalmente clínico, por el aumento de peso en el contexto de la sobrecarga hídrica +/– dolor abdominal (hepatalgia) en un paciente que ha recibido un TPH alogénico (en menor medida, puede ocurrir también en TPH autólogo), especialmente si presenta factores de riesgo: hepatitis crónica, alteración del perfil hepático previo por distintas causas, acondicionamiento MAB (sobre todo si se emplea busulfán), administración previa de fármacos como gemtuzumab, ozogamicin o inotuzumab, hiperferritinemia, etc.

Otros métodos que apoyan el diagnóstico son la ecografía *doppler* de las venas suprahepáticas y, en casos

TABLA 1
Clasificación revisada de los distintos grados de gravedad de la EVOH[13]

	Grade 0	Grade I	Grade II	Grade III	Grade IV	Grade V
HEPATIC						
Bilirubin	No SOS	>ULN – 1.5 x ULN if baseline was normal; >1.0-1.5 x baseline if baseline was abnormal	>1.5-3.0 x ULN if baseline was normal; >1.5-3.0 x baseline if baseline was abnormal	>3.0-10.0 x ULN if baseline was normal; >3.0-10.0 x baseline if baseline was abnormal	>10.0 x ULN if baseline was normal; >10.0 x baseline if baseline was abnormal	Death
Transaminase	No SOS	>ULN – 3.0 x ULN if baseline was normal; 1.5-3.0 x baseline if baseline was abnormal	>3.0-5.0 x ULN if baseline was normal; >3.0-5.0 x baseline if baseline was abnormal	>5.0-20.0 x ULN if baseline was normal; >5.0-20.0 x baseline if baseline was abnormal	>20.0 x ULN if baseline was normal; >20.0 x baseline if baseline was abnormal	Death
Portal hypertension	No SOS	–	Decreased portal vein flow	Reversal/retrograde portal vein flow; associated with varices and/or ascites	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
FLUID RETENTION						
Weight gain	No SOS	5-<10% from baseline	10-<20% from baseline	≥20% from baseline	–	–
Ascites	No SOS	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; medical intervention indicated	Severe symptoms; invasive intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
RENAL						
Creatinine	No SOS	>ULN – 1.5 x ULN	>1.5-3.0 x baseline; >1.5-3.0 x ULN	>3.0 x baseline; >3.0-6.0 x ULN	>6.0 x ULN	Death
PULMONARY						
Hypoxia	No SOS		Decreased oxygen saturation with exercise (e.g., pulse oximeter <88%); intermittent supplemental oxygen	Decreased oxygen saturation at rest (e.g., pulse oximeter ≤55 mm Hg)	Life-threatening airway compromise; urgent intervention indicated (e.g., tracheotomy or intubation)	Death
CARDIAC						
Failure	No SOS	Asymptomatic with laboratory (e.g., BNatriuretic Peptide) or cardiac imaging abnormalities	Symptoms with moderate activity or exertion	Symptoms at rest or with minimal activity or exertion; hospitalisation; new onset of symptoms	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated (e.g., continuous IV therapy or mechanical hemodynamic support)	Death
CENTRAL NERVOUS SYSTEM						
Encephalopathy	No SOS	Mild symptoms	Moderate symptoms; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; limiting self-care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death

ADL: activities of daily living.
*Maximal grade will be any organ system listed above and the maximal grade assigned probably or definitely secondary to SOS/VOD.

seleccionados, la realización de una biopsia transyugular hepática.

El tratamiento pasa por intentar prevenirla evitando los factores de riesgo. Por otro lado, se administra ácido ursodesoxicólico e incluso estatinas por los resultados obtenidos en pequeños estudios donde se han mostrado útiles, sin evidenciar potencia estadística.

El manejo del volumen mediante la **restricción hídrica y el empleo de diuréticos para forzar el balance negativo y la pérdida de peso**/perímetro abdominal es siempre el primer paso en las fases más incipientes. Sin embargo, el único fármaco que puede emplearse de forma más específica es **defibrotide, a dosis de 6,25 mg/kg/6 horas durante 14-21 días**, en función de la evolución. Es necesario monitorizar los recuentos plaquetarios (mantener >20.000-30.000/mm^3) y vigilar los signos de sangrado.

CISTITIS HEMORRÁGICA

Se define como la presencia de **hematuria (sangre en la orina) en el contexto del TPH, mantenida durante al menos 7 días**, en ausencia de otras causas que la justifiquen.

Generalmente **suele ser debida a la toxicidad directa del acondicionamiento** (a destacar: ciclofosfamida a dosis altas, ifosfamida o RDT corporal total) sobre el urotelio, **o bien tiene un origen vírico** (poliomavirus humano BK, JC, adenovirus s11, CMV, etc.).

El diagnóstico se realiza mediante cultivo y PCR virales, solicitando igualmente urocultivos habituales para descartar una infección bacteriana.

Se emplea como **profilaxis**:

* **Hiperhidratación** administrada concomitantemente a los fármacos con alto potencial tóxico sobre la vejiga urinaria.
* **MESNA** (mercaptoetanol sulfonato de sodio).

El **tratamiento se basa en tomar medidas sintomáticas** con analgesia, soporte transfusional de plaquetas si es necesario, lavados vesicales continuos o empleo de tratamiento antiviral con cidofovir, con resultados poco eficaces. En casos más complicados o refractarios a estas primeras medidas, puede realizarse una embolización selectiva de las arterias vesicales, una cistostomía suprapúbica o, finalmente, una cistectomía.

ENFERMEDAD DEL INJERTO CONTRA EL RECEPTOR (EICR)

Se trata de la **complicación más frecuente y la principal causa de mortalidad del trasplante alogénico, más allá de la recaída**. Los **factores de riesgo** para su desarrollo son, principalmente[14]:

* Disparidad HLA.
* Tipo de trasplante: DNE o haploidéntico > familiar HLA idéntico.
* Disparidad de género donante/receptor (mujer donante → varón receptor).
* Intensidad del régimen de acondicionamiento.
* Fuente de progenitores hematopoyéticos: SP > MO > SCU.
* Mayor edad del donante y/o paciente.
* Esquema de profilaxis empleado.
* Seropositividad CMV y VEB.
* Comorbilidad pre-TPH (puntuación elevada [>5] en el HCT-CI).

La EICR aguda se produce por el daño tisular generado por el acondicionamiento y por una inflamación muy importante. Tienen especial importancia estos mecanismos en el epitelio intestinal, siendo además cada vez más conocido el rol del microbioma[15]. En la EICR crónica predominan más los fenómenos de inflamación

FIGURA 8

Manifestaciones cutáneas de la enfermedad del injerto contra el receptor aguda.

crónica, disregulación inmune y fibrosis tisular.

Las manifestaciones clínicas pueden ocurrir desde el mismo momento del injerto (EICR hiperaguda). Generalmente **aparecen de forma brusca y evolucionan rápidamente**. **Puede afectar** de forma exclusiva **a un solo órgano** (piel → tubo digestivo → hígado) **o ser multiorgánica**. Es necesario realizar el diagnóstico diferencial con otro tipo de complicaciones infecciosas o tóxicas que también pueden darse en este contexto.

* **Piel.** Es la manifestación más común y, generalmente, más temprana de la EICR aguda. Suele caracterizarse por la aparición de un ***rash*** **eritematoso maculopapular con distribución inicial en cuello** (nuca), retroauricular, hombros y palmas de las manos **que posteriormente se extiende al resto del tronco y las extremidades**. Puede acompañarse de prurito y/o dolor y, en formas graves, puede generar un cuadro de necrosis epidermolítica tóxica **FIGURA 8**.
* **Tubo digestivo.** Afectación **característica de la EICR aguda**. Caracterizada por una **diarrea (acuosa y/o hemorrágica) líquida, verdosa, con un olor particular.** Puede presentar también dolor abdominal intenso y asociar otros síntomas como náuseas, vómitos, anorexia, etc. Se realizará el diagnóstico diferencial con mucositis secundaria al acondicionamiento, infección por *Clostridium difficile*, colitis por CMV, etc., si bien en todos los casos será fundamental realizar a nuestro paciente la valoración nutricional integral y adaptar los aportes a sus requerimientos y a la vía disponible.
* **Hígado.** Es poco frecuente su afectación exclusiva. Los canalículos biliares se destruyen y, en consecuencia, se produce una **elevación característica de la bilirrubina (a expensas de la conjugada o directa) y del resto de las enzimas colestásicas** (GGT y fosfatasa alcalina). Clínicamente, se manifiesta con **ictericia** (tinte amarillento de la piel y las mucosas), hepatomegalia y coluria (orina más oscura). En formas graves, pueden presentarse coagulopatía y/o encefalopatía.

Existen distintos esquemas para la profilaxis de la EICR, desde modalidades poco empleadas en nuestro medio, como la depleción T *ex vivo* del producto a infundir o la selección CD34+, a **estrategias basadas en la combinación de agentes inmunosupresores**. Destacan las **combinaciones de inhibidores de la calcineurina** (ciclosporina o tacrolimus) **con metotrexate o micofenolato de mofetilo**. En aquellos pacientes que presentan *mismatch* donante/paciente, especialmente en centros donde hay mayor experiencia en su empleo, puede utilizarse timoglobulina (ATG). En los últimos años, inicialmente para el trasplante haploidéntico, pero cada vez más en otras modalidades de TPH (DNE e incluso emparentados idénticos), se usa la **ciclofosfamida post-TPH a dosis altas (50 mg/kg) en los días +3 y +4**.

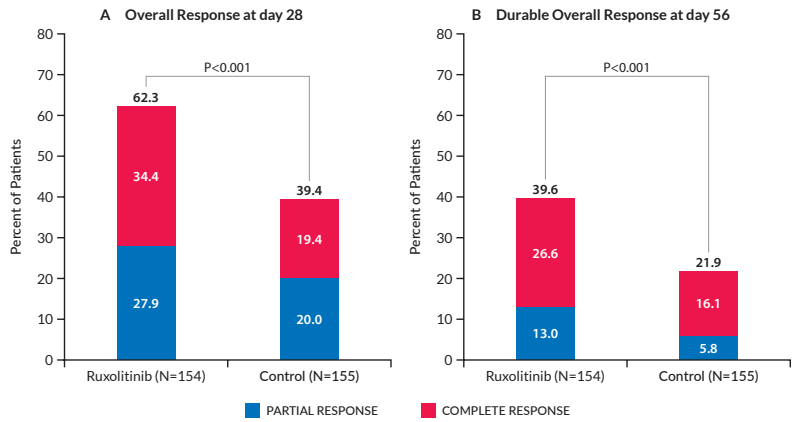
El tratamiento de 1ª línea para la EICR son los corticoides, iniciándose a dosis de 1 mg/kg/día, y pudiendo alcanzar un máximo de 2 mg/kg/día, ya que dosis mayores no han demostrado beneficios. Alcanzado el objetivo de observar mejoría clínica, no existe un protocolo estandarizado de descenso de dosis.

Hay, sin embargo, **hasta un 40% de pacientes que no responden**, por lo que será necesario emplear una 2ª línea. **Ruxolitinib** (inhibidor JAK) **ha**

sido aprobado recientemente para los EICR agudos refractarios a corticoides, dada la buena tasa de respuestas que reportó en esta situación clínica[16] **FIGURA 9**.

Posteriormente a estas líneas, no existe evidencia que nos permita afirmar que el empleo de unas herramientas u otras van a generar beneficios significativos en términos de tasa de respuestas globales y, sobre todo, de supervivencia libre de EICR y supervivencia global. Algunas de estas opciones terapéuticas serían: fotoaféresis extracorpórea, sirolimus, células mesenquimales, micofenolato de mofetilo, etc.

FIGURA 9



A. Tasa de respuestas globales (completas y parciales) al día +28 de inicio de ruxolitinib/control en pacientes con EICR agudo corticorrefractario. B. Tasa de durabilidad de la respuesta al día +56 en los mismos grupos previos.

CONCLUSIONES

El trasplante de progenitores hematopoyéticos es uno de los procedimientos más complejos de la medicina moderna. Es la única terapia potencialmente curativa en algunas hemopatías malignas. Sin embargo, no está exento de toxicidad, especialmente en el caso de los acondicionamientos mieloablativos.

El acondicionamiento, la fuente de progenitores y las interacciones entre donante y receptor en términos de HLA, CMV y grupo sanguíneo, clasifican a los TPH en distintas modalidades, con diferentes riesgos y probables resultados.

Numerosas complicaciones como la mucositis, la EVOH, la EICR intestinal y las propias infecciones abdominales causan un daño sobre el tubo digestivo, generando anorexia, náuseas y vómitos, diarrea, etc., lo cual va a condicionar la ingesta por vía oral y, secundariamente, un riesgo de desnutrición importante. Hacer un *screening* precoz de riesgo, calcular los requerimientos y adaptar el soporte nutricional durante el TPH es fundamental para mejorar la calidad y la cantidad de vida de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Thomas ED, Lochte HL, Lu WC, Ferrebee JW. Intravenous Infusion of Bone Marrow in Patients Receiving Radiation and Chemotherapy. NEJM. 1957; 257(11): 491–6.
2. Memoria de actividad de trasplante de progenitores hematopoyéticos. Organización Nacional de Trasplantes (ONT). Ministerio de Sanidad. Gobierno de España. Abril 2021.
3. Gyurkocza B, Sandmaier BM. Conditioning regimens for hematopoietic cell transplantation: one size does not fit all. Blood. 2014; 124(3): 344-53.
4. Hamadani M, Khanal M, Ahn KW, Litovich C, Chow VA, Eghtedar A, et al. Higher Total Body Irradiation Dose Intensity in Fludarabine/TBI-Based Reduced-Intensity Conditioning Regimen Is Associated with Inferior Survival in Non-Hodgkin Lymphoma Patients Undergoing Allogeneic Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2020; 26: 1099-105.
5. Ciurea SO, Kongtim P, Varma A, Rondón G, Chen J, Srour S, et al. Is there an optimal conditioning for older patients with AML receiving allogeneic hematopoietic cell transplantation? Blood. 2020; 135(6): 449-52.
6. Abeloff MD. Clinical Oncology. 3era edición. Churchill Livingstone, 2004.
7. Ljungman P, De la Cámara R, Robin C, Crocchiolo R, Einsele H, Hill JA, et al. Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). Lancet Infect Dis. 2019; 19(8): e260-e272.
8. Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, Maertens J, Dadwal SS, Duarte RF, et al. Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. N Engl J Med. 2017; 377: 2433-44.
9. Muscaritoli M, Arends J, Aapro M. From guidelines to clinical practice: a roadmap for oncologists for nutrition therapy for cancer patients. Ther Adv Med Oncol. 2019; 11: 1–14.
10. McMillen KK, Coghlin-Dickson T, Adintori PA. Optimization of nutrition support practices early after hematopoietic cell transplantation. Bone Marrow Transplantation. 2020; 56: 314–26.
11. Pinheiro Mendes N, Alves de Barros T, Barbosa Rosa CO, Castro Franceschini SC. Nutritional Screening Tools Used and Validated for Cancer Patients: A Systematic Review. Nutr Cancer. 2019; 71(6): 898-907.
12. Elia M, Stroud M. Nutrition in acute care. Clin Med. 2004; 4(5): 405-7.
13. Cairo MS, Cooke KR, Lazarus HM, Chao N. Modified diagnostic criteria, grading classification and newly elucidated pathophysiology of hepatic SOS/VOD after haematopoietic cell transplantation. British Jounal of Haematology. 2020. doi:10.1111/bjh.16557
14. Nassereddine S, Rafei H, Elbahesh E, Tabbara I. Acute Graft Versus Host Disease: A Comprehensive Review. Anticancer Research. 2017; 37: 1547-55.
15. Zeiser R, Blazar BR. Acute Graft-versus-Host Disease — Biologic Process, Prevention and Therapy. N Engl J Med. 2017; 377: 2167-79.
16. Zeiser R, Von Bubnoff N, Butler J, Mohty M, Niederwieser D, Or R, et al. Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease. N Engl J Med. 2020; 382: 1800-10.

CASO CLÍNICO 1

Presentamos el caso clínico de un paciente con mieloma múltiple y desnutrición secundaria, que dificultó un inicio precoz del tratamiento oncohematológico. Describimos la evolución clínica y la resolución satisfactoria del cuadro, tras optimizar el estado nutricional gracias a un seguimiento e intervención clínica adecuada.

MIELOMA MÚLTIPLE Y DESNUTRICIÓN

La importancia de un abordaje integral

Dr. RAFAEL MARTOS MARTÍNEZ | Jefe Asociado del Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario General de Villalba (Madrid).

ANTECEDENTES PERSONALES

Paciente varón de 52 años. Vida activa (trabajador de la construcción, aunque en el momento de la consulta estaba en el paro). Sin alergias medicamentosas conocidas. Como factores de riesgo cardiovascular destacaban una hipertensión arterial en tratamiento médico con enalapril 20 mg y tabaquismo activo de más de 40 cigarrillos/día. Además, seguimientos en Neumología por un enfisema con patrón restrictivo, en relación con una lordosis fisiológica y tabaquismo.

ENFERMEDAD ACTUAL

El paciente fue derivado a consultas externas de Hematología desde la consulta de Atención Primaria, a donde había acudido por un cuadro constitucional de 1 mes de evolución con una pérdida de aproximadamente 20 kg de

peso. Asociaba un intenso cuadro de dolor generalizado con predominio en la columna dorsolumbar y dificultad para la deambulación. Se objetivaba una importante limitación funcional (en el mes previo era independiente y con buena actividad física), con dependencia para vestirse y para el aseo. Además, debido al dolor, el paciente había permanecido encamado durante todo este periodo, y presentaba una úlcera por presión en el sacro. No refería fiebre termometrada, episodios de sudoración ni sangrados aparentes. En la anamnesis dirigida no refería alteraciones gastrointestinales, respiratorias, urinarias o del área otorrinolaringológica. Aportaba una TAC torácica realizado por su médico de Atención primaria al comienzo del cuadro, en la que destacaban importantes aplastamientos vertebrales múltiples con lesiones líticas, y presentaba también una anemia normocítica normocrómica: hemoglobina (Hb): 8,7 g/dl (normal: 13-17 mg/dl); hematocrito (Hco): 24% y VCM: 98 fl, con el resto de series hematológicas en rango. Además, tenía un deterioro de la función renal, con una creatinina de 1,8 mg/dl (0,6–1,1 mg/dl), e hipercalcemia: 12,3 mg/dl (8,6–10 mg/dl).

EXPLORACIÓN FÍSICA

ECOG 2-3. Paciente consciente y orientado. Regular estado general. Inquieto por el dolor. Importantes síntomas de desnutrición. Caquéctico, taquipneico. Cabeza y cuello: carótidas rítmicas y simétricas. No ingurgitación yugular. Exploración tiroidea sin alteraciones. Sistema linfático: no se palpaban adenopatías en los territorios accesibles explorados. Tórax: lordosis fisiológica. Cardiovascular: taquicardia, sin soplos ni extratonos. Pulmonar: murmullo conservado. Abdomen: blando, depresible, no doloroso a la palpación profunda ni superficial. No se identificaban masas ni megalias. Miembros inferiores con pulsos conservados y simétricos, sin edemas.

EVOLUCIÓN

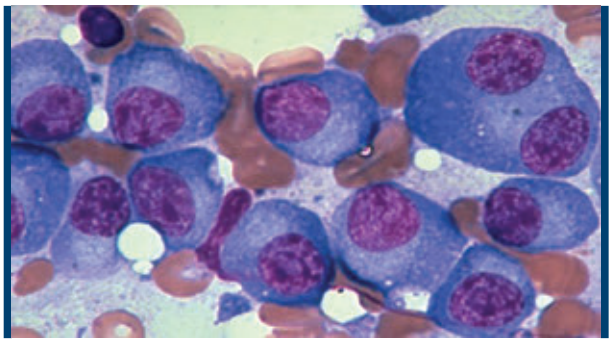
Ante la sospecha de una posible neoplasia hematológica oculta (**mieloma múltiple**[1]), se solicitó como despistaje una analítica completa con estudio de paraproteína y orina de 24 horas, un aspirado de médula ósea y, como prueba de imagen, una resonancia de cuerpo entero.

Entre los resultados analíticos destacaba lo siguiente: Hb: 8,5 g/dl; Hco: 23,8%; VCM: 103,2 fl; creatinina: 2,2 mg/dl; y calcio: 13 mg/dl. En el estudio de la paraproteína se detectaba un componente monoclonal (CM) de 5,7 g/dl, con una inmunofijación positiva para IgA monoclonal. Además, cadenas *kappa* libres en suero: 556,16 mg/l (3,3-19,4) y cadenas *lambda* libres en suero: 2,48 mg/l (5,7-26,3), con una ratio de índice *kappa/lambda* de 224,260 mg/l y con una beta-2 microglobulina en suero de 3,95 mg/l (0,8-2,2). En orina la inmunofijación fue negativa, sin proteína de ninguna clase.

En cuanto al estudio de médula ósea, por citología se observaba una infiltración de más del 70% de células plasmáticas patológicas, grandes y de aspecto morfológico aberrante **FIGURA 1**. El inmunofenotipo de médula demostraba una infiltración de más del 50% de células plasmáticas con un inmunofenotipo anómalo, con monoclonalidad para la cadena ligera *kappa* y gran complejidad (CD138+, CD38+, CD56++, CD19– y CD45–) **FIGURA 2**. Se realizó un estudio de citogenética molecular mediante hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH) sobre núcleos interfásicos de células plasmáticas CD138+ purificadas a partir de médula ósea (pureza: 70%). Se analizaron 100 núcleos para cada sonda, con el resultado de una translocación: t (4,14) **FIGURA 3**.

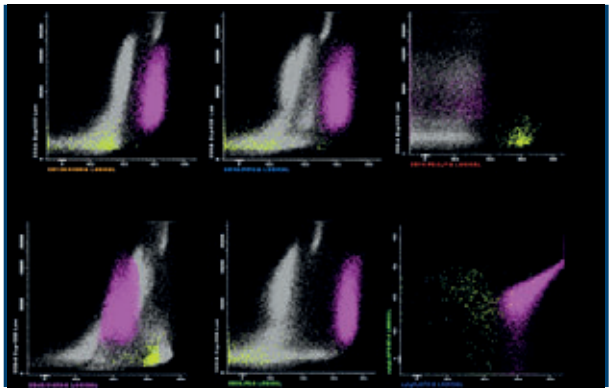
Por último, la resonancia de cuerpo entero reveló múltiples lesiones líticas, aplastamientos vertebrales dorsales y una importante deformidad del cuerpo esternal **FIGURA 4**.

FIGURA 1



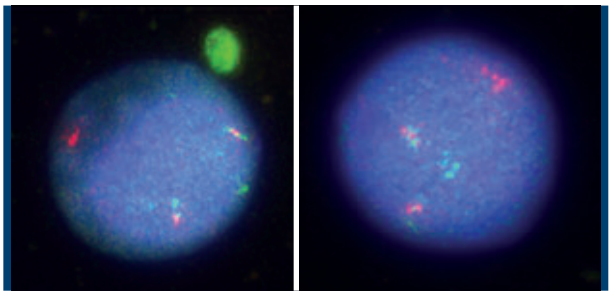
Aspirado medular: infiltración por células plasmáticas.

FIGURA 2



Inmunofenotipo. Infiltración por células plasmáticas patológicas.

FIGURA 3



FISH: t (4,14).

FIGURA 4

RNM de cuerpo entero. Aplastamientos vertebrales y lesiones.

Con todos los resultados, se confirmó el diagnóstico de mieloma múltiple IgA-*Kappa* R-ISS-2 con infiltración medular masiva, aplastamientos múltiples e inmunoparesia, pero debido a su situación nutricional tan desfavorable, el paciente no era candidato a tratamiento quimioterápico seguido de TASPE (trasplante autólogo de médula ósea), que es el tratamiento estándar para este tipo de pacientes y rango de edad, siendo incluso difícil el manejo con tratamientos más conservadores[1].

En vista de la urgencia de la patología hematológica y de la necesidad de tratamiento inmediato, se realizó una valoración en conjunto entre los servicios de Hematología, Nutrición y Unidad del Dolor, con el objetivo de intentar mejorar la situación clínica y nutricional basal para favorecer una adecuada tolerancia posterior del tratamiento quimioterápico. Tras una valoración completa por el equipo de Nutrición hospitalario, se instauró soporte nutricional enteral con suplementos hiperproteicos e hipercalóricos, mediante batidos de 200 ml cada 8 horas de Fresubin® Protein Energy DRINK.

Aproximadamente en 2 semanas, el paciente normalizó los parámetros analíticos nutricionales sin alteraciones significativas ni déficit de vitaminas ni oligoelementos. Presentó una mejoría del apetito y la valoración nutricional reflejaba un aporte total de 5 suplementos con 1.500 kcal/día y 100 g de proteína/día (30,55 kcal/kg/día y 2 g de proteína/kg/día), de forma que solo con los suplementos ya estaba cubriendo hasta estrés leve según las ecuaciones de Harris-Benedict[2] (y sumando la parte de la dieta estaría cubriendo los requerimientos por encima de estrés severo).

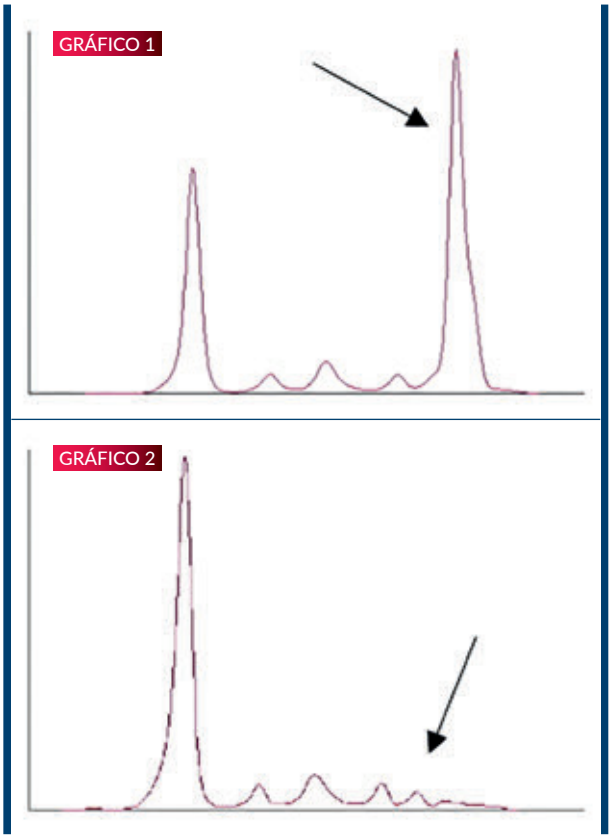
Ante la mejoría del estado nutricional y teniendo un adecuado control del dolor con mórficos, se decidió iniciar tratamiento quimioterápico según un **esquema DVMP**[3] (daratumumab-bortezomib-melfalán-prednisona), que si bien no es el estándar, para este paciente era el que consideramos más adecuado tras no ser candidato a TASPE ni a tratamientos más agresivos.

Progresivamente, el paciente fue encontrándose mejor, con adecuada tolerancia al tratamiento, y en aproximadamente 2 meses de ingreso hospitalario fue dado de alta a su domicilio, tolerando la dieta oral con normalidad. Actualmente solo recibe tratamiento cada 28 días con el anticuerpo monoclonal en el hospital de día y de forma ambulatoria, sin necesidad de soporte nutricional y encontrándose en situación de respuesta completa de su patología hematológica, tras la reevaluación que se le realizó hace unas semanas, en la que destacaba la ausencia de componente monoclonal con inmunofijación negativa y sin síntomas CRAB asociados. En la **FIGURA 5** puede compararse el proteinograma al diagnóstico con el proteinograma en la actualidad, donde se observa cómo ha desaparecido el pico monoclonal patológico.

DISCUSIÓN

El mieloma múltiple es una enfermedad hematológica grave y maligna, caracterizada por la proliferación clonal de células plasmáticas. Sus principales características clínicas vienen definidas por el acrónimo **"CRAB"**[3], que refleja hipercalcemia (C), deterioro de la función renal (R), alteraciones en serie roja (anemia) (A) y lesiones óseas de aspecto lítico (B) (del inglés *bone lesions*) que son consecuencia de una intensa actividad osteoclástica mediada por citocinas. Suele afectar generalmente a personas mayores de 50 años, con un pico de

FIGURA 5



Proteinograma al diagnóstico.
En el gráfico 1 puede observarse el gran CM patológico. En el gráfico 2, el CM ha desaparecido tras el tratamiento.

incidencia a los 65 años y una incidencia anual de aproximadamente 5 casos por 100.000 habitantes, representando el 1% de todas las neoplasias y el 10% de las neoplasias hematológicas. Como hemos visto, para su diagnóstico se necesita la presencia de un pico monoclonal en suero y/u orina, una infiltración en médula ósea de >10% de células plasmáticas patológicas o plasmocitoma y sintomatología derivada de la afectación de órganos **TABLA 1**.

Al tratarse de una enfermedad grave, el tratamiento debe ser lo más precoz posible, adelantándose a las complicaciones que pueda asociar (infecciones, compresiones medulares, hipercalcemias graves...). El tratamiento estándar para pacientes menores de 65 años incluye, por regla general, 6 ciclos de quimioterapia seguidos de TASPE. En nuestro caso, la desnutrición del paciente fue un limitante y agravó considerablemente el inicio del tratamiento, con el consiguiente deterioro en conceptos de calidad asistencial y también de calidad humana por el tiempo prolongado de ingreso. Por tanto, el proceso oncológico y la

TABLA 1
Criterios diagnósticos MM

Mieloma múltiple activo
CM en suero y/u orina
Inflación de CP en MO (>10%) o plasmocitomas
Daño tisular o de órganos. CRAB[1]

Marcadores que predicen aparición de síntomas CRAB:
Infiltración MO>60%. Presencia de >2 lesiones focales en MO.
Ratio K/L>100.
CM: Componente monoclonal; **CP:** Células Plasmáticas:
MO: Médula ósea.

desnutrición empeoraban claramente el pronóstico clínico a largo plazo. Ser capaces de establecer mecanismos que garanticen una **recuperación nutricional**[4] satisfactoria permitió acortar los tiempos de inicio de tratamiento, que por otro lado habría sido imposible sin el adecuado seguimiento nutricional y, probablemente, con un desenlace fatal.

CONCLUSIONES

Un estado nutricional deficiente es un factor de mal pronóstico para pacientes con patologías oncohematológicas. Realizar una valoración nutricional exhaustiva por parte de equipos especializados al inicio de cualquier proceso clínico parece por tanto razonable, más aún cuando se requiera de intervenciones agresivas como los tratamientos antitumorales. Una opción válida sería incluir estas valoraciones en los protocolos de manejo y tratamiento hospitalarios, resultando no solo en beneficios clínicos para el paciente, sino también en un manejo más adecuado de los recursos sanitarios, con menos tiempo de estancia hospitalaria y menos ocurrencia de efectos adversos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kaushansky K, et al, eds. Myeloma. In: Williams Hematology. 9th ed. McGraw Hill, 2016. https://accessmedicine.mhmedical.com.
2. Douglas C, Lawrence J, Bush N, Oster R, Gower B, Darnell B. Ability of the Harris-Benedict formula to predict energy requirements differs with weight history and ethnicity. Nutr Res. 2007; 27: 194-9.
3. Mateos MV, Cavo M, Bladé J, Dimopoulos M, Suzuki K, Jakubowiak A, et. al. Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2020; 395(10218): 132-41.
4. August DA, Huhmann MB; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors. A.S.P.E.N. clinical guidelines: nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2009; 33(5): 472-500.

CASO CLÍNICO 2

IMPORTANCIA DEL **APORTE NUTRICIONAL** EN EL TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Dr. José González Medina

Servicio de Hematología.
Hospital Universitario Infanta Elena (Valdemoro, Madrid).

ANTECEDENTES

Mujer de 50 años, con hipotiroidismo en tratamiento sustitutivo. Diagnosticada de linfoma de Hodgkin clásico estadio IV-B. Afectación ganglionar supra e infradiafragmática y nódulos pulmonares. Recibió tratamiento con quimioterapia (QT) y radioterapia (RT) de consolidación, permaneciendo en respuesta completa durante los siguientes cuatro años. Como complicación presentó una trombosis venosa asociada al catéter venoso central.

ENFERMEDAD ACTUAL

Tras cuatro años de seguimiento, presentó una adenopatía cervical de 1-2 cm, de nueva aparición, por lo que se realizó un estudio de extensión (PET-TC) ante la sospecha de recidiva. Se objetivaron adenopatías supra e infradiafragmáticas con depósito patológico de contraste, por lo que se practicó una biopsia con aguja gruesa (BAG) del ganglio cervical, con diagnóstico de linfoma de Hodgkin clásico. Se comentó el caso en el comité de tumores para plantear una segunda línea de tratamiento con QT y el posterior trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TASPE).

La paciente inició tratamiento de segunda línea con esquema ESHAP. Tras recibir tres ciclos y movilización de progenitores hematopoyéticos, se comprobó la respuesta completa en la PET-TC, por lo que ingresó para someterse a un TASPE.

EXAMEN FÍSICO Y EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

En la exploración pretrasplante, la paciente presentaba un excelente estado general. No había datos de caquexia ni desnutrición. La auscultación y la exploración por aparatos estaban dentro de lo normal. Era portadora de un catéter venoso central tunelizado. Peso: 66 kg; talla: 1,62 m; superficie corporal (SC): 1,7 m^2. ECOG: 1; índice de Karnofsky: 90%.

Analítica (al ingreso): hemoglobina: 11,2 g/dl; linfocitos totales 700/µl; glucosa: 121 mg/dl; creatinina: 0,6 mg/dl. Iones dentro de lo normal; calcio: 9,7 mg/dl; fósforo: 3,1 mg/dl; magnesio 2 mg/dl; colesterol: 236 mg/dl; triglicéridos: 85 mg/dl; **proteínas totales: 6,6 g/dl; albúmina: 4,5 g/dl**; ferritina: 94 ng/ml.

DIAGNÓSTICO

Recidiva de **linfoma de Hodgkin clásico estadio III A, en respuesta completa tras tratamiento de rescate con esquema ESHAP.**

TRATAMIENTO

Se planificó tratamiento de acondicionamiento con esquema de quimioterapia BEAM (carmustina, etopósido, citarabina y melfalán).

EVOLUCIÓN

La paciente inició esquema de quimioterapia BEAM, con aparición de náuseas, sin vómitos y sin otras complicaciones durante 5 días. Se utilizaron profilaxis antieméticas e infecciosas según protocolo. Posteriormente se realizó la infusión de células progenitoras sin incidencias. Al segundo día posinfusión, la paciente presentó un aumento importante de las náuseas, objetivándose datos de mucositis incipiente grado 1, con imposibilidad para ingesta completa de su dieta. Se decidió introducir suplemento nutricional oral con **Supportan® DRINK (1,5 kcal/ml) 200 ml, 2 veces al día, con buena tolerancia.**

Durante el seguimiento, presentó un empeoramiento franco, con muy poca tolerancia a la vía oral, solamente para líquidos, y diarrea líquida, por lo que se decidió introducir nutrición parenteral sin lípidos y se solicitó valoración por parte del equipo de Nutrición.

A partir del sexto día postrasplante presentó deterioro del estado general, con pérdida de 3 kg desde el ingreso, sumada a la pérdida previa al trasplante. El índice de masa corporal (IMC) era de 24 kg/m^2. Prácticamente no tenía tolerancia a la vía oral debido a las náuseas y al dolor por mucositis de grado III-IV; además presentaba deposiciones diarreicas con una frecuencia de 3-5 al día. En la analítica destacaba la disminución progresiva de **proteínas totales, hasta 4,7 g/dl, y albúmina, hasta 2,7 g/dl**; un colesterol de 115 mg/dl y triglicéridos: 99 mg/dl. **Se realizó un cribado nutricional mediante MUST (*Malnutrition Universal Screening Tool*), con un resultado >2 (riesgo elevado), y VSG (*valoración global subjetiva*), con el resultado de desnutrición proteico-calórica grave.**

Ante estos datos, se inició nutrición parenteral total (NPT) durante 8 días, ajustando el valor calórico total (VCT) de la misma a la progresiva tolerancia de vía oral. Se suspendió una vez la paciente alcanzó la tolerancia a sólidos.

Como complicación, y coincidiendo con el inicio de la mucositis, presentó neutropenia febril, con aislamiento de toxina de *C. difficile*, con muy buena respuesta al tratamiento antibiótico de amplio espectro y posteriormente dirigido.

Al alta, la paciente presentaba buen estado general, con valores de neutrófilos recuperados (>1.000 células/µl desde el día 11 de la infusión de progenitores). Como limitación, mantenía una anorexia ocasional. En la analítica presentó valores de proteínas totales de 5,6 g/dl y de albúmina de 3,6 g/dl. Se pautó suplementación oral con **Supportan® DRINK (1,5 kcal/ml)** 200 ml, 2 veces al día durante 3 días, con buena tolerancia, y cita posterior con Nutrición.

DISCUSIÓN

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TPH) es una forma de tratamiento de patologías hematológicas que consiste en infundir células madre hematopoyéticas (CD34+) con capacidad pluripotencial, con la finalidad de sustituir una hematopoyesis anormal. Para ello, previamente se deben utilizar dosis altas de quimioterapia o radioterapia (llamada acondicionamiento) que intentan la erradicación del clon tumoral. Su utilización incluye patología oncológica (leucemia, linfoma, mieloma, tumores sólidos) y no neoplásica (enfermedades autoinmunes, drepanocitosis). En este caso se trata de un

TABLA 1
Agentes quimioterápicos más frecuentemente utilizados en el trasplante hematopoyético

Fármaco	Dosis altas TPH	Toxicidad extramedular
Busulfán	0,8-1 mg/kg x 12-17	**Mucositis/enteritis,** hepática.
Carmustina (BCNU)	300-600 mg/m^3	**Náuseas,** pulmonar, hepática.
Cisplatino	150-180 mg/m^3	**Náuseas, diarrea,** renal, neurológica.
Ciclofosfamida	120-200 mg/m^2	**Mucositis,** cardiaca, vesical.
Ifosfamida	12-16 g/m^2	**Náuseas, vómitos,** neurológica, renal.
Melfalán	120-200 mg/m^2	**Mucositis,** hepática.
Tiotepa	500-800 mg/m^3	**Mucositis**, neurológica.
Etopósido (VP-16)	600-2.700 mg/m^2	**Mucositis, gastrointestinal.**
Fludarabina	150 mg/m^2	**Enteritis,** neurológica.

TPH autólogo, es decir, las células progenitoras infundidas proceden del mismo paciente[1].

En la **TABLA 1** se incluyen los agentes quimioterápicos más frecuentemente utilizados en el trasplante hematopoyético. Como puede observarse, la mayoría de ellos puede causar en mayor o menor medida toxicidad gastrointestinal, en ocasiones grave y limitante de dosis. Estas toxicidades en combinación con el estado catabólico producido por la propia enfermedad (previo al trasplante), por las infecciones concomitantes y por la quimioterapia; pueden favorecer un estado nutricional deficiente. **Consecuentemente, la desnutrición es muy común en pacientes sometidos a TPH autólogo, reportándose una prevalencia de hasta 35% en la literatura.** Se ha demostrado que estos pacientes presentan un deterioro nutricional importante, con pérdida de peso incluso a los 100 días tras el procedimiento. Además, la desnutrición es un factor establecido de riesgo independiente de muerte tras TPH[2].

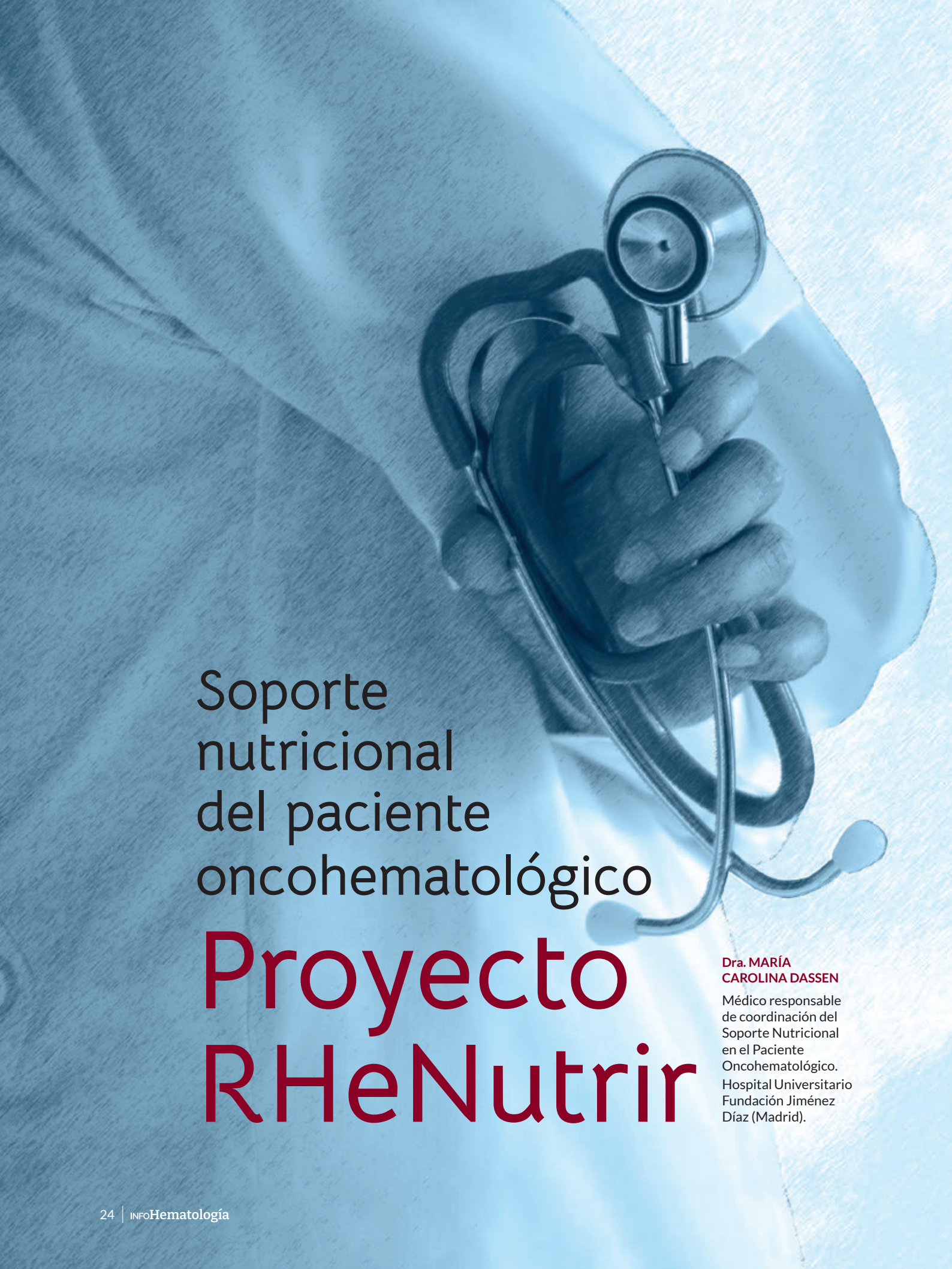
Un tratamiento de soporte nutricional a tiempo, basado en evidencia, tiene un papel fundamental para optimizar los resultados del TPH. Existen diversos estudios que demuestran disminución en la pérdida de peso con menos días de ingreso hospitalario.

A pesar de estos datos, **no existe consenso respecto a la eficacia del soporte nutricional en el paciente subsidiario de TPH, no solo en cuanto al tipo de aporte más eficaz, sino también en cuanto a la propia indicación nutricional.** No obstante, se debe ofrecer un soporte nutricional a todo paciente desnutrido por su enfermedad neoplásica o con elevado riesgo de desnutrición, por el estado catabólico proteico que produce el tratamiento y sus complicaciones. La valoración se debe iniciar previamente al ingreso hospitalario y antes del acondicionamiento, mediante una historia dietética completa y una valoración nutricional[3].

En el caso de nuestra paciente, no presentaba datos de desnutrición previos. Durante la evolución de su tratamiento, dados los síntomas de la quimioterapia iniciales, precisa de soporte enteral, hasta que se imposibilita totalmente la ingesta oral dada la mucositis que presentó. Asociado al cuadro de mucositis, como complicación presenta infección por *C. difficile*; aumentando así el estado catabólico y consumo de proteínas de la paciente. **Una adecuada valoración nutricional detectó la necesidad de introducir NPT, permitiendo la recuperación de la paciente y sus parámetros nutricionales, con una estancia hospitalaria probablemente mucho más corta**[4]. Cabe destacar que posteriormente fue atendida ambulatoriamente por el servicio de Endocrinología y Nutrición, manteniendo el soporte nutricional oral y evitando la pérdida de peso habitual en estos pacientes, con mejoría de sus cuantificaciones nutricionales[5].

BIBLIOGRAFÍA

1. Mesejo Arizmendi A, Solano Vercet C, Plaza Poquet V, García-Conde Bru J. Soporte nutricional en el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. En: Guías Clínicas de la Sociedad Española de Oncología Médica. Soporte Nutricional en el Paciente Oncológico 236-47.
2. Atkins L, Steer B, Ray H, et al. Implementing and sustaining an evidence-based nutrition service in a haematology unit for autologous stem cell transplant patients. Support Care Cancer. 2019; 27: 951–8.
3. Rémoli R, Rodríguez Bugueiro J, Lacquaniti N, Merkel MC, Villagra A, Gerez M, Battistella V. Experiencia en la atención nutricional en los primeros 100 pacientes con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Revista del Hospital El Cruce. 2019; 24: 8-11.
4. Lazarow H, Nicolo M, Compher C, Kucharczuk CR, Stadtmauer E, Landsburg E. Nutrition-Related Outcomes for Autologous Stem Cell Transplantation Patients. Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia. 2019; 19(7): e393-e398.
5. Mesejo Arizmendi A, Ordóñez González J, Ortiz Leyba C. Nutrición artificial en el trasplante de células precursoras hematopoyéticas (TCPH). Nutr Hosp [Internet]. 2005; 20(Suppl 2): 54-6.



Soporte nutricional del paciente oncohematológico

Proyecto RHeNutrir

Dra. MARÍA CAROLINA DASSEN

Médico responsable de coordinación del Soporte Nutricional en el Paciente Oncohematológico.
Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz (Madrid).

INTRODUCCIÓN

La enfermedad neoplásica hematológica afecta a la sangre, la médula ósea y al sistema linfático. Según cifras publicadas en la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), se estima que en 2020 ha habido 1.506 casos nuevos de linfomas de Hodgkin, 9.188 de linfomas no Hodgkin, 3.198 de mielomas y 6.242 de leucemias[1].

Actualmente, la desnutrición es un problema sanitario mundial; según la *European Nutrition Health Alliance* (ENHA) en Europa hay 33 millones de personas que sufren desnutrición[2]. Según datos obtenidos del estudio PREDyCES, **en España**, **la desnutrición relacionada con la enfermedad (DRE) afecta a uno de cada 4 pacientes hospitalizados**[3]. En el caso de **los pacientes oncohematológicos este porcentaje se eleva a un 36,8%**[4].

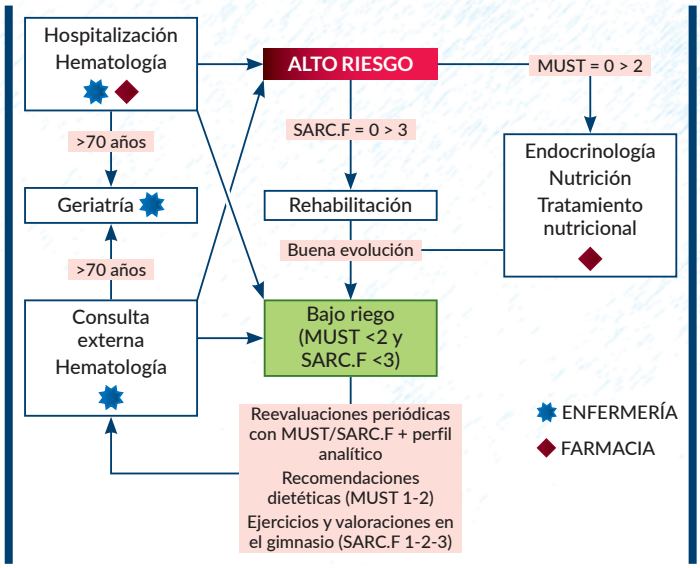
Las causas de esta elevada prevalencia son, principalmente, la toxicidad de los tratamientos médicos, la alta tasa de complicaciones gastrointestinales asociadas a dichos tratamientos, las infecciones y trombosis, que precisan un mayor número de reingresos hospitalarios, y el aumento de los requerimientos energéticos debido al elevado estrés metabólico que esta patología presenta.

A nivel muscular, la DRE induce la aparición de **sarcopenia secundaria**, generando limitación funcional e **impactando negativamente en la evolución clínica de éstos pacientes**, favoreciendo un importante deterioro en su calidad de vida.

Esta situación clinicoepidemiológica nos obliga a realizar un abordaje multidisciplinar que permita identificar, prevenir y tratar precozmente la desnutrición relacionada con esta enfermedad.

El proyecto RHeNutrir surgió en noviembre de 2020 con la finalidad de dar respuesta a estas necesidades. Está constituido por un equipo multidisciplinar conformado por médicos especialistas en Hematología, Rehabilitación, Geriatría, Endocrinología y Nutrición, dietistas, licenciados en Farmacia y Enfermería. Tiene como principal objetivo abordar al paciente oncohematológico en foma integral para brindar el soporte terapéutico adecuado de manera individualizada.

FIGURA 1



Circuito de derivación al Servicio de Endocrinología y Rehabilitación al alta de la Hospitalización y desde Consultas externas.

OBJETIVOS DEL PROYECTO

Los objetivos del proyecto RHeNutrir tienen como centro de la actividad terapéutica al paciente oncohematológico, haciéndolo partícipe en todo momento de su tratamiento.

El número de pacientes estimado que será valorado anualmente por parte del Servicio de Hematología es de 250 a 300 individuos, dentro de los cuales están incluidos unos 60 pacientes que serán sometidos a trasplante de progenitores hemopoyéticos (TPH).

El servicio de Hematología, junto con la enfermera coordinadora, es responsable de solicitar la intervención del resto de especialistas del equipo médico. Mediante la realización de diferentes tests de cribado se identifican pacientes en riesgo de desnutrición y/o sarcopenia y se solicita la valoración por parte del servicio de Endocrinología y Rehabilitación, logrando una intervención precoz y sostenida en el tiempo **FIGURA 1**.

Se busca potenciar y asegurar la adherencia al tratamiento, reduciendo la comorbilidad asociada a la enfermedad y sus consecuencias, logrando reducir el número de ingresos hospitalarios y estancia media, con el fin de mejorar la calidad de vida de los pacientes.

El programa busca ser ágil y eficiente, engranando la actividad de cada uno de los miembros del equipo, y evitando consultas innecesarias y traslados por parte de los pacientes.

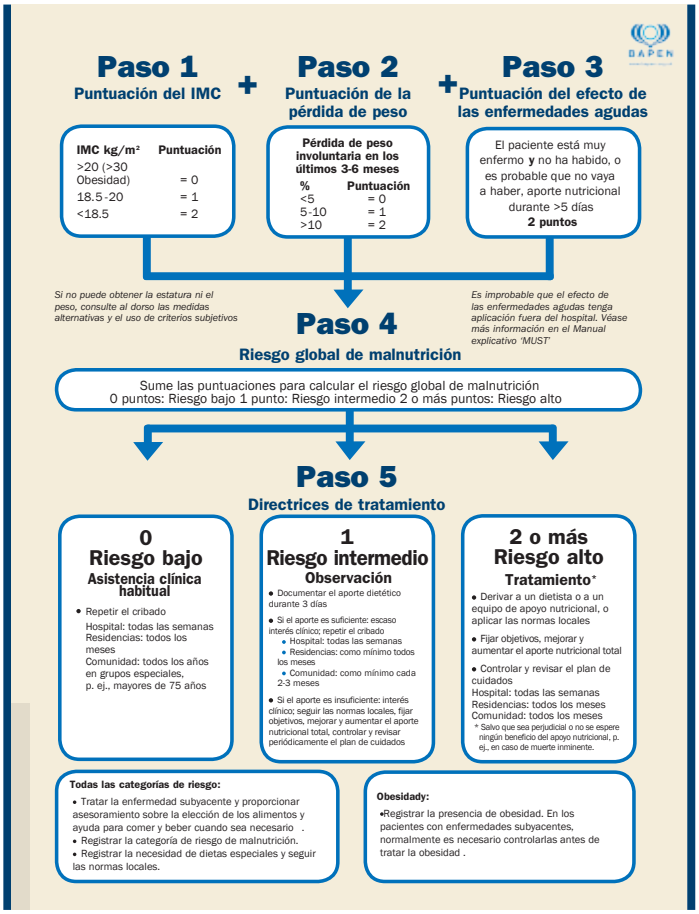
Se cuenta con la posibilidad de realizar una monitorización periódica en forma no presencial, utilizando los recursos telemáticos de nuestro sistema de gestión.

Finalmente se evaluarán resultados de escalas/*scores* publicados para poder validar en esta población específica.

ABORDAJE NUTRICIONAL

La desnutrición en el paciente oncológico aumenta el riesgo de complicaciones, reduce la tolerancia a los quimioterápicos, y aumenta la tasa de reingresos (al doble), la mortalidad y la estancia hospitalaria[5].

FIGURA 2



Escala MUST *(Malnutrition Universal Screening Tool)*.

En el paciente oncohematológico debemos añadir el efecto negativo que tienen los antineoplásicos sobre la situación de inmunosupresión que éstos generan, incrementando el riesgo de complicaciones infecciosas, principal causa de morbimortalidad durante el tratamiento agudo de la neoplasia[6].

Los objetivos del soporte nutricional incluyen: el mantenimiento de un buen estado nutricional, la prevención y/o el tratamiento de las complicaciones derivadas de la enfermedad, y la prevención y tratamiento de las complicaciones secundarias a los fármacos utilizados durante la evolución de la enfermedad[6]. Dependiendo del tipo de tumor y del momento clínico que se esté atravesando, se adecuará el mismo para cubrir los requerimientos energético-proteicos en forma protocolizada e individualizada.

El protocolo de actuación consta de diversos pasos:

1 CRIBADO NUTRICIONAL

Realizamos **cribado nutricional a todos los pacientes**, para identificar aquellos con desnutrición o con riesgo elevado de presentarla.

No existe un método único que establezca de modo exacto el diagnóstico nutricional. Suelen utilizarse diferentes tests que, en su conjunto, permiten establecer el diagnóstico de manera precisa.

El primer paso es realizar un cribado nutricional validado y recomendado en las guías de nutrición más importantes.

En nuestro hospital se realiza un cribado automático al ingreso mediante una escala de control nutricional denominada CONUT **TABLA 1**[7]. El sistema incluye los siguientes parámetros de laboratorio: linfocitos, albúmina y colesterol.

Esta herramienta pierde valor en esta población de pacientes porque el número de linfocitos sesga el resultado del mismo.

Hemos optado, conjuntamente con el Servicio de Hematología, por utilizar la escala denominada *Malnutrition Universal Screening Tool* (MUST) **FIGURA 2**, la cual es realizada por la enfermera de planta en los pacientes hospitalizados y por la enfermera coordinadora en las consultas externas.

El resultado del riesgo de desnutrición obtenido puede ser bajo (0 puntos), intermedio (1 punto)

TABLA 1
Grado de alerta nutricional CONUT según los niveles de parámetros clínicos

	Niveles de los parámetros			
		Con déficit		
Parámetros	**Sin déficit**	**Leve**	**Moderado**	**Grave**
Albúmina sérica g/dl (Puntuación)	≥3,50 (0)	3,00-3,49 (2)	2,50-2,99 (4)	<2,50 (6)
Linfocitos totales cel/ml (Puntuación)	≥1.600 (0)	1.200-1.599 (1)	800-1.199 (2)	<800 (3)
Colesterol Total (Puntuación)	≥180 (0)	140-179 (1)	100-139 (2)	<100 (3)
Interpretación				
Puntuación total	0-4	5-8	9-12	
Alerta de desnutrición	Baja	Moderada	Alta	

o alto (2 puntos). Un resultado de riesgo bajo-intermedio (0-1) es reevaluado semanalmente durante la totalidad de la estancia hospitalaria si el paciente está ingresado, y trimestralmente en el caso de ser valorado en las consultas externas. Un resultado mayor o igual a 2 es remitido para valoración nutricional completa por parte del Servicio de Endocrinología.

El grupo de pacientes sometidos a trasplante de progenitores hemopoyéticos (TPH) merece especial atención debido al alto riesgo nutricional que tienen los tratamientos a los que se ven sometidos. Estos pacientes presentan unos requerimientos nutricionales elevados que difícilmente logran cubrirse completamente en forma exclusiva por vía oral.

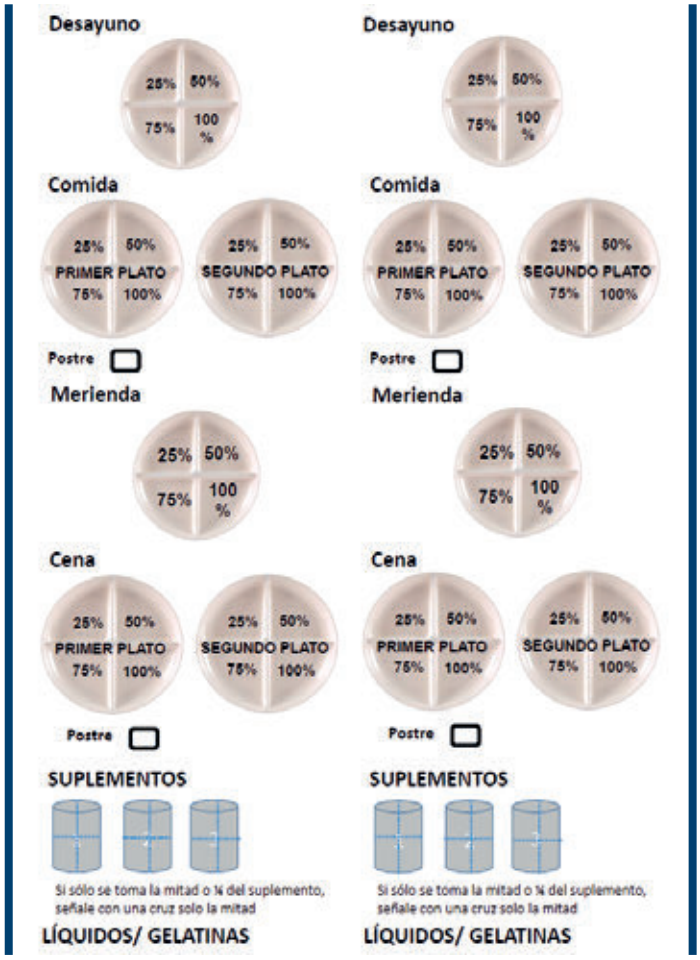
Siguiendo las recomendaciones de la *European Society for Parenteral and Enteral Nutrition* (ESPEN), este grupo es evaluado sistemáticamente al momento del ingreso por parte del Servicio de Endocrinología y controlado durante toda su estancia en planta hasta el alta hospitalaria, para continuar posteriormente con un circuito de seguimiento preestablecido en las consultas externas[8].

2 HISTORIA DIETÉTICA

Se realiza una historia dietética detallada, identificando costumbres alimentarias, preferencias, presencia de alergias alimentarias, existencia de síntomas gastrointestinales, presencia de síntomas de mucositis, toma de medicación, etc.

Llevamos a cabo también una valoración de la ingesta mediante el **registro de ingesta por cuartiles**. Debido a su simplicidad y facilidad, se optó por esta herramienta, y estimamos la ingesta diaria dividiendo el plato en cuartos. En la **FIGURA 3** se presenta la hoja que se entrega a los pacientes para enseñarles a recoger la información solicitada.

FIGURA 3



Ingesta por cuartiles.

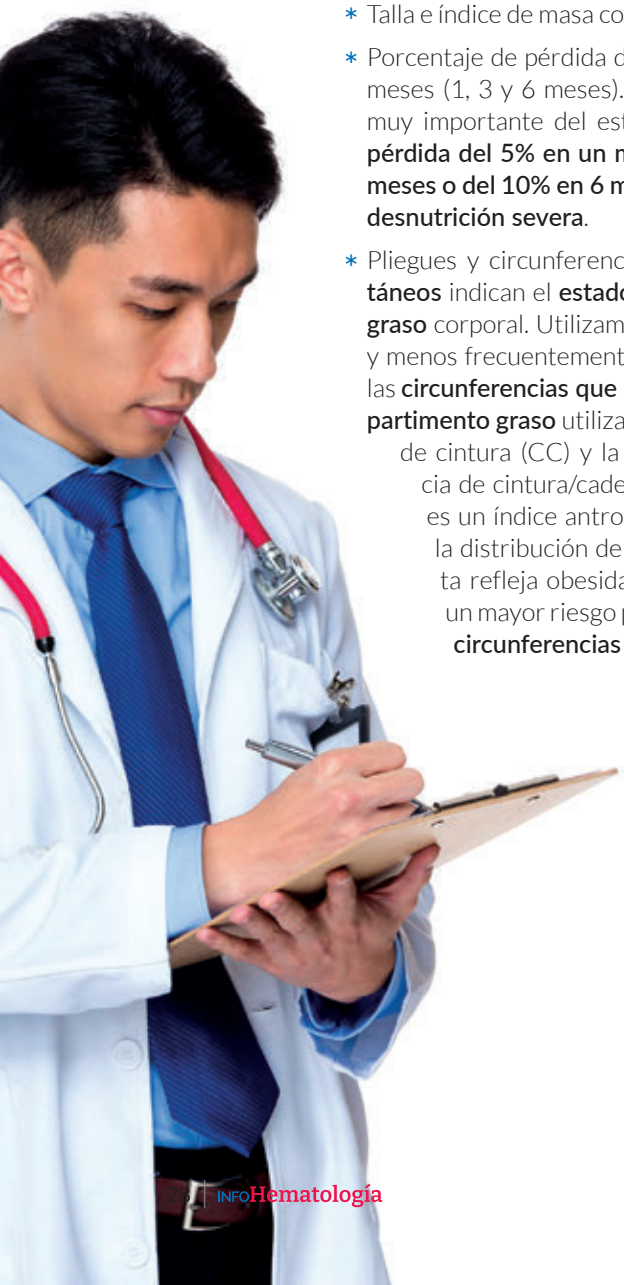
El **registro de ingesta de 24 h** es utilizado siempre que resulta posible para obtener una información más precisa de ingesta y cuantificar mejor las calorías ingeridas.

3 REGISTRO DE MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS

La valoración de la **composición corporal** es importante en el estudio del estado nutricional del paciente. Existen diferentes métodos de variada complejidad y accesibilidad.

La antropometría es un método rápido, sencillo y reproducible. Las medidas que utilizamos en nuestra práctica diaria son:

* Peso actual, habitual, ajustado en caso de obesidad e ideal.
* Talla e índice de masa corporal (IMC).
* Porcentaje de pérdida de peso en los últimos meses (1, 3 y 6 meses). Éste es un indicador muy importante del estado nutricional. **Una pérdida del 5% en un mes, del 7,5% en tres meses o del 10% en 6 meses es indicativo de desnutrición severa**.
* Pliegues y circunferencias. Los **pliegues cutáneos** indican el **estado del compartimento graso** corporal. Utilizamos el pliegue tricipital y menos frecuentemente el abdominal. Entre las **circunferencias que informan sobre compartimento graso** utilizamos la circunferencia de cintura (CC) y la relación circunferencia de cintura/cadera (RCC). Ésta última es un índice antropométrico que valora la distribución de la grasa. Una cifra alta refleja obesidad androide y supone un mayor riesgo para la salud. Entre las **circunferencias que informan sobre compartimento proteico** utilizamos la circunferencia del brazo (CB), a partir de la cual obtenemos la circunferencia muscular del brazo (CMB), indicador de masa muscular, y la circunferencia de la pantorrilla (CP).



4 BIOIMPEDANCIOMETRÍA

Contamos con un equipo Seca mBCA 525 para el análisis portátil de la composición corporal. Se practica en todos los pacientes ingresados que van a ser sometidos a TPH, y ambulatoriamente en aquellos que son derivados para valoración nutricional desde Consultas externas. En planta, este estudio es realizado por la dietista del Servicio, mientras que en Consultas externas lo realiza la enfermera coordinadora del equipo.

5 VALORACIÓN DE FUNCIONALIDAD MUSCULAR

El músculo esquelético, más allá de su función estructural y mecánica, es un órgano metabólico activo. La masa muscular y su calidad previa a la aparición de la enfermedad son un indicador de capacidad del organismo para hacer frente a la situación de estrés a la que se ve sometido.

La desnutrición puede provocar pérdidas de un 25 a un 50% de la masa muscular. Esta pérdida afectará a las funciones estructurales y metabólicas del organismo, empeorando la salud y la calidad de vida de los pacientes hospitalizados.

El proceso de inmovilización, en el transcurso de la estancia hospitalaria, **produce pérdida de masa muscular por desuso**. El mismo **ocurre principalmente** durante **los primeros días de inmovilidad, pudiendo perderse un 0,5% de masa muscular total diaria**.

Evaluamos la funcionalidad muscular mediante el test de cribado SARC-F (*Strength, Assistance in walking, Rise from a chair, Climb stairs, Falls*) y el uso del dinamómetro Jamar 5030j1. El resultado SARC-F determinará la necesidad de solicitar interconsulta al servicio de Rehabilitación.

Dinamometría. la utilización del dinamómetro **FIGURA 4** es rápida, reproducible y económica. Se trata de un parámetro muy sensible a cambios en el estado nutricional del paciente. Es un indicador de la presencia de sarcopenia secundaria y también informa sobre la recuperación de la

misma, aun antes de obtener resultados cuantificables en las medidas antropométricas.

6 MEDICIÓN DE PARÁMETROS ANALÍTICOS INFLAMATORIOS Y NUTRICIONALES

Los parámetros analíticos que solicitamos son:

* **Proteínas viscerales** (albúmina y prealbúmina), actualmente considerados indicadores de estado inflamatorio. La Sociedad Americana de Nutrición Enteral y Parenteral (ASPEN) recomienda no utilizar albúmina ni prealbúmina como medida de reserva proteica corporal ni como marcador de masa muscular[9]. Utilizamos la **albúmina como marcador de morbilidad y predictor de mortalidad, estancia hospitalaria y probabilidad de readmisiones, así como marcador de riesgo de complicaciones relacionadas con la situación nutricional presente**. La normalización de estos parámetros indica la resolución del estado inflamatorio y la reducción del riesgo nutricional[9].
* **Ionograma, vitaminas y minerales** (calcio, fósforo, magnesio, potasio y zinc).
* **Perfil lipídico.** Frecuentemente alterado como consecuencia de los tratamientos utilizados.

7 TEST DE VALORACIÓN GLOBAL SUBJETIVA

La valoración global subjetiva (VGS) **FIGURA 5** es llevada a cabo por nuestras dietistas en planta y por el especialista en Endocrinología o la dietista en las consultas externas[10]. Es un método de valoración de riesgo nutricional a través de la historia clínica y la exploración física. Permite predecir la evolución de enfermedad.

Esta herramienta de cribado requiere de personal capacitado, es fácil, rápida y reproducible y tiene una concordancia interobservador del 91%. Dependiendo de la categoría en la que se clasifica al paciente, se establece el tiempo máximo necesario para iniciar soporte nutricional.

En base a los resultados obtenidos se clasifica el estado nutricional del paciente en tres categorías:

A. Adecuado estado nutricional (normonutridos).

B. Riesgo de desnutrición.

C. Desnutrición severa.

FIGURA 4

Dinamómetro de mano JAMAR.

Hay una variante de la VGS que es generada por el paciente (VGS-GP). Esta forma reduce el tiempo del profesional sanitario porque es el paciente quien completa las respuestas a las preguntas de la historia clínica.

Es el método elegido para evaluar al paciente ambulatorio, enviándose dicho formulario en forma telemática para tenerlo ya respondido al momento de la consulta.

8 DIAGNÓSTICO NUTRICIONAL

El diagnóstico nutricional y su codificación se establecen según criterios del *Global Leadership Initiative on Malnutrition* (GLIM)[11] **TABLA 2**. Estos criterios buscan estandarizar la práctica clínica del diagnóstico de desnutrición.

Hemos incorporado esta herramienta recientemente para codificar la desnutrición. De esta forma, se pueden establecer los siguientes diagnósticos de desnutrición:

1. Enfermedad crónica con inflamación. Caquexia.
2. Enfermedad crónica con inflamación mínima o no percibida.

FIGURA 5

VALORACIÓN GLOBAL SUBJETIVA GENERADA POR EL PACIENTE

Por favor, conteste al siguiente formulario escribiendo los datos que se le piden o señalando la opción correcta, cuando se le ofrecen varias

Nombre y Apellidos _____

Edad ____ años
Fecha / /

PESO actual _____kg
Peso hace 3 meses _____kg

ALIMENTACIÓN respecto hace 1 mes:
- como más
- como igual
- como menos

Tipo de alimentos:
- dieta normal
- pocos sólidos
- sólo líquidos
- sólo preparados nutricionales
- muy poco

ACTIVIDAD COTIDIANA en el último mes:
- normal
- menor de lo habitual
- sin ganas de nada
- paso más de la mitad del día
- en cama o sentado

DIFICULTADES PARA ALIMENTARSE:
- SÍ
- NO

Si la respuesta era SÍ, señale cuál / cuáles de los siguientes problemas presenta:
- falta de apetito
- ganas de vomitar
- vómitos
- estreñimiento
- diarrea
- olores desagradables
- los alimentos no tienen sabor
- sabores desagradables
- me siento lleno enseguida
- dificultad para tragar
- problemas dentales
- dolor. ¿Dónde? _____
- depresión
- problemas económicos

Muchas gracias. A partir de aquí, lo completará su Médico

ENFERMEDADES: _____

TRATAMIENTO ONCOLÓGICO: _____

OTROS TRATAMIENTOS: _____

ALBÚMINA antes de tratamiento oncológico:
_____ g/dl

PREALBÚMINA tras el tratamiento oncológico:
_____ mg/dl

EXPLORACIÓN FÍSICA:
Pérdida de tejido adiposo:
- SÍ. Grado _____
- NO

Pérdida de masa muscular:
- SÍ. Grado _____
- NO

Edemas y/o ascitis:
- SÍ. Grado _____
- NO

Úlceras por presión: SÍ NO
Fiebre: SÍ NO

Valoración global subjetiva.

3. Enfermedad aguda o lesión con inflamación severa.
4. Hambre que incluye escasez de alimentos asociada a factores socioeconómicos o ambientales.

9 CÁLCULO DE REQUERIMIENTOS NUTRICIONALES

Finalmente, para realizar el cálculo de requerimientos energéticos diarios utilizamos la fórmula de Harris-Benedict para obtener el **gasto energético basal (GEB)**, y aplicamos la corrección correspondiente al factor de agresión propuesto por Long **TABLA 3** y al factor de actividad[12].

Otra forma más sencilla para realizar el cálculo del GET es multiplicar el peso ideal por un factor de corrección que habitualmente es de entre 30 y 40 kcal/kg de peso ideal diario.

10 TRATAMIENTO NUTRICIONAL

El soporte nutricional que se indique dependerá de la posibilidad del paciente para cubrir sus requerimientos energético-proteicos por vía enteral, de su situación nutricional, de la presencia de síntomas digestivos y de factores que puedan influir en la absorción de los nutrientes, como ocurre con las mucositis.

TABLA 2
Criterios diagnósticos GLIM

Criterios fenotípicos			Criterios etiológicos	
Pérdida de peso (%).	Bajo Índice de Masa Corporal (km/m²).	Reducción de masa magra.	Reducción de la ingesta o la asimilación.	Inflamación.
>5% en los últimos 6 meses, o >10% en más de 6 meses.	<20 si <70 años, o <22 si >70 años.	Reducción determinada por técnicas validadas de medida de composición corporal.	50% de la ingesta >1 semana, o cualquier reducción >2 semanas, o cualquier condición crónica gastrointestinal que afecte de forma grave a la absorción o asimilación de nutrientes.	Enfermedad o condición inflamatoria aguda o relacionada con enfermedad crónica.

Grado de desnutrición	Criterios fenotípicos		
	Pérdida de peso (%).	**Bajo índice de Masa Corporal (kg/m²).**	**Reducción de masa magra.**
Grado 1/Desnutrición moderada Requiere 1 criterio fenotípico que alcance este grado.	5-10% en los últimos 6 meses, o 10-20% em más de 6 meses.	<20 si <70 años, <22 si 70 años.	Déficit leve a moderado (por métodos de valoración validados).
Grado 2 / Desnutrición grave Requiere 1 criterio fenotípico que alcance este grado.	>10% en los últimos 6 meses, >20% en más de 6 meses.	<18,5 si <70 años, <20 si >70 años.	Déficit severo (por métodos de valoración validados),

Realizamos soporte nutricional mediante la utilización de la vía enteral siempre que sea posible, mediante ajustes en la dieta, suplementos orales o nutrición enteral por sonda nasogástrica.

En los casos en que se encuentre contraindicada la vía enteral o la misma sea insuficiente, se empleará la nutrición parenteral total o complementaria.

11 SEGUIMIENTO

Consultas externas: el tipo de seguimiento y la frecuencia con la que se realice están protocolizados y dependerán del diagnóstico nutricional en el momento de valorar al paciente, que puede ser clasificado en tres grupos:

* Desnutrición severa.
* Desnutrición moderada.
* Riesgo nutricional.

Paciente hospitalizado: del mismo modo que en Consultas externas, el tipo de seguimiento y la frecuencia con la que se realice están protocolizados y dependerán del diagnóstico nutricional y del tratamiento y complicaciones que se presenten.

CONCLUSIÓN

El proyecto RHeNutrir (Rehabilitación-Hematología-Nutrición) es un proyecto ambicioso que busca dar respuesta a las múltiples necesidades que presenta el paciente oncohematológico como consecuencia de su enfermedad. Tiene como principal objetivo abordar al paciente en toma integral para brindar el soporte terapéutico adecuado de manera individualizada a partir de una adecuada coordinación de diversas especialidades médicas, optimizando el tratamiento, reduciendo la morbimortalidad y mejorando la calidad de vida de estos pacientes.

TABLA 3
Factores de agresión de Long

Factores de corrección propuestos por Long *et al.*
GER x Fac x Fag x Fan

Factores de actividad (Fac)	
Reposo en cama	1
Movimientos en cama o sillón	1,2
Deambulación	1,3
Factores de agresión (Fag)	
Desnutrición	0,7
Cirugía electiva menor	1,1-1,2
Cirugía mayor	1,2-1,3
Infección moderada	1,2
Politraumatismo	1,4-1,5
Traumatismo craneoencefálico con esteroides	1,6
Sepsis	1,79
Grandes quemados	1,5-2,31
Cáncer	0,9-1,3
Factores anabólicos (Fan)	
Mantenimiento	1
Anabolismo	1,2-1,3

BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). www.seom.org. Acceso 10/4/2021.
2. The European Nutrition Health Alliance. www.european-nutrition.org. Acceso 15 /4/21.
3. Alvarez-Hernandez J, Planas-Vila M, Leon-Sanz M, García de Lorenzo A, Celaya-Perez S, García-Lorda P, et al. Prevalence and costs of malnutrition in hospitalized patients; the PREDyCES Study. Nutr Hosp. 2015; 32(4): 1830-6.
4. Ballesteros-Pomar M, Villar-Taibo R, Calleja-Fernandez A, Pintor de la Maza B, Alvarez del Campo C, Vidal-Casariego A, et al. Abordaje nutricional del enfermo oncohematológico. Best practice en España. Nutr Hosp. 2016; 33(Supl1): 58-61.
5. De Wys WD, Begg C, Lavin PT, Band PR, Bennett JM, Bertino JR, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Med. 1980; 69(4): 491-7
6. Gomez-Candela C, Canales-Albendea MA, Palma Milla S, de Paz Arias R, Díaz-Gomez J, Rodriguez-Durán D, et al. Intervención Nutricional en el paciente oncohematológico. Nutr Hosp. 2012; 27(3): 669-80..
7. Ulíbarri JI, Gonzalez Madroño A, GP de Vilar N, et al. CONUT: A tool for Controlling Nutritional Status. First validation in a hospital population. Nutr Hosp. 2005; XX (1): 38-45.
8. Arends J, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. Clin Nutr. 2017; 36; 11-48.
9. ASPEN. The Use of Visceral Proteins as Nutrition Markers: An ASPEN Position Paper. Nutr Clin Pract. 2021; 36(1): 22-8.
10. Valoración Global Subjetiva. Disponible en: http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/infopublico/publicaciones/soporteNutricional/pdf/anexo_02.pdf. Acceso 1/4/21
11. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community. Clin Nutr. 2019; 38(1): 1-9.
12. Gil A. Factores de agresión y de actividad para población enferma. Tratado de Nutrición Tomo IV: 3° Edición. Madrid: Ed Panamericana, 2017.

Fresenius Kabi cuida del paciente hematológico

Síguenos a través de las RRSS: #aulafreseniuskabi

@freseniuskabinc @kabi.esp

www.nutricionemocional.es

FRESENIUS KABI
caring for life

FRESENIUS KABI
caring for life

Fresenius Kabi S.A.U
Torre Mapfre - Vila Olímpica
C/ Marina, 16-18. planta 6
Teléfono: (+34) 93 225 65 65
www.fresenius-kabi.es
www.nutricionemocional.es

Ref: 1513