

**Incidencia de la enfermedad pulmonar en pacientes con Mieloma  
Múltiple previo y posterior a trasplante de progenitores  
hematopoyéticos mediante un estudio de cohorte retrospectivo en  
la clínica FOSCAL**

**Presentado por:**

**Jaime Leonardo Chacón Manosalva MD**  
Residente de Medicina Interna - UNAB

Universidad Autónoma de Bucaramanga  
Facultad de ciencias de la salud  
Programa de especialización en Medicina Interna  
Bucaramanga, 2021

**Incidencia de la enfermedad pulmonar en pacientes con Mieloma  
Múltiple previo y posterior a trasplante de progenitores  
hematopoyéticos mediante un estudio de cohorte retrospectivo en  
la clínica FOSCAL**

JAIME LEONARDO CHACÓN MANOSALVA

**Trabajo de Investigación para optar al título de Especialista en Medicina  
Interna**

**Director de tesis:**

Dra Claudia Lucia Sossa Melo:  
Médico y cirujano de la Universidad Industrial de Santander  
Médico Internista de la Universidad Industrial de Santander  
Hematóloga de la Universidad Nacional de Colombia  
Master in Manufacturing of Advanced Therapy Medicinal Products 2013/2014  
Universidad de Granada

**Coautor de la tesis:**

Dra Diana Jimena Cano Rosales:  
Médico y cirujano de la Universidad Nacional de Colombia  
Médico Internista de la Universidad Industrial de Santander  
Neumóloga de la Universidad de la Sabana

**Asesores epidemiológicos:**

Dr Juan José Rey Serrano:  
Médico y cirujano de la Universidad Industrial de Santander  
Magíster en Epidemiología Universidad de Antioquia  
Especialista en alta gerencia UIS  
Especialista en administración de servicio de salud UIS  
Decano Facultad de ciencias de la salud UNAB

Dr Miguel Enrique Ochoa Vera  
Médico y cirujano de la Universidad Industrial de Santander  
Magíster en Epidemiología  
Docente Epidemiólogo FOSCAL - UNAB

Universidad Autónoma de Bucaramanga  
Bucaramanga, 2021

## **AGRADECIMIENTOS**

Deseo manifestar mis agradecimientos al complejo médico de la Fundación Oftalmológica de Santander - Carlos Ardila Lülle (FOSCAL) por todo el apoyo brindado al igual que al Instituto neumológico del Oriente y a Neumólogos de Santander por permitirme complementar mi tesis con sus aportes en el área de hemato-oncología y neumología.

También quiero dar agradecimientos a mis asesores de tesis la Dra Claudia Lucia Sossa, la Dra Diana Jimena Cano, el Dr Miguel Enrique Ochoa y el Dr Juan José Rey por toda la orientación brindada a través de la tesis y por todo su apoyo durante toda la residencia en medicina interna. A su vez quiero agradecer a mi hermana Maria Angélica Chacón quien con sus conocimientos adquiridos durante los proyectos de investigación previos me ayudó a orientar en el proceso y siempre ha sido un apoyo para mi.

## **TABLA DE CONTENIDO:**

- 1.** Resumen del proyecto
- 2.** Introducción
  - 2.1. Pregunta de investigación
  - 2.2. Objetivo general
  - 2.3. Objetivos específicos
- 3.** Marco teórico y estado del arte
- 4.** Metodología
  - 4.1. Diseño del estudio
  - 4.2. Población a estudio
  - 4.3. Criterios de inclusión y exclusión
  - 4.4. Muestra
  - 4.5. Variables
  - 4.6. Descripción del Instrumento de recolección de información
  - 4.7. Plan de análisis estadístico
  - 4.8. Consideraciones éticas
- 5.** Resultados
- 6.** Discusión
- 7.** Conclusión
- 8.** Referencias
- 9.** Anexos: Formato de recolección de datos

## ÍNDICE DE TABLAS:

- **Tabla 1.** Características sociodemográficas y estado vital en pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple que fueron sometidos a TPH entre 07/2013 a 04/2020.
  - a: Características sociodemográficas de la población en estudio
  - b: Estado vital de los pacientes en el momento de la recolección de datos.
- **Tabla 2.** Antecedentes clínicos, imagenológicos, toxicológicos y pruebas de función pulmonar de los pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple previo al TPH entre 07/2013 a 04/2020.
- **Tabla 3.** Pruebas de función pulmonar en pacientes con Mieloma Múltiple pre TPH entre 07/2013 a 04/2020.
- **Tabla 4.** Descripción de las variables hematológicas de los pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple previo al TPH entre 07/2013 a 04/2020.
- **Tabla 5.** Incidencia de complicaciones pulmonares post TPH en la población a estudio.
  - a: Complicaciones pulmonares infecciosas y no infecciosas dentro de los primeros 100 días posteriores al TPH.
  - b: Complicaciones pulmonares infecciosas y no infecciosas posterior a los primeros 100 días después del TPH.
  - c: Pruebas de función pulmonar posterior al TPH.
- **Tabla 6.** Asociación entre factores clínicos y sociodemográficos con la incidencia de patología pulmonar post TPH.
- **Tabla 7.** Asociación entre factores clínicos hematológicos con la incidencia de patología pulmonar post TPH.
- **Tabla 8.** Información sobre morbilidad pulmonar pre e incidencia de complicaciones pulmonares post TPH
- **Tabla 9.** Información de comparación de hallazgos de pruebas de función pulmonar y complicaciones pulmonares pre y post TPH.
- **Tabla 10.** Características sociodemográficas y antecedentes clínicos, imagenológicos y de pruebas de función pulmonar de los pacientes con MM previo a ser sometidos a TPH que presentaron complicaciones pulmonares.

- **Tabla 11.** Características hematológicas del TPH y pruebas de función pulmonar de los pacientes con MM posterior a ser sometidos a TPH, que presentaron complicaciones pulmonares.
- **Tabla 12.** Descripción de alteraciones pulmonares en los pacientes con MM que presentaron complicaciones pulmonares antes de los 100 primeros días y posterior a los 100 días al TPH.

### ÍNDICE DE FIGURAS:

- **Figura 1.** Estado vital de los pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple que fueron sometidos a TPH, en el momento de la recolección de datos.
- **Figura 2.** Incidencia de complicaciones pulmonares post TPH en la población a estudio.
- **Figura 3.** Complicaciones pulmonares  $< 100$  y  $\geq 100$  días posterior a TPH.

## 1. RESUMEN DEL PROYECTO:

### **Introducción:**

Los pacientes con Mieloma Múltiple (MM) pueden recibir diversos regímenes de quimioterapia y de acondicionamiento, que hacen parte del proceso de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). Este tratamiento se asocia a complicaciones pulmonares que puede modificar en el balance riesgo beneficio. Sin embargo, la incidencia de complicaciones pulmonares en Colombia no ha sido descrita, estos datos podrían sugerir ajustes al protocolo del TPH.

### **Metodología:**

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo, en adultos admitidos a un hospital de cuarto nivel (07/2013 - 04/2020). Además de los regímenes de acondicionamiento, se extrajeron variables tanto clínicas y paraclínicas (espirometría pre y post broncodilatador, DLCO, volúmenes pulmonares e imagen de tórax) previo y posterior a TPH. Las complicaciones pulmonares incidentes se dividieron en infecciosas, bronquiales, vascular pulmonar y enfermedad intersticial difusa.

### **Resultados:**

De la muestra censal se obtuvo un total de 73 pacientes, el 54,79% mujeres, edad promedio al diagnóstico 56,03 años y edad promedio al auto-TPH de 58,01 años. Dentro de las características socioeconómicas, el 47,94% estrato 4, 38,36% residía en Bucaramanga. En cuanto los antecedentes clínicos el 38,36% Hipertensión arterial (HTA), 32,88% enfermedad renal crónica (ERC), 17,81% Diabetes Mellitus (DM) tipo 2, 13,70% enfermedad tiroidea. En antecedentes de enfermedades pulmonares el 15% cursaron con neumonía (5,48% tuberculosis pulmonar, 2,74% criptococosis pulmonar, 1,37% neumocistosis, 5,48% no clasificada), 6,85% asma, 5,48% Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), 1,37% bronquitis, 1,37% Hipertensión arterial pulmonar (HAP). Respecto a la subclasificación del MM, el 50,68% IgG Kappa, 26,03% IgG Lambda, 6,85% IgA Lambda, 5,48% cadenas livianas Lambda, 4,11% cadenas livianas Kappa, 4,11% IgA Kappa, y 2,74% oligosecretor. La

categoría de respuesta del MM con la que llegan al TPH el 43,84% en muy buena respuesta parcial, para el acondicionamiento se utilizó Melfalán en un 93,15% 200 mg/m<sup>2</sup> y 6,85% 140 mg/m. Regímenes de quimioterapia previos al TPH fueron 36,99% Cyborg, 23,29% VRD, 21,92% KRD, 5,48% Bd, 1,37% Rd y 1,37% DRD.

Se encontró una incidencia global de complicaciones pulmonares del 19,17% (n=14) y la evidenciada en estudios internacionales entre 40-60%. Respecto a las presentada en <100 días post TPH fueron todas infecciosas y representan 8,22% (n=6) y en cuanto a las presentadas ≥100 días el 1,37% (n=1) fueron no infecciosas, en las que se identificó un caso de asma, y las infecciosas fueron 9,59% (n=7), evidenciando un total de 10,96% (n=8) de complicaciones. Dentro de las complicaciones pulmonares, la subclase diagnóstico los MM IgG Kappa representó el 19,44% (n=7), seguido por IgG Lambda 21,05% (n=4) y en tercer lugar cadenas livianas Kappa 66,66% (n=2). Se evidenció en el ISS que a valores más altos hay mayor probabilidad de desarrollar complicaciones pulmonares RR 5,79, (p 0,05), IC95% 1,03-2,4. Con el acondicionamiento se encontró que con dosis de melfalan de 200 mg/m<sup>2</sup> tiene un RR 1,8 de desarrollar complicaciones pulmonares de manera no significativa (p 0,73) recto a la dosis de 140 mg/m. El tipo de quimioterapia que se tiene mayor asociación con complicaciones pulmonares es el Cyborg n=6, seguido de KRD n=4 y con menos casos VTD n=2, VRD n=2y Rd n=1.

### **Conclusión:**

El estudio parte de una cohorte retrospectiva pequeña de pacientes donde los datos evidencian una incidencia más baja de complicaciones pulmonares respecto a estudios internacionales, adicionalmente se considera que se requiere continuar a futuro con la inclusión de más pacientes y determinar la implicación complicaciones pulmonares asociada a los factores sociodemográficos y clínicos

**Palabras clave:** Mieloma múltiple; Complicaciones pulmonares; Trasplante de progenitores hematopoyéticos



## **Introduction:**

Patients with Multiple Myeloma (MM) can receive various types of chemotherapy and conditioning regimens, which are part of the hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) process. This treatment is associated with pulmonary complications that can modify the risk-benefit balance. However, the incidence of pulmonary complications in Colombia has not been described, these data could suggest adjustments to the HSCT protocol.

## **Methodology:**

A retrospective cohort study was conducted in adults admitted to a fourth level hospital (07/2013 - 04/2020). In addition to the conditioning regimens, both clinical and paraclinical variables (pre- and post-bronchodilator spirometry, DLCO, lung volumes and chest image) were extracted before and after HSCT. Incident pulmonary complications were divided into infectious, bronchial, pulmonary vascular, and diffuse interstitial disease.

## **Results:**

From the census sample, a total of 73 patients were obtained, 54.79% women, mean age at diagnosis 56.03 years and mean age at self-HSCT of 58.01 years. Within the socioeconomic characteristics, 47.94% socioeconomic level 4, 38.36% resided in Bucaramanga. Regarding the clinical history, 38.36% Hypertension, 32.88% chronic kidney disease, 17.81% Diabetes Mellitus type 2, 13.70% thyroid disease. In a history of pulmonary diseases, 15% had pneumonia (5.48% pulmonary tuberculosis, 2.74% pulmonary cryptococcosis, 1.37% pneumocystosis, 5.48% not classified), 6.85% asthma, 5.48% Chronic obstructive pulmonary disease, 1.37% bronchitis, 1.37% Pulmonary arterial hypertension. Regarding the subclassification of MM, 50.68% IgG Kappa, 26.03% IgG Lambda, 6.85% IgA Lambda, 5.48% light chains Lambda, 4.11% light chains Kappa, 4.11% IgA Kappa, and 2.74% oligosecretory. The MM response category with which 43.84% reach TPH in a very good partial response, for conditioning Melphalan was used in 93.15% 200 mg / m<sup>2</sup> and 6.85% 140 mg / m<sup>2</sup>. Chemotherapy regimens prior to HSCT were 36.99% Cyborg, 23.29% VRD, 21.92% KRd, 5.48% Bd, 1.37% Rd, and 1.37% DRD.

An overall incidence of pulmonary complications of 19.17% (n = 14) was found and that evidenced in international studies between 40-60%. Regarding those presented in <100 days post HSCT, they were all infectious and represent 8.22% (n = 6) and regarding those presented ≥100 days, 1.37% (n = 1) were non-infectious, in which A case of asthma was identified, and the infectious were 9.59% (n = 7), showing a total of 10.96% (n = 8) complications. Within the pulmonary complications, the diagnostic subclass MM IgG Kappa represented 19.44% (n = 7), followed by IgG Lambda 21.05% (n = 4) and thirdly Kappa light chains 66.66% (n = 2). It was evidenced in the ISS that

at higher values there is a greater probability of developing pulmonary complications RR 5.79, (p 0.05), 95% CI 1.03-2.4. With the conditioning it was found that with a dose of melphalan of 200 mg / m<sup>2</sup> there is a RR 1.8 of developing pulmonary complications in a non-significant way (p 0.73) rectum at the dose of 140 mg / m. The type of chemotherapy with the greatest association with pulmonary complications is Cyborg n = 6, followed by KRD n = 4 and with fewer cases VTD n = 2, VRD n = 2 and Rd n = 1.

**Conclusion:**

The study is based on a small retrospective cohort of patients where the data show a lower incidence of pulmonary complications compared to international studies. In addition, it is considered that it is necessary to continue in the future with the inclusion of more patients and determine the involvement of pulmonary complications associated with the sociodemographic and clinical factors

**Keywords:** Multiple myeloma; Pulmonary complications; Hematopoietic stem cell transplantation

## 2. INTRODUCCIÓN:

El mieloma múltiple es una entidad neoplásica que se genera a partir de la proliferación en la médula ósea de células plasmáticas que producen una inmunoglobulina monoclonal, esta patología tiene gran importancia a nivel mundial, según la Organización Mundial de la Salud (OMS) representa entre el 1 al 2% del total de enfermedades neoplásicas.

Esta es una entidad con múltiples complicaciones inherente a su fisiopatología y asociadas a su tratamiento, dentro de estas complicaciones una de las más importantes son las complicaciones pulmonares que ocurren inicialmente con la administración del primer ciclo de quimioterapia y son de tipo infeccioso principalmente, además, en los centros especializados de hemato-oncología se han reportado complicaciones pulmonares tanto infecciosas como no infecciosas asociadas al trasplante de progenitores hematopoyéticos con cualquiera de las fuentes (cordón umbilical, médula ósea, sangre periférica) dentro de las de mayor impacto clínico son las respiratorias infecciosas en un 30-60% de los receptores, y es responsable del 50% de la mortalidad por complicaciones no infecciosas, siendo esto de gran impacto al momento del abordaje y consideración para realizar un trasplante de progenitores hematopoyéticos.

En Colombia se ha reportado una incidencia anual de 6 casos de pacientes con mieloma múltiple por cada 100.000 habitantes, de los cuales el 68% de estos pacientes recibió previamente otros diagnósticos antes de ser confirmado. Adicionalmente, no se cuenta con información que describa las complicaciones respiratorias para esta patología en específico en el contexto post trasplante de progenitores hematopoyéticos, pero se cuenta con resultados globales evidenciando una incidencia de 18.36% de etiología infecciosa y 4.34% de causa no infecciosa basado en la tesis denominada "Complicaciones Pulmonares en pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos, estudio de cohorte. Dra Garay, J, Dra Sossa, C. Así generando un impacto en la epidemiología local y nacional. Además de esta manera buscando generar mayor visibilidad de las complicaciones pulmonares llevando así a establecer un diagnóstico temprano y una reducción en la incidencia de las mismas.

El presente trabajo de investigación perteneciente al área de la medicina interna generará aportes a la literatura mundial y ayudará a comprender la incidencia de la enfermedad pulmonar en pacientes con estado severo de inmunosupresión en el contexto del Mieloma Múltiple pre y post trasplante de progenitores hematopoyéticos (trasplante autólogo) y cualquiera de sus fuentes (cordón umbilical, médula ósea, sangre periférica) además aumentan las complicaciones pulmonares con el número de trasplantes de progenitores hematopoyéticos (TPH) que se realice un individuo. El estudio se desarrolla en una clínica de cuarto nivel de atención médica en el área metropolitana de la ciudad de Bucaramanga, Colombia.

Al ser esta una enfermedad con insuficiente literatura mundial debido a la poca disponibilidad de centros de alta calidad y tecnología en hematología, como es la clínica FOSCAL, permite así obtener estadísticas locales con proyección mundial. Adicionalmente, por medio del análisis de resultados se pretende proponer conductas médicas para evitar la aparición de patologías o complicaciones pulmonares en el perfil de pacientes anteriormente mencionado.

### **2.1. Pregunta de investigación**

En pacientes mayores de 18 años de edad con Mieloma Múltiple manejados en la FOSCAL ¿Cuál es la incidencia de la enfermedad pulmonar infecciosa y no infecciosa, antes y después del TPH?

### **2.2. Objetivo general**

Determinar la incidencia de complicaciones pulmonares infecciosas y no infecciosas en pacientes con Mieloma Múltiple previo y posterior a ser sometido a un trasplante de progenitores hematopoyéticos, en la clínica FOSCAL durante el periodo de tiempo entre Julio de 2013 y Abril del 2020.

### **2.3. Objetivos específicos**

- Caracterizar las variables sociodemográficas de la población de estudio.
- Caracterizar las variables clínicas pre y post trasplante de médula ósea de la población de estudio.
- Identificar variables clínicas y sociodemográficas asociadas a la incidencia de patología pulmonar post trasplante de médula ósea en pacientes con Mieloma Múltiple.

### 3. MARCO TEÓRICO Y ESTADO DEL ARTE

Las enfermedades neoplásicas hematológicas son entidades de alta complejidad al momento de un abordaje diagnóstico, y también al instaurar el tratamiento específico en el contexto de la presencia o ausencia de pluripatología. Dentro de estas entidades el Mieloma Múltiple (MM) es una de las más relevantes, la cual parte de la proliferación de células plasmáticas que producen una inmunoglobulina monoclonal. Estas células proliferan en la médula ósea y usualmente su manifestación clínica inicial al consultar es secundario a la destrucción esquelética por lesiones osteolíticas, osteopenia y/o fracturas patológicas. El MM representa del 1% al 2% del total de cánceres en la población general y del 10% al 17% de las neoplasias hematolinfoides (1).

A nivel mundial se presentan cerca de 160,000 casos y 106,000 muertes por año atribuidas a esta entidad. Es más frecuente en hombres que en mujeres con una relación de 1,4:1. El riesgo de desarrollar MM se incrementa con un aumento del Índice de Masa Corporal (IMC), y también se ha encontrado una mayor prevalencia en países de altos ingresos como es el caso de Australia, Estados Unidos de América, Canadá y en países de Europa del Este, sin embargo, se considera que es debido a que en dichos países se realiza un abordaje más adecuado al momento del diagnóstico de MM gracias a una mayor inversión en programas destinados a este fin. (2,3)

Los pacientes con MM en su gran mayoría se encuentran entre los 40 y los 70 años de edad, esta población representa el 60% de los casos y solo el 2% es menor de 40 años. La patología tiene una media de edad de presentación de 66 años, además es más prevalente en la población de raza blanca dentro de los Estados Unidos de América. El MM se presenta con signos o síntomas relacionados con la infiltración de células plasmáticas en el hueso y en otros órganos, o con daño renal debido principalmente al exceso de cadenas ligeras (proteína de *Bence-Jones*); Evidenciando una presentación con anemia en un 73% (macrocitosis 9% y una media de la hemoglobina en 9.9 g/dL), dolor en los huesos en un 58%, creatinina sérica elevada 48%, fatiga o debilidad generalizada 32%, hipercalcemia 28%, pérdida de

peso 24% (el 50% perdió  $\geq 9$  kg), parestesias 5%, hepatomegalia 4%, esplenomegalia 1%, linfadenopatía 1% y fiebre 0,7%. Se encuentra una relación con cáncer en la familia de primer grado en un 42% (4).

Existe un perfil clínico que orienta al momento de considerar el abordaje del MM, además de identificar el pronóstico en estos pacientes, y es el acrónimo CRAB por sus siglas en inglés (*Calcium elevation, Renal dysfunction, Anemia, Bone disease*) el cual se definió en los criterios del *International Myeloma Working Group* en el año 2003 publicado en *British Journal of Hematology* (5). Tiene gran utilidad para distinguir entre el MM sintomático, gammapatía monoclonal de significado indeterminado, o mieloma latente.

Se ha encontrado que los dos factores más importantes que influyen en el pronóstico de estos pacientes son la hipercalcemia (presente en el 6% de los MM) y la enfermedad ósea (en un 68% de los casos) (6,7). Igualmente, el Índice de Pronóstico Internacional (ISS), definirá el pronóstico de supervivencia en esta población, al relacionar los niveles de albúmina sérica y B2 microglobulina los cuales son marcadores de actividad de la enfermedad neoplásica, un valor de B2 Microglobulina  $<3.5$ mg/dL, y albúmina  $>3.5$  corresponde a un estadio I, un nivel de B2 microglobulina  $>5.5$ mg/dL corresponde a un estadio III y el estadio II es cuando los valores no corresponden al estadio I ni al III. (8)

El *Durie-Salmon* es una escala que ayuda a estadificar el MM creada en 1975 y cuya vigencia permanece, tiene en cuenta los valores de la hemoglobina, el nivel de calcio en sangre, la presencia de lesiones óseas en estudios de imagen (desde radiografía, tomografía y actualmente con tendencia al uso de la tomografía por emisión de positrones (PET), la cantidad de proteína M (IgG e IgA) en sangre y orina, y la función renal, clasificando así en estadio I, II y III según la cantidad de enfermedad neoplásica, extensión del MM y posibles complicaciones tanto hematológicas como secundarias a estas (7).

Para establecer el diagnóstico de MM se requiere de células plasmáticas de médula ósea  $\geq 10\%$  o plasmocitoma óseo o blando comprobado por biopsia, más uno de los siguientes: anemia, hipercalcemia sérica, insuficiencia renal y/o lesiones óseas. Adicionalmente, cerca del 40% de los pacientes con MM sintomático tendrán una proteína M  $< 3$  gr/dL (9) y como diagnóstico diferencial se encuentra la gammapatía monoclonal de significado indeterminado, la cual tiene como criterios: proteína M en suero (ya sea IgA, IgG o IgM)  $< 3$  gr/dL, células plasmáticas de médula ósea  $< 10\%$  y ausencia de lesiones líticas, anemia, hipercalcemia e insuficiencia renal (daño en el órgano terminal) que pueden atribuirse al trastorno proliferativo de las células plasmáticas y conlleva a un riesgo de progresión a MM de aproximadamente 1% por año; el isotipo más frecuente fue IgG en 54% seguido de IgA en 26%. (3,10)

Otra entidad a tener en cuenta es el MM latente, manejando criterios tales como: proteína M  $\geq 3$  gr/dL y/o 10 a 60% de células plasmáticas de médula ósea, en ausencia de daño a órganos terminales u otros eventos que definen el MM, y/o amiloidosis. Por último, otra patología a tener en cuenta es el plasmocitoma, siendo sus criterios: lesión solitaria del hueso o tejido blando comprobada mediante biopsia que muestra células plasmáticas clonales, médula ósea normal sin evidencia de células plasmáticas clonales, exploración esquelética y resonancia nuclear magnética de columna vertebral y pelvis normales, excepto en la lesión solitaria primaria y ausencia de lesiones líticas, anemia, hipercalcemia e insuficiencia renal (5,11).

Las complicaciones asociadas al MM son diversas como se mencionó anteriormente dentro de los criterios diagnósticos, y el manejo de estas afecciones es de importancia

para establecer un abordaje adecuado. Los pacientes con hipercalcemia pueden ser asintomáticos o referir gran variedad de síntomas como la anorexia, náuseas, vómitos, poliuria, polidipsia, estreñimiento, debilidad, confusión o estupor. El tratamiento de la hipercalcemia depende del nivel de calcio sérico, la rapidez con que se desarrolló y los síntomas del paciente, sin embargo, las herramientas para el manejo se realizan con suspensión de medicamentos que puedan generar hipercalcemia como las tiazidas, hidratación a flujo alto, corticosteroides y un bifosfonato según función renal o en casos severos mayores a 14 mg/dl que no responden al manejo médico se puede considerar el uso de hemodiálisis (12).

La insuficiencia renal posee una variedad de mecanismos etiológicos, incluidos los relacionados con el exceso de producción de cadenas ligeras monoclonales (nefropatía por cadenas ligeras), deposición de cadenas ligeras intactas que causan el síndrome nefrótico (enfermedad de depósito de cadenas ligeras), amiloidosis de cadena ligera, hipercalcemia, radiocontraste, insuficiencia renal aguda inducida por medio de contraste (generalmente debido a la deshidratación en presencia de proteinuria de Bence Jones) y, con poca frecuencia, hiperuricemia. El manejo consiste en hidratación con volúmenes significativos, busca una ingesta de suficientes líquidos para obtener un total de producción de orina de 3L de orina/día (13).

La evaluación inicial de la anemia en un paciente con MM debe incluir una búsqueda de etiologías comunes en pacientes sin MM y realizar un tratamiento específico para cada una de ellas y es necesario verificar las características de ser normocítica normocrómica. Ocasionalmente, el MM desarrolla el síndrome de hiperviscosidad y se caracteriza por sangrado oro-nasal, visión borrosa, síntomas neurológicos, confusión e insuficiencia cardíaca. Las mediciones de viscosidad sérica no se correlacionan bien con los síntomas o los hallazgos clínicos. El manejo es con plasmaféresis, generando una mejoría rápida en los síntomas y se debe realizar independientemente del nivel de viscosidad si el paciente es sintomático (14).

El MM incrementa la tasa de infecciones, siendo el pico más alto entre los primeros tres a cuatro meses de terapia de inducción con quimioterapia, y en el contexto de una enfermedad recurrente generando un aumento significativo en la morbimortalidad. Los factores que contribuyen al aumento del riesgo de infección



incluyen una función deficiente de los linfocitos, la supresión de la función normal de las células plasmáticas, hipogammaglobulinemia y neutropenia (principalmente con neutrófilos menores a 500 absolutos) inducida por quimioterapia. Las neumonías y las infecciones del tracto urinario son responsables de la mayoría de las infecciones por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Escherichia coli*, que son los organismos más comunes (15).

Las medidas profilácticas que pueden minimizar la infección en pacientes con MM incluyen vacunas anuales contra la influenza, vacuna neumocócica en el momento del diagnóstico, antibióticos y antimicóticos profilácticos durante los primeros meses de quimioterapia de inducción e inmunoglobulina intravenosa en pacientes seleccionados con infecciones recurrentes y graves. Los pacientes sospechosos de tener una infección deben ser tratados con antibióticos empíricos que cubran bacterias encapsuladas y microorganismos gram negativos y según recuento de neutrófilos absolutos y evolución clínica del paciente se deben hacer ajustes a la terapia antibiótica (15).

El tratamiento del MM va a estar definido por el perfil del paciente el cual incluye el estadio de la enfermedad, perfil genético, la edad en años y las patologías con la que cursa el paciente para determinar si es de riesgo estándar o es de alto riesgo, a partir de ello se inicia con ciclos de quimioterapia siendo bortezomib, lenalidomida y dexametasona (VRd) el cual ha demostrado tener buena eficacia y adecuada tolerancia por lo que es usada como la primera línea, teniendo en cuenta como principales efectos adversos la neuropatía periférica, neutropenia inducida entre el día 7-14 post tratamiento (aumentando el riesgo de infecciones oportunistas) siendo el primer ciclo el de mayor relevancia clínica además se puede generar astenia, adinamia, lesión renal aguda y trastornos gastrointestinales (náuseas, íleo, entre otras) e infecciones respiratorias o toxicidad por medicamentos. Otra opción terapéutica en pacientes de alto riesgo es Carfilzomib, lenalidomida, dexametasona (KRd) y posteriormente consolidando el tratamiento en el perfil de pacientes en el que es posible con Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos (TPH) en modalidad de auto-trasplante y en caso de cursar con un MM recidivante una de las opciones terapéuticas es con Daratumumab, además para determinar la posibilidad de TPH se evalúa si es mayor o menor de 65 años, presencia de pluripatología, estado clínico, el

tener TPH previo para así iniciar un manejo médico con quimioterapia previa a TPH según las condiciones previas lo permitan. El TPH cuenta con una fases de acondicionamiento, colecta de progenitores, manipulación del injerto, infusión de progenitores, aplasia post TPH, Profilaxis inmunosupresora (Solo para TPH alogénicos, no aplica en MM ya que es autólogo), Recuperación hematológica (Injerto) y recuperación inmune. (16–19)

El TPH es un procedimiento terapéutico introducido en la práctica clínica en las décadas de 1950-1960. Este tratamiento se basa en la administración de altas dosis de quimioterapia y según sea la indicación también radioterapia, con la intención de erradicar una neoplasia o un sistema hematopoyético/inmune defectuoso y después realizar una infusión de progenitores hematopoyéticos compatibles para la recuperación de la actividad hematológica e inmunológica.

La FOSCAL, cuenta con un servicio de Hematología y con Unidad de Trasplantes de Progenitores Hematopoyéticos, siendo esta la única institución del nororiente colombiano que ofrece la opción terapéutica cuya cantidad de TPH tiene al crecimiento aritmético teniéndose como indicación tratamiento varias patologías como son las leucemias, síndrome mielodisplásico, linfomas, mieloma múltiple, otras enfermedades no malignas como la anemia aplásica y algunas enfermedades autoinmunes.

La indicación más común para los TPH en la FOSCAL es el linfoma (36.5%) y mieloma múltiple (30.2%) para los TPH autólogos y las leucemias agudas (23.4%) para los TPH alogénicos. El promedio de edad para los TPH autólogos es de 49.54 años (14-71) y para los TPH alogénico 33.8 años (15-62 años). La fuente de progenitores hematopoyéticos más común fue sangre periférica (98.2%).

La supervivencia global para trasplante autólogo en la FOSCAL a 100 días es de 91.7% (IC95% 86.2-95.1) y a 5 años 60.9% (IC95% 51.3-69.1), y para trasplante alogénico es de 90.8% (IC95% 80-6-95.7) a 100 días y de 58.5% (IC95% 41.7-72.0) a 5 años. La supervivencia libre de recaída para TPH autólogo a 100 días es de 94.9% (IC95% 90.0-97.4) y a 5 años 70.5% (IC95% 66.6-80.7), y para TPH alogénico es de 95.4% (IC95% 86.4-98.5) a 100 días y de 82.4% (IC95% 70.5-89.9) a 5 años.

El 65% de los pacientes con TPH alogénico y el 74,8% de los TPH autólogos fallecen por recaída o progresión de enfermedad, siendo esta la causa más frecuente de mortalidad en ambos grupos. La tasa de mortalidad asociada a trasplante para TPH autólogo para los primeros 100 días y 5 años fue de 3,2% en ambos casos, y para trasplante alogénico de 3,1% los primeros 100 días y 9,2% a los 5 años. Consolidándose, así como una institución de referencia regional y nacional.

El abordaje de la patología pulmonar asociada al procedimiento es de gran importancia debido a que el 30 – 60% de los receptores de un trasplante de médula ósea la presentan, y es responsable del 50% de la mortalidad por complicaciones no infecciosas (20).

Las complicaciones pulmonares se pueden dividir en pre TPH y post TPH, las pre TPH se subdividen en parénquima pulmonar (neumonía por gérmenes típicos y atípicos y oportunistas, Enfermedad pulmonar intersticial difusa EPID (Neumonía intersticial inusual (NIU), Neumonía intersticial no especificada (NINE)), toxicidad por medicamentos), endotelio vascular (hipertensión pulmonar, tromboembolismo pulmonar, toxicidad por medicamentos, distrés respiratorio agudo) y del epitelio de las vías respiratorias (asma, bronquiolitis, neumonía organizativa criptogenética, Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), toxicidad por medicamentos) y las post TPH se subdividen en tempranas cuando ocurren dentro de los primeros 100 días y tardías cuando ocurren posterior a los 100 días de realización del TPH, y se pueden dividir en parénquima pulmonar (síndrome de distrés respiratorio agudo, neumonitis por radiación, neumonitis por carmustina, síndrome de toxicidad pulmonar tardía, enfermedad linfoproliferativa post TPH, neumonía eosinofílica, proteinosis alveolar), del endotelio vascular (síndrome de dificultad respiratoria pre-injerto, síndrome de hipermeabilidad capilar, hemorragia alveolar difusa, tromboembolismo pulmonar, enfermedad veno-oclusiva pulmonar, asociada a la transfusión de hemocomponentes, síndrome citolítico pulmonar, hipertensión arterial pulmonar) y en el epitelio de las vías respiratorias (neumonía organizativa criptogenética, síndrome de bronquiolitis obliterante ambas tanto temprana como tardía).(21–24)

Dentro de las patologías pulmonares desencadenadas por TPH se encuentra el síndrome de neumonía idiopática, cuya incidencia va desde el 2% al 10% el cual se caracteriza por la presencia súbita de tos, dificultad respiratoria, hipoxemia, fisiopatología restrictiva, en ausencia de enfermedad infecciosa o de insuficiencia cardíaca; este término engloba un serie de entidades que cursan con hemorragia alveolar difusa y en el estudio de patología se encuentra patrón de neumonía de organización e inflamación linfocítica intersticial.(20,21)

En un estudio de cohorte presentado como tesis de grado para la especialidad de medicina interna realizado en Colombia, se revisaron las complicaciones pulmonares secundario a TPH en cualquiera de sus modalidades, realizando división entre complicaciones pulmonares tempranas y tardías con un punto de corte de 100 días post TPH, encontrando dentro de los datos de mayor interés clínico en complicaciones tempranas, el síndrome de distrés respiratorio pre-injerto en el 33% de los trasplante autólogos, en el perfil infeccioso se encontró que hasta en el 70% de los casos que previamente habían cursado con citomegalovirus, *pneumocystis jiroveci*, *aspergillus sp* o *candida sp*, se generaba reactivación de la enfermedad. Otro gran aporte fue identificar en un estudio Colombiano que el 22,69% de los trasplantes de progenitores hematopoyéticos independiente de la modalidad cursan con complicaciones pulmonares además con una densidad de incidencia de 30.8 por 10.000 personas-día. (25,26)

En complicaciones tardías, se encontró el síndrome de toxicidad pulmonar retardado entre el 29 – 64% en trasplantes autólogos, enfermedad venooclusiva en el 12% de los trasplantes alogénicos y el síndrome de bronquiolitis obliterante en el 3,9% de los trasplantes alogénicos (27,28).

El abordaje diagnóstico de la patología pulmonar post TPH requiere de una adecuada anamnesis, examen físico y realización de imágenes de tórax, siendo la principal la tomografía axial computarizada (TAC) simple, y posteriormente realizar un lavado broncoalveolar en caso de no tener clara la etiología que desencadena todo el proceso. Adicionalmente, dentro de los estudios los cuales deben realizarse están las pruebas de función pulmonar, siendo la de mayor importancia la espirometría pre y post broncodilatador, la cual debe complementarse con otras pruebas como son los

volúmenes pulmonares por pletismografía, la Capacidad de Difusión de Monóxido de Carbono (DLCO) y/o el test de caminata de 6 minutos, logrando así establecer el grado de compromiso en la función pulmonar del paciente.

Al ser entidades de alta complejidad para el diagnóstico y manejo, se requiere de un patrón sistemático al momento del estudio de la patología pulmonar mediante imágenes, estudios no invasivos y fibrobroncoscopia con lavado alveolar para realizar un adecuado abordaje. Ante la escasa literatura que se encuentra en los sitios de referencia a nivel mundial, se hace necesario establecer y desarrollar investigación en la patología respiratoria de los pacientes que cursan con MM, buscando generar sensibilización sobre el tema y ajustar protocolos institucionales para el abordaje de la patología pulmonar en el contexto de TPH.

## **4. METODOLOGÍA:**

### **4.1. Diseño del estudio**

Se desarrolló un estudio observacional, descriptivo, de datos censales secundarios anonimizados, de tipo cohorte retrospectiva.

### **4.2. Población a estudio**

Pacientes mayores de 18 años de edad, tanto hombres como mujeres, con diagnóstico de mieloma múltiple que tuvieron indicación de TPH y son sometidos a este durante el periodo de Julio de 2013 hasta Abril del 2020.

Centro de enrolamiento: Clínica FOSCAL – Servicio de hemato-oncología. Bucaramanga, Santander, Colombia.

### **4.3. Criterios de inclusión y exclusión:**

- Criterios de Inclusión: Pacientes hombres y mujeres de 18 años o más, con diagnóstico de mieloma múltiple, que hayan sido sometidos a TPH entre Julio de 2013 y Abril de 2020 en la clínica FOSCAL.
- Criterios de exclusión: Ninguno.

#### 4.4. Muestra:

Se incluyó información de pacientes que se encontraban dentro de una base de datos local correspondiente al censo de pacientes del servicio de hemato-oncología de la clínica FOSCAL, del cual se extrajeron únicamente los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple que fueron sometidos a TPH entre julio del 2013 y abril del 2020.

#### 4.5. Variables:

##### **Variables cualitativas relacionadas con patologías:**

MO: Médula ósea

EPID: Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa

NIU: Fibrosis Pulmonar Idiopática

NINE: Neumonía Intersticial No Especificada

SDRA: Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda

TEP: Tromboembolismo Pulmonar

<b>Datos Clínicos</b>			
<b>Diagnóstico</b>			
<b>Diagnóstico médico</b>	Procedimiento por el cual se identifica la presencia de Mieloma Múltiple	Estudio de MO	Cualitativa nominal
<b>Líneas de tratamiento con quimioterapia recibidas</b>	Describir los tratamientos de quimioterapia recibidos	Líneas de quimioterapia recibidas (tipo de quimioterapia recibida)	Cualitativa nominal

Variables (evento con fecha)	Pretrasplante De MO	Postrasplante de MO	
		Temprana <100 días	Tardía >100 días
<b>Infeciosas</b>	TB, Infección por pneumocystis, hongos, gram positivos, gram negativos	Temprana <100 días	Tardía >100 días
		TB, Infección por pneumocystis, hongos, gram positivos, gram negativos	TB, Infección por pneumocystis, hongos, gram positivos, gram negativos
<b>Bronquiales</b>	Asma, EPOC	Asma, EPOC	Asma, EPOC
<b>Vascular pulmonar</b>	HAP, TEP, síndrome de hiperpermeabilidad capilar, hemorragia alveolar difusa, enfermedad veno-oclusiva pulmonar	HAP, TEP, síndrome de hiperpermeabilidad capilar, hemorragia alveolar difusa, enfermedad veno-oclusiva pulmonar	HAP, TEP, síndrome de hiperpermeabilidad capilar, hemorragia alveolar difusa, enfermedad veno-oclusiva pulmonar
<b>Enfermedad intersticial difusa</b>	toxicidad por medicamentos, NIU, NINE, Neumonía intersticial descamativa, Neumonía organizada, Bronquiolitis respiratoria, Neumonía intersticial aguda, Neumonía intersticial linfocítica idiopática, Neumonitis por hipersensibilidad, otras	toxicidad por medicamentos, NIU, NINE, Neumonía intersticial descamativa, Neumonía organizada, Bronquiolitis respiratoria, Neumonía intersticial aguda, Neumonía intersticial linfocítica idiopática, Neumonitis por hipersensibilidad, otras	toxicidad por medicamentos, NIU, NINE, Neumonía intersticial descamativa, Neumonía organizada, Bronquiolitis respiratoria, Neumonía intersticial aguda, Neumonía intersticial linfocítica idiopática, Neumonitis por hipersensibilidad, otras

#### 4.2 Variables independientes:

Nombre de la variable	Definición operacional	Unidad de medida o categoría	Naturaleza y escala de medicación
<b>Datos Demográficos</b>			
<b>Edad</b>	Tiempo de vida (años) al momento del TPH.	Años cumplidos.	Cuantitativa Razón Continua
<b>Peso</b>	Medición de la masa corporal en kilogramos. Será obtenida de la entrevista o de la historia clínica, al momento del TPH.	Kilogramos.	Cuantitativa Razón Continua
<b>Índice de Masa Corporal (IMC)</b>	Razón matemática que asocia el peso y la talla de un individuo.	Cálculo realizado mediante la utilización de la fórmula: $\text{Peso (Kg)} / \text{Talla (mts)}^2$	Cuantitativa
<b>Sexo</b>	Clasificación genotípica.	Femenino, Masculino.	Cualitativa Nominal Dicotómica
<b>Escolaridad</b>	Conjunto de cursos que un estudiante sigue en un establecimiento docente, Años cursados y aprobados	Primaria Secundaria Técnico Tecnología Pregrado Especialización Maestría Doctorado	Cualitativa Ordinal
<b>Vinculación sistema de seguridad social</b>	Tipo de seguridad social	Subsidiado Contributivo Vinculado Especial Otro	Cualitativa Nominal



<b>Municipio de procedencia</b>	Lugar donde vive el paciente	Bucaramanga Floridablanca Girón Piedecuesta Santander (fuera del área metropolitana) Colombia (departamento municipio fuera de Santander)	Cualitativa Nominal
<b>Estrato socio-económico</b>	Escala de estratificación social según nivel de pobreza de los propietarios, dotación de servicios públicos y ubicación (urbana o rural).	Estrato 1 Estrato 2 Estrato 3 Estrato 4 Estrato 5 Estrato 6	Cualitativa Ordinal
<b>Antecedentes patológicos</b>			
<b>Recopilación de datos sobre enfermedades previas o concomitantes de un individuo</b>			
<b>Diabetes Mellitus</b>	Diagnóstico previo de DM por parte de un médico, dada a la presencia de glucosa en plasma en ayunas $\geq 126$ mg / dL, una hemoglobina A1C (HbA1C) $\geq 6.5\%$ , una glucosa plasmática al azar $\geq 200$ mg / dL o consumo o aplicación de antidiabéticos.	Si o No	Cuantitativa Nominal Dicotómica

<b>Hipertensión Arterial</b>	Diagnóstico previo de hipertensión arterial por parte de un médico, presencia de cifras de presión arterial mayor o igual a 140/90 mmHg en una de las 3 tomas realizadas o consumo de anti hipertensivos.	Si o No	Cuantitativa Nominal Dicotómica
<b>Enfermedad tiroides</b>	Diagnóstico previo de patología tiroidea (hipertiroidismo o Hipotiroidismo) además de tratamiento médico.	Si o No	Cuantitativa Nominal Dicotómica
<b>EPOC</b>	Diagnóstico de EPOC con espirometría pre y post broncodilatador.	Si o no	Cuantitativa Nominal Dicotómica
<b>Neumonías</b>	Diagnóstico de neumonía durante el último año.	Si o no	Cuantitativa Nominal Dicotómica
<b>Asma</b>	Diagnóstico de asma con espirometría pre y post broncodilatador.	Si o no	Cuantitativa Nominal Dicotómica
<b>Bronquitis aguda o crónica</b>	Diagnóstico de Bronquitis aguda en el último año o crónica.	Si o no	Cuantitativa Nominal Dicotómica
<b>Hipertensión arterial pulmonar</b>	Diagnóstico de HAP con ecocardiograma o	Si o no	Cuantitativa Nominal Dicotómica

	cateterismo cardíaco derecho.		
<b>Hábitos tóxicos</b>			
<b>Consumo o exposición de sustancias nocivas para la salud</b>			
<b>Consumo de alcohol</b>	Consumo de cantidades importantes de alcohol ya sea socialmente o de manera continua previo al TPH.	Si o no	Cualitativa Dicotómica
<b>Tabaquismo</b>	Consumo de cigarrillo previo al TPH.	Si o no	Cualitativa Dicotómica
<b>Consumo de Sustancias Psicoactivas o tóxicos</b>	Consumo de marihuana, cocaína, éxtasis, bazuco, heroína, previo al TPH.	Si o no	Cualitativa Dicotómica
<b>Exposición a biomasa</b>	Exposición a materia orgánica originada en un proceso biológico utilizable como fuente de energía (Madera / Leña) previo al TPH.	Si o no	Cualitativa Dicotómica
<b>Trasplante de progenitores hematopoyéticos</b>			
<b>Indicación de realización de TPH</b>	Indicación de TPH ajustado a variables clínicas del paciente.	Mayor o menor a 65 años	Cualitativa Nominal Dicotómica
<b>Número de TPH recibidos previamente</b>	Describir el número de TPH recibido previamente	Número de TPH recibidos	Cuantitativa ordinal

## Pruebas de función pulmonar pre y post trasplante

Nombre de la variable	Definición operacional	Unidad de medida o categoría	Naturaleza y escala de medicación
<b>Pruebas de función pulmonar e imágenes</b>			
<b>Espirometría pre y post broncodilatador (VEF1/CVF, VEF pre, VEF1 post, CVF pre y CVF post)</b>	Medición de espirometría pre y post broncodilatador pre y post TPH.	Si o no	Cualitativa Nominal Dicotómica
<b>Volúmenes pulmonares por pletismografía</b>	Medición de volúmenes pulmonares por pletismografía pre y post TPH.	Si o no	Cualitativa Nominal Dicotómica
<b>Capacidad de Difusión de Monóxido de Carbono (DLCO)</b>	Medición de DLCO pre y post TPH.	Si o no	Cualitativa Nominal Dicotómica
<b>Imagen de tórax</b>	Lectura realizada por médico radiólogo	Hallazgos descritos por médico radiólogo	Cualitativa Nominal

### 4.6. Instrumentos de recolección de información:

Se contaba con una base de datos local correspondiente al censo de pacientes del servicio de hemato-oncología de la clínica FOSCAL según el modelo del European Society for Blood and Marrow Transplantation - EBMT.

Se realizó un documento a manera de instrumento de recolección, que incluyera las variables de complicaciones pulmonares infecciosas y no infecciosas, así como las

pruebas de función pulmonar, pre y post TPH, mediante la política de protección de datos de la clínica FOSCAL para enfermedades neoplásicas.

Se extrajo la información de la base de datos previamente mencionada para el diligenciamiento de los instrumentos de recolección. Con estos datos obtenidos, se realizó la tabulación de los mismos en una hoja de excel, para posteriormente exportarlo al programa Stata V15. para realizar el análisis estadístico.

#### **4.7. Plan de análisis estadístico**

Se realizó la descripción de las características socio-demográficas, clínicas del receptor, relacionadas con la enfermedad, relacionadas con el TPH, relacionadas con el soporte y las posteriores al TPH. Para las variables continuas se presentó como media o mediana (rango), las variables categóricas como recuento y porcentaje. El análisis de normalidad se hizo por medio de la prueba de Shapiro-Wilk, rechazando la hipótesis nula si  $\alpha < 0,05\%$ . La probabilidad de presentación de complicaciones pulmonares infecciosas y no infecciosas se calcularon utilizando el procedimiento de incidencia acumulada y densidad de incidencia, en dos periodos menos de 100 días y mayor o igual a 100 días . Los factores de riesgo se evaluarán mediante análisis bivariado para el cálculo del riesgo relativo y su respectivo intervalo de confianza del 95%..

La función de supervivencia libre de enfermedad se estimará mediante Kaplan-Meier, las comparaciones bivariadas se harán mediante el análisis de riesgo proporcionales de cox. Los datos se calcularán utilizando el software de Stata V15.

#### **4.8. Consideraciones éticas**

Desde el punto de vista ético, la presente investigación se fundamenta en los principios establecidos en la Declaración de Helsinki que la Asociación Médica Mundial ha promulgado. Dicha Declaración es una propuesta de principios éticos que sirven para orientar a los médicos y a otras personas que realizan investigación médica en seres humanos, incluyendo la investigación del material humano o de información identificable. En el contexto establecido anteriormente, en el presente

estudio se tendrá en cuenta, además de los principios contenidos en la Declaración de Helsinki, lo contemplado en la Resolución 8430 de 1993 expedida por el Ministerio de Salud de Colombia, que estableció las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud.

Teniendo en cuenta los principios éticos y dando cumplimiento al Artículo 6 de la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud, se considera que el presente estudio no afectará el principio de no maleficencia, ya que en este estudio no se producirá daño hacia los usuarios involucrados en el mismo, no se realizarán cambios en los esquemas terapéuticos, ni se indagará personalmente o por medio de llamadas telefónicas acerca de información sensible. Así mismo no se afectará el principio de autonomía, ya que en este estudio de cohorte de tipo retrospectivo los eventos a evaluar, posiblemente ya fueron desarrollados y no se modificó en su momento la toma de decisiones por parte de los usuarios involucrados.

Con respecto al principio de Justicia no se verá afectado, ya que no se expondrá a los individuos a una situación de discriminación o incriminación real o potencial y no se sacará ventaja de ninguna situación de vulnerabilidad legal o de subordinación de los usuarios con motivo de esta investigación.

Este estudio no afectará el principio de Beneficencia, no causará daños o lesiones a los usuarios, en una investigación sin riesgo. Los beneficios para las personas están derivados de los resultados de este estudio, ya que permitirá la obtención de nuevo conocimiento y así mismo favorece la mejora de la calidad del cuidado, y la toma de decisiones en relación con el tratamiento en este tipo de población. Esta investigación se desarrollará y se ejecutará por médicos especialistas en hematología, neumología, y médicos en proceso de formación como internistas quienes tienen experiencia en el manejo de las patologías de los sujetos evaluados y el conocimiento para la ejecución de este tipo de proyectos.

## 5. RESULTADOS:

Se obtuvo un total de 73 pacientes incluidos en este estudio, quienes cumplieron los criterios de inclusión y exclusión previamente expuestos. El 54,79% (n=40) fueron mujeres, con una edad promedio al momento del diagnóstico de 56,03 años (DS 7,24) y una edad promedio al momento del TPH de 58,01 años (DS 7,04) y el tiempo en años entre diagnóstico y TPH fue de 1,98 años. En cuanto a las características clínicas de estos pacientes, la media de IMC fue de 23,79 (DS 12,33) de los cuales la mayoría (67,12%) tenían un IMC normal.

Dentro de las características socioeconómicas, el 47,94% (n=35) tenían un nivel socioeconómico estrato 4, no se encontró ningún paciente estrato 0,1 y 2; el 35,62% (n=26) tenían educación secundaria, en su mayoría (90,42%) eran procedentes de zonas urbanas, el 38,36% (n=28) específicamente vivían en el municipio de Bucaramanga. (**Tabla 1**).

Tabla 1.a. Características sociodemográficas en pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple que fueron sometidos a TPH entre 07/2013 a 04/2020.

Características sociodemográficas		
Sexo	n	%
Hombres	33	45,21
Mujeres	40	54,79
Edad al diagnóstico (DS)	56,03 (7,24)	
Edad al TPH (DS)	58,01 (7,04)	
Tiempo entre diagnóstico y TPH (años)	1,98	
IMC (DS)	23,79 (12,33)	
Bajo peso	0	0
Normal	49	67,12

Sobrepeso	22	30,14
Obesidad	2	2,74
<b>Nivel socioeconómico</b>		
Estrato 3	20	27,39
Estrato 4	35	47,94
Estrato 5	9	12,32
Estrato 6	9	12,32
<b>Escolaridad</b>		
Básica (Analfabeta, Primaria)	2	2,74
Secundaria	26	35,62
Tecnología	22	30,14
Avanzado (profesionales)	23	31,4
<b>Área de procedencia</b>		
Urbana	66	90,42
Rural	7	9,59
<b>Ciudad</b>		
Bucaramanga	28	38,36
Floridablanca	15	20,55
Girón	12	16,44
Piedecuesta	10	13,70
Fuera del área metropolitana	6	8,22
Fuera de Santander	2	2,17

Adicionalmente, se identificó el estado vital al momento de la recolección de datos, encontrando que el 67,12% (n=49) se encontraban vivos.





Figura 1. Estado vital de los pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple que fueron sometidos a TPH, en el momento de la recolección de datos.

Dentro de los antecedentes clínicos de interés se encontró de los 73 paciente que el 38,36% (n=28) tenían HTA, 32,88% (n=24) ERC, 19,18% (n=14) dislipidemia, 17,81% (n= 13) DM tipo 2, 13,70% (n=10) enfermedad tiroidea, y 1,37% (n=1) VIH y el 22,5% (n=30) tenían  $\geq 2$  antecedentes de patología.

Respecto a los antecedentes de enfermedades pulmonares se encontró que el 15% (n=11) habían tenido neumonía (5,48% tuberculosis pulmonar, 2,74% criptococosis pulmonar, 1,37% neumocistosis, 5,48% no clasificada), 6,85% (n=5) asma, 5,48% (n= 4) EPOC, 1,37% (n=1) bronquitis, 1,37% (n=1) HAP, y ningún caso de EPID ni otras enfermedades vasculares pulmonares. (Tabla 2)

En el 100% (n=73) de los pacientes se realizó toma de imagen de tórax, sea radiografía de tórax o TAC de tórax, previo al inicio del TPH. El 56,16% (n=41) tenían una imagen de tórax normal, el 20,55% (n=15) tenían tractos de fibrosis y bandas de atelectasia, 8,22% (n=6) granulomas calcificados, 2,74% (n=2) con masas de tejidos blandos, bronquiectasias, y disminución de la transparencia pulmonar para cada uno de ellos, y un 4,11% (n=3) con otros hallazgos como fueron el aumento de la transparencia pulmonar y presencia de radiopacidades intraparenquimatosas (Tabla 2).

Dentro de los antecedentes toxicológicos, el 13,70% (n=10) habían sido consumidores de bebidas alcohólicas, el 39,73% (n=29) tenían exposición directa o indirecta al tabaquismo alguna vez en su vida y solo el 2,74% (n=2) eran fumadores actuales. El 15,07% (n=11) habían estado expuestos a humo de biomasa y el 1,37% (n=1) a humo producido de hidrocarburos. (Tabla 2)

Tabla 2. Antecedentes clínicos, imagenológicos, toxicológicos y pruebas de función pulmonar de los pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple previo al TPH entre 07/2013 a 04/2020.

<b>Antecedentes pre TPH</b>		
<b>Antecedentes clínicos</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Hipertensión Arterial	28	38,36
Enfermedad Renal Crónica	24	32,88
Dislipidemia	14	19,18
Diabetes Mellitus tipo 2	13	17,81
Enfermedad tiroidea	10	13,70
EPOC	4	5,48
VIH	1	1,37
<b>Neumonía</b>	11	15,07
Tuberculosis pulmonar	4	5,48
Neumonía por pneumocystis	1	1,37
Criptococosis pulmonar	2	2,74
Neumonía no clasificada	4	5,48
Enfermedad pulmonar idiopática difusa	0	0
Asma	5	6,85
Bronquitis	1	1,37
Hipertensión arterial Pulmonar	1	1,37
Otras enfermedades vasculares pulmonares	0	0
<b>Realización de imagen de tórax</b>	73	100
Imagen de tórax normal	43	58,90

Tractos de fibrosis y bandas de atelectasia	15	20,55
Granuloma calcificado	6	8,22
Masa de tejidos blandos	2	2,74
Bronquiectasias	2	2,74
Disminución de la transparencia pulmonar	2	2,74
Otros	3	4,11
<b>Antecedentes toxicológicos</b>		
Exfumador	27	36,99
Fumador actual	2	2,74
Exposición a biomasa	11	15,07
Exposición a hidrocarburos	1	1,37
Consumo de alcohol	10	13,70

En la tabla 3 se exponen las variables de las pruebas de función pulmonar en pacientes con MM pre TPH entre 07/2013 a 04/2020 evidenciando que se realiza espirometría pre TPH en el 100% (n=73) de los pacientes, de las cuales son normales 63,02% (n=46), tienen defecto restrictivo 34,25% (n=25) y defecto obstructivo 2,74% (n=2). Al determinar las subdivisiones tienen efecto restrictivo leve 23,12% (n=17), moderado 9,52% (n=7), severo 1,37% (n=1) y obstructivo leve 1,37% (n=1) y severo 1,37% (n=2).

La DLCO se realizó en el 90,41% (n=66), dentro de las cuales el 72,73% (n=48) era normales, 21,21% (n=14) disminución leve, 4,55% (n=3) moderada y 1,52% (n=1) aumentada. Los volúmenes pulmonares se realizaron en el 6,85% (n=1), 80% (n=4) disminuido y 20% (n=1) normal.

Tabla 3. Pruebas de función pulmonar en pacientes con Mieloma Múltiple pre TPH entre 07/2013 a 04/2020.

<b>Pruebas de función pulmonar pre TPH</b>		
<b>Realización de espirometría</b>	<b>n</b>	<b>%</b>

Si	73	100
Interpretación de la espirometría		
Normal	46	63,01
<b>Defecto ventilatorio restrictivo</b>	25	34,25
Defecto ventilatorio restrictivo leve	17	23,12
Defecto ventilatorio restrictivo moderado	7	9,52
Defecto ventilatorio restrictivo severo	1	1,37
<b>Defecto ventilatorio obstructivo</b>	2	2,74
Defecto ventilatorio obstructivo leve	1	1,37
Defecto ventilatorio obstructivo moderado	0	0
defecto ventilatorio obstructivo severo	1	1,37
<b>Realización DLCO</b>		
Si	66	90,41
Interpretación DLCO		
Normal	48	72,73
Disminución leve de la DLCO	14	21,21
Disminución moderada de la DLCO	3	4,55
DLCO aumentada	1	1,52
<b>Realización de volúmenes pulmonares por pletismografía</b>		
Si	5	6,85
Interpretación de Volúmenes pulmonares		
Normal	1	20
Disminuído	4	80

En la tabla 4 se exponen los datos referentes a las variables hematológicas. En cuanto a la subclasificación del mieloma múltiple, el 49,31% (n=36) fueron IgG Kappa, seguido de un 26,03% (n=19) de IgG Lambda, 8,21% (n=6) IgA Lambda, 5,48% (n=4) de cadenas livianas Lambda, 4,11% (n=3) de cadenas livianas Kappa, 4,11% (n=3)

IgA Kappa, y 2,74% (n=2) oligosecretor. El International Staging System (ISS) con estadio 1 el 21,92% (n=16), estadio 2 42,95% (n=35) y estadio 3 0,14% (n=22).

Al momento de abordar la clasificación Durie Salmon se evidenció que el 64,38% (n=47) eran III, el 17,81% (n=13) II y el 17,81% (n=13) eran I.

Respecto a la categoría de respuesta del mieloma múltiple con la que llegan al TPH se encuentra que el 43,84% (n=32) se encuentran en muy buena respuesta parcial, el 39,73% (n=29) en respuesta completa, el 9,59% (n=7) en respuesta completa estricta y el 6,85% (n=5) en respuesta parcial, y no hubo ninguno que llegara al momento del TPH en enfermedad estable, enfermedad progresiva o en recaída. En total el 8,21% (n=6) habían recibido un TPH previamente.

Al momento de realizar el acondicionamiento se utilizó el medicamento Melfalán y se realizaron dos ajustes de dosis con Melfalán 200 mg/m<sup>2</sup> el 93,15% (n=68) y Melfalán 140 mg/m<sup>2</sup> 6,85% (n=5).

Se utilizaron regímenes de quimioterapia previos al TPH en el 100% (n=73) de los pacientes, y los esquemas utilizados fueron en un 36,99% (n=27) Cyborg, 23,29% (n=17) VRD, 21,92% (n=16) KRd, 5,48% (n=4) Bd, 1,37% (n=1) Rd y 1,37% (n=1) DRD.

En total el 21,92% (n=16) de los pacientes recibieron ciclo de radioterapia pre TPH y de estos el 10,96% (n=8) fueron en tórax, 4,11% (n=3) en extremidades inferiores 4,11% (n=3), en abdomen o pelvis, 1,37% (n=1) en cabeza y 1,37% (n=1) en cuello.

Respecto a las clasificaciones de pronóstico, el índice de Charlson (sistema de evaluación de la esperanza de vida a los diez años) fue de 88,73 (RIQ 20) y en cuanto al índice de Karnofsky (herramienta para medir funcionalidad en el paciente oncológico) fue de 89,39 (RIQ 20).

Tabla 4. Descripción de las variables hematológicas de los pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple previo al TPH entre 07/2013 a 04/2020.

<b>Variables Hematológicas</b>		
<b>Subclasificación del mieloma múltiple</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
IgG Lambda	19	26,03
IgG Kappa	36	49,31
Oligosecretor	2	2,74
IgA Lambda	6	8,21
IgA Kappa	3	4,11
Cadenas livianas Lambda	4	5,48
Cadenas livianas Kappa	3	4,11
<b>ISS</b>		
1	16	21,92
2	35	47,95
3	22	30,14
<b>Durie Salmon</b>		
I	13	17,81
II	47	64,38
III	13	17,81
<b>Categoría de respuesta del Mieloma Múltiple</b>		
Respuesta completa estricta	7	9,59
Respuesta completa	29	39,73
Muy buena respuesta parcial	32	43,84
Respuesta parcial	5	6,85
<b>Régimen de acondicionamiento</b>		
Mel 200	68	93,15
Mel 140	5	6,85
<b>Realización de TPH previos</b>	6	8,21

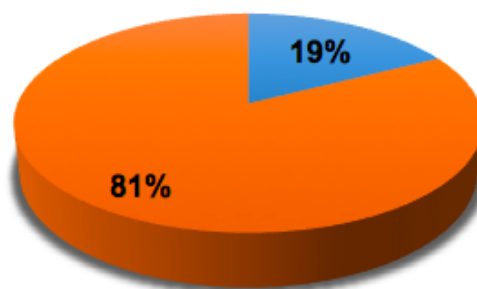
<b>Quimioterapia pre TPH</b>	73	100
Rd (Lenalidomida + Dexametasona)	1	1,37
Bd (Bortezomib + Dexametasona)	4	5,48
VTD (Bortezomib + Talidomida + Dexametasona)	7	9,59
Cybord (Bortezomib + Ciclofosfamida + Dexametasona)	27	36,99
VRD (Bortezomid + Lenalidomida + Dexametasona)	17	23,29
KRD (Carfilzomid + Lenalidomida + Dexametasona)	16	21,92
DRD (Daratumumab + Lenalidomida + Dexametasona)	1	1,37
<b>Radioterapia pre TPH</b>	16	21,92
Cabeza	1	1,37
Cuello	1	1,37
Tórax	8	10,96
Abdomen o pelvis	3	4,11
Extremidades inferiores	3	4,11
Índice de Charlson	88,73 (RIQ 20)	
Índice de Karnofsky	89,31 (RIQ 20)	

La incidencia global de complicaciones pulmonares en pacientes con mieloma múltiple sometidos a TPH fue de 19,17% (n=15) (Figura 2). Las complicaciones pulmonares antes de los 100 días se dividieron en infecciosas y no infecciosas. No se encontró ninguna complicación pulmonar no infecciosa en esta población. En cuanto a las infecciosas, la incidencia fue de 8,22% (n=6), las cuales en su mayoría 5,48% (n=4) fueron neumonías no clasificadas, el 1,37% (n=1) fueron neumonías por gram negativos, al igual que las neumonías por pneumocystis.

Se realizó toma de imagen de tórax dentro de los primeros 100 días posterior al TPH en el 67,12% (n=49), el 24,66% (n=18) tenían una imagen de tórax normal, el 17,81%

(n=13) tenían hallazgos de tractos de fibrosis o bandas de atelectasias, 6,85% (n=5) granulomas calcificados, 2,74% (n=2) bronquiectasias, 1,37% (n=1) hallazgos de masas de densidad de tejidos blandos, y el 13,70% (n=10) otros hallazgos como fueron: radiopacidades intraparenquimatosas, aumento del diámetro del tronco de la pulmonar, atrapamiento de aire, engrosamiento de la paredes bronquiales, adenopatías y engrosamiento pleural. (tabla 5.a.)

### Incidencia global de complicaciones pulmonares



■ Complicaciones pulmonares   ■ Sin complicaciones pulmonares

Figura 2. Incidencia de complicaciones pulmonares post TPH en la población a estudio.

Tabla 5. a. Complicaciones pulmonares infecciosas y no infecciosas dentro de los primeros 100 días posteriores al TPH.

Complicaciones pulmonares < 100 días			
<b><u>No infecciosas</u></b>			
EPOC	0	0	
EPID	0	0	
Asma	0	0	
Bronquitis	0	0	
HTP	0	0	
Otras vasculares pulmonares	0	0	
<b><u>Infecciosas</u></b>			
Neumonía	6	8,22	
Gram negativos	1	1,37	



Neumonía por pneumocystis	1	1,37
Neumonía no clasificada	4	5,48
<b>Imagen de tórax</b>	49	67,12
Normal	18	24,66
Otros	10	13,7
Masa de densidad de tejidos blandos	1	1,37
Tractos de fibrosis o bandas de atelectasia	13	17,81
Bronquiectasias	2	2,74
Granuloma calcificado	5	6,85

En cuanto a la incidencia de las complicaciones pulmonares en el día 100 y posteriormente, el 1,37% (n=1) desarrollaron complicaciones no infecciosas, en las que se identificó un caso de asma. Respecto a las complicaciones infecciosas, estas tuvieron una incidencia del 9,59% (n=7), evidenciando un total de 10,96% (n=8) de complicaciones.

Se realizó imagen de tórax en el 32,47% (n=24) de los pacientes, de los cuales el 6,85% (n=5) se encontraban dentro de parámetros de normalidad, 6,85% (n=5) con tractos de fibrosis o bandas de atelectasia, 5,48% (n=4) con granulomas calcificados, 2,74% (n=2) con bronquiectasias, 1,37% (n=1) con identificación de masa de densidad de tejidos blandos, y el 9,18% (n=14) con otros hallazgos como fueron: radiopacidades intraparenquimatosas, aumento del diámetro del tronco de la pulmonar, atrapamiento de aire, engrosamiento de la paredes bronquiales, adenopatías y engrosamiento pleural. (Tabla 5.b.)

Tabla 5.b: Complicaciones pulmonares infecciosas y no infecciosas posterior a los primeros 100 días después del TPH.

<b>Complicaciones pulmonares <math>\geq</math> 100 días</b>		
	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>No infecciosas</b>	2	2,74
EPOC	0	0

EPID	0	0
Asma	1	1,37
Bronquitis	0	0
HTP	0	0
Otras vasculares pulmonares	0	0
<b><u>Infecciosas</u></b>		
Neumonía	7	9,59
<b>Imagen de tórax</b>	24	32,47
Normal	5	6,85
Otros	14	19,18
Masa de densidad de tejidos blandos	1	1,37
Tractos de fibrosis o bandas de atelectasia	5	6,85
Bronquiectasias	2	2,74
Granuloma calcificado	4	5,48

A su vez, la incidencia de complicaciones pulmonares se dividió en < 100 con un 42,85% (n=6) y  $\geq$  100 días posterior a TPH con un 57,14% (n=8). (Figura 3).

### Complicaciones pulmonares post TPH

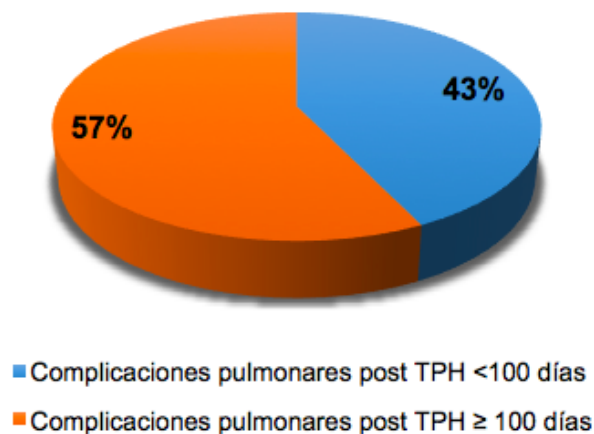


Figura 3. Complicaciones pulmonares < 100 y  $\geq$  100 días posterior a TPH.

En las pruebas de función pulmonar posterior al TPH, se encontró que se realizaron espirometrías en el 17,81% (n=13) de la población a estudio, de estos el 84,62%

(n=11) tuvieron un resultado normal, y el 7,69% (n=1) se encontraron defectos ventilatorios restrictivos y obstructivos moderados, para cada uno de ellos. Se realizó DLCO en el 6,85% (n=5) de los pacientes, de los cuales el 60% tuvo hallazgos de normalidad y en el 40% (n=2) se presentó una disminución leve de la DLCO. No se realizaron pruebas de volúmenes alveolares por pletismografía en la población durante este tiempo referido. (Tabla 5.c.)

Tabla 5.c: Pruebas de función pulmonar posterior al TPH.

<b>Pruebas de función pulmonar post TPH</b>		
	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Realización de espirometría</b>	15	20,55
Interpretación de la espirometría		
Normal	12	80
<b>Defecto ventilatorio restrictivo</b>	2	2,74
Defecto ventilatorio restrictivo leve	1	1,37
Defecto ventilatorio restrictivo moderado	1	1,37
Defecto ventilatorio restrictivo severo	0	0
<b>Defecto ventilatorio obstructivo</b>	1	1,37
Defecto ventilatorio obstructivo leve	0	0
Defecto ventilatorio obstructivo moderado	1	1,37
Defecto ventilatorio obstructivo severo	0	0
<b>Realización DLCO</b>	5	6,85
Interpretación DLCO		
Normal	3	60
Disminución leve de la DLCO	2	40
Disminución moderada de la DLCO	0	0
DLCO aumentada	0	0

La tabla 6 muestra la asociación entre los factores clínicos y sociodemográficos con la incidencia de patología pulmonar pre y post TPH. El 19,17% (n=14) de la población presentó algún tipo de complicación pulmonar, antes o después de los 100 días post

TPH. Encontrando que de los hombres el 18,18% (n=6) y en mujeres el 20% (n=8) tuvieron complicaciones pulmonares sin ser datos estadísticamente significativos.

Respecto a la edad se encontró que la media de edad sin complicaciones pulmonar es de 61,15 años y con complicación pulmonar es de 62,78 años. El área de procedencia urbana representó el 85,71% (n=12) de los casos de complicación pulmonar. En el IMC de masa corporal se encontró que el 100% de los casos ocurrieron entre normales (n=10) y sobrepeso (n=4) y no hubo ningún caso con obesidad asociada a complicación pulmonar.

En antecedentes se encontró que los antecedentes con mayor relación con complicación pulmonar fueron la HTA y la ERC seguidos por asma y enfermedad tiroidea, adicionalmente se encuentra que el hallazgo de ser fumador se evidenció en 7 casos de complicación pulmonar, son datos que no fueron estadísticamente significativos.

Tabla 6. Asociación entre factores clínicos y sociodemográficos con la incidencia de patología pulmonar post TPH.

Variable	Sin complicación pulmonar		Complicación pulmonar		RR	Valor p	IC 95%
	n	%	n	%			
<b>Total</b>	59	80,82	14	19,17			
<b>Sexo</b>							
Hombre	26	81,81	6	18,18	0,98	0,57	0,88-1,12
Mujer	32	80	8	20	1,02	0,33	0,97-1,07
<b>Edad</b>							
Edad promedio	61,15	6,83 DS (44-75)	62,78	5,92 DS (50-72)	1,02	0,11	0,97-1,07
<b>Área de procedencia</b>							
Rural	5	71,42	2	28,57	1,02	0,485	0,86-1,24
Urbano	54	81,81	12	18,18	1,27	0,377	0,77-1,12

<b>IMC</b>							
Normal	39	79,59	10	20,40	0,94	0,081	0,71-1,01
Sobrepeso	18	81,81	4	18,19	1,05	0,164	0,64-1,09
Obesidad	2	100	0	0	0,99	0,864	0,57-1,94
<b>Antecedentes</b>							
Hipertensión arterial	23	82,14	5	17,85	1,39	0,341	0,78-2,47
ERC	19	79,16	5	20,83	1,13	0,437	0,62-2,06
Dislipidemia	13	92,85	1	7,14	1,14	0,462	0,57-2,29
DM tipo 2	12	92,30	1	7,69	1,34	0,424	0,64-2,17
Enfermedad tiroidea	8	80	2	20	1,62	0,384	0,59-1,34
Neumonía no clasificada	2	50	2	50	1,82	0,213	0,66-1,14
TBC	3	75	1	25	1,75	0,385	0,78-1,43
Criptococosis pulmonar	1	50	1	50	1,53	0,665	0,81-2,90
Asma	3	60	2	40	1,86	0,396	0,68-1,15
EPOC	3	75	1	25	0,63	0,502	0,11-3,57
Consumo de alcohol	8	80	2	20	1,36	0,316	0,68-2,75
Fumador o ex fumador	20	74,07	7	25,92	1,10	0,469	0,61-1,99
Exposición a biomasa	9	81,81	2	18,18	0,93	0,582	0,40-2,18

En la tabla 7 se evidencia la asociación entre factores hematológicos con la incidencia de patología pulmonar post TPH, dentro de la subclase diagnóstico los MM IgG Kappa representaron el número de casos mayor de complicaciones pulmonares 19,44% (n=7), seguido por el IgG Lambda 21,05% (n=4) y en tercer lugar los MM cadenas livianas Kappa 66,66% (n=2).

Respecto al Sistema internacional de estadiamento se evidenció que a peores valores hay mayor probabilidad de desarrollar complicaciones pulmonares con datos no estadísticamente significativos.

En cuanto al estadiaje Durie Salmon se evidencia un aumento en complicaciones pulmonares a mayor estadiaje en proporción por la cantidad de casos en cada estadiaje.

Con el acondicionamiento se evidenció que en el 100% de los pacientes se usó melfalan logrando evidenciar mayor probabilidad estadística RR 1,8 de desarrollar complicaciones pulmonares con dosis de 200 mg/m<sup>2</sup> de manera no significativa (p 0,73) respecto a la dosis de 140 mg/m.

En cuanto a los tipos de quimioterapia se encontró que el tipo de quimioterapia que se tiene mayor asociación con complicaciones pulmonares por números de casos es el Cyborg n=6, seguido de KRD n=4 y con menos casos VTD n=2, VRD n=2 y Rd n=1, los valores de p fueron no significativos. Las quimioterapia Rd y DRD no se asociaron con ningún caso de complicaciones pulmonares.

Tabla 7. Asociación entre factores clínicos hematológicos con la incidencia de patología pulmonar post TPH.

Variable	Sin complicación pulmonar		Complicación pulmonar		RR	Valor P	(IC 95%)
	n	%	n	%			
<b>Total</b>	59	80,82	14	19,17			
<b>Subclase diagnóstico</b>							
IgG Lambda	15	78,94	4	21,05	0,87	0,334	0,56-1,24
IgG Kappa	29	80,55	7	19,44	0,62	0,183	0,31-1,24
Oligosecretor	2	100	0	0	1,05	0,942	0,24-4,56
IgA Lambda	6	100	0	0	0,52	0,477	0,90-3,07
IgA Kappa	2	66,66	1	33,33	0,70	0,680	0,13-3,73
Cadenas livianas Lambda	3	75	1	25	1,05	0,922	0,35-3,13
Cadenas livianas Kappa	2	66,66	1	33,33	1,4	0,471	0,55-3,56
<b>ISS (Sistema internacional de estadiamiento)</b>							

1	15	93,75	1	6,25	1,02	0,143	0,76-1,92
2	27	77,14	8	22,85	2,56	0,092	0,87-1,14
3	17	77,27	5	22,72	5,70	0,053	0,97-2,4
<b>Durie Salmon</b>							
I	11	84,61	2	15,38	1,04	0,365	0,84-2,56
II	37	78,73	10	21,27	2	0,296	0,61-5,01
III	11	84,61	2	15,38	1,75	0,239	0,63-6,33
<b>Acondicionamiento Mieloide</b>							
mel200	55	80,88	13	19,11	1,8	0,73	0,37-8,6
mel140	4	80	1	20	1,44	0,87	0,63-3,2
<b>Tipo de Quimioterapia</b>							
Rd (Lenalidomida + Dexametasona)	0	0	1	100	0,57	0,263	0,47-1,14
Bd (Bortezomib + Dexametasona)	4	100	0	0	0,48	0,279	0,67-1,33
VTD (Bortezomib + Talidomida + Dexametasona)	5	71,42	2	28,57	1,56	0,836	0,88-1,67
Cybord (Bortezomib + Ciclofosfamida + Dexametasona)	21	77,77	6	22,22	0,88	0,273	0,77-1,11
VRD (Bortezomid + Lenalidomida + Dexametasona)	15	88,23	2	11,76	0,76	0,878	0,57-1,76
KRD (Carfilzomid + Lenalidomida + Dexametasona)	13	81,25	3	18,75	0,96	0,574	0,69-1,45
DRD (Daratumumab + Lenalidomida + Dexametasona)	1	100	0	0	6,60	0,678	0,88-1,79

En la tabla 8 se describe la información sobre la morbilidad pulmonar pre TPH y la incidencia de complicaciones pulmonares post TPH.

Se evidencia que en cuanto morbilidad pulmonar pre TPH hay un 30,14% (n=22) de las cuales el 15,07% (n=11) se encuentra con complicaciones infecciosas dado por neumonías previamente descrito los tipos de neumonías, y dentro de las complicaciones no infecciosas 15,07% (n=11) dado por EPOC, Asma, Bronquitis e HAP, adicionalmente se evidencian hallazgos pulmonares por medio de imágenes de tórax en un 41,1% (n=30) previamente descrito.

Respecto a la incidencia de complicaciones pulmonares post TPH <100 días se evidencia que hay un 8,22% (n=6) de las cuales el 100% con complicaciones infecciosas dadas por neumonías y para incidencia post PTH ≥100 días se evidencia un 10,96% (n=8) de estas son infecciosas el 9,59% (n=7) y no infecciosas el 1,37% (n=1) dado por una caso de asma.

Tabla 8. Información sobre morbilidad pulmonar pre e incidencia de complicaciones pulmonares post TPH

	Morbilidad pulmonar Pre TPH		Incidencia Post TPH <100 días		Incidencia Post TPH ≥ 100 días		Total hallazgos
	n	%	n	%	n	%	
<b>Complicaciones pulmonares total</b>	23	31,51	6	8,22	8	10,96	37
Complicaciones Infecciosas	11	15,07	6	8,22	7	9,59	24
Complicaciones No infecciosas	12 (EPOC, Asma, Bronquitis, HAP)	16,44	0	0	1 (Asma)	1,37	13
<b>Hallazgos pulmonares imágenes</b>	34	46,58	30	41,1	20	27,4	84

En la tabla 9, se realiza una comparación de los datos encontrados de hallazgos de pruebas de función pulmonar y complicaciones pulmonares pre y post TPH 07/2013 a 04/2020. Evidenciado parámetros de espirometría basado en datos del estudio:



Parámetros de espirometría en la población adulta de Bogotá, Biomédica 2010;30:82-94; con VEF1 disminuido en el contexto post TPH respecto al previo y respecto a la población general (Media: Hombres: 3,86 y Mujeres: 2,79), CVF estable pero disminuido respecto a la población general (Media: Hombres: 4,74, Mujeres: 3,41), adicionalmente se evidencia VEF1/CVF pre BD encontrándose con la media dentro de parámetros de normalidad y cambio porcentual post broncodilatador no es significativo (menor a 200 ml y menor a 12%). La mayoría de las espirometrías fueron normales (46 casos pre TPH y 12 casos Post TPH) y dentro de las que no fueron normales el hallazgo principal fue restrictivo (25 casos pre TPH y 2 casos post TPH) y no obstructivo (2 casos pre TPH y 1 caso post TPH).

Respecto a la DLCO se evidencia una disminución en los valores post TPH pero respecto a la capacidad vital lenta se encuentra aumentada al igual que el volumen alveolar.

En cuanto a la imagen de tórax realizada pre TPH fue el el 100% (n=73) de los pacientes y post TPH <100 días en el 67,12% (n=49) de los pacientes y post TPH ≥100 días en el 32,47%, encontrando en todos que lo más usual fue encontrarlo en normalidad y ya dentro de los que tenían alteraciones las tres condiciones más frecuentemente asociadas descritas por el médico radiólogo fueron Tractos de fibrosis o bandas de atelectasia, granuloma calcificado y bronquiectasias.

Tabla 9. Información de comparación de hallazgos de pruebas de función pulmonar y complicaciones pulmonares pre y post TPH 07/2013 a 04/2020

<b>variable clínica/ paraclínica</b>	<b>Pre TPH (Morbilidad)</b>	<b>Post TPH &lt;100 días</b>	<b>Post TPH ≥100 días</b>
VEF1 pre BD (Lt)	2,31 (RIQ 0,99)	2,27 (RIQ 0,35)	
CVF pre BD (Lt)	2,66 (RIQ 1,07)	2,76 (RIQ 0,68)	
VEF1/CVF pre BD	82,05 (RIQ 7,26)	84,09 (RIQ 7,66)	

VEF1 post BD (Lt)	2,28 (RIQ 0,88)	2,10 (RIQ 0,34)	
CVF post BD (Lt)	2,57 (RIQ 0,79)	2,48 (RIQ 0,5)	
VEF1/CVF post BD	86,72 (RIQ 4,99)	87,28 (RIQ 6,53)	
% Cambio BD	+3,58 (RIQ 9,5)	+ 2,75 (RIQ 6)	
DLCO corregido por HB (ml/min/mm)	27,02 (RIQ 20,29)	14,46 (RIQ 16,31)	
Volumen alveolar (Lt)	4,13 (RIQ 1,14)	5,24 (RIQ 3,45)	
SVC* (Lt) pre TPH	2,55 (RIQ 0,35)	3,49 (RIQ 2,26)	
TGV** (Lt) pre TPH	3,85 (RIQ 2,8)		
RV (Lt)	3,47 (RIQ 2,97)		
RV/TGV	59,33 (RIQ 16)		
Patrones obstructivos	2,74% (n=2)	1,37% (n=1)	
Restrictivos	34,25% (n=25)	2,74% (n=2)	
Normales	63,02% (n=46)	16,44% (n=12)	
Imagen de tórax realizada	100% (n=73)	67,12% (n=49)	32,47% (n=24)
Normal	58,90% (n=43)	24,66% (n=18)	6,85% (n=5)
Tractos de fibrosis o bandas de atelectasia	20,55% (n=15)	17,81% (n=13)	6,85% (n=5)
Granuloma calcificado	8,22% (n=6)	6,85% (n=5)	5,48% (n=4)
Bronquiectasias	2,74% (n=2)	2,74% (n=2)	2,74% (n=2)
Otros	9,59% (n=7)	15,07% (n=11)	20,55% (n=15)

\*SCV: Capacidad vital lenta

\*\* TGV: Volumen de gas torácico

Se realizó un abordaje de las características de los 14 pacientes con MM que presentaron complicaciones pulmonares posterior a la realización del TPH, el cual se muestra en las tablas 10, 11 y 12.

Tabla 10. Características sociodemográficas y antecedentes clínicos, imagenológicos y de pruebas de función pulmonar de los pacientes con MM previo a ser sometidos a TPH que presentaron complicaciones pulmonares.

#	Sexo	Edad (años)	Estado Vital	IMC	Antecedentes clínicos	Consumo Tóxicos	Imagen Tórax	VEF1 Pre BD	CVF Pre BD	VEF1 /CVF Pre BD	VEF1 Post BD	CVF Post BD	VEF1 /CVF Post BD	DCLO
1	F	64	Fallecio	24,46	HTA	Cigarrillo Alcohol Biomasa	Lesión endobronquial con neumonitis post Granuloma calcificado	1,87	1,78	90,32				Dism leve
2	F	62	V	23,07			Normal	1,74	2,16	80,74	1,80	2,08	86,57	Dism leve
3	F	46	V	20,66	HTA ERC	Cigarrillo	Lesion endobronquial con neumonitis post Granuloma calcificado	2,41	2,73	88,30	2,05	2,32	88,33	Dism mode
4	F	69	V	22,68	ERC EPOC Enf tiroidea	Cigarrillo	Opacidad en vidrio esmerilado Tractos de fibrosis o bandas de atelectasia							normal
5	F	64	V	23,42	HTA		Normal							Dism leve
6	F	65	V	22,60	HTA ERC		Normal							normal
7	M	55	V	28,08			Normal	2,29	2,76	82,92	2,44	2,75	88,79	normal
8	M	52	V	24,92	HTA Asma	Cigarrillo Alcohol Biomasa	Granuloma calcificado	2,06	2,50	82,33	2,31	2,81	82,20	
9	M	39	Fallecio	24,21		Cigarrillo	Aumento de transparencia pulmonar Tractos de fibrosis o bandas de atelectasia							
10	M	67	V	28,06	Neumonía		Disminución de la trasparencia pulmonar							normal
11	M	57	Fallecio	21,26	Enf tiroidea	Cigarrillo Biomasa	Normal	2,13	2,76	77,17	2,37	2,81	84,31	normal
12	M	66	V	26,77	ERC DM		Tractos de fibrosis o bandas de atelectasia							normal
13	M	71	V	27,89	ERC		Aumento de transparencia pulmonar Tractos de fibrosis o bandas de atelectasia							
14	M	59	V	27,06	Dislipidemia Neumonía Asma	Cigarrillo	Signos de hipereracion pulmonar por atrapamiento de aire							Dism leve

F: femenino; M: masculino; V: vivo; HTA: Hipertensión arterial; ERC: Enfermedad renal crónica; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; Dism leve: Disminución leve de la DLCO; Dism mode: Disminución moderada de la DLCO.

Tabla 11. Características hematológicas del TPH y pruebas de función pulmonar de los pacientes con MM posterior a ser sometidos a TPH, que presentaron complicaciones pulmonares.

#	Sexo	Edad (años)	Subclase	ISS	Durie salmon	Categoría respuesta	Acondicionamiento mioablativo	# TPH previo	Quimio terapia pre TPH	Radio terapia pre TPH	VEF1 Pre BD	CVF Pre BD	VEF1 /CVF Pre BD	VEF1 Post BD	CVF Post BD	VEF1 /CVF Post BD	DCLO
1	F	64	IgG Kappa	III	IIIB	Muy buena respuesta parcial		0	Otro	Si	2,02	2,59	78,03	2,07	2,38	86,77	Dism leve
2	F	62	IgG Lambda	III	IIA	Respuesta completa	Mel 200	0	Cybord	No							
3	F	46	IgG Kappa	III	IIIB	Respuesta parcial	Mel 200	0	VTD	No							
4	F	69	IgG Lambda	I	IIIA	Respuesta completa	Mel 200	0	Cybord	Si	2,08	2,35	88,30	2,14	2,39	89,57	
5	F	64	IgG Kappa	III	IIIA	Muy buena respuesta parcial	Mel 200	0	KRD	No							
6	F	65	IgG Kappa	II	IIIA	Muy buena respuesta parcial	Mel 200	0	VTD	No							
7	M	55	IgG Kappa	II	IIIA	Muy buena respuesta parcial	Mel 200	0	BRd	Si							normal
8	M	52	IgG Kappa	III	IIIA	Muy buena respuesta parcial	Mel 200	0	Cybord	No							
9	M	39	IgG Kappa	I	IIIA	Respuesta completa estricta	Mel 200	0	Cybord	No							
10	M	67	IgG Kappa	II	IIIA	Respuesta completa	Mel 200	0	VRD	No							
11	M	57	IgG Kappa	II	IIIA	Respuesta completa	Mel 200	1	Cybord	No							
12	M	66	cadenas livianas Kappa	I	IIIA	Respuesta completa	Mel 200	0	Cybord	No							
13	M	71	cadenas livianas Kappa	I	IIIA	Muy buena respuesta parcial	Mel 200	0	VRD	No							
14	M	59	IgG Kappa	II	IIIA	Respuesta completa	Mel 200	1	KRD	Si							

F: femenino; M: masculino; Dism leve: Disminución leve de la DLCO.

Tabla 12. Descripción de alteraciones pulmonares en los pacientes con MM que presentaron complicaciones pulmonares antes de los 100 primeros días y posterior a los 100 días al TPH.

#	Sexo	Edad (años)	Post TPH < 100 días		Post TPH ≥ 100 días	
			Enfermedad pulmonar	Imagen de tórax	Enfermedad pulmonar	Imagen de tórax
1	F	64			Neumonía	Radiopacidades intraparenquimatosas
2	F	62	Neumonía	Radiopacidades intraparenquimatosas		
3	F	46	Neumonía	Consolidación neumónica		
4	F	69			Neumonía	Tractos de fibrosis o bandas de atelectasia; Granuloma calcificado; ignos de hiperaireacion pulmonar por atrapamiento de aire
5	F	64	Neumonía	Bronquiectasias		Signos de hiperaireacion pulmonar por atrapamiento de aire
6	F	65	Neumonía	Bronquiectasias		
7	M	55			Asma	
8	M	52		Normal	Neumonía	Radiopacidades intraparenquimatosas
9	M	39		Normal	Neumonía	Engrosamiento de la paredes bronquiales
10	M	67	Neumonía			Engrosamiento pleural
11	M	57		Tractos de fibrosis o bandas de atelectasia	EPOC	
12	M	66		Engrosamiento pleural; Tractos de fibrosis o bandas de atelectasia	Neumonía	
13	M	71			Neumonía	Consolidación neumónica; bullas
14	M	59	Neumonía	Tractos de fibrosis o bandas de atelectasia; Opacidad en vidrio esmerilado		

F: femenino; M: masculino; Dism leve: Disminución leve de la DLCO.

## 6. DISCUSIÓN

El Mieloma Múltiple es una de las condiciones hematológicas que se ha beneficiado de la realización de TPH, tanto desde el punto del manejo de la enfermedad, como en la disminución de sus complicaciones y mortalidad. Existen escasos registros locales (27) y nacionales (3) de pacientes con MM, lo cual despierta el interés en realizar este tipo de estudios.

En la Clínica FOSCAL se encontró un total de 73 pacientes con diagnóstico de MM que fueron sometidos a TPH entre julio del 2013 y abril del 2020, correspondiendo al 17,80% de TPH realizados en este periodo de tiempo. Datos similares han reportado registros internacionales europeos como el EBMT (25-55%) (29), CIBMTR en estados unidos (30-60%) (20) y (25%) (21), latinoamericanos (40-60%) (30), y nacionales (19,72%) (27).

En este estudio, las personas con MM sometidas a TPH la edad promedio al momento del diagnóstico fue de 56,03 años y de 58,01 años al momento del TPH, mostrando que el tiempo entre el diagnóstico y el TPH fue de 1,98 años, el cual se ha invertido en el estudio del paciente mediante la realización de exámenes de extensión previos al TPH, resaltando una atención temprana y oportuna realizada en los pacientes con MM en la clínica FOSCAL. Estos datos, son similares a los reportados en algunos estudios nacionales (3, 27) e internacionales (31) que hablan de una media de 58 años en los pacientes con MM, pero difieren de otros estudios que reportan una mayor incidencia de MM en mayores de 65 años (13, 32), con una edad media al momento del diagnóstico de 68 años (33).

Al momento de la recolección de la información (12 meses posterior a la realización de TPH del último paciente incluido), la sobrevida de los pacientes estudiados fue de 67,12%, lo cual es similar a otros estudios que reportan una sobrevida que oscila entre un 84% a 3 años y del 57% en personas frágiles (32).

En cuanto a las características clínicas, la mayoría tenían un IMC normal, lo cual posiblemente pudo reducir la incidencia de complicaciones (34). Los antecedentes médicos más frecuentes en los pacientes con MM fueron la hipertensión arterial y la

ERC, identificando en otros estudios principalmente la diabetes seguido de la ERC. (32) En los antecedentes pulmonares se encontraron las neumonías y el asma, similar a lo reportado por Afessa et al (21).

En la clínica FOSCAL, todos los pacientes de esta cohorte tuvieron acceso a la toma de imagen de tórax (por radiografía o tomografía axial computarizada), de los cuales el 43,84% presentan al menos una alteración imagenológica. Los hallazgos de tabaquismo y de alteraciones en la imagen de tórax, son parámetros de interés para tener en cuenta para la interpretación de las complicaciones post TPH. Así mismo, al 100% de la muestra se le realizaron pruebas de función pulmonar previo al TPH, reportando alteraciones por patrones obstructivos o restrictivos en el 35,21%. Estas son variables de acceso en los pacientes con MM que demuestran un adecuado abordaje integral de la enfermedad.

Teniendo en cuenta las variables hematológicas, la mitad de los pacientes tenían una sub clasificación del MM de IgG Kappa, el 47,96% tenían un ISS 2, similar a lo presentado por Palumbo et al. (32), en su mayoría presentaron un Durie Salmon II, el 43,84% presentaron una muy buena respuesta parcial. El régimen de acondicionamiento se basó en el protocolo Mel 200 (93,15%), el cual es el régimen de acondicionamiento recomendado para el TPH en pacientes con MM (35).

Se reconoce que el TPH puede llegar a generar diferentes tipos de complicaciones (36) como son las complicaciones pulmonares (21), metabólicas (37), neurológicas (38), gastrointestinales (39), entre otras (36). Se ha reportado una incidencia del 40 al 60% de complicaciones pulmonares en pacientes sometidos a TPH (40), siendo una cifra muy elevada que debería despertar interés en el personal médico para lograr una disminución de las mismas.

Hasta el momento, se cuenta con un registro local de complicaciones pulmonares en TPH en Colombia que fue realizado igualmente en la clínica FOSCAL, el cual mostró una incidencia de complicaciones pulmonares infecciosas del 19,72% entre 2009 a 2017 (27). En Colombia y en latinoamérica, se cuenta con escasa información acerca de las complicaciones pulmonares posterior a TPH específicamente en pacientes con MM. En nuestro estudio se encontró que en los pacientes con MM sometidos a TPH,

la incidencia global de complicaciones pulmonares fue del 19,17%, la cual es mucho menor de la incidencia reportada en estudios a nivel mundial (41). Además, encontramos una incidencia de complicaciones pulmonares específicamente infecciosas de un 17,80% lo cual concuerda con el estudio realizado por Garay et al (27), y es levemente mayor a lo reportado por Afessa et al. (13,9%) (21). La complicación pulmonar más frecuente sigue siendo la neumonía, siendo la neumonía bacteriana la principal (21), es por ello que la literatura de medicina basada en evidencia sugiere la necesidad de implementar la antibioticoterapia profiláctica como una estrategia para la reducción de la misma. En cuanto a las variables de función pulmonar, se encontró una mejoría del 20% en la lectura de la espirometría en los pacientes post TPH, en comparación al momento previo que podría ser por conocimiento de las técnicas al realizar la prueba.

En la descripción de los pacientes con complicaciones pulmonares el 57,14% eran mujeres, con edad promedio de 63 años, siendo únicamente 2 años mayor que la edad promedio de aquellos que no tuvieron complicaciones pulmonares. Llamó la atención que la mitad de los pacientes con antecedente de neumonía y/o criptococosis presentaron complicaciones pulmonares; así mismo, el 40% de los pacientes con antecedente de asma y 25% de los pacientes con EPOC, presentó complicaciones. Además, es importante reconocer que el 25% de los pacientes de la muestra tenían antecedente de tabaquismo, y así mismo, el 50% de los pacientes con complicaciones pulmonares fueron fumadores. Teniendo en cuenta esto, es importante identificar de manera temprana estos factores de riesgo para poder ofrecer a los pacientes un tratamiento adecuado y oportuno para reducir la morbimortalidad por complicaciones pulmonares. Y a su vez, se evidencia la importancia de realizar controles completos e integrales en el seguimiento de los pacientes con MM posterior a TPH, lo cual permitirá una mayor calidad de vida en estos pacientes.

Dentro de las fortalezas del estudio, se encuentra el aporte a la literatura nacional e internacional de un registro específicamente en pacientes con MM posterior a TPH que permita identificar las complicaciones pulmonares en los mismos. También, se debe recalcar el gran contenido de variables incluidas que abarcó desde la identificación de características sociodemográficas de los pacientes y antecedentes



previos al TPH, hasta datos imagenológicos y pruebas de función pulmonar posterior al TPH.

Dentro de las limitaciones de este estudio se encontró la dificultad del tipo de estudio empleado al ser una cohorte retrospectiva, el tamaño de muestra, que a pesar de que se incluyeron todos los pacientes en el rango de tiempo definido, no fue una muestra lo suficientemente amplia como para poder presentar resultados más significativos.

## **7. CONCLUSIÓN**

Este estudio permitió identificar la incidencia del 19,17% de las complicaciones pulmonares en pacientes con MM sometidos a TPH en una institución de Colombia, lo cual permite ser la base y motivación para la realización de más registros locales, nacionales e internacionales, que permitan no solo reconocer las características clínicas de este tipo de pacientes, sino el fortalecimiento de la conciencia en el personal de salud al momento de identificar los riesgos de los pacientes que puedan llegar a presentar complicaciones pulmonares post TPH.

## 8. REFERENCIAS

1. Kariyawasan CC, Hughes DA, Jayatillake MM, Mehta AB. Multiple myeloma: Causes and consequences of delay in diagnosis. *Qjm*. 2007;100(10):635–40.
2. Cowan AJ, Allen C, Barac A, Basaleem H, Bensenor I, Curado MP, et al. Global burden of multiple myeloma: A systematic analysis for the global burden of disease study 2016. *JAMA Oncol*. 2018;4(9):1221–7.
3. Asociación Colombiana de Medicina Interna. J, Duarte M, Restrepo JG, Saavedra CE, Andrade RE. Mieloma múltiple en el Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá (1993-2006). *Acta Medica Colomb [Internet]*. 2008;33(4):276–81.
4. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*. 2003;78(1):21–33.
5. Kyle RA, Child JA, Anderson K, Barlogie B, Bataille R, Bensinger W, et al. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: A report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol*. 2003;121(5):749–57.
6. Nakaya A, Fujita S, Satake A, Nakanishi T, Azuma Y, Tsubokura Y, et al. Impact of CRAB symptoms in survival of patients with symptomatic myeloma in novel agent era. *Hematol Rep*. 2017;9(1).
7. Durie BGM, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer*. 1975;36(3):842–54.
8. Bila J, Jelcic J, Dencic Fekete M, Trajkovic G, Sretenovic A, Perunicic Jovanovic M, et al. The revised international staging system compared to the classical international staging system better discriminates risk groups among transplant-ineligible multiple myeloma patients. *Oncol Res Treat*. 2017;40(10):616–20.
9. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):e538–48. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70442-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70442-5)
10. Robert a. kyle tm. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy

- of undetermined significance. 2010;346(8):564–9.
11. Varettoni M, Corso A, Pica G, Mangiacavalli S, Pascutto C, Lazzarino M. Incidence, presenting features and outcome of extramedullary disease in multiple myeloma: A longitudinal study on 1003 consecutive patients. *Ann Oncol.* 2010;21(2):325–30.
  12. Horwitz MJ. Non-parathyroid hypercalcemia. *Prim Metab Bone Dis Disord Miner Metab.* 2018;51:639–45.
  13. Reule S, Sexton DJ, Solid CA, Chen S-C, Foley RN. ESRD due to Multiple Myeloma in the United States, 2001–2010. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(5):1487–94.
  14. Gertz MA, Kyle RA. Hyperviscosity Syndrome. *J Intensive Care Med.* 1995;10(3):128–41.
  15. Nucci M, Anaissie E. Infections in Patients with Multiple Myeloma in the Era of High-Dose Therapy and Novel Agents. *Clin Infect Dis.* 2009;49(8):1211–25.
  16. Richardson P, Weller E, Lonial S. VRD combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* [Internet]. 2010;116(5):679–86. Available from: <http://www.bloodjournal.org/content/116/5/679.abstract>
  17. Niesvizky R, Naib T, Christos PJ, Jayabalan D, Furst JR, Jalbrzikowski J, et al. Lenalidomide-induced myelosuppression is associated with renal dysfunction: Adverse events evaluation of treatment-naïve patients undergoing front-line lenalidomide and dexamethasone therapy. *Br J Haematol.* 2007;138(5):640–3.
  18. Mateos M-V, Dimopoulos MA, Cavo M, Suzuki K, Jakubowiak A, Knop S, et al. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med.* 2017;378(6):518–28.
  19. B MD, C DC. Trasplante autólogo de médula ósea Autologous bone marrow transplant. *Acta Médica Colombiana.* 2012;37(4):165–71.
  20. Peters SG, Afessa B. Acute lung injury after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Chest Med.* 2005;26(4):561–9.
  21. Afessa B, Abdulai RM, Kremers WK, Hogan WJ, Litzow MR, Peters SG. Risk factors and outcome of pulmonary complications after autologous hematopoietic stem cell transplant. *Chest* [Internet]. 2012;141(2):442–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.10-2889>
  22. Diffuse Alveolar Hemorrhage in Patients after Bone Marrow Transplantation. *J*

- Bronchol. 1998;5(2):95–7.
23. Majhail NS, Parks K, Defor TE, Weisdorf DJ. Diffuse Alveolar Hemorrhage and Infection-Associated Alveolar Hemorrhage following Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Related and High-Risk Clinical Syndromes. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006;12(10):1038–46.
  24. Sampath S, Schultheiss TE, Wong J. Dose response and factors related to interstitial pneumonitis after bone marrow transplant. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63(3):876–84.
  25. Ip MSM, Yuen KY, Chiu EKW, Chan JCK, Lam WK, Chan TK. Pulmonary infections in bone marrow transplantation: The Hong Kong experience. *Respiration.* 1995;62(2):80–3.
  26. Yafawi JZD, Shehada ES, Soubani AO. Pulmonary complications following hematopoietic stem cell transplantation. *Hematop Stem Cells New Res.* 2012;25(2019):1–49.
  27. Garay J. Complicaciones pulmonares en pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos. Estudio de cohorte. 2018;III:1–122.
  28. Afessa B, Peters SG. Major complications following hematopoietic stem cell transplantation. *Semin Respir Crit Care Med.* 2006;27(3):297–309.
  29. The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. 7th edition.
  30. Congreso Argentino de Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas 2do Congreso del LABMT, 57-62, 2017
  31. Zhong YP, Zhang YZ, Liao AJ, Li SX, Tian C, Lu J. Geriatric assessment to predict survival and risk of serious adverse events in elderly newly diagnosed multiple myeloma patients: a multicenter study in China. *Chin Med J (Engl)* 2017; 130:130-4.
  32. Palumbo A, Bringhen S, Mateos MV, Larocca A, Facon T, Kumar SK, et al. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report. *Blood.* 2015 Mar 26;125(13):2068-74. doi: 10.1182/blood-2014-12-615187. Epub 2015 Jan 27. Erratum in: *Blood.* 2016 Mar 3;127(9):1213. Erratum in: *Blood.* 2016 Mar 3;127(9):1213. Erratum in: *Blood.* 2016 Aug 18;128(7):1020. PMID: 25628469; PMCID: PMC4375104.
  33. Sirohi B, Powles R: Multiple myeloma. *Lancet* 363:875-887, 2004

34. Reule S, Sexton DJ, Solid CA, Chen SC, Foley RN. ESRD due to Multiple Myeloma in the United States, 2001-2010. *J Am Soc Nephrol.* 2016 May;27(5):1487-94. doi: 10.1681/ASN.2014090876. Epub 2015 Oct 29. PMID: 26516209; PMCID: PMC4849810.
35. Rodriguez TE, Hari P, Stiff PJ, Smith SE, Sterrenberg D, Vesole DH. Busulfan, Melphalan, and Bortezomib versus High-Dose Melphalan as a Conditioning Regimen for Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016 Aug;22(8):1391-1396. doi: 10.1016/j.bbmt.2016.03.021. Epub 2016 May 7. PMID: 27164062; PMCID: PMC5075527.
36. Majhail NS. Long-term complications after hematopoietic cell transplantation. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2017 Dec;10(4):220-227. doi: 10.1016/j.hemonc.2017.05.009. Epub 2017 Jun 13. PMID: 28641097; PMCID: PMC5925745.
37. Paviglianiti A. Endocrine and Metabolic Disorders after Hematopoietic Cell Transplantation. *Turk J Haematol.* 2020 May 6;37(2):111-115. doi: 10.4274/tjh.galenos.2019.2019.0248. Epub 2019 Dec 26. PMID: 31876135; PMCID: PMC7236409
38. Maffini E, Festuccia M, Brunello L, Boccadoro M, Giaccone L, Bruno B. Neurologic Complications after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017 Mar;23(3):388-397. doi: 10.1016/j.bbmt.2016.12.632. Epub 2016 Dec 27. PMID: 28039081.
39. Atilla E, Ataca Atilla P, Cengiz Seval G, Bektaş M, Demirer T. Current approach to early gastrointestinal and liver complications of hematopoietic stem cell transplantation. *Turk J Gastroenterol.* 2019 Feb;30(2):122-131. doi: 10.5152/tjg.2018.18156. PMID: 30459131; PMCID: PMC6408163.
40. Soubani AO, Miller KB, Hassoun PM. Pulmonary complications of bone marrow transplantation. *Chest.* 1996;109:1066-1077.
41. Center for International Blood and Marrow Transplant Research. Current Uses and Outcomes of Hematopoietic Cell Transplantation. 2017 summary

## 9. ANEXOS

### Formato de recolección de datos:



Incidenia de la enfermedad pulmonar en pacientes con Mieloma Múltiple  
previo y posterior a Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos mediante  
un estudio de cohorte retrospectivo en la FOSCAL



#### FORMULARIO DE RECOLECCION DE DATOS GENERAL Y DE SEGUIMIENTO

INICIALES     FORMULARIO No.     FECHA   /   /

#### DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS

1. Número de historia clínica

2. Seguridad Social  
 Contributivo       Especial  
 Subsidiado       Otro

3. Fecha de nacimiento (M7)  
  /   /

4. Edad al TPH (años)

5. Edad al momento de toma de datos (años)

6. Género (M6)  
 Masculino       Femenino

7. Municipio de procedencia  
 Bucaramanga       Floridablanca  
 Girón       Piedecuesta  
 Otro - Cuál \_\_\_\_\_

8. Área de procedencia  
 Urbana       Rural       No dato

9. Nivel máximo de escolaridad  
 Primaria       Secundaria       Técnico  
 Pregrado       Postgrado       No dato

10. Estrato socioeconómico  
 1  2  3  4  5  6  7  Rural

#### DATOS AL DIAGNÓSTICO

11. Fecha de diagnóstico oncológico  
  /   /

12. Fecha del TPH  
  /   /

13. Fecha del último control post TPH  
  /   /

14. Estado vital  
 Vivo       Muerto

15. Fecha del defunción  
  /   /

16. Antropometría del paciente  
    ,   Peso Sin dato   
    ,   Talla Sin dato   
    ,   IMC Sin dato

17. Subclase de diagnóstico  
 IgG Lambda  
 IgG Kappa  
 IgA Lambda  
 IgA Kappa  
 Oligosecretor  
 Cadenas livianas Kappa  
 Cadenas livianas Lambda

18. ISS  
 I       II  
 III       No dato

19. Durie Salmón

<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB
<input type="checkbox"/> IIA	<input type="checkbox"/> IIB
<input type="checkbox"/> IIIA	<input type="checkbox"/> IIIB
<input type="checkbox"/> No dato	

20. Respuesta a la quimioterapia

<input type="checkbox"/> Respuesta completa estricta	<input type="checkbox"/> Respuesta completa
<input type="checkbox"/> Muy buena respuesta parcial	<input type="checkbox"/> Respuesta parcial
<input type="checkbox"/> Enfermedad estable	<input type="checkbox"/> Enfermedad progresiva
<input type="checkbox"/> Recaída	

21. Acondicionamiento mieloblástico

No aplica       Mel 200       Mel 140

22. Tipo de riesgo de MM según historia clínica

Estándar       Intermedio       Alto

23. Fuente de células madre

Médula ósea       Sangre Periférica  
 Cordón umbilical       Otra

24. Régimen de acondicionamiento

\_\_\_\_\_

25. Uso de quimioterapia previo TPH

SI       No

26. Tipo de tratamiento quimioterapia (75o)

- Cybord (Ciclofosfamida-Bortezomib-Dexametasona)
- VTD (Bortezomib-Talidomida-Dexametasona)
- VRD (Bortezomib-Lenalidomida-Dexametasona)
- Bortezomib-Doxorrubicina-Dexametasona
- Melfalan-Prednisona-Talidomida
- Lenalidomida-Dosis baja dexametasona
- Karfilzomib-Lenalidomida-Dexametasona
- Isaxomib-Lenalidomida-Dexametasona
- Otro - Cuál?

27. Radioterapia previo TPH

SI       No

28. Región anatómica de la radioterapia

Cuál \_\_\_\_\_

29. Número total de trasplantes recibidos previamente

30. Antecedentes Patológicos

SI       No       No Dato/ No Evaluado (ND)

PATOLOGÍA	SI	NO	ND
Diabetes Mellitus Tipo 2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VIH	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dislipidemia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hipertensión Arterial	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Enfermedad renal crónica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Historia de enfermedad tiroidea	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Asma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bronquitis Aguda o Crónica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hipertensión Pulmonar (HTP)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vascular pulmonar (No HTP)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
EPID	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Neumonías	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tipo _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Imagen de tórax	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Interpretación imagen de tórax	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

31. Índice de Charlson (0-100)

32. Índice de Karnofsky (0-100)



33. Antecedentes de hábitos

HABITOS	SI	NO	ND
Antecedentes tóxicos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Consumo de Alcohol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tabaquismo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tabaquismo consumo activo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Exposición a hidrocarburos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Exposición de biomasa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

34. Pruebas de función pulmonar PRE y POST trasplante

ESPIROMETRIA	PRE-TPH	POST-TPH	ND
VEF1	_____	_____	<input type="checkbox"/>
CVF	_____	_____	<input type="checkbox"/>
VEF1/CVF	_____	_____	<input type="checkbox"/>
% de cambio	_____	_____	<input type="checkbox"/>
Interpretación			

35. Volúmenes pulmonares pre y post TPH

	PRE-TPH	POST-TPH	NE
TLC	_____	_____ Litros	<input type="checkbox"/>
TGV	_____	_____ Litros	<input type="checkbox"/>
RV	_____	_____ Litros	<input type="checkbox"/>
RV/TLC	_____	_____	<input type="checkbox"/>
RAW	_____	_____ (cmH2O/L/s)	<input type="checkbox"/>
Interpretación			

36. DLCO pre y post TPH

	PRE-TPH	POST-TPH	ND
SVC	_____	_____ Litros	<input type="checkbox"/>
DLCO cor	_____	_____ (ml/min/mmHg)	<input type="checkbox"/>
DLCO unc	_____	_____ (ml/min/mmHg)	<input type="checkbox"/>
DLVA	_____	_____	<input type="checkbox"/>
VA	_____	_____ Litros	<input type="checkbox"/>
INC	_____	_____ Litros	<input type="checkbox"/>
HB	_____	_____ gr/dL	<input type="checkbox"/>
Interpretación			

COMPLICACIONES PULMONARES

+37. Morbilidad pulmonar Pre-TPH

SI  No  No Dato/No Evaluado (ND)

38. Complicaciones pulmonares Infecciosas Post TPH Menor a 100 días

COMPLICACIÓN INFECCIOSA	SI	NO	ND
TBC	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Infección por Pneumocystis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hongos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gram Positivos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gram Negativos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Otros Microorganismos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

COMPLICACIÓN BRONQUIAL

	SI	NO	ND
Asma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
EPOC	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

COMPLICACIÓN VASCULAR PULMONAR

	SI	NO	ND
HTP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TEP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Síndrome De Hiperpermeabilidad Capilar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hemorragia Alveolar Difusa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Enfermedad Venó-Oclusiva Pulmonar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

COMPLICACIÓN INTERSTICIAL DIFUSA

	SI	NO	ND
Toxicidad por Medicamentos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
NIU	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
NINE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Neumonía Intersticial Descamativa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Neumonía Organizada	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bronquiolitis Respiratoria	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Neumonía Intersticial Aguda	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Neumonía Intersticial Linfocítica Idiopática	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Neumonitis Por Hipersensibilidad	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Otro - ¿Cuál?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

39. Complicaciones pulmonares Infecciosas Post TPH  
Mayor o igual a 100 días

COMPLICACIÓN INFECCIOSA	SI	NO	ND
TBC	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Infección por Pneumocystis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hongos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gram Positivos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gram Negativos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Otros Microorganismos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

COMPLICACIÓN BRONQUIAL	SI	NO	ND
Asma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
EPOC	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

COMPLICACIÓN VASCULAR PULMONAR	SI	NO	ND
HTP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TEP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Síndrome De Hiperpermeabilidad Capilar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hemorragia Alveolar Difusa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Enfermedad Veno-Oclusiva Pulmonar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

COMPLICACIÓN INTERSTICIAL DIFUSA	SI	NO	ND
Toxicidad por Medicamentos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
NIU	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
NINE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Neumonía Intersticial Descamativa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Neumonía Organizada	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bronquiolitis Respiratoria	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Neumonía Intersticial Aguda	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Neumonía Intersticial Linfocítica Idiopática	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Neumonitis Por Hipersensibilidad	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Otro - ¿Cuál?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

40. Fecha diligenciamiento

/   /

41. Persona que diligencia

---