

**COMPLICACIONES PULMONARES EN PACIENTES CON TRASPLANTE DE
PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS. ESTUDIO DE COHORTE**

Jennifer Garay Guerrero, MD.

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BUCARAMANGA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA
BUCARAMANGA
2018**

**COMPLICACIONES PULMONARES EN PACIENTES CON TRASPLANTE DE
PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS. ESTUDIO DE COHORTE**

JENNIFER GARAY GUERRERO, MD.

Trabajo de Investigación para optar al Título de Especialistas en Medicina Interna.

Directores del Proyecto:

DRA. CLAUDIA LUCÍA SOSSA MELO

MÉDICA ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA-HEMATOLOGÍA, PROFESORA Y
DIRECTORA DEL PROGRAMA DE MEDICINA INTERNA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE BUCARAMANGA, DIRECTORA DE LA UNIDAD DE TRASPLANTE DE
PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS FOSCAL

DR. Carlos Alfonso Machado Romero

MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA-NEUMOLOGÍA, PROFESOR
ASOCIADO UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BUCARAMANGA, NEUMÓLOGO DE LA
FOSCAL

Asesor Epidemiológico

DR MIGUEL OCHOA

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BUCARAMANGA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA
BUCARAMANGA**

2018

4.11.2 Variable independiente principal	33
4.11.3 Variables confusoras	33
4.11.4 Variable resultado	34
4.12 Plan de análisis	34
5. CONSIDERACIONES ÉTICAS	35
6. RESULTADOS/PRODUCTOS ESPERADOS Y POTENCIALES	
BENEFICIARIOS.....	37
6.1 Relacionados con la generación de conocimiento y/o desarrollos tecnológicos e innovación.....	37
6.2 Conductores al fortalecimiento de la capacidad científica institucional ...	37
6.3 Dirigidos a la apropiación social del conocimiento	38
7. RESULTADOS.....	39
7.1 Primer objetivo: Describir las variables sociodemográficas de los pacientes intervenidos con trasplante con progenitores hematopoyéticos que presentaron complicaciones pulmonares.....	41
7.2 Segundo objetivo: Determinar la incidencia de las complicaciones pulmonares en pacientes que fueron sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos en la FOSCAL.....	50
7.3 Tercer objetivo: Establecer incidencia complicaciones pulmonares tempranas en pacientes que fueron intervenidos con trasplante con progenitores hematopoyéticos.	56
7.4 Cuarto objetivo: Establecer la incidencia de las complicaciones pulmonares tardías en pacientes que fueron intervenidos con trasplante con progenitores hematopoyéticos.....	60
7.5 Quinto objetivo: Determinar los factores de riesgo para presencia de complicaciones pulmonares con trasplante con progenitores hematopoyéticos.....	62
7.6 Análisis de pruebas de función pulmonar e imágenes.....	77
7.7 Análisis sobrevida libre de enfermedad de complicaciones pulmonares...93	
8. DISCUSION.....	95
9. CONCLU SION	99
10. BIBLIOGRAFIA.....	100
11. ANEXOS	107

Contenido

RESUMEN Y PALABRAS CLAVES	5
INTRODUCCION	7
1. OBJETIVO GENERAL	7
1.1. Objetivos Específicos	7
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	7
JU STIFICACIÓN	9
3. MARCO TEORICO Y ESTADO DEL ARTE.	11
3.1 Complicación pulmonar infecciosa	18
3.2 Complicación pulmonar no infecciosa	19
3.2.1 Edema pulmonar por sobrecarga hídrica	19
3.2.2 Síndrome de neumonía idiopática	19
3.2.3 Síndrome de bronquiolitis obliterante	21
3.2.4 Neumonía organizativa criptogenética	24
3.2.5 Síndrome de toxicidad pulmonar tardía	28
3.2.6 Síndrome citolítico pulmonar	28
3.2.7 Enfermedad veno-oclusiva pulmonar	27
4. METODOLOGIA	29
4.1 Diseño	29
4.2 Universo	29
4.3 Población objeto	29
4.4 Muestra	29
4.4.1 Tipo de muestreo	29
4.4.2 Tamaño de muestra	29
4.5 Hipotesis	29
4.6 Criterios de inclusión y exclusión	30
4.7 Técnicas e Instrumentos de Recolección de Información	30
4.8 Fuentes de la información:	30
4.9 Procedimientos	31
4.10 Control de Sesgos	32
4.11 Variables	32
4.11.1 Variables dependientes	32

RESUMEN Y PALABRAS CLAVES

Introducción

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) se ha establecido como una opción terapéutica de una gran variedad de patologías malignas y no malignas como por ejemplo: leucemias mieloide y linfoides, linfomas, tumores sólidos, anemias, síndromes hemofagocíticos, lupus eritematoso sistémicos, artritis reumatoidea entre otrasdarios . Existen diferentes modalidades de TPH, según el origen de la fuente de progenitores hematopoyeticos, estos pueden ser autólogos o alogénicos, según el tipo de donante los TPH pueden ser hechos a partir de donante HLA idéntico familiar o no familiar o a partir de donante familiar haploidéntico, según la intensidad del tratamiento de acondicionamiento los TPH pueden ser mieloablativos y no mieloablativos, estos últimos nacen como una alternativa para disminuir las complicaciones relacionadas con el trasplante.

Sin embargo La realización de un TPH se ve limitada por diversos efectos secundarios, entre los que se destaca la toxicidad pulmonar, con complicaciones pulmonares que pueden ser tempranas o tardías, y a su vez infecciosas o no infecciosas. Dada la morbilidad y mortalidad asociada a estas complicaciones se hace necesario conocer la incidencia de las mismas.

Métodos: Mediante un estudio descriptivo y analítico tipo cohorte ambispectivo se realizó seguimiento pre trasplante, a los 30 días, de 31 a 100 días y de 101 a 365 días de los pacientes llevados a trasplante de progenitores hematopoyéticos desde noviembre de 2009 hasta abril de 2017 con seguimiento hasta marzo de 2018 en la FOSCAL, Floridablanca, Colombia.

Resultados: Se analizaron un total de 191 trasplantes, con incidencia acumulada de complicaciones pulmonares de 22.69% y densidad de incidencia (DI) de 30.8/10000 días de tiempo persona a riesgo, con predominio de causas infecciosas 18.36% (IA) y siendo ligeramente mayor en pacientes en los que se les realizó TPH autólogo

19.72% (IA). Factor de riesgo para complicaciones pulmonares infecciosas en TPH autólogo un Karnofsky 60 con RR de 42 (IC: 1.3-1268.8, p=0.03) en los 31 a 100 días pos TPH, las no infecciosas en TPH autólogo se encontro un número cronológico de trasplante 2 RR 26.7 (IC 95%: 1.45-492, p=0.027) a los 30 días pos TPH, RR 13.3 RR 13.3 (IC95% 1.02-172.2, p=0.048) de los 31 a 100 días y RR: 6.2 (IC95% 1-38, p=0.049) 101-365 días pos trasplante. La sobrevida libre de enfermedad global para complicaciones pulmonares infecciosas y no infecciosa según tipo de TPH autólogo y alogénico fue de 79.9% (IC 95% 0.708-0.86) y 85.7% (IC95% 0.708-0.93) respectivamente

Conclusiones: En general las complicaciones pulmonares tanto infecciosas como no infecciosas tienen una incidencia acumulada menor a la reportada en la literatura internacional

Palabras Clave (DeCS): Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos (TPH), Pruebas de Función Respiratoria, enfermedad pulmonar

INTRODUCCIÓN

1. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar la incidencia de las complicaciones pulmonares en pacientes que fueron sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos.

1.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Establecer incidencia complicaciones pulmonares tempranas en pacientes que fueron intervenidos con trasplante con progenitores hematopoyéticos.
- Establecer incidencia complicaciones pulmonares tardías en pacientes que fueron intervenidos con trasplante con progenitores hematopoyéticos.
- Describir las variables sociodemográficas de los pacientes intervenidos con trasplante con progenitores hematopoyéticos que fueron estudiados.
- Determinar los factores de riesgo para presencia de complicaciones pulmonares con trasplante con progenitores hematopoyéticos

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Desde que el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) se ha implementado como una terapia efectiva y disponible en muchos centros para tratar múltiples desórdenes que producen importante morbimortalidad. En la literatura ha sido descrito que en los pacientes que son sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos pueden ocurrir complicaciones pulmonares tempranas y tardías entre el 30 y 60% de los casos, lo cual aumenta la morbimortalidad, causando 10 al 40% de las muertes relacionadas con el trasplante en esta población (2).

Estas complicaciones pueden ser secundarias a causas infecciosas o no infecciosas, entre las no infecciosas se encuentran el edema pulmonar, hemorragia

alveolar difusa, síndrome de neumonía idiopático, bronquitis obliterante entre otras (1)(2)(3)(4). A través del tiempo el espectro de complicaciones ha variado ya que con la disminución significativa en la mortalidad temprana, posterior a los trasplantes alogénicos, ha aumentado la sobrevivencia lo suficiente para que los pacientes puedan experimentar más frecuentemente complicaciones tardías (5).

Las complicaciones pulmonares se correlacionan con disminución de la función pulmonar pos trasplante, lo cual puede estar relacionado con el proceso mismo de la enfermedad de base, la terapia de acondicionamiento del paciente, infecciones u otras complicaciones como enfermedad de injerto contra huésped (EICH) crónica. Se ha visto una disminución de la difusión de monóxido de carbono (DLCO) en un 83%, alteración de tipo restrictivo en un 35% y obstructivo en un 23% en pacientes receptores de THP alogénicos (3)(4). Teniendo en cuenta que no se conoce la incidencia de complicaciones pulmonares en la Unidad de Trasplante de la FOSCAL se decidió realizar este trabajo para resolver esta pregunta de investigación.

JUSTIFICACIÓN

Por medio de este estudio se midió la incidencia de las complicaciones pulmonares desarrolladas por los pacientes posterior al TPH en la unidad de trasplantes de la Fundación Oftalmológica de Santander Clínica Carlos Ardila Lulle, ya que hasta el momento no se cuentan con datos locales, ni publicaciones indexadas internacionales.

La importancia de llevar a cabo este estudio se centra en que las complicaciones respiratorias en los pacientes posterior al procedimiento ocurren entre un 30 a 60% según la literatura mundial(10), las cuales pueden ser tanto infecciosas como no infecciosas, así como tempranas o tardías; representando una causa mayor de mortalidad (2), y a pesar de la implementación de diferentes protocolos y el advenimiento de nuevos medicamentos para la realización de la terapia de acondicionamiento (6), ha sido pobre el impacto en la reducción del desarrollo de alteraciones respiratorias según reporte en otros centros especializados(1)(2)(3), por lo cual ante esta información hace que sea primordial conocer que tanto de esto se ve reflejado en nuestra población.

Además este proyecto tuvo como objetivo ser el tema de la tesis de grado de la especialización en medicina interna, para optar como especialista de medicina interna en la Universidad Autónoma de Bucaramanga.

Para la Universidad Autónoma de Bucaramanga este estudio fortaleció la línea de investigaciones clínicas, la cual ya se encuentra determinada, permitiendo seguir profundizando en diferentes temas del ámbito hospitalario, y aportando información en esta área del conocimiento.

Esta investigación es de tipo analítica de incidencia, en la cual se siguió en el tiempo la aparición de la complicaciones pulmonares en un periodo de un año, ya que un

considerable número de los estudios publicados hasta el momento han sido solo de tipo retrospectivo lo que puede aumentar los sesgo a la hora de concluir (12)(13)(14)(15)(16)(17) y con los datos obtenidos se tuvo como expectativa poder implementar estrategias para contribuir a prevenir, detectar y tratar en forma temprana estas complicaciones y disminuir los riesgos relacionados con el TPH.

3. MARCO TEÓRICO Y ESTADO DEL ARTE

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) es un procedimiento médico altamente especializado y complejo.

Durante las últimas décadas, el TPH ha evolucionado desde ser considerado como un procedimiento experimental hasta convertirse en el tratamiento estándar para el manejo de muchos desórdenes hematológicos como la leucemia, síndrome mielodisplásico, linfoma, mieloma múltiple, enfermedades no malignas como la anemia aplásica y algunas enfermedades autoinmunes.

Las indicaciones del trasplante han tenido a lo largo del tiempo varias modificaciones importantes con respecto a la edad del receptor, la edad del donante, las características de la enfermedad, la fuente de los progenitores hematopoyéticos, el protocolo de acondicionamiento y el tipo de trasplante.

Según el último informe publicado por el CIBMTR (*Center for International Blood and Marrow Transplant Research*), los trasplantes alogénicos con donante no familiar HLA idéntico han venido en aumento, superando los trasplantes de donante familiar idéntico. También es notoria la tendencia hacia un mayor número de trasplantes haploidénticos, así como de pacientes mayores de 60 años que reciben trasplantes alogénicos para enfermedades hematológicas malignas.

La indicación más frecuente para trasplante es el mieloma múltiple, seguido por los linfomas (linfoma no Hodgkin y Hodgkin). Estas dos enfermedades ocupan el 63% de todos los trasplantes reportados al CIBMTR en el año 2016. (18).

En Latinoamérica, según datos del LABMT (*Latin American Blood Marrow Transplantation Group*), se han realizado aproximadamente 11.519 trasplantes entre el 2009 y el 2012, en 94 centros de 12 países diferentes, con una tasa de 64 trasplantes por cada millón de personas. EL 61% fueron trasplantes autólogos y el 39% alogénicos. Los dos países latinoamericanos con mayor número de trasplantes fueron Brasil con 1.693 trasplantes y Argentina con 627. Sin embargo, Uruguay fue el país con la tasa más alta de trasplantes con 300 trasplantes por cada millón de habitantes. (19).

Al comparar con el panorama mundial, la tasa de trasplantes por 10 millones de habitantes en Latinoamérica es menor que la de Norte América (482) y Europa (378).

En Colombia para el año 2015, las 15 IPS con servicio de trasplante de precursores realizaron 632 trasplantes de progenitores hematopoyéticos. Esto representa una tasa de trasplantes de 130 por 10 millones de personas, con un aumento del 8% con respecto al año 2014. De los trasplantes realizados, el 55% correspondieron a trasplantes autólogos, el 29% a trasplantes alogénicos y el 16% a trasplantes haploidénticos. Estos últimos presentaron el mayor incremento (24%) con respecto al año anterior. El mieloma múltiple (187 casos) fue el diagnóstico principal como indicación para los trasplantes autólogos y la leucemia linfoide aguda para los alogénicos (64 casos) (20).

La unidad de trasplante de TPH de la FOSCAL, es la única IPS con servicio de trasplante de PH del oriente colombiano, y desde su apertura en el 2009, se han realizado 228 trasplantes, 161 autólogos, 44 alogénicos y 23 haploidénticos, la indicación más frecuente es semejante a la mundial y nacional, Mielomas y Linfomas para TPH autólogo, sin embargo para los alogénicos la indicación más frecuente es la Leucemia linfoblástica aguda al contrario de las estadísticas mundiales donde la más frecuente es Leucemia Mieloide Aguda.

La Sociedad Europea de Trasplante de Sangre y Médula (EBMT) publica regularmente, desde hace dos décadas, los informes sobre las indicaciones y la práctica habitual de TPH en Europa para los trastornos hematológicos, tumores sólidos, trastornos inmunitarios y errores congénitos del metabolismo en adultos y niños. (21)

Existen diferentes modalidades de TPH; ya sea según el origen de la fuente de progenitores hematopoyéticos, estos pueden ser autólogos o alogénicos, según el tipo de donante los TPH pueden ser hechos a partir de donante HLA idéntico familiar o no familiar o a partir de donante familiar haploidéntico, según la fuente de progenitores hematopoyéticos, los TPH se pueden realizar con PH recolectados de la médula ósea, de la sangre periférica una vez han sido movilizados desde la

medula ósea a la periferia, o de sangre del cordón umbilical y finalmente; según la intensidad del tratamiento de acondicionamiento los TPH pueden ser mieloablativos y no mieloablativos, estos últimos nacen como una alternativa para disminuir las complicaciones relacionadas con el trasplante. (22)

Los pacientes que son llevados a THP alogénico son preparados con regímenes de acondicionamiento (RC) los cuales pueden ser mieloablativos con quimioterapia sola o combinada con radioterapia a altas dosis, que cumple dos propósitos, reducir la carga tumoral cuando la enfermedad es neoplásica o suprimir el sistema inmune del receptor. El régimen de acondicionamiento convencional para la mayoría de pacientes con leucemia es ciclofosfamida (CFMD) 120 mg/kg e irradiación corporal total (ICT) 10-15 Gy o Busulfan 16 mg/kg y CFMD 120 mg/kg, se han hecho varios intentos en los últimos 30 años de disminuir la toxicidad temprana del trasplante, mediante la reducción de la intensidad de este régimen. En los últimos 15 años han ocurrido dos cambios: a) la introducción de fludarabina y una mayor reducción de agentes alquilantes o ICT. Los regímenes que utilizan fludarabina y/o reducen la dosis de quimio/radioterapia han sido llamados NO mieloablativos. (6)(4)

La realización del TPH se ve limitada por diversos efectos secundarios, entre los que destacan las complicaciones de origen endotelial, síndrome de obstrucción sinusoidal, la microangiopatía trombótica, infecciones bacterianas, víricas o micóticas, enfermedad de injerto contra huésped (EICH) agudo y crónico. Cistitis hemorrágica y disfunción renal, alteraciones gastrointestinales, neurológicas, psicológicas y complicaciones pulmonares. La toxicidad pulmonar ocurre frecuentemente luego de la realización de un TPH y significativamente contribuye a la morbilidad y mortalidad en el periodo inmediato pos-TPH y en los meses hasta años posteriores, su incidencia varía ver anexo 1. Aproximadamente la mitad de todas las neumonías observadas luego de un TPH son secundarias a una infección; pero el uso de agentes antimicrobianos profilácticos de amplio espectro han inclinado la balanza hacia las causas no infecciosas. Sin embargo, las causas infecciosas de

las complicaciones pulmonares continúan siendo un problema significativo, particularmente en pacientes con enfermedad de injerto contra huésped o con una lenta reconstitución inmune. Las complicaciones pulmonares no infecciosas pueden ser agudas o crónicas dependiendo del tiempo de aparición luego del TPH. Aunque las complicaciones pulmonares no infecciosas ocasionalmente ocurren luego de un TPH autólogo, el TPH alogénico significativamente aumenta la severidad de la enfermedad tanto en los lapsos de tiempo agudo como crónico y responden mal a los enfoques terapéuticos convencionales. (23)

Las complicaciones pulmonares no infecciosas se pueden clasificar en función del tejido primariamente lesionado y de su etiología (23). Ver tabla 1.

Tabla 1. Categorización de las complicaciones postTPH según localización y etiología.

PARÉNQUIMA PULMONAR

Neumonía intersticial aguda
Síndrome de distrés respiratorio agudo
Neumonitis por BCNU
Neumonitis por radiación
Síndrome de toxicidad pulmonar tardía (STPT)
Enfermedad linfoproliferativa postTPH
Neumonía eosinofílica
Proteinosis alveolar

ENDOTELIO VASCULAR

Síndrome de distrés respiratorio del implante (PERDS)
Síndrome de hiper permeabilidad capilar (CLS)
Hemorragia alveolar difusa (HAD)
Enfermedad veno-oclusiva pulmonar (EVOP)

Toxicidad pulmonar aguda asociada a la transfusión
Síndrome citolítico pulmonar (SCP)
Hipertensión arterial pulmonar
Tromboembolismo pulmonar
Edema pulmonar

EPITELIO DE LAS VÍAS AÉREAS

Neumonía organizativa criptogénica (COP)
Síndrome de bronquiolitis obliterante (BOS)

Adaptado de Panoskaltis-Mortari et al, 2011

Las complicaciones pulmonares además se pueden dividir según el tiempo de aparición en pre-injerto cuando ocurren dentro de los primeros 30 días postTPH, tempranas si suceden antes de los 100 días o tardías si es posterior a los 100 días. Según la línea de tiempo existen complicaciones pulmonares infecciosas como no infecciosas más probables, ver tabla 2. (24)

Tabla 2. Clasificación de las complicaciones pulmonares según el tiempo de aparición.

NO INFECCIOSAS		
Pre-injerto (0-30 días)	Tempranas (31-100 días)	Tardías (>100 días)
Síndrome de neumonía idiopática	Síndrome citolítico pulmonar	Enfermedad de injerto contra huésped
Edema pulmonar	Enfermedad de injerto contra huésped	Enfermedad veno-oclusiva pulmonar
Hemorragia alveolar difusa	Síndrome de neumonía idiopática	Enfermedad linfoproliferativa postTPH

Síndrome del implante	Neumonitis por radiación	Síndrome de toxicidad pulmonar tardía
INFECCIOSAS		
Pre-injerto (0-30 días)	Tempranas (31-100 días)	Tardías (>100 días)
Neumonía bacteriana	Infección por herpes simple o varicela zoster	Infección por herpes simple o varicela zoster
Virus sincitial respiratorio	Neumonía por citomegalovirus	Neumonía por citomegalovirus
Neumonía fúngica invasiva	Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i>	Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i>
	Neumonía fúngica	Neumonía fúngica

Adaptado de Peña et al, 2014

En general la mortalidad asociada TPH autólogo es del 5% y de TPH alogénico del 15 al 30% según las características del trasplante. Las causas de muerte posterior al TPH son diferentes en trasplante autólogo y trasplante alogénico, después de un trasplante autólogo la recaída de la enfermedad primaria es la principal causa de muerte. En trasplante alogénico la mortalidad dentro de los 100 primeros días la recaída de la enfermedad primaria es la causante del 27% mientras que las causas infecciosas representan el 37% de las muertes. Después del día 100 el 58% de las muertes son atribuidas a la enfermedad primaria. 7 a 8% de las muertes son atribuidas a EICH.

Se han identificado factores de riesgo que predisponen a desarrollar una complicación pulmonar. Las complicaciones infecciosas se pueden dividir según el tiempo de presentación en el curso del trasplante, ver tabla 3. En cuanto los factores de riesgo para las complicaciones no infecciosas varían dependiendo de cada tipo de complicación, ver tabla 4. (25)

Tabla 3. Factores de riesgo para desarrollar complicaciones pulmonares infecciosas

TRASPLANTE	FACTOR DE RIESGO
Pre trasplante	Edad avanzada, estado inmune (dosificación de inmunoglobulinas, CD3, CD4, CD8 o evaluación de la reconstitución inmune mas cercana al evento), enfermedad pulmonar de base, estado del Citomegalovirus IgG del donante (TPH alogénicos), estado de Citomegalovirus IgG del receptor.
Trasplante	Tipo de régimen de acondicionamiento (mieloablatoivo, no mieloablatoivo), irradiación corporal, injerto tardío (mieloide y plaquetario)
Pos Trasplante	Mucositis, severidad y duración de la neutropenia, enfermedad de injerto contra huésped agudo o crónico, ambiente hospitalario (construcción, tipo de filtros de aire, etc.)

Tabla 4. Factores de riesgo para desarrollar complicaciones pulmonares no infecciosas

COMPLICACION PULMONAR	FACTOR DE RIESGO
Síndrome de neumonía idiopática	TPH alogénico, enfermedad de injerto contra huésped agudo, uso de metotrexate pos TPH, acondicionamiento mieloablatoivo, edad avanzada, diagnóstico de base de leucemia, irradiación

	corporal total, incompatibilidad de HLA, mayor tiempo entre el diagnóstico de la enfermedad y realización de TPH
Síndrome de distrés respiratorio agudo	Administración de factor estimulante de colonias de granulocitos, TPH autólogo con fuente periférica de células madre
Hemorragia alveolar difusa	>40 años, quimioterapia intensiva, radioterapia corporal total.
Síndrome de bronquiolitis obliterante	TPH alogénico, enfermedad de injerto contra huésped, donante de edad avanzada, edad del receptor, antecedente de infección respiratoria, deficiencia de inmunoglobulina sérica,

3.1 COMPLICACIONES PULMONARES INFECCIOSAS

Neumonía intersticial infecciosa

Los microorganismos más comunes que contribuyen a la neumonía luego de TPH incluyen virus respiratorios adquiridos en la comunidad (adenovirus, herpesvirus-6 humano, varicela virus, parainfluenza tipo 1 y 2, influenza A y B, rinovirus), micoplasma y patógenos oportunistas como el CMV, aspergillus o *Pneumocystis jirovecii*. La neumonitis por CMV continua siendo una causa significativa de morbilidad y mortalidad posterior a TPH alogénico, aunque ha disminuido gracias a las estrategias de detección temprana y terapia profiláctica antiviral. El diagnóstico requiere de fibrobroncoscopia más lavado broncoalveolar, utilizando tinciones específicas para bacterias, hongos, citología, cultivos cuantitativos o biopsia pulmonar para distinguir de manera óptima de causas infecciosas de no infecciosas.

En la radiografía de tórax se puede observar desde opacidades reticulares hasta consolidaciones. (26)

3.2 COMPLICACIONES PULMONARES NO INFECCIOSAS

3.2.1 EDEMA PULMONAR POR SOBRECARGA HÍDRICA.

Ocurre como consecuencia del aporte excesivo de líquidos durante el acondicionamiento asociado a un inadecuado control del balance. La incidencia puede representar hasta el 50% de los pacientes en los primeros días del TPH. Hay que tener en cuenta varios diagnósticos diferenciales tales como: Insuficiencia cardíaca (toxicidad antracíclicos previos o acondicionamiento), síndrome veno-oclusivo hepático, síndrome de rotura capilar, síndrome del implante, sobreinfecciones respiratorias, reacciones post-transfusionales. Dentro de la clínica que se encuentra en los pacientes hay incremento de peso, disnea, tos no productiva e hipoxemia, estertores, en el diagnóstico se puede encontrar en la radiografía de tórax con radiopacidades alveolares o intersticiales difusos y el tratamiento se centra en restricción hidro-salina y diuréticos (27).

3.1.1. SÍNDROME DE NEUMONÍA IDIOPÁTICA

Se define como una lesión alveolar difusa, usualmente se presenta antes de los 120 días posteriores del TPH y comprende un espectro clínico que incluyen una variedad de lesiones pulmonares tales como hemorragia alveolar difusa, síndrome de distrés respiratorio del implante, Síndrome de hiper-permeabilidad capilar, neumonía organizativa criptogenética, ver tabla 5. Para poder hacer el diagnóstico se debe descartar otras posibles patologías como: infección activa del tracto respiratorio inferior, falla cardíaca, falla renal aguda y sobrecarga de líquidos iatrogénica. Su causa es multifactorial incluyendo toxicidad por el acondicionamiento, citoquinas inflamatorias, lipopolisacáridos derivados de la flora intestinal, el reclutamiento de

leucocitos en los pulmones, las reacciones inmunes, y, en algunos casos, la infección pulmonar oculta. Para el diagnóstico deben cumplir todos los siguientes requisitos como: 1) evidencia de afectación alveolar difusa: a) Infiltrados multilobares en las imágenes radiográficas, b) Síntomas y signos de neumonía (tos, disnea, taquipnea, estertores), c) Evidencia de la fisiología pulmonar anormal: Aumento del gradiente alveolo-arterial de oxígeno y aparición o aumento de un patrón restrictivo en las pruebas de función respiratoria. 2) Ausencia de infección del tracto respiratorio inferior: a) Lavado broncoalveolar negativo para los patógenos bacterianos incluyendo bacilos ácido-alcohol resistentes, Nocardia, Legionella, CMV, virus herpes simple, virus varicela zoster, virus de la gripe, virus parainfluenza, adenovirus, PCR metapneumovirus humano, rinovirus, coronavirus, VHH-6, PCR para Chlamydia, Mycoplasma, Aspergillus spp, Galactomanan para Aspergillus y biopsia transbronquial. El tratamiento se basa en medidas de soporte como ventilación mecánica invasiva y no invasiva, antibioticoterapia de amplio espectro. Tratamiento específico: corticoides, etanercept, tacilizumab, brodalumab, Ixekizumab. Esta entidad es altamente mortal ya que el 50 – 80% de los pacientes fallecerán (95% si requieren VM mecánica) a las 2 semanas del inicio del deterioro progresivo de la función respiratoria. Aunque estudios recientes sugieren que el regimen de acondicionamiento de intensidad reducida, la fuente de células madre de cordón umbilical pueden tener un impacto en la frecuencia, tiempo de inicio y mortalidad global de esta complicación (28).

Tabla 5. Espectro clínico del síndrome de neumonía idiopática.

HEMORRAGIA ALVEOLAR DIFUSA
<p>Síntomas clínicos: Disnea progresiva, tos, rara vez hemoptisis.</p> <p>Hallazgo clave: Alícuotas sanguinolentas en el lavado broncoalveolar, macrófagos cargados de hemosiderina pueden demorar hasta 72 horas en aparecer</p>

<p>Inicio: Temprano dentro de los primeros 100 días pos TPH, incidencia 2 – 20% de los TPH tanto en los autólogos como alogénicos y no guarda correlación con los recuentos de plaquetas.</p> <p>Radiografía de tórax: Radiopacidades difusas, de apariencia central al inicio</p> <p>Histología: Daño alveolar difuso con hemorragia alveolar</p>
<p>SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO DEL IMPLANTE</p>
<p>Síntomas clínicos: Fiebre, disnea, hipoxemia</p> <p>Inicio: Muy temprano dentro de los 5 a 7 días del implante, clásicamente luego de TPH autólogo</p> <p>Radiografía de tórax: Opacidades intersticiales bilaterales</p>
<p>SÍNDROME DE HIPER PERMEABILIDAD CAPILAR</p>
<p>Síntomas clínicos: Disnea, tos, aumento de peso, edema</p> <p>Inicio: Temprano, entre los primeros 30 días luego del TPH</p> <p>Radiografía de tórax: Opacidades perihiliares bilaterales, edema pulmonar, derrame pleural</p>
<p>NEUMONÍA ORGANIZATIVA CRIPTOGENÉTICA</p>
<p>Síntomas clínicos: Fiebre, tos seca, disnea</p> <p>Inicio: 2 a 12 meses luego del TPH</p> <p>Hallazgos radiográficos: Vidrio esmerilado, opacidades nodulares.</p> <p>Histología: Infiltrados peribronquiales, fibrosis y la presencia de tejidos de granulación intraluminal</p>

3.1.2. SÍNDROME DE BRONQUIOLITIS OBLITERANTE

Es un daño primario que produce una inflamación no específica, afectando las pequeñas vías respiratorias, usualmente circunscrito en el intersticio. El término BO ha sido usado para describir un grupo heterogéneo de condiciones, por lo cual algunos autores han recomendado usar mejor el término enfermedad obstructiva postrasplante, ya que toma en cuenta tanto el contexto de definición como la clínica del síndrome. En la gran mayoría de casos BO se considera una manifestación severa de enfermedad de injerto contra huésped (EICH) crónica a nivel pulmonar y su curso puede verse agravado por sobreinfecciones respiratorias, infecciones virales y el reflujo gastro-esofágico. Existen algunos reportes de casos, de BOS en TPH autólogo. La mediana de inicio: 12 meses con un intervalo de 3 a 24 meses.

La gran mayoría de pacientes presentan un cuadro clínico insidioso, con deterioro progresivo, en ocasiones se puede presentar un curso agudo fulminante, caracterizado por tos seca, disnea y sibilancias, el 20% de los pacientes cursan asintomáticos respiratorios y solo puede ser detectados a través de las pruebas pulmonares respiratorias (PFR) alteradas, por lo cual se recomienda el control con PFR cada 3 meses en el primer año posTPH con el fin de una detección precoz. En más del 75% de las BOS existen manifestaciones de EICH en otras localizaciones.

Existen criterios que pueden llevar a sospechar de manera temprana BOS, el cual también es denominado BOS estadio 0p, en donde más del 85% de los casos cursan con una disminución del volumen forzado espirado en el primer segundo (VEF1) del 10 – 19% o una reducción en el flujo espiratorio forzado (FEF) 25-75 >25%. También se cuenta con el consenso clínico propuesto por Instituto Nacional de Salud (NIH) de los Estados Unidos que tiene en cuenta clínica, patrón radiológico entre otros, ver tabla 6. (28)

Tabla 6. Consenso clínico por el NIH para el diagnóstico de síndrome de bronquiolitis obliterante.

Clínica Tos seca, disnea y sibilancias, o ser asintomático y ser un hallazgo en las PFR

Ausencia de infección activa	Demostrada por lavado broncoalveolar
EICH	Detectada en otras localizaciones
Alteración obstructiva con atrapamiento aéreo	VEF1 <75% del valor normal o disminución >10%; radio VEF1/CVF <0,7; volumen residual >120% con prueba broncodilatadora no significativa y disminución DLCO
Imágenes radiológicas	Rx de tórax: normal o con signos de hiperinsuflación TAC de tórax: Patrón radiológico de bronquiolitis constrictiva con atrapamiento aéreo, atenuación en mosaico, bronquiectasias y engrosamiento de paredes bronquiales, característico atrapamiento aéreo en espiración
Diagnóstico definitivo	Confirmación histológica: biopsia por toracotomía o transbronquial

En un estudio retrospectivo todos los pacientes que cumplieron criterios espirométricos para BOS fueron revisados clínicamente, radiológicamente. Representando la primera evaluación de BOS usando el consenso para determinar la prevalencia, factores de riesgo y el pronóstico para BOS en la era moderna. Demostrando que mediante el uso de estos criterios se logró identificar más casos de BOS que no había sido reconocidos previamente. El tratamiento inicial es con

prednisona el cual tiene respuesta transitoria e insatisfactoria en la mayoría de casos, la adición de inhalador de budesonida/formoterol ha mostrado efectividad de forma transitoria en el 60% de los pacientes. El esquema más efectivo, que permite frenar la progresión en casos tratados precozmente, es el denominado esquema FAM: Fluticasona inhalada 440 mcg c/12 h, Azitromicina 250 mg/d y montelukast 10 mg oral por la noche con previo uso durante 2 semanas de prednisona a 1 mg/kg/d, luego reducir 0,25 mg/kg/d por semanas.

3.1.3. NEUMONÍA ORGANIZATIVA CRIPTOGENÉTICA

Es una complicación pulmonar de inicio tardío no infecciosa (LONIPC), de carácter restrictivo, caracterizada por la presencia de tejido de granulación en los bronquiolos terminales y respiratorios así como también en los ductos alveolares y los alvéolos. Ocurre casi exclusivamente en pacientes con EICH, sugiriendo que puede ser la representación de un daño aloinmune del pulmón por el trasplante de células madre. Presenta una incidencia creciente entre los pacientes receptores de un TPH debido al incremento diagnóstico mediante biopsias transbronquiales. La mayor dificultad la plantea su diagnóstico diferencial clínico con la BOS en el contexto del alo-TPH, ver tabla 7. La rara ocurrencia de COP en pacientes en THP autólogo sugiere que pueden existir otros mecanismos presentes. Las pruebas de función pulmonar usualmente muestran un patrón restrictivo, disminución del DLCO y tasas de flujo normal. Los gases arteriales pueden revelar hipoxemia moderada. La radiografía de tórax y la TAC tienen como hallazgos consolidaciones en parches, atenuaciones en vidrio esmerilado y opacidades nodulares, las anomalías radiográficas usualmente tienen una distribución periférica pulmonar. (29)

Tabla 7. Diferencias para el diagnóstico de síndrome de bronquiolitis obliterante y neumonía organizativa criptogenética.

	Bronquiolitis obliterante	Neumonía organizativa criptogenética
Inicio	>100 días pos TPH	Predominantemente en los 100 primeros días
Incidencia	3% TPH alogénico; pero puede aumentar a 35% si EICH	Hasta 10% en trasplante con donante no emparentado
Contexto clínico	TPH alogénico con EICH	TPH autólogo o alogénico. Casi siempre infección respiratoria previa
Síntomas, signos	Asintomático, o disnea progresiva, tos seca, sibilancias. No fiebre.	Febrícula, tos seca. Leucocitosis, reacción en cadena de la polimerasa.
Etiología	EICH crónica	Idiopática?, desencadenada por infección o fármacos?
Auscultación pulmonar	Sibilancias, hipoventilación	Normalmente crepitantes
Pruebas funcionales Respiratorias	Patrón obstructivo: VEF1/CVF <70%, VEF1 <75% / DLCO disminuida	Patrón restrictivo: VEF1/CVF >80%, DLCO disminuida
Radiografía de tórax	Normal o atrapamiento aéreo	Patrón alveolar o intersticial
TAC de tórax	Engrosamiento paredes bronquiales, bronquiectasias, atrapamiento aéreo espiración	Consolidaciones parcheadas uni o bilaterales, imágenes vidrio esmerilado o infiltrados nodulares

Lavado bronco-alveolar	Neutrofilia	Linfocitosis, disminución del ratio CD4/CD8
Diagnóstico	Clínica + pruebas de función pulmonar + imágenes radiológicas	Requiere biopsia pulmonar
Respuesta a corticoides	Limitada	Más del 80% responden
Pronóstico	Sobrevida <20% a 5 años si no respuesta la prednisona	Potencialmente reversible

3.2.5 SÍNDROME DE TOXICIDAD PULMONAR TARDÍA

El STPT por agentes quimioterapéuticos y radioterapia ha sido asociado con toxicidad pulmonar y se manifiesta de semanas a años después del TPH. Se desarrolla hasta en un 72% de los THP autólogos que han recibido altas dosis de quimioterapia. La frecuencia es relativamente alta; pero con baja mortalidad. Entre los hallazgos clínicos se encuentra tos, disnea y fiebre. La DLCO disminuye en más del 70% de los pacientes que fueron tratados con altas dosis de quimioterapia en TPH autólogo. El hallazgo más común en la TAC de tórax son las opacidades en vidrio esmerilado. Otras anomalías incluyen opacidades lineales o nodulares, aunque muchos pacientes pueden tener una TAC de tórax normal ante STPT, debido a su presentación clínica típica y a su buena respuesta al tratamiento con esteroides, los procedimientos invasivos tales como broncoscopia no son usualmente requeridos.

3.2.6 SÍNDROME CITOLÍTICO PULMONAR

El SCP es una complicación pulmonar no infecciosa de origen desconocido. Ocurre exclusivamente en THP alogénicos que cursen con EICH. Los infartos hemorrágicos evidenciados en SCP son similares a los producidos por infecciones angio-invasivas por hongos, pero ninguna biopsia pulmonar ha sido positiva para

ningún tipo de infección. Los hallazgos clínicos siempre se correlacionan con EICH de manera activa. Todos los pacientes cursan con fiebre, y algunos presentan tos. La disnea no se ha descrito como un síntoma en esta entidad. La radiografía de tórax puede ser normal hasta en un 25% de los pacientes, dentro de los hallazgos pueden encontrarse nódulos, prominencia intersticial, atelectasias, la TAC de tórax muestra múltiples nódulos periféricos, que van de unos pocos milímetros a 4 cm de tamaño.

3.2.7 ENFERMEDAD VENO-OCLUSIVA PULMONAR

La EVOP es una causa rara de hipertensión pulmonar, que ha sido asociada con varias condiciones entre ellas THP. Los hallazgos clínicos no son específicos e incluyen disnea, letargia y tos crónica. A medida de que la hipertensión pulmonar empeora, aparecen ortopnea, cianosis, dolor torácico, dolor abdominal causado por la congestión hepática y síncope. El ecocardiograma y el cateterismo cardíaco derecho muestran una presión pulmonar arterial elevada. La DLCO se encuentra disminuida y con un defecto restrictivo. Ante el hallazgo radiográfico de edema pulmonar y presión normal de oclusión de la arteria pulmonar sugiere la presencia de enfermedad veno-oclusiva.

Finalmente según la recomendación de la literatura por Carreras y Zebeiro et al, manifiestan que se deben realizar los siguientes estudios para la detección de las complicaciones pulmonares, estos estudios son los incluidos en la tabla 8. Empleando esta metodología recomendada, se obtuvieron los siguientes resultados: a) 83% de diagnósticos etiológicos, b) 59% fueron gracias a métodos no invasivos y el resto a los invasivos, c) Las muestras nasofaríngeas permitieron el diagnóstico de las infecciones virales en el 75% de los casos, todos ellos confirmados por lavado broncoalveolar, d) En el 62% de los casos con estudios no invasivos negativos, la fibrobroncospia permitió el diagnóstico, e) El 28% de las complicaciones infecciosas se diagnosticó gracias al LBA y en el 24% de aquellos con pruebas no-invasivas positivas se detectó otro microorganismo, el riesgo de

complicaciones por la FBS es inferior al 2%. (30)

Tabla 8. Metodología de estudios diagnósticos recomendados para la detección de complicaciones pulmonares

Exploración física
Pruebas funcionales respiratorias
Estudios no invasivos (PCR para influenza A, B and C, virus sincitial respiratorio, parainfluenza 1, 2, 3 y 4, adenovirus, rinovirus enterovirus en muestras nasofaríngeas) + cultivos (sangre y esputo) + galactomanan + antígenos orina
Pruebas de imagen: Radiografía simple de tórax, TC/TACAR torácico
Determinaciones microbiológicas por fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar para la obtención de muestras y, eventualmente, biopsia.
Tratamiento empírico. Si no mejoría en 2 – 3 días (o si galactomanan positivo)

4. METODOLOGIA

4.1 Diseño

Estudio observacional, descriptivo, tipo cohorte ambiespectivo.

4.2 Universo

Todos los pacientes mayores de 14 años que recibieron TPH en la FOSCAL

4.3 Población objeto

Pacientes mayores de 14 años, del servicio de Hemato-Oncología y unidad de Trasplante de Precursores Hematopoyéticos de la clínica Foscal.

Centro de enrolamiento: Fundación Oftalmológica de Santander (FOSCAL).

4.4 Muestra

4.4.1 Tipo de Muestreo

Se realizó inclusión de todos los casos que ingresaron a la unidad de trasplante en el período de estudio establecido.

4.4.2 Tamaño de Muestra

A la fecha de 30 de abril de 2017 se realizaron 191 trasplantes de progenitores hematopoyéticos en la unidad de la FOSCAL. Los cuáles fueron la muestra para el análisis estadístico.

4.5 Hipótesis

Los pacientes con trasplantes de precursores hematopoyéticos de la FOSCAL tienen igual incidencia de complicaciones pulmonares que las reportadas en la literatura a nivel mundial

4.6 Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión

Pacientes Mayores de 14 años trasplantados en la unidad de trasplante de progenitores hematopoyéticos de la FOSCAL desde el primero de noviembre del 2009 hasta 30 de abril de 2017

Criterios de exclusión

Pacientes que no hayan firmado el consentimiento informado de ingreso a la unidad de TPH para el uso y envío de información a bases de datos locales e internaciones.

4.7 Técnicas e Instrumentos de Recolección de Información

El listado de pacientes trasplantados será obtenido del registro con el que se cuenta en la unidad de trasplantes, tanto de manera retrospectiva, y para los nuevos se realizará de manera activa mes a mes.

4.8 Fuentes de la información:

Las principales fuentes de obtención de la información fueron las historias clínicas electrolíticas, SERVINTE, para los pacientes que fueron llevados a TPH antes Julio de 2013 y posteriormente el SAP para todo aquel paciente a quien se le realizó TPH. Además se revisaron las historias clínicas impresas que se encuentran en el archivo de la FOSCAL, así como también, los registros de la unidad de trasplante de progenitores hematopoyéticos de la FOSCAL tanto físicos como digitales. Además se incluyó información de los reportes de laboratorio clínico y las pruebas de función pulmonar faltantes se solicitaron al instituto neumológico de Santander como al instituto neumológico del oriente.

Tabla 9. Fuentes de información.

Fuentes de Información

Fuentes Primarias	<ul style="list-style-type: none"> - Historia clínica en el sistema SERVINTE, para pacientes con TPH previo a julio de 2013 - Historia clínica en el sistema SAP, para todo paciente con TPH posterior Julio de 2013 - Historias clínicas en impresas que se encuentran en el archivo de la FOSCAL - Base de datos en físico y digital de valoración pre-trasplante de progenitores hematopoyéticos de la FOSCAL.
Fuentes Secundarias	<ul style="list-style-type: none"> - Reportes de laboratorio clínico. - pruebas de función pulmonar faltantes se solicitaron al instituto neumológico de Santander como al instituto neumológico del oriente.

4.9 Procedimientos

Se realizó el instrumento de recolección y seguimiento, incluyendo las variables de complicaciones infecciosas y no infecciosas, imagenológicas, pruebas de función pulmonar. El cual fue revisado y corregido.

Posteriormente se procedió a revisar cada una de las fuentes de información y se fueron recolectando los datos, revisando de manera periódica los seguimientos acorde a los tiempos establecidos. Una vez se completó la búsqueda se realizó una verificación por un segundo investigador para disminuir la probabilidad de error en la captura de información. Luego se tabularon y se construyó el directorio en Excel 2013, el cual fue adicionado a la base de datos con la que ya se cuenta en la unidad de trasplantes de la FOSCAL según modelo del registro del EBMT y por último se exportó al programa Stata 13 para la realización del análisis estadístico.

4.10 Control de Sesgos

Se realizó revisión de los datos tabulados por dos investigadores diferentes al investigador principal para disminuir el riesgo de mala digitación e interpretación de los datos.

Los instrumentos y la base de datos con la que cuenta la unidad de trasplantes de la FOSCAL y fueron auditados por dos médicos hematólogos especialistas en trasplante.

Todas las Historias clínicas de los pacientes que son llevados a Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos en la FOSCAL son de manera periódica sometidas a auditoría clínica, lo cual garantiza una adecuada toma e interpretación de los datos.

4.11 Variables (ver ANEXO 2)

4.11.1 Variables dependientes.

- Complicación pulmonar temprana definida como cualquier alteración pulmonar ocurrida dentro de los primeros 100 días posterior al trasplante de precursores hematopoyéticos autólogo o alogénico y que pueden comprender causas infecciosas y no infecciosas (Enfermedad pulmonar inducida por radiación, derrame pleural, toxicidad medicamentosa, síndrome de neumonía idiopática, síndrome de injerto, dificultad respiratoria peri-injerto síndrome de y hemorragia alveolar difusa) Ver anexo Tabla No. 1
- Complicación pulmonar tardía definida como como cualquier alteración pulmonar ocurrida posterior a los 100 días luego del trasplante de precursores hematopoyéticos autólogo o alogénico y que pueden comprender causas infecciosas como las no infecciosas (Anormalidad aislada en la función pulmonar, asma, bronquiolitis obliterante, bronquiolitis obliterante neumonía en organización, síndrome de neumonía idiopática, síndrome retardado de toxicidad pulmonar, Trombo citolítico pulmonar,

enfermedad venoclusiva pulmonar, fibrosis pulmonar progresiva, hipertensión pulmonar, síndrome hepatopulmonar, proteinosis alveolo pulmonar y neumonía eosinofílica) Ver ANEXO Tabla No.1

4.11.2 Variable independiente principal: Estado de la enfermedad de base evaluado en la última evaluación previa al momento del trasplante.

4.11.3 Variables confusoras: Estas características están organizadas en los siguientes grupos así:

- a) Características socio-demográficas: edad, sexo, municipio y área de nacimiento y procedencia, tipo de régimen de afiliación a la seguridad social, estrato socio económico.
- b) Relacionadas con la enfermedad: fecha del diagnóstico, el tipo de diagnóstico de la enfermedad primaria, estado de la enfermedad al momento del trasplante.
- c) Relacionadas con el trasplante: tipo de trasplante, estado serológico.
- d) Relacionadas con las células madre: fuente, (MO, sangre periférica), criopreservación.
- e) Características clínicas del donante: peso, talla, edad al momento de la donación, sexo, grupo sanguíneo, estado citomegalovirus del donante.
- f) Características clínicas del receptor: sexo, peso, talla, edad al momento del trasplante, estado citomegalovirus del paciente, grupo sanguíneo, tipo HLA mash type y mismatch.
- g) Relacionadas con el régimen de acondicionamiento: trasplante mieloablatoivo, trasplante no mieloablatoivo, especificación y dosis del régimen de acondicionamiento.
- h) Después de trasplante: profilaxis de Enfermedad Injerto Contra Huésped, día de inicio de factores de crecimiento, conteo de neutrófilos, recuperación de neutrófilos >500, falla del injerto, presencia de enfermedad injerto contra huésped,

planeación de tratamiento posterior al trasplante, tipo de tratamiento, uso de radioterapia posterior al TPH, estado de enfermedad a los 100 días del TPH, estado de enfermedad a 1 año del TPH, presencia de EICH crónica, falla tardía del injerto, presencia de neoplasia secundaria.

4.11.4 Variable resultado:

Variables independientes: Ver anexo No. Tabla No. 2

4.12 Plan de análisis

Se realizó la descripción de las características socio-demográficas, clínicas del donante y del receptor, relacionadas con la enfermedad, relacionadas con el trasplante, relacionadas con la célula madre, relacionadas con el régimen de acondicionamiento, relacionadas con el soporte y las posteriores al trasplante. Para las variables continuas se presentaron 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, a los 30 días, de 31 a 100 días y de 101 a 365 días. Se usaron modelos para analizar los datos de pruebas función pulmonar a los 30 días y el control a los 365 días para calcular la función pulmonar respiratoria. Los factores de riesgo se evaluaron mediante análisis univariado para el cálculo del riesgo relativo.

La función de supervivencia libre de enfermedad se estimó mediante Kaplan-Meier.

Los datos se calcularon utilizando el software de Stata 14.

5. CONSIDERACIONES ÉTICAS

De acuerdo con los principios establecidos en la Declaración de Helsinki, las Pautas CIOMS y en la Resolución 008430 de Octubre 4 de 1993; y debido a que esta investigación es descriptiva por lo que se puede llegar a presumir como de riesgo mínimo y en cumplimiento con los aspectos mencionados con el Artículo 6 de la presente Resolución, este estudio se desarrollará conforme a los siguientes criterios:

- No se afectará el principio de no maleficencia, se minimizará la posibilidad de maleficencia dado que es un estudio observacional, descriptivo prospectivo en donde no produciremos daño, no se realizarán cambios en los esquemas terapéuticos, ni se indagará personalmente o por medio de llamadas telefónicas acerca de información sensible, se excluirán pacientes de emergencia.
- No se afectará el principio de Autonomía, ya que en este estudio prospectivo los eventos a evaluar, posiblemente ya fueron desarrollados y no se modificó en su momento la toma de decisiones por parte de los pacientes involucrados. Para no dar a conocer información confidencial de los pacientes por parte del equipo que realizará el análisis de los datos, sólo el personal que recolectara la información en los formatos de recolección (CRF) conocerá el número del episodio, identificación, RIPS, etc. para poder registrar los datos necesarios. El analista de los datos conocerá sólo el número seriado de los CRF. Desde el principio de la recolección de los datos nunca se tendrá en cuenta el nombre, número de identificación o de la historia clínica y no se incluirán en ningún formato de recolección ni registro electrónico vinculado a la investigación.
- No se afectará el principio de Justicia, ya que no se expondrá a los individuos a una situación de riesgo real o potencial y no se sacará ventaja de ninguna situación de vulnerabilidad legal o de subordinación de los pacientes con motivo de ésta investigación.

- Este estudio no tendrá efecto directo sobre el principio de Beneficencia, ya que es un estudio observacional. Los beneficios para este tipo de pacientes es indirecto y derivado de las ventajas potenciales que podrían resultar de la obtención de nuevo conocimiento que favorece a un mejor tratamiento de los pacientes con el evento estudiado intrahospitalaria a futuro.
- Este tipo de estudio ya ha sido realizado previamente en seres humanos, sin que generen un daño potencial o real al grupo evaluado.
- Los datos que se pretenden producir en el presente estudio no pueden ser obtenidos a partir de simulaciones, de fórmulas matemáticas o investigación en animales, u otras muestras.
- Siendo esta una investigación sin riesgo basada en registros electrónicos, según la Resolución 008430 de Octubre 4 de 1993, Artículo 16, Parágrafo 1, el comité de ética podrá dispensar al investigador del diligenciamiento del consentimiento informado.
- El inicio de la recolección de los datos solo se efectuará una vez haya recibido el aval por parte de la Institución Académica, Institución de salud y esté autorizado para su ejecución por parte del comité de ética de la Institución o instituciones donde se encuentra el comité.
- Los investigadores participantes en este estudio tiene idoneidad en su formación académica y no presentan conflictos de intereses económicos, legales o personales asociados a este problema de investigación

**6. RESULTADOS/PRODUCTOS ESPERADOS Y POTENCIALES
BENEFICIARIOS**

**6.1 RELACIONADOS CON LA GENERACIÓN DE CONOCIMIENTO Y/O
NUEVOS DESARROLLOS TECNOLÓGICOS E INNOVACIÓN**

Resultado/Producto esperado	Indicador	Beneficiario
Establecer la incidencia de complicaciones pulmonares en la unidad de trasplantes de la FOSCAL	Documentos que soportan la información de cada una de las complicaciones pulmonares desarrolladas por los pacientes llevados a TPH	-Especialización Medicina interna Universidad Autónoma de Bucaramanga -Unidad de trasplante de la Fundación Oftalmológica de Santander Clínica Carlos Ardila Lulle
Tesis de grado de especialización de medicina interna	Manuscrito de tesis de grado.	Fortalecimiento de las líneas de investigación de Medicina Interna UNAB y Unidad de trasplante de la FOSCAL

**6.2 CONDUCTORES AL FORTALECIMIENTO DE LA CAPACIDAD CIENTÍFICA
INSTITUCIONAL**

FORTALECIMIENTO DE LA COMUNIDAD CIENTÍFICA

Objetivo de la propuesta	Resultado/Producto esperado	Indicador	Beneficiario
Formación de recurso humano a nivel de	Tesis de grado de especialización	Manuscrito de desarrollo de proyecto de investigación	Especialización de medicina interna Universidad Autónoma de

posgrado			Bucaramanga
----------	--	--	-------------

6.3 DIRIGIDOS A LA APROPIACIÓN SOCIAL DEL CONOCIMIENTO

APROPIACIÓN SOCIAL DEL CONOCIMIENTO

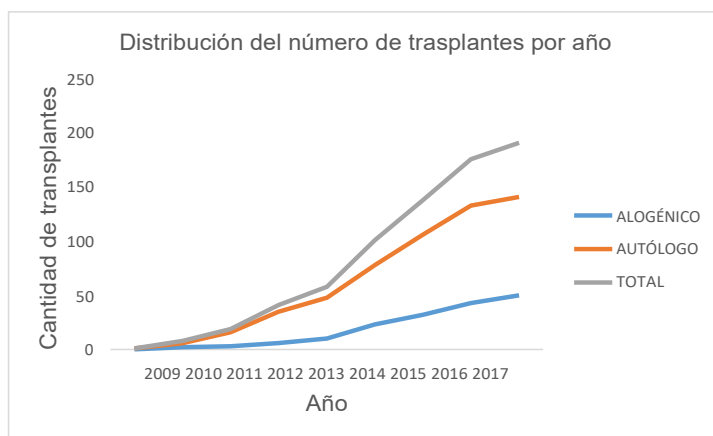
Objetivo de la propuesta	Resultado/Producto esperado	Indicador	Beneficiario
Generar un artículo de investigación será enviado a una revista médica	Un artículo que plasme los resultados y la discusión de los mismos	Manuscrito del artículo que será enviado a la editorial de la revista sin requerir ser aprobado para publicación	-En general las comunidades científicas
Presentación en eventos científico poster u congreso de EBMT que se realiza en Lisboa 18-21 marzo/2018	Presentación en poster en el congreso EBMT Lisboa Abril de 2018	Congresos internacionales	-Línea de investigación en CP de Medicina Interna UNAB y Unidad de trasplante de la FOSCAL -Comunidades científicas

7.0. RESULTADOS

El programa de Trasplante de células madre hematopoyéticas inició en noviembre del 2009 en la FOSCAL. A continuación se describe, el número de pacientes trasplantados por año según el tipo de trasplante autólogo o alogénico (tabla 10).

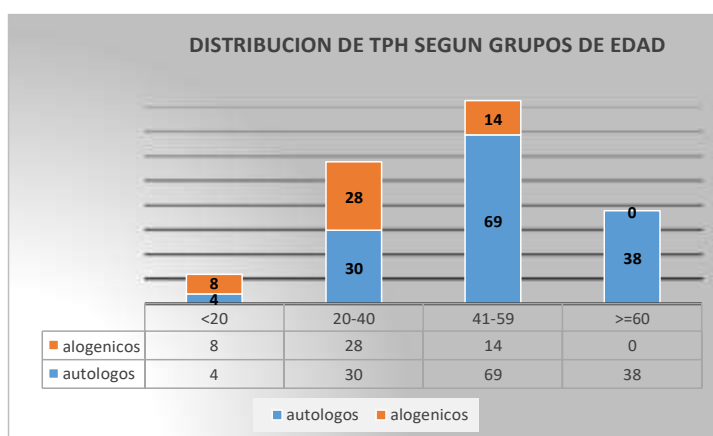
Tabla 10. Distribución de TPH FOSCAL por año según el tipo de TPH de noviembre de 2009 a abril de 2017

AÑO DE TPH										
Tipo TPH	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	TOTAL
AUTÓLOGO	1	5	10	19	13	30	28	27	8	141
ALOGÉNICO	0	2	1	3	4	13	9	11	7	50
TOTAL	1	7	11	22	17	43	37	38	15	191



Gráfica 1. Número acumulado de Trasplantes de progenitores hematopoyéticos en la FOSCAL noviembre 2009 a abril de 2017 según tipo de TPH

La población total de pacientes trasplantados en la FOSCAL en período de tiempo comprendido entre el primero de noviembre del 2009 hasta primero de treinta de abril del 2017 estuvo constituida por 184 pacientes, 7 pacientes requirieron un segundo trasplante en el tiempo de seguimiento, para un total de 191 trasplantes. El número trasplantes año realizados desde el 2009 al 2017 creció exponencialmente, con un predominio de TPH autólogos (Gráfica 1).



Gráfica 2. Distribución TPH según grupos de edad en la FOSCAL noviembre 2009 a abril de 2017

La distribución de los TPH según la edad se muestra en la Gráfica 2. El 76.5% (n=179) de los TPH autólogos están en el rango de edad entre 20 y 60 años. El 51.7% (n=30) de los casos con trasplante autólogos y el 48.27% (n=28) TPH alógenicos se encuentran entre 20 y 40 años de edad. El 84% (n=42) de los 50 TPH alógenicos se encuentran entre 20 y 60 años de edad y 100% (n=38) de los TPH autólogos fueron mayores a 60 años.

7.1 Objetivo: Describir las variables sociodemográficas de los pacientes intervenidos con trasplante con progenitores hematopoyéticos que presentaron complicaciones pulmonares.

La población de TPH autólogo fue constituida por un 50.35% (71) mujeres y el promedio de edad fue de 49.4 años. La procedencia fue predominantemente urbana con un 96.45% (136), de los cuales el 46.43 % (65) provenían de la ciudad de Bucaramanga. La seguridad social el 70.50 % (98) eran parte del sistema contributivo. El 96.94% tenían un Karnofsky mayor igual a 80 previamente al TPH. Las características sociodemográficas y clínicas del TPH autólogo se pueden observar de manera detallada en la tabla 11.

Tabla 11. Características sociodemográficas y clínicas de la cohorte trasplante autólogo.

Características	N	(%)
Sociodemográficas		
Mujeres	71	50.35
Hombres	70	49.65
Área de procedencia		
Urbana	136	96.45
Rural	4	2.84
Ciudad		
Bucaramanga	65	46.43
Floridablanca	21	15.0
Piedecuesta	9	6.43
Girón	4	2.86
Otras	41	29.29
Estrato socioeconómico		
1	1	1.30
2	7	9.09
3	51	66.23

4	14	18.18
5	3	3.90
6	1	1.30
<u>Seguridad Social</u>		
Contributivo	98	70.50
Subsidiado	21	15.11
Especial	19	13.67
Otro	1	0.72
<u>Nivel máximo escolaridad</u>		
Primaria	9	27.27
Secundaria	7	21.21
Tecnología	1	3.03
Pregrado	15	45.45
Especialización	1	3.03
Características Clínicas		
		IC 95%
Edad, media (años)	49.4	47.1-51.6
Peso en kg	65.3	63.2-67.3
Talla en cms	164	161.7-165.8
IMC kg/mt2	24.3	22.85-26.93
<u>Tipo de Sangre</u>		
	N	%
O	84	60.87
A	44	31.88
B	8	5.80
AB	2	1.45
<u>Grupo Rh</u>		
(-) negativo	6	4.35
(+) positivo	132	95.65
<u>IgG Citomegalovirus</u>		
(-) negativo	6	4.32

(+) positivo	133	95.68
<u>Escala Karnofsky</u>		
60	2	1.53
70	2	1.53
80	10	7.63
90	37	28.24
100	80	61.07

La población de TPH alogénico fue constituida por un 60% (30) hombres y el promedio de edad fue de 32 años. El 95.83 (46) tenían una procedencia urbana. El tipo de sangre O se encontró el 64% (32) de los casos y el 100 % (50) tuvieron IgG para Citomegalovirus positivo. Las características sociodemográficas y clínicas del TPH alogénico se pueden observar de manera detallada en la tabla 12.

Tabla 12. Características sociodemográficas y clínicas de la cohorte trasplante alogénico

Características	N	(%)
<u>TPH</u>		
Alogénico	34	68
Haploidéntico	16	32
<u>Sociodemográficas</u>		
Mujeres	20	40
Hombres	30	60
<u>Área de procedencia</u>		
Urbana	46	95.83
Rural	1	2.08
<u>Ciudad</u>		
Bucaramanga	18	37.50

Floridablanca	9	18.75
Girón	6	12.50
Piedecuesta	1	2.08
Otras	14	29.17
<u>Estrato socioeconómico</u>		
1	2	6.67
2	3	10.00
3	21	70.00
4	3	10.00
6	1	3.30
<u>Nivel máximo escolaridad</u>		
Primaria	8	34.78
Secundaria	6	26.09
Pregrado	9	39.13
Características Clínicas		
		IC 95%
Edad (años)	31.82	28.1- 35.4
Peso en kg	64.8	60.8-68.7
Talla en cms	166	164.1-168.8
IMC kg/mt2	23.5	21.6-25.7
<u>Tipo de Sangre</u>		
	N	%
O	32	64.00
A	17	34.00
AB	1	2.00
<u>Grupo Rh</u>		
(-) negativo	2	4.0
(+) positivo	48	96
<u>IgG Citomegalovirus</u>		
(-) negativo	0	0

(+) positivo	50	100
Escala Karnofsky		
60	3	6.25
80	2	4.17
90	15	31.25
100	28	58.33

En cuanto a las características relacionadas con el trasplante autólogo, el tipo de movilización más utilizado fue quimioterapia + G-CSF en un 53.95% (68), el número de movilizaciones requerido fue de 1 el 90.71% (127). Hubo un 4.26 (6) que era su segundo TPH. Y el promedio de días para el injerto mieloide fue de 90.85 %(119). Ver tabla 13.

Tabla 13. Descripción de características relacionadas con el TPH autólogo

	N	(%)
Tipo de movilización		
Factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF)	45	35.71
Quimioterapia + G-CSF	68	53.97
Plerixafor + G-CSF	9	7.14
Quimioterapia + G-CSF + Plerixafor	4	3.17
Número de movilizaciones		
1	127	90.71
2	13	9.29
Número de colectas		
1	51	36.43
2	55	39.29
3	26	18.57
>4	8	5.71

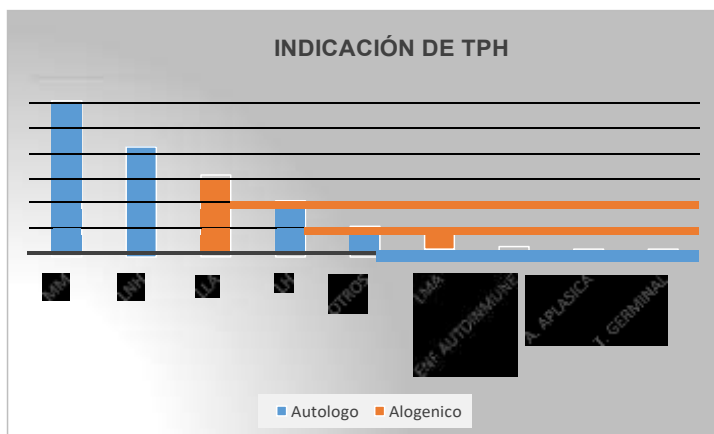
Número cronológico del TPH		
1	135	95.74
2	6	4.26
Tipo de acondicionamiento		
MEL	45	45.9
BEAM	47	47.9
CY + ATG	2	2.04
BEAC	1	1.02
BUCY	1	1.02
BUMEL	1	1.02
MEL/ETOPOSIDO	1	1.02
Recuperación hematológica		
Injerto neutrófilos (PMN > 500 x 10⁹/L)		
Si	136	96.45
No	5	3.55
Promedio de días de Injerto neutrófilos		
<10	6	4.57
11-15	119	90.85
16-28	6	4.57

Todos los donantes de los TPH alogénico se movilizaron con G-CSF en un 97.78% (44), excepto los pacientes con TPH alogénico de medula osea, el número de colectas que se requirió fue de 1 con. El 94% (47) se encontraba en su primer TPH. El 56% (28) alcanzó el injerto mieloide entre 11 a 15 días. La profilaxis para enfermedad de injerto contra huésped más utilizada fue ciclosporina + metrotexate en un 52.08% (25). Ver tabla 14.

Tabla 14. Descripción de características relacionadas con el trasplante alogénico

	N	(%)
Tipo de movilización		
Factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF)	46	92%
Quimioterapia + G-CSF	0	0
Plerixafor + G-CSF	0	0
Quimioterapia + G-CSF + Plerixafor	0	0
Número de movilizaciones		
1	50	100
Número de colectas		
1	50	100
Número cronológico del TPH		
1	47	94.00
2	3	6.00
Tipo de acondicionamiento		
Mieloablatoivo		
BUFLU	12	24.00
TTBUFLU	21	42.00
BUCY	3	6.00
ATG-FLUMEL	1	2.00
Intensidad Reducida		
FLUMEL	4	8.00
CY + ATG	3	6.00
TTBUFLU	6	12.00
Recuperación hematológica		

Injerto neutrófilos (PMN > 500 x 10 ⁹ /L)		
Si	50	100
No	0	0
Promedio de días de Injerto neutrófilos		
<10	8	16
11-15	28	56
16-30	14	28
Profilaxis para Enfermedad injerto contra huésped		
Ciclosporina+Metrotexate	27	54.00
Ciclofosfamida+Tacrolimus+Micofenolato	13	26:00
Ciclofosfamida+ciclosporina+micofenolato	6	12.00
Tacrolimus sirulimus	4	8.00



Gráfica 3. Indicación de Trasplante caracterizado entre autólogo y alogénico en la FOSCAL noviembre 2009 a abril de 2017

La indicación de TPH autólogo más común fue mieloma múltiple 61 (31.9%), seguido de Linfoma no Hodgkin 43 (22.5) y para TPH alogénico fue la leucemia linfoide Aguda 32 (16.7%). Además el 2.09% (4) fueron enfermedades autoinmunes Ver tabla 15 y gráfico 3.

Tabla 15. Indicación de TPH caracterizado entre autólogo y alogénico.

TIPO DE TPH			
Diagnóstico	Autólogo n (%)	Alogénico n (%)	Total
Mieloma múltiple	61 (31.9)	0 (0)	61 (31.9)
Linfoma no Hodgkin	43 (22.5)	0 (0)	43 (22.5)
Leucemia linfoide Aguda	0 (0)	32 (16.7)	32 (16.7)
Linfoma Hodgkin	19 (9.94)	3 (1.57)	22 (11.5)
Otros	9 (4.71)	3(1.57)	12(6.28)
Leucemia mieloide Aguda	3(1.57)	8(4.18)	11(5.7)
Enfermedad autoinmune	4(2.09)	0(0)	4(2.09)
Anemia Aplásica	0(0)	3(1.57)	3(1.57)
Tumor germinal	3(1.57)	0(0)	3(1.57)
Total	141(73.8)	50(26.17)	191(100)

7.2 Objetivo: Determinar la incidencia de las complicaciones pulmonares en pacientes que fueron sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos en la FOSCAL.

La incidencia acumulada (IA) de complicaciones pulmonares en la FOSCAL desde noviembre 2009 a abril de 2017 con seguimiento a 365 días de manera global fue de 22.69% y densidad de incidencia (DI) de 30.8/10000 días de tiempo persona a riesgo, con predominio de causas infecciosas 18.36% (IA) y siendo ligeramente mayor en pacientes en los que se les realizó TPH autólogo 19.72% (IA) (tabla 16).

Tabla 16. Incidencia acumulada y densidad de incidencia en pacientes sometidos a TPH en la FOSCAL

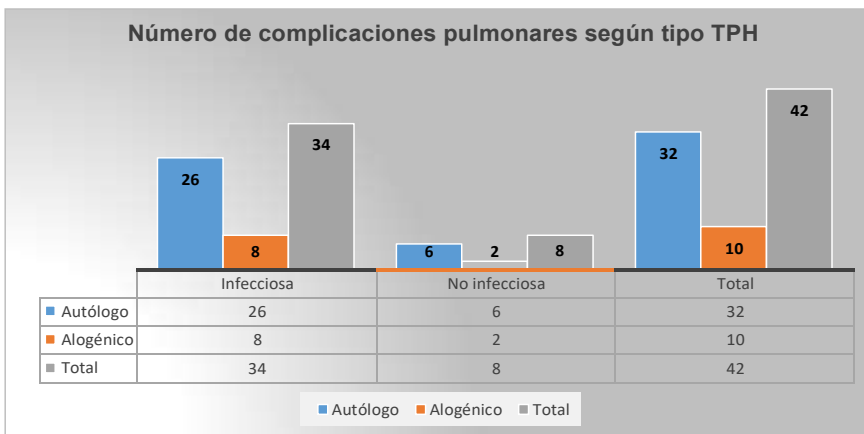
	Infecciosa	No infecciosa	Total
Incidencia acumulada (%)	18.36	4.34	22.69
Densidad de incidencia (/10000 días)	24.4	6.4	30.8

La IA de TPH autólogo para complicaciones pulmonares infecciosas fue de 19.72%, con una DI de 31.43/10000 días de tiempo persona a riesgo. En TPH alogénico hubo un IA de 16.58% y un DI de 19.21/10000 días de tiempo persona a riesgo.

Tabla 17. Incidencia acumulada y densidad de incidencia en pacientes sometidos a TPH discriminada en autólogos y alogénicos.

	AUTÓLOGO			ALOGÉNICO		
	Infecciosa	No infecciosa	Total	Infecciosa	No infecciosa	Total
Incidencia acumulada (%)	19.72	4.38	24.1	16.58	4.63	21.2
Densidad de incidencia (/10000 días)	31.43	6	37.4	19.21	7.52	26.7

El número total de complicaciones pulmonares infecciosas para TPH autólogo fue de 26 y no infecciosas para un total de 32 complicaciones. Para TPH alogénico es de 8 pacientes con complicación infecciosa y 2 para no infecciosa, ver gráfica 4.



Gráfica 4. Número de complicaciones pulmonares según tipo TPH con seguimiento a 365 días en la FOSCAL noviembre 2009 a abril de 2017

La complicación pulmonar infecciosa en TPH autólogo y TPH alogénico más frecuente fue la neumonía 84.6 % (22) y 87.5% (7) respectivamente. En cuanto a las complicaciones no infecciosa existió un caso de hemorragia alveolar difusa en TPH autólogo y TPH alogénico. Ver tabla 18

Tabla 18. Caracterización de tipos de complicaciones infecciosas y no infecciosas según TPH

Complicación pulmonar	TIPO DE TPH		
	Autólogo	Alogénico	P

	n=26 (%)	n=8 (%)	
Infeciosas			
Neumonía	22 (84.6)	7 (87.5)	0.42
Neumonía necrotizante	2 (7.69)	1 (12.5)	0.56
Sepsis pulmonar	2 (7.69)	0 (0)	0.57
	Autólogo (n=6)	Alogénico (n=2)	
No infecciosas			
Hemorragia alveolar difusa	1 (16.6)	1 (50)	0.46
Tromboembolismo pulmonar	1 (16.6)	0 (0)	0.75
Fibrosis pulmonar progresiva por irradiación	2 (33.3)	0 (0)	0.53
Neumonitis post obstructiva vs atelectasia	1 (16.6)	0 (0)	0.75
Neumonitis por irradiación	1 (16.6)	0 (50)	0.75
Derrame pleural	0 (0)	1 (0)	0.25

Las complicaciones pulmonares infecciosas en TPH autólogo fueron diagnosticadas usualmente por el médico hematólogo. El aspergillus y el p. jirovecii fueron los microorganismos más sospechados cuando se diagnóstico neumonía; pero solo 3 microorganismos fueron confirmados por fibrobroncoscopia Lavado broncoalveolar, Klebsiella Blee negativo, Candida spp y p. jirovecii. El método de diagnóstico menos utilizado fue la biopsia pulmonar. Ver tabla 19.

Tabla 19. Características de las complicaciones pulmonares infecciosas en TPH autólogo

	0-30 días	31 a 100 días	101-365 días
Diagnosticado por	n	n	n
Hematologo	2	0	2

Hematólogo + infectólogo	1	0	5
Hematólogo + neumólogo	0	0	3
Hematólogo + infectólogo + neumólogo	7	2	4
Sospecha de microorganismo			
p. jirovecii	3	2	1
Aspergillus	4	0	0
Candida spp	0	0	1
Klebsiella Blee -	0	0	1
Desconocido	3	0	11
Confirmado por LBA			
Si	1	0	2
No	10	2	12
Confirmado por imagen			
Si	10	2	100
No	0	0	0
Recuento absoluto de Neutrófilos <500			
Si	4	0	0
No	6	2	14
Toma de biopsia pulmonar para el diagnóstico			
Si	0	0	1
No	10	2	13

El TPH alogénico en cuanto sus complicaciones infecciosas el p jirovecii fue el microorganismo más sospechado, el cual fue confirmado en 3 ocasiones por

fibrobroncoscopia + lavado broncoalveolar, al igual todos los 8 pacientes tuvieron confirmación por imágenes. Ver tabla 20.

Tabla 20. Características de las complicaciones pulmonares infecciosas en TPH alogénico

	0-30 días	31 a 100 días	101-365 días
Diagnóstico por	n	n	n
Hematologo	0	1	0
Hematólogo + infectologo	1	1	0
Hematologo + neumólogo	0	0	0
Hematólogo + infectologo + neumólogo	0	1	4
Sospecha de microorganismo			
p. jirovecii	1	2	3
Aspergillus	0	1	0
Desconocido	0	0	1
Confirmado por LBA			
Si	1	0	2
No	0	3	2
Confirmado por imagen			
Si	1	3	4
No	0	0	0
Recuento absoluto de Neutrófilos <500			
Si	0	0	0
No	1	3	4
Toma de biopsia pulmonar para el diagnóstico			

Si	0	0	0
No	1	3	4

Tabla 21. Caracterización de complicación pulmonar no infecciosa en TPH autólogo

	Tiempo de ocurrencia	Quien realizó diagnóstico	Como se realizó diagnóstico	Otros
Caso 1 Hemorragia alveolar difusa	Día 15 pos TPH	Hematólogo y neumólogo	Por Clínica y TAC de tórax	Se realizó FBC + lavado broncoalveolar se obtuvo blastoconidias
Caso 2 Tromboembolismo pulmonar compromete ramas segmentarias de la arteria lobar inferior derecha (anexo 1)	Día 12 pos TPH	Hematólogo y radiólogo	Clínica y AngioTAC	-----
Caso 3 Toxicidad pulmonar: Neumonitis por radioterapia	Día 351 pos TPH	Hematólogo y radiólogo	TAC de tórax con Tractos de fibrosis que no permiten descartar cambios secundarios a radioterapia	Antecedente de quilotórax en tres ocasiones

Caso 4 Toxicidad pulmonar: Fibrosis pulmonar por irradiación	Día 355 pos TPH	Hematólogo o + Radiólogo	TAC de tórax tractos fibrosos pleuropulmonares apicales derechos asociados a engrosamiento pleural	----
Caso 5 Neumonitis postobstructiva vs atelectasia	354 días pos TPH	Hematólogo o radiólogo	TAC de tórax	----
Caso 6 Derrame pleural	180 días pos TPH	Hematología y radiología	TAC de tórax	Recaída

7.3 Objetivo. Establecer incidencia complicaciones pulmonares tempranas en pacientes que fueron intervenidos con trasplante con progenitores hematopoyéticos.

La incidencia acumulada de las complicaciones pulmonares tempranas a los 30 días pos TPH fue de 7.33% y la densidad de incidencia de 25.3 por 10000 días de tiempo persona a riesgo, ver tabla 22. Cuando se discrimina por tipo de trasplante, la incidencia acumulada fue del 8.51% para TPH autólogo y 4% para TPH alogénico, ver tabla 23.

Tabla 22. Incidencia acumulada y densidad de incidencia en pacientes sometidos a TPH en la FOSCAL en los 30 días post TPH

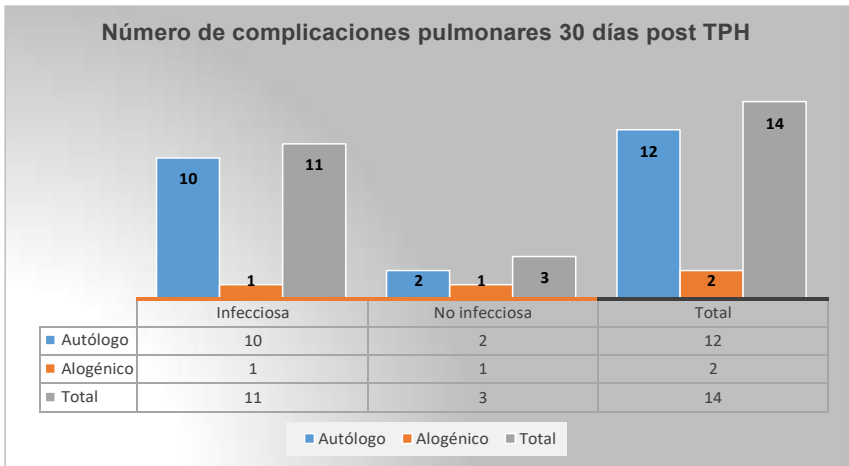
	Infeciosa	No infeciosa	Total
Incidencia acumulada (%)	5.76	1.57	7.33
Densidad de incidencia (/10000 días)	20	5.33	25.3

La IA de TPH autólogo para complicaciones pulmonares infecciosas fue de 7.09%, con una DI de 24.9/10000 días de tiempo persona a riesgo. En TPH alogénico hubo un IA de 2% y un DI de 6.7/10000 días de tiempo persona a riesgo. Ver tabla 23.

Tabla 23. Incidencia acumulada y densidad de incidencia en pacientes sometidos a TPH discriminada en autólogos y alogénicos en los 30 días post TPH

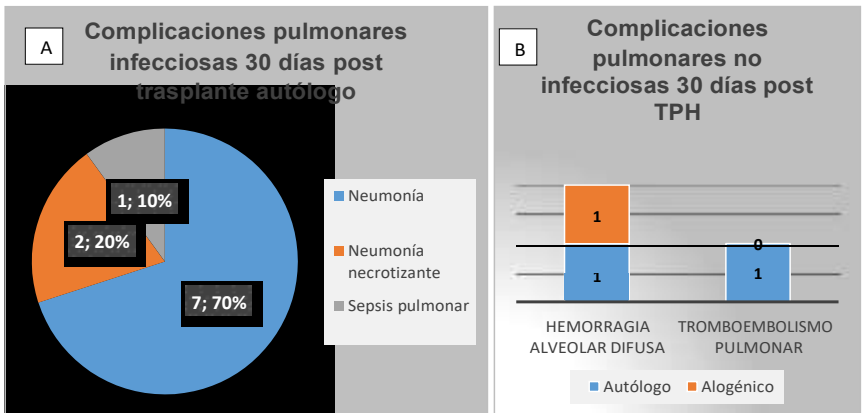
	AUTÓLOGO			ALOGÉNICO		
	Infeciosa	No infeciosa	Total	Infeciosa	No infeciosa	Total
Incidencia acumulada (%)	7.09	1.42	8.51	2	2	4
Densidad de incidencia (/10000 días)	24.9	4.8	29.7	6.7	6.7	13.4

El número total de las complicaciones pulmonares infecciosas y no infecciosas en TPH autólogo y alogénico en los primeros 30 días posterior a la realización de TPH fueron 14. Ver gráfica 5.



Gráfica 5. Caracterización de complicaciones pulmonares según tipo TPH con seguimiento a 30 días posterior al TPH en la FOSCAL noviembre 2009 a abril de 2017

La neumonía necrotizante se presentó en un 20% (2) de los casos en TPH autólogo, y hubo un caso de sepsis de origen pulmonar ver grafica 6A. En las complicaciones no infecciosas en los 30 días post TPH se presentó un caso de TEP Ver gráfica 6B.



Gráfica 6. Detalle de tipo de complicaciones pulmonares A. Infecciosas, B. No infecciosas según tipo de trasplante durante los primeros 30 días.

La IA global en los 31-100 días pos TPH fue de 2.66%, el cual se dividió en 1.45% para TPH autólogo y 6.25% para TPH alogénico, no hubo complicaciones no infecciosas durante ese periodo de tiempo, ver tablas 23 y 24

De los 5 casos de complicaciones infecciosas que se presentaron (gráfica 7A), el 100% fueron neumonías, siendo ligeramente mayor en pacientes con TPH alogénicos; pero sin diferencias significativas (gráfica 7B).

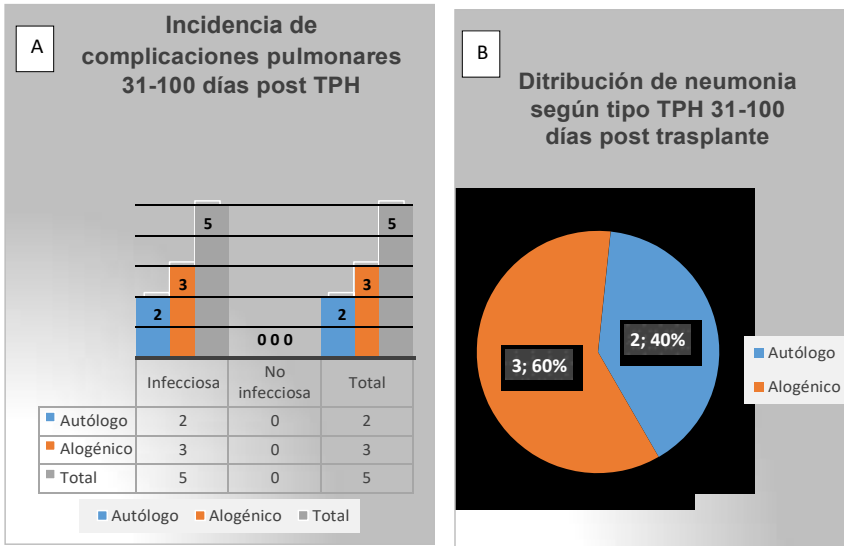
Tabla 24. Incidencia acumulada y densidad de incidencia en pacientes sometidos a TPH en la FOSCAL en los 31-100 días pos TPH

	Infecciosa	No infecciosa	Total
Incidencia acumulada (%)	2.66	0	2.66
Densidad de incidencia (/10000 días)	3.9	0	3.9

Tabla 25. Incidencia acumulada y densidad de incidencia en pacientes sometidos a TPH discriminada en autólogos y alogénicos en los 31-100 días post TPH

	AUTÓLOGO			ALOGÉNICO		
	Infecciosa	No infecciosa	Total	Infecciosa	No infecciosa	Total
Incidencia acumulada (%)	1.45	0	1.45	6.25	0	6.25
Densidad de incidencia	2.13	0	2.13	9.1	0	9.1

(/10000 días)



Gráfica 7. A. Número de complicaciones pulmonares según tipo TPH durante los 31 a 100 días posterior al TPH en la FOSCAL noviembre 2009 a abril de 2017. B. Distribución de casos de neumonía según tipo de TPH dentro de los 31 a 100 días posterior a trasplante.

7.4 Objetivo: Establecer la incidencia de las complicaciones pulmonares tardías en pacientes que fueron intervenidos con trasplante con progenitores hematopoyéticos.

La incidencia de complicaciones pulmonares tardío, es decir del día 101 al 365, la IA fue del 12.71% y DI de 5.2/10000 días de tiempo persona a riesgo. No se encontró una diferencia significativa entre complicaciones infecciosas y no

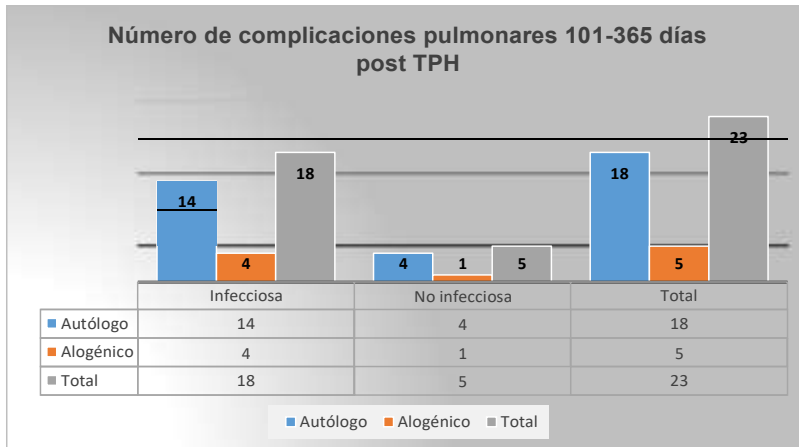
infecciosas según tipo de TPH (tabla 25 y 26). Debido al número bajo de DI de complicaciones no infecciosas se calculó por 100000 días de tiempo persona a riesgo. El total de las complicaciones entre TPH autólogo y alogénico fue de 23, ver gráfica 8.

Tabla 26. Incidencia acumulada y densidad de incidencia en pacientes sometidos a TPH en la FOSCAL en los 101-365 días post TPH

	Infeciosa	No infecciosa	Total
ncidencia acumulada (%)	9.94	2.76	12.71
Densidad de incidencia (/10000 días)	4.1	1.1	5.2

Tabla 27. Incidencia acumulada y densidad de incidencia en pacientes sometidos a TPH discriminada en autólogos y alogénicos en los 101-365 días post TPH

	AUTÓLOGO			ALOGÉNICO		
	Infeciosa	No infecciosa	Total	Infeciosa	No infecciosa	Total
Incidencia acumulada (%)	10.37	2.96	13.3	8.33	2.63	10.96
Densidad de incidencia (/10000 días) **/100000 días	4.4	1.2	5.6	3.41	8.2**	--

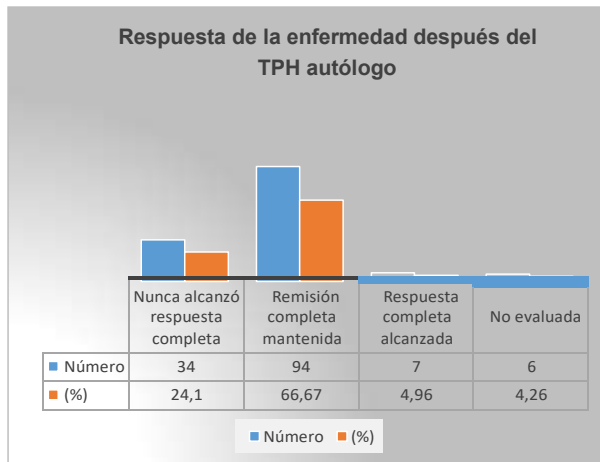


Gráfica 8. Número de complicaciones pulmonares según tipo TPH con seguimiento a 101 a 365 días posterior al TPH en la FOSCAL noviembre 2009 a abril de 2017

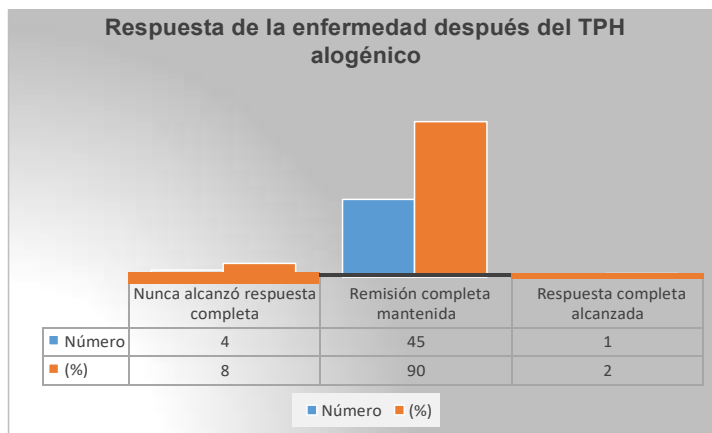
7.5 Objetivo: Determinar los factores de riesgo para presencia de complicaciones pulmonares con trasplante con progenitores hematopoyéticos.

El 66.7% (94) de los pacientes con TPH autólogo alcanzó remisión completa mantenida, el 24,1% (34) nunca alcanzó respuesta completa ver gráfica 9.

En TPH alogénico el 90% (45) alcanzó respuesta completa y solo el 8% (4) nunca alcanzó respuesta completa, ver grafica 10



Gráfica 9. Respuesta de la enfermedad de base posterior al trasplante de progenitores hematopoyéticos con seguimiento a 365 días en TPH autólogo



Gráfica 10. Respuesta de la enfermedad de base posterior al trasplante de progenitores hematopoyéticos con seguimiento a 365 días.

La primera recaída o progresión luego del TPH autólogo fue del 6.57% (9) y del 6.12% (3). Ver tabla 28 y 29.

Tabla 28. Respuesta de la enfermedad posterior a la realización de TPH autólogo, definido como recaída o progresión.

Primera Progresión del TPH	Recaída o después	N	(%)
No		128	93.43
Si		9	6.57

Tabla 29. Respuesta de la enfermedad posterior a la realización de TPH alogénico, definido como recaída o progresión.

Primera Progresión del TPH	Recaída o después	N	(%)
No		46	93.88
Si		3	6.12

El 85.7% (24) de pacientes con TPH alogénico presentaron enfermedad de injerto contra huésped grado de severidad I y II. Solo hubo 1 caso EICH en TPH autólogo con grado de severidad II, ver tabla 30. El 13.64 % (6) cursó con EICH crónica en TPH alogénico, ver tabla 31.

Tabla 30. Descripción del número y porcentaje de individuos que presentaron enfermedad de injerto contra huésped aguda en TPH autólogo y alogénico

Enfermedad injerto contra huésped (grado de severidad)	TPH autólogo		TPH alogénico	
	n	%	n	%
I	0	0	13	46.42
II	1	100	11	39.28

III	0	0	3	10.71
IV	0	0	1	3.57
Total	1	100	28	100

Tabla 31. Descripción del número y porcentaje de individuos que presentaron Enfermedad de injerto contra huésped crónica en TPH autólogo y alogénico

Enfermedad de injerto contra huésped crónica	TPH autólogo		TPH alogénico	
	n	%	n	%
Si	1	7	6	13.64
NO	140	93	38	86.36

En cuanto a la relación entre el estado de inmunidad humoral como factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones pulmonares infecciosas en TPH autólogo se estudió la relación entre los niveles de inmunoglobulinas IgA, IgG e IgM pre trasplante y el desarrollo de complicaciones peri-injerto (30 días pos TPH), con un Pr= a 0.82, 0.578 y 0.807 respectivamente. Ver tablas 32, 33 y 34

Tabla 32. Relación de estado de inmunidad humoral, niveles de IgA pre TPH y complicaciones pulmonares infecciosas en **TPH autólogo** a los 30 días

Inmunoglobulina A pre TPH			
Complicación pulmonar 30 días pos TPH	Disminuido n(%)	Normal n(%)	Alto n(%)
No	45 (93.75)	51 (94.44)	6 (100)
Si	3 (6.25)	3 (5.56)	0 (0)

Total	48 (100)	54 (100)	6(100)
--------------	----------	----------	--------

***Pearson $\chi^2(2) = 0.3971$ Pr = 0.820

Tabla 33. Relación de estado de inmunidad humoral, niveles de IgG pre TPH y complicaciones pulmonares infecciosas en TPH autólogo a los 30 días

Inmunoglobulina G pre TPH			
Complicación pulmonar 30 días pos TPH	Disminuido n(%)	Normal n(%)	Alto n(%)
No	43 (95.56)	49 (92.45)	10 (100)
Si	2 (4.44)	4 (7.55)	0 (0)
Total	45 (100)	53 (100)	10(100)

*** Pearson $\chi^2(2) = 1.0948$ Pr = 0.578

Tabla 34. Relación de estado de inmunidad humoral, niveles de IgM pre TPH y complicaciones pulmonares infecciosas en TPH autólogo a los 30 días

Inmunoglobulina M pre TPH			
Complicación pulmonar 30 días pos TPH	Disminuido n(%)	Normal n(%)	Alto n(%)
No	54 (96.43)	46 (93.88)	1 (100)
Si	2 (3.57)	3 (6.12)	0 (0)
Total	56 (100)	49 (100)	1(100)

***Pearson $\chi^2(2) = 0.4284$ Pr = 0.807

También se evaluó la relación del estado de inmunidad humoral a los 365 días pos TPH y las complicaciones pulmonares a los 365 días infecciosas en TPH autólogo,

encontrando para IgA un Pr = 0.110, IgG Pr = 0.038 y IgM Pr = 0.078. Ver Tabla 35, 36 y 37

Tabla 35. Relación de estado de inmunidad humoral, niveles de IgA y complicaciones pulmonares infecciosas en TPH autólogo a los 365 días

Inmunoglobulina A 365 días			
Complicación pulmonar a los 365 días	Disminuido n(%)	Normal n(%)	Alto n(%)
No	18 (72)	33 (91.67)	1 (100)
Si	7 (28)	3 (8.33)	0 (0)
Total	25 (100)	36 (100)	1(100)

***Pearson $\chi^2(2) = 4.4139$ Pr = 0.110

Tabla 36. Relación de estado de inmunidad humoral, niveles de IgG y complicaciones pulmonares infecciosas en TPH autólogo a los 365 días

Inmunoglobulina G a los 365 días pos TPH			
Complicación pulmonar a los 365 días pos TPH	Disminuido n(%)	Normal n(%)	Alto n(%)
No	8 (61.54)	34 (91.89)	10 (83.33)
Si	5 (38.46)	3 (8.11)	2 (16.67)
Total	13 (100)	37 (100)	12(100)

*** Pearson $\chi^2(2) = 6.5551$ Pr = 0.038

Tabla 37. Relación de estado de inmunidad humoral, niveles de IgG y complicaciones pulmonares infecciosas en TPH autólogo a los 365 días

Inmunoglobulina M a los 365 días pos TPH			
Complicación pulmonar a los 365 días pos TPH	Disminuido n(%)	Normal n(%)	Alto n(%)
No	21 (72.41)	28 (93.33)	2 (100)
Si	8 (27.59)	2 (6.67)	0 (0)
Total	29 (100)	30 (100)	2(100)

****Pearson $\chi^2(2) = 5.1137$ Pr = 0.078

En cuanto al TPH alogénico la relación con inmunidad humoral se estudió a los 365 días pos TPH, encontrando para IgA un Pr = 0.110, IgG Pr = 0.975 e IgM Pr = 0.975, ver tabla 38, 39 y 40.

Tabla 38 Relación de estado de inmunidad humoral, niveles de IgA y complicaciones pulmonares infecciosas en TPH alogénico a los 365 días

Inmunoglobulina A a los 365 pos TPH		
Complicación pulmonar a los 365 post TPH	Disminuido n(%)	Normal n(%)
No	13 (81.25)	25 (96.15)
Si	3 (18.75)	1 (3.85)
Total	16 (100)	26 (100)

***Pearson $\chi^2(1) = 2.5533$ Pr = 0.110

Tabla 39 Relación de estado de inmunidad humoral, niveles de IgG y complicaciones pulmonares infecciosas en TPH alogénico a los 365 días

Inmunoglobulina G a los 365 pos TPH		
Complicación pulmonar 365 post TPH	Disminuido n(%)	Normal n(%)
No	11 (84.62)	27 (96.15)
Si	2 (15.38)	2 (3.85)
Total	13 (100)	29 (100)

***Pearson $\chi^2(1) = 0.7505$ Pr = 0.386

Tabla 40. Relación de estado de inmunidad humoral, niveles de IgM y complicaciones pulmonares infecciosas en TPH alogénico a los 365 días

Inmunoglobulina M a los 365 pos TPH		
Complicación pulmonar 365 post TPH	Disminuido n(%)	Normal n(%)
No	13 (92.86)	25 (92.59)
Si	1 (7.14)	2 (7.41)
Total	14 (100)	27 (100)

***Pearson $\chi^2(1) = 0.0010$ Pr = 0.975

En el análisis univariado, los factores de riesgo para desarrollar complicaciones pulmonares infecciosas a los 30, 100 y 365 días post TPH autólogo, se evaluaron los factores de riesgo descritos en la literatura como edad avanzada de TPH, estado del Citomegalovirus IgG, mucositis, EICH sin encontrar relación de riesgo significativa. La clasificación del estado según parámetros EBMT Remisión completa 1 confirmada tuvo un RR de 32 (IC: 1.38-737.4, $p=0.03$) en el peri-injerto

y un Karnofsky 60 con RR de 42 (IC: 1.3-1268.8, p=0.03) en los 31 a 100 días pos TPH. Dentro de los factores protectores se identificó un área de procedencia urbana con un RR: 0.067 (IC 95: 0.005-0.85, p=0.037) a los 31-100 días pos TPH y RR: 0.12 (IC 95%: 0.01-0.94, p=0.04) y el injerto mieloide RR: 0.044 (IC 95%: 0.003-0.63, p=0.02) de los 31 a 100 días, Ver tabla 41.

La correlación de factores de riesgo para desarrollar complicaciones pulmonares infecciosas TPH alogénico dentro de los factores propuestos por la literatura se encuentran descritos en la tabla 42

Los factores de riesgo para desarrollar complicaciones pulmonares no infecciosas pos TPH autólogo, se observó que la historia pretrasplante de infección fúngica invasiva tuvo un RR 68.5 (IC 95% 3.0-1525, p=0.008) en los 30 días pos TPH, Número cronológico del trasplante 2 RR: 26.7 (IC 95%: 1.45-492, p=0.027) a los 30 días, RR 13.3 (IC95% 1.02-172.2, p=0.048) de los 31 a 100 días y RR: 6.2 (IC95% 1-38, p=0.049) 101-365 días pos trasplante, un Karnofsky RR 62 (IC: 2.06-1864, p=0.017) de los 31-100 días pos TPH y RR 30.5 (IC: 1.36-683.2, p=0.031) de los 101 a 365 días pos TPH, Numero de movilizaciones 2 con RR 6.5 (IC 95% 1.65-26.0, p=0.008), también se encontraron factores protectores injerto mieloide RR 0.003 (IC 95%: 0.0001-0.08, p=0.000) y RR 0.03 (0.003-0.47, p=0.01) a los 101-365 días pos TPH, criopreservación RR 0.014 (IC95%: 0.0006-0.33, P=0.008) a los 30 días pos TPH, ver tabla 43.

La correlación de factores de riesgo para desarrollar complicaciones pulmonares no infecciosas a los 30, 100 y 365 días pos TPH alogénico se detalla en la tabla 44.

Tabla 41. Correlación de factores de riesgo para desarrollar complicaciones pulmonares infecciosas a los 30, 100 y 365 días post TPH autólogo. Análisis univariado.

	30 días post trasplante			31-100 días post trasplante			101-365 días post trasplante			
	N	RR	IC 95%	P	RR	IC 95%	P	RR	IC 95%	P
Observados										
<u>Edad avanzada (<40 años)</u>										
>40 años	141	1.18	0.23-5.89	0.83	0.28	0.03-2.0	0.21	2.39	0.51-11.0	0.26
<u>Estado del Citomegalovirus IgG (negativo)</u>										
IgG CMV positivo	133		----	----	1	----	----	1	----	----
<u>Mucositis (No)</u>										
Si	140	1.8	0.43-7.45	0.41	1.34	0.13-13.4	0.8	1.81	0.58-5.6	0.30
<u>Enfermedad de injerto contra huésped aguda o crónica (No)</u>										
Si	97		----	----	1	---	---	1	----	----
<u>Clasificación estado enfermedad según parámetros EBMT</u>										
Remisión completa 1°	62	1.33	0.12-13.8	0.80	1	---	---	1	----	----

Remision completa 1 confirmada	62	32	1.38-737.4	0.03	1	---	---	1	----	----
RC_2_conf Remision completa 2° confirmada	62	8	0.34-184.3	0.19	1	---	---	1	----	----
<u>Área de Procedencia (Rural)</u>										
Urbana	140	1	---	---	0.067	0.005-0.85	0.037	0.12	0.01-0.94	0.04
<u>Escala de Karnofsky (100)</u>										
60	131	20	0.99-403.5	0.051	42	1.3-1268.8	0.03	1	---	---
80	131	1.73	0.27-11.08	0.55	1.75	0.06-5.29	0.640	2.2	0.54-9.01	0.26
<u>Injerto mieloide (recuperación de conteo neutrófilos) NO</u>										
SI	141	0.13	0.01-1.68	0.12	0.044	0.003-0.63	0.02	1	---	---

Tabla 42. Correlación de factores de riesgo para desarrollar complicaciones pulmonares infecciosas a los 30, 100 y 365 días post TPH alogénico. Análisis univariado.

30 días post trasplante 31-100 días post trasplante 101-365 días post trasplante

	N	RR	IC 95%	P	RR	IC 95%	P	RR	IC 95%	P
Observados										
<u>Edad avanzada (<40 años)</u>										
>40 años	141	1	---	---	0.615	0.06-6.04	0.21	3	0.52-17	0.26
<u>Estado del Citomegalovirus IgG (negativo)</u>										
IgG CMV positivo	133	1	----	----	1	----	----	1	----	----
<u>Mucositis (No)</u>										
Si	50	1	----	----	3.32	0.49-22.1	0.21	0.96	0.15-5.8	0.97
<u>Acondicionamiento mieloablativo (No)</u>										
Si	49	1	---	---	1	----	----	0.4	0.059-2.7	0.34
<u>Enfermedad de injerto contra huésped aguda (No)</u>										
Si	49	1	----	----	1.33	0.13-13.2	0.86	1	----	----
<u>Injerto mieloide (recuperación de conteo neutrófilos) NO</u>										
SI	50	1	----	----	1	----	----	1	---	---

Tabla 43. Correlación de factores de riesgo para desarrollar complicaciones pulmonares NO infecciosas a los 30, 100 y 365 días pos TPH autólogo. Análisis univariado.

	30 días post trasplante			31-100 días post trasplante			101-365 días post trasplante			
	N	RR	IC 95%	P	RR	IC 95%	P	RR	IC 95%	P
<u>Edad avanzada <40</u>										
>40	109	1	----	----	0.13	0.01-1.58	0.1	0.56	0.15-1.99	0.37
<u>Diagnóstico De Enfermedad Primaria</u>										
Linfoma	133	1	----	----	1	----	----	0.508	0.04-5.38	0.57
Mieloma múltiple	133	1	----	----	1	----	----	0.050	0.002-1.02	0.052
<u>Fuente de células madre</u>										
Sangre periférica	140	1	----	----	1	----	----	1	----	----
<u>Tipo de Movilización</u>										
G-CSF	128	1	----	----	1	---	---	1	----	----
<u>Historia pretrasplante de infección fúngica invasiva</u>										
Si	141	68.5	3.0-1525	0.008	1	---	---	1	---	---
<u>Criopreservación</u>										
Si	139	0.014	0.0006-0.33	0.008	1	---	---	0.177	0.014-2.1	0.17
<u>Número cronológico del Trasplante</u>										

2	141	26.7	1.45-492	0.027	13.3	1.02-172.2	0.048	6.2	1.00-38.0	0.049
<u>Escala de Karnofsky</u>										
60	65	1	----	----	62	2.06-1864	0.017	30.5	1.36-683.2	0.031
80	132	1	----	----	1	----	----			
<u>Injerto mieloide (recuperación de conteo neutrófilos) NO</u>										
Si	141	1	---	---	0.003	0.0001-0.08	0.000	0.03	0.003-0.47	0.01
<u>Número total de movilizaciones</u>										
2	139	10.5	0.61-178.7	0.10	5.2	0.43-61.7	0.19	6.5	1.65-26.0	0.008

Tabla 44. Correlación de factores de riesgo para desarrollar complicaciones pulmonares NO infecciosas a los 30, 100 y 365 días pos TPH alogénico. Análisis univariado.

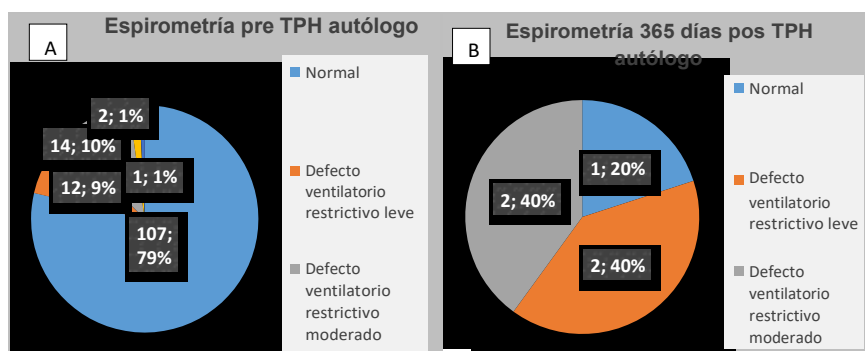
	30 días post trasplante			31-100 días post trasplante			101-365 días post trasplante			
	N	RR	IC 95%	P	RR	IC 95%	P	RR	IC 95%	P
<u>Edad avanzada <40</u>										
>40	36	1	----	----	1	----	----	1.26	0.10-15.2	0.85

<u>Diagnóstico De Enfermedad Primaria</u>											
Leucemia	37	1	----	----	1	----	----	1	----	----	
<u>Uso de metotrexate</u>											
Si	21	1	----	----	1	----	----	1	----	----	
<u>Acondicionamiento</u>											
Mieloablato	34	1	----	----	0.677	0.06-7.5	0.7	0.09	0.007-1.20	0.06	
<u>Incompatibilidad de HLA</u>											
Si	32	1	---	---	1	---	---	1	---	---	
<u>Tipo de Movilización</u>											
G-CSF	46	1	---	---	1	---	---	1	---	---	
<u>Enfermedad de injerto contra huésped</u>											
Si	50	1	---	---	1	---	---	0.647	0.05-7.84	0.73	

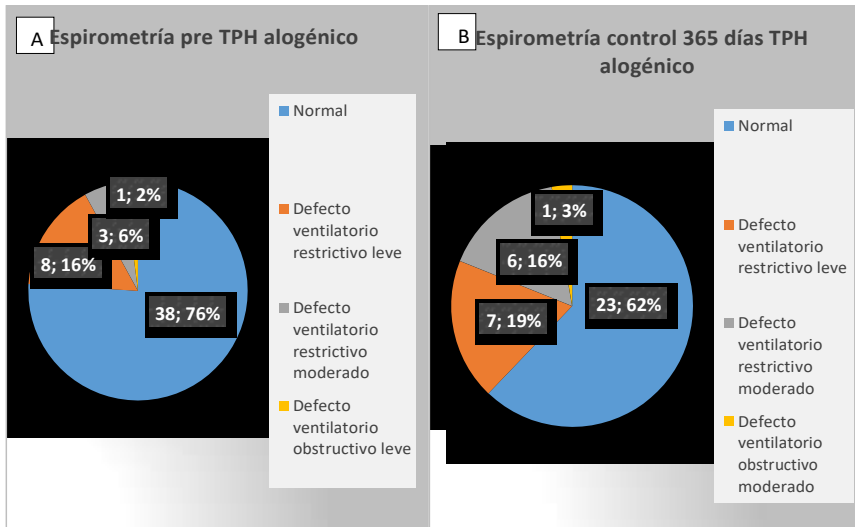
7.6 ANÁLISIS DE PRUEBAS DE FUNCIÓN PULMONAR E IMÁGENES

Del total de los 191 pacientes el 79% (107) de los TPH autólogos y el 76% (38) TPH alogénicos tuvieron una espirometría normal pre trasplante, gráfica 11A y 12A. En el control a los 365 días el 20% (1) tuvo una espirometría normal en TPH autólogo y 62% (23) TPH alogénico ver gráficas 11B y 12B.

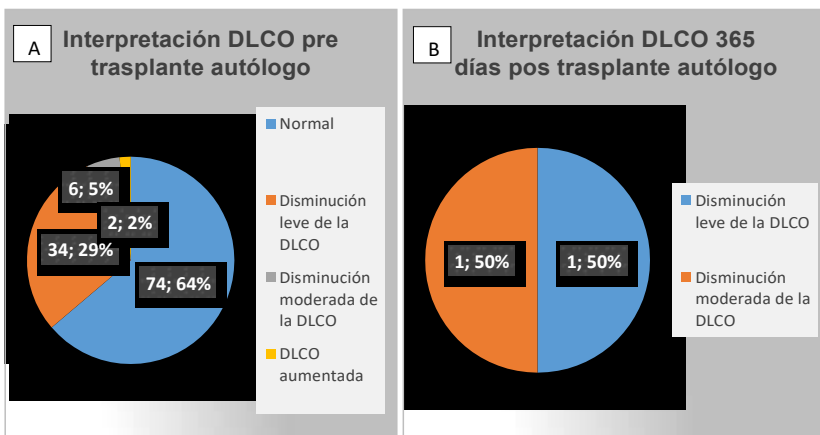
En la interpretación de DLCO pre trasplante autólogo y alogénico fue normal en 64% (74) y 47% (21) Ver gráfica 13A y 14A. En cuanto al control a los 365 días TPH autólogo 50% (1), TPH alogénico 27% (7), ver gráfica 13B y 14B



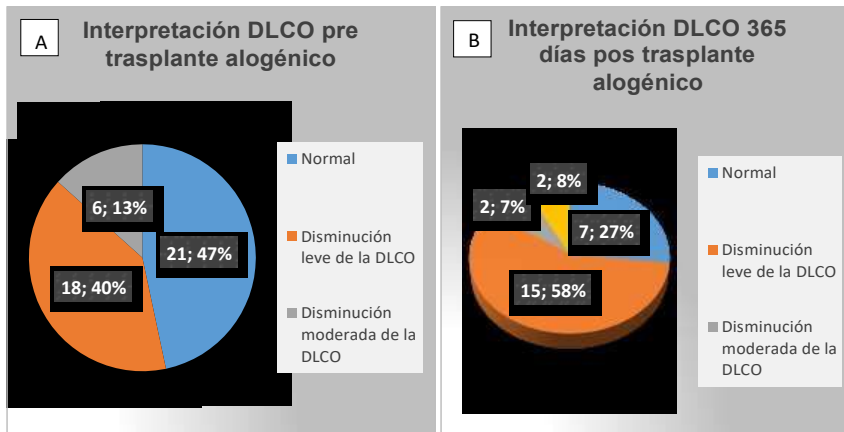
Gráfica 11. Interpretación de las espirometrías realizadas A. pre trasplante y B. 365 días post TPH post en autólogos.



Gráfica 12. Interpretación de las espirometrías realizadas A. pre trasplante y B. 365 días post TPH post en alogénicos.



Gráfica 13. Interpretación de las DLCO realizadas A. pre TPH y control a los B. 365 post TPH autólogos



Gráfica 14. Interpretación de las DLCO realizadas A. pre TPH y control a los B. 365 post TPH alogénicos

Los hallazgos radiológicos en TPH autólogo pre trasplante normal fue del 67% (92), seguido de tractos de fibrosis o bandas de atelectasia y granulomas calcificados con un 9.48 % (13). A los 365 días pos TPH normal fue de 56% (46), ver tabla 45.

Tabla 45. Hallazgos radiográficos pre trasplante y a los 365 días posterior a TPH autólogo

	Pre TPH		365 post TPH	
	n	(%)	N	Porcentaje
Normal	92	67.1	46	56
Adenopatías	1	0.72	---	---
Borramiento de los ángulos	2	1.45	1	1.21
Bronquiectasias	2	1.45	3	3.65

Disminución de la transparencia pulmonar	1	0.72	---	---
Engrosamiento pleural	2	1.45	---	---
Granuloma calcificado	13	9.48	8	9.7
Lesion endobronquial con neumonitis post obstructiva	1	0.72	---	---
Incremento del intersticio del lobulos inferiores bilateral	1	0.72	---	---
Lesión nodular intra-parenquimatosas	5	3.6	1	1.21
Masa de densidad de tejidos blandos	2	1.45	3	3.65
Radiopacidades intraparenquimatosas	2	1.45	3	3.65
Tractos de fibrosis o bandas de Atelectasia	13	9.48	11	13.4
Consolidación	---	---	1	1.21
Engrosamiento de la paredes bronquiales	---	---	2	2.4
Signos de hiperaireación pulmonar por atrapamiento de aire	---	---	3	2.4
Signos de panalización	---	---	1	1.21
Elevación del hemidiafragma	---	---	1	1.21
Total	137	100	82	100

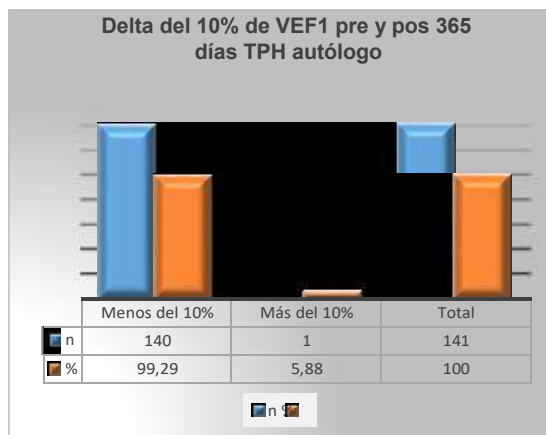
El los hallazgos radiográficos pre trasplante se observó 85.1% (40) fueron normales y en su lugar los tractos de fibrosis o bandas de Atelectasia con un 8.5% (4), en el control a los 365 días se encontró 62.7% (27) de imágenes normales, ver tabla 46.

Tabla 46. Hallazgos radiográficos pre trasplante y a los 365 días posterior a TPH alogénico

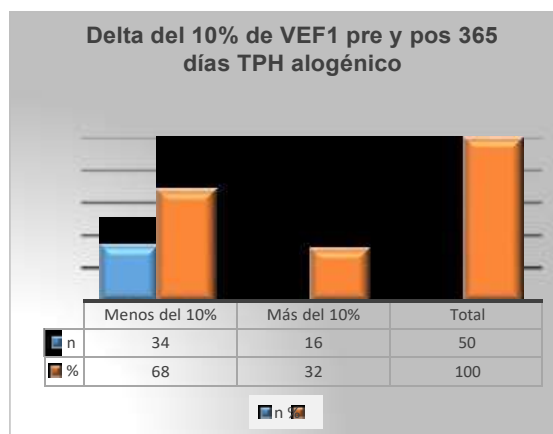
	Pre TPH		365 post TPH	
	N	(%)	N	(%)
Normal	40	85.1	27	62.7
Engrosamiento pleural	---	---	1	2.3
Granuloma calcificado	2	4.2	4	9.3
Masa de densidad de tejidos blandos	---	---	2	4.6
Radiopacidades intraparenquimatosas	1	2.1	2	4.6
Tractos de fibrosis o bandas de Atelectasia	4	8.5	---	---
Consolidación	---	---	2	4.6
Signos de hiperaireación pulmonar por atrapamiento de aire	---	---	2	4.6
Total	47	100	43	100

Al evaluar el delta (disminución mayor al 10%) del volumen espirado forzado en el primer segundo de la espirometría pre TPH vs control a los 365 días en TPH autólogo un 5.88 % (1) presentó un delta >10%, ver gráfica 15. En TPH alogénico fue de 32% (16) el del delta de TPH, ver gráfica 16.

De estos pacientes con TPH alogénico con delta de VEF1 >10%, el 81.25% (12) presentaron EICH, ver tabla 47. El 68.75% (11) eran EICH agudo y el 6.25% (1) EIC crónico, ver tablas 48 y 49. De estos el 31.25% (5) tenía un radiografía normal, 18.75% (3) con tractos de fibrosis o atelectasia y 12.5% (2) tenían signos de hiperaireación, ver tabla 50.



Gráfica 15. Evaluación del comportamiento del Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo (VEF1) en espirometría pre trasplante y de control a los 365 días en TPH autólogo



Gráfica 16. Evaluación del comportamiento del Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo (VEF1) en espirometría pre trasplante y de control a los 365 días en TPH alogénico

Tabla 47. Pacientes con porcentaje de disminución del Volumen Espirado Forzado en el primer segundo >10% en la espirometría realizada pre TPH con respecto al control a los 365 post TPH alogénico que presentaron EICH

Enfermedad injerto contra huesped	Delta VEF1 mayor al 10%	
	n	%
No	4	18.75
Si	12	81.25
Total	16	100

Tabla 48. Pacientes con porcentaje de disminución del Volumen Espirado Forzado en el primer segundo >10% en la espirometría realizada pre TPH con respecto al control a los 365 post TPH alogénico que presentaron EICH agudo

Enfermedad injerto contra huésped AGUDO	Delta VEF1 mayor al 10%	
	n	%
No	5	31.25
Si	11	68.75
Total	16	100

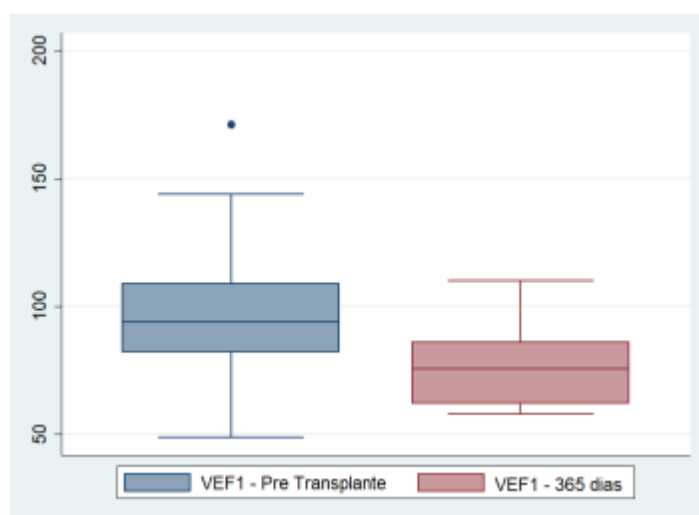
Tabla 49. Pacientes con porcentaje de disminución del Volumen Espirado Forzado en el primer segundo >10% en la espirometría realizada pre TPH con respecto al control a los 365 post TPH alogénico que presentaron EICH crónico

Enfermedad injerto contra huésped CRÓNICO	Delta VEF1 mayor al 10%	
	N	%
No	15	93.75
Si	1	6.25
Total	16	100

Tabla 50. Relación de RX de tórax de control con a los 101-365 días con control de delta de VEF1 > 10%. TPH alogénicos

Resultados de RX de tórax día 101-365	Delta VEF 1 >10%	
	n	%
Normal	5	31.25
Engrosamiento pleural	1	6.25
Granuloma calcificado	1	6.25
Tractos de fibrosis o atelectasias	3	18.75
Signos de hiperaireación	2	12.5
Total	12	100

En la gráfica 17 y la tabla 51 se puede observar la mediana de VEF 1 pre TPH autólogo en 95.3% (IC 95% 91.8- 98.9) y 365 días pos TPH en 90.2%. (IC 95% 83.4- 97.06).

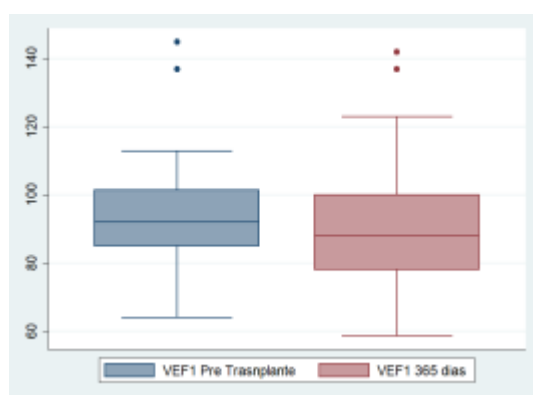


Gráfica 17. Diagrama de cajas volumen espirado forzado en el 1 segundo (VEF1) pre y 365 días pos TPH autólogo

Tabla 51. Mediana, valor mínimo, valor máximo , p 25 y p75 de VEF 1 pre y 365 pos TPH autólogo

	Media na	IC 95%	Valor mínimo	Valor máximo	p25	p75
Pre TPH	95.3	91.8-98.9	49	171	82	109
365 días Pos TPH	90.2	83.4-97.06	58.7	142	78	100

En la gráfica 18 y la tabla 52 se puede observar la mediana de VEF 1 pre TPH alogénico en 95.3% (IC 95% 91.8- 98.9) y 365 días pos TPH en 87.79%. (IC 95% 82.03-93.5).

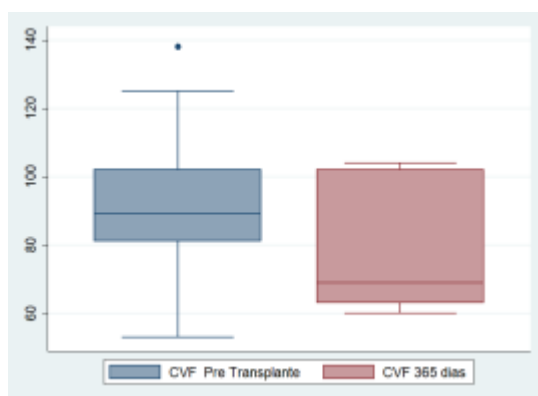


Gráfica 18. Diagrama de cajas volumen espirado forzado en el 1 segundo (VEF1) pre y 365 días pos TPH alogénico

Tabla 52. Mediana, valor mínimo, valor máximo , p 25 y p75 de VEF 1 pre y 365 pos TPH alogénico

	Mediana	IC 95%	Valor mínimo	Valor máximo	p25	p75
Pre TPH	93.29	88.8-97.69	64	145	85	101.5
365 días Pos TPH	87.79	82.03-93.5	60	104	75	102

En la gráfica 19 y la tabla 53 se puede observar la mediana de CVF pre TPH autólogo en 90.86% (IC 95% 87.87-93.8) y 365 días pos TPH en 79.58% (IC 95% 60.01-99.14).

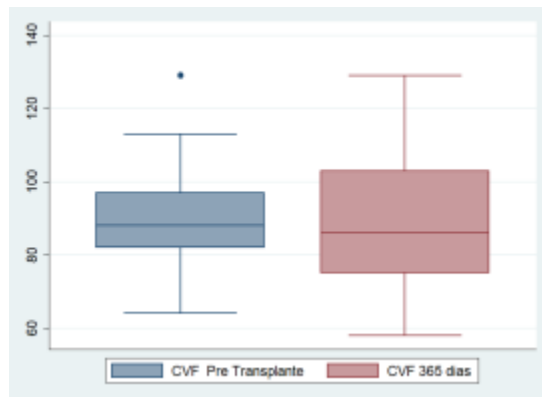


Gráfica 19. Diagrama de cajas capacidad vital forzada (CVF) pre y 365 días pos TPH autólogo

Tabla 53. Mediana, valor mínimo, valor máximo, p 25 y p75 de capacidad vital forzada (CVF) pre y 365 días pos TPH autólogo

	Mediana	IC 95%	Valor mínimo	Valor máximo	p25	p75
Pre TPH	90.86	87.87-93.8	53	138	81	102
365 días Pos TPH	79.58	60.01-99.14	60	104	63	102

En la gráfica 20 y la tabla 54 se puede observar la mediana de CVF pre TPH alogénico en 90.19% (IC 95% 86.17-94.2) y 365 días pos TPH en 78.32% (IC 95% 59.4-97.23).

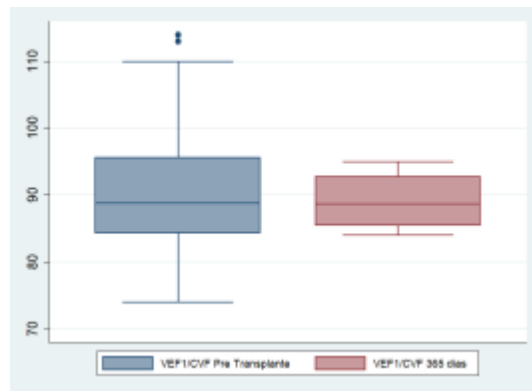


Gráfica 20. Diagrama de cajas capacidad vital forzada (CVF) pre y 365 días pos TPH alogénico

Tabla 54. Mediana, valor mínimo, valor máximo, p 25 y p75 de capacidad vital forzada (CVF) pre y 365 días pos TPH alogénico

	Mediana	IC 95%	Valor mínimo	Valor máximo	p25	p75
Pre TPH	90.19	86.17-94.2	64	129	82	97
365 días Pos TPH	78.32	59.4-97.23	58	110	62	86

En la gráfica 21 y la tabla 55 se puede observar la mediana de VEF1/CVF pre TPH autólogo en 91.01% (IC 95% 88.9- 93.02) y 365 días pos TPH en 93.4% (IC 95% 90.69- 96.16).

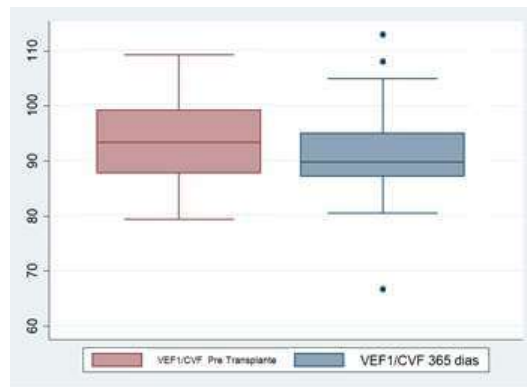


Gráfica 21. Diagrama de cajas volumen espirado forzado en el 1 segundo (VEF1)/capacidad vital forzada (CVF) pre y 365 días pos TPH autólogo

Tabla 56 Mediana, valor mínimo, valor máximo, p 25 y p75 de volumen espirado forzado en el 1 segundo (VEF1)/capacidad vital forzada (CVF) pre y 365 días pos TPH autólogo

	Mediana	IC 95%	Valor mínimo	Valor máximo	p25	p75
Pre TPH	91.01	88.9-93.02	74	114	84.28	95.57
365 días Pos TPH	93.4	90.69-96.16	79.08	109	87.46	99

En la gráfica 22 y la tabla 56 se puede observar la mediana de VEF1/CVF pre TPH alogénico en 93.4% (IC 95% 90.69-96.16) y 365 días pos TPH en 90.8% (IC 95% 87.9-93.6).

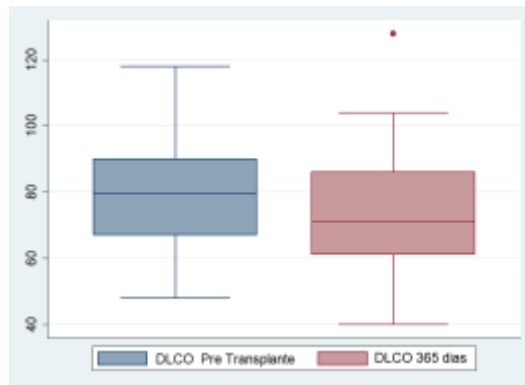


Grafica 22. Diagrama de cajas volumen espirado forzado en el 1 segundo (VEF1)/capacidad vital forzada (CVF) pre y 365 días pos TPH alogénico

Tabla 56. Mediana, valor mínimo, valor máximo, p 25 y p75 de volumen espirado forzado en el 1 segundo (VEF1)/capacidad vital forzada (CVF) pre y 365 días pos TPH alogénico

	Mediana	IC 95%	Valor mínimo	Valor máximo	p25	p75
Pre TPH	93.4	90.69-96.16	79.08	109	87.46	99
365 días Pos TPH	90.8	87.9-93.6	65	113	87.0	95

En la gráfica 23 y la tabla 57 se puede observar la mediana la DLCO pre TPH alogénico en 80.78 % (IC 95% 75.5-86.03) y 365 días pos TPH en 74.03% (IC 95% 66.3-81.6).

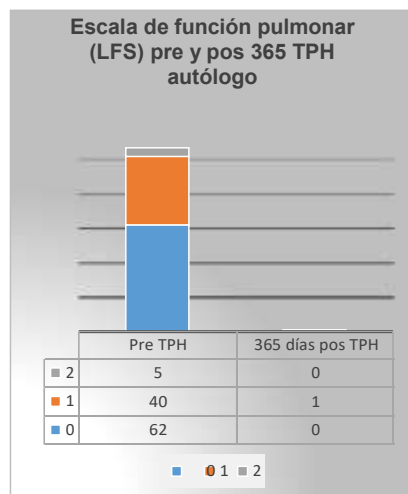


Gráfica 23 Diagrama de cajas de la capacidad de difusión de monóxido de carbono DLCO pre y 365 días pos TPH alogénico pre y 365 días pos TPH alogénico

Tabla 57 Mediana, valor mínimo, valor máximo, p 25 y p75 de capacidad de difusión de monóxido de carbono DLCO pre y 365 días pos TPH alogénico

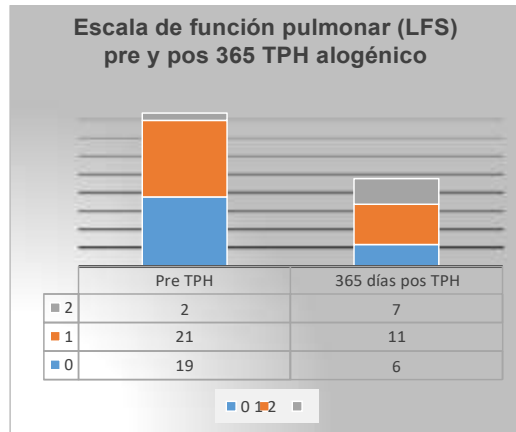
	Mediana	IC 95%	Valor mínimo	Valor máximo	p25	p75
Pre TPH	80.78	75.5-86.03	50	134	67	90
365 días Pos TPH	74.03	66.3-81.6	40	128	61	86

En la gráfica 24 se puede observar la escala de función pulmonar (LFS), pre TPH autólogo categoría 0: 62 (57.94%), categoría 1: 40 (37.38) y categoría 2: 5 (4.67).



Gráfica 24. Escala de función pulmonar pre TPH y 365 días post TPH TPH autólogo. VEF1 y DLCO (>80% = 1, 70–79% = 2, 60–69% = 3, 50–59% = 4, 40–49%=5, <40%=6 se dividió en 2 = categoría 0, 3–5 = categoría 1, categoría 6–9 = categoría 2, 10–12 = category 3).

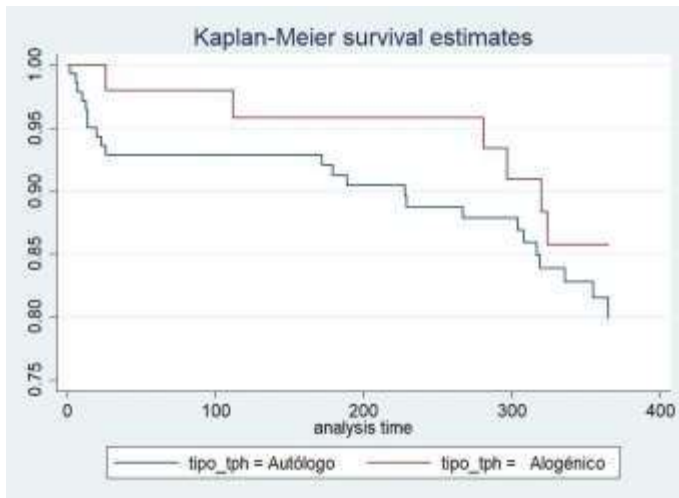
En la gráfica 25 se puede observar la escala de función pulmonar (LFS), pre TPH alogénico categoría 0= 19 (45.24%), categoría 1=21 (50%) y categoría 2: 2 (4.76). En el control a los 365 días pos TPH categoría 0= 6 (25.0%), categoría 1=11 (45.83%) y categoría 2: 7 (29.17%)



Gráfica 25. Escala de función pulmonar pre TPH y 365 días post TPH TPH alogénico. VEF1 y DLCO (>80% = 1, 70–79% = 2, 60–69% = 3, 50–59% = 4, 40–49%=5, <40%=6 se dividió en 2 = categoría 0, 3–5 = categoría 1, categoría 6–9 = categoría 2, 10–12 = category 3).

7.7 SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD DE COMPLICACIONES PULMONARES

La sobrevida libre de enfermedad global para complicaciones pulmonares infecciosas y no infecciosa según tipo de TPH autólogo y alogénico fue de 79.9% (IC 95% 0.708-0.86) y 85.7% (IC95% 0.708-0.93) respectivamente (gráfica 26).



Grafica 26. Sobrevida libre de enfermedad global para TPH autólogo y alogénico de complicaciones pulmonares infecciosas y no infecciosas con seguimiento a 365 días.

El TPH se ha consolidado en las últimas décadas como una gran herramienta terapéutica para diferentes patologías no solo de tipo maligno de origen hematológico sino también de tipo autoinmune. Con el transcurso del tiempo uno de los principales objetivos ha sido el disminuir las complicaciones, morbilidad y mortalidad asociado a este procedimiento. Es así como las complicaciones pulmonares se posicionan como un grupo de eventos que requieren una especial atención ya que en diferentes estudios a nivel mundial pueden presentarse en un 40 a 60% de los pacientes que son llevados a TPH (18). En Colombia para el año 2015 se contaba con 14 centros con la capacidad de realizar TPH, con un total de 310 para el primer semestre de trasplantes incluyendo autólogos, alogénicos y haploidénticos, este estudio comprende 191 trasplantes con una proporción similar en donde predominan el número de TPH autólogos seguidos de alogénicos y en menor número haploidénticos, por lo cual ésta es una muestra representativa de la realidad del TPH en nuestro país. Hasta el momento no se cuenta con un registro de las complicaciones pulmonares en TPH en Colombia que pueda ser la base de referencia para el análisis de los datos, por lo cual se tomaran diferentes estudios a nivel mundial para comparar.

La incidencia acumulada (IA) de complicaciones pulmonares en la FOSCAL desde noviembre 2009 a abril de 2017 con seguimiento a 365 días para TPH autólogo para complicaciones pulmonares infecciosas fue de 19.72% (TPH autólogo: infecciosa 19.72% no infecciosa 4.38%, TPH alogénico: Infecciosa 16.58% no infecciosa 4.63%), con una DI de 31.43/10000 días de tiempo persona a riesgo . La incidencia acumulada de las complicaciones pulmonares tempranas a los 30 días pos TPH fue de 7.33% (TPH autólogo infecciosa: 7.09%, no infecciosa: 1.42% TPH alogénico: infecciosa 2% no infecciosa: 2%), la IA global en los 31-100 días pos TPH fue de 2.66%, (TPH autólogo infecciosa: 1.45%, Alogénico infecciosa: 6.25%), durante este periodo de tiempo no se presentaron CP no infecciosas. Al revisar la IA en la

literatura, existen reportes de centros en los que las CP infecciosas tempranas principalmente fueron de tipo neumonía no especificada con una IA 10.3%, seguida de neumonía micótica 8% y viral 4% (31) los cuales se encuentran por encima de los hallados en nuestro centro, pero que siguieron una tendencia de causas muy similares a las encontradas en este estudio. La IA de las CP no infecciosas se han evaluado por separado, por ejemplo en síndrome de neumonía idiopática oscila entre 2.2 a 8.4% dependiendo de factores de riesgo presentes como acondicionamiento mieloablativo (32), en cuanto a la hemorragia alveolar difusa existen reportes de IA del 5% (IC 95% 4-6%) (33), por lo que nuestro centro está por debajo de estas estadísticas.

(autólogos: 2.96% vs alogénicos: 2.63%) el cual es mucho menor comparado con reportes internacionales, por ejemplo en TPH alogénicos hay reportes de 19.8% de IA (34); pero en general el rango de IA se mantiene entre 10% a 26% (35-39). Las complicaciones pulmonares infecciosas han disminuido gracias a la antibioticoterapia profiláctica; pero persisten siendo las que predominan cuando se evalúan las CP asociadas a TPH, esta misma tendencia se observó en nuestra cohorte con una IA del 18.36%; pero es menor a las reportadas en otros centros en donde oscilan entre 40 y 60% (40). La complicación infecciosa más frecuente fue la neumonía igual que en otros estudios realizados, lo llamativo es que en un reporte de CIBMTR refieren que la infección por *p. jirovecii* es actualmente rara dada a profilaxis con trimetoprim sulfametoxazol, sin embargo fue un microorganismo sospechado y con inicio de manejo empírico a pesar de que se confirmó en muy pocos casos (41).

Este el primer estudio que reporta la densidad de incidencia para complicaciones pulmonares infecciosa fue de 24.4 por 10000 días de tiempo persona a riesgo y no infecciosa 6.4 por 10000 días de persona a riesgo, siendo mucho mayor en el

periodo de peri-injerto (30 días posterior a TPH), especialmente en TPH autólogo, en la literatura indexada revisada.

Dentro de los factores de riesgo para desarrollar CP infecciosas como no infecciosas tempranas y tardías se observó que un Karnofsky disminuido tuvo un mayor riesgo relativo, esto ya había sido previamente descrito en la literatura en pacientes con TPH autólogo (42). Se observó la relación significativa entre el estado de inmunidad humoral, por los niveles de IgG y complicaciones pulmonares a los 365 días post TPH similar a lo que se ha reportado previamente (43). También se realizó un análisis sobre factores de riesgo para CP no infecciosas en pos TPH autólogo, fue en el que más se pudieron determinar factores protectores; pero en general los factores aquí encontrados difieren de los descritos en literatura, como por ejemplo el acondicionamiento mieloablativo, el cual es un factor de riesgo ampliamente reconocido para el desarrollo de CP (44) relación con la muestra evaluada, lo mismo ocurrió con el tipo de TPH alogénico vs autólogo (45) y EICH (46).

Las pruebas de función pulmonar en pacientes con trasplante alogénico tuvo como dato importante la disminución de >10% en VEF1 en el control realizado al año de 16 (34%) espirometrías con respecto al basal en TPH alogénico, lo cual es un criterio de sospecha para síndrome de bronquiolitis obliterante (BOS) la presentación sin diagnóstico histopatológico de la bronquiolitis obliterante (BO), de estos 12 (81.25%) tenían EICH, predominantemente aguda, la literatura refiere que ambas presentaciones de EICH son factor de riesgo para el desarrollo de BOS (47), combinado con hallazgos del control radiográfico, entre los que reportaron normal, tractos de fibrosis o atelectasias, Granuloma calcificado y signos de hiperaireación. Es decir que según los criterios estos pacientes pueden estar cursando con BOS. Para poder confirmar si los pacientes están cursando con BO se requiere una biopsia pulmonar quirúrgica mediante cirugía toracoscópica asistida por video,

también se describen las biopsias vía transbronquial; pero estas tienen bajo rendimiento y por lo que no se recomienda. El resultado esperado de las biopsias de pulmón revelan una pequeña afectación de la vía aérea con deposición fibrogénica (48). Un estudio reciente estableció que el diagnóstico histológico de BOS no era superior al diagnóstico clínico según los síntomas, las alteraciones de las pruebas de función pulmonar y los signos radiográficos más allá del momento de la biopsia (49), además que ante los avances de otras pruebas diagnósticas, a su vez de la condición médica del paciente, se usa cada vez menos la realización de biopsias pulmonares para el diagnóstico de cualquier complicación pulmonar en la práctica clínica y esa misma tendencia se observó en todas las complicaciones pulmonares tanto infecciosas como no infecciosas en nuestra cohorte y solo 1 caso se llevó a estudios histopatológico e igual no fue compatible con BOS, aunque en el momento no había una búsqueda activa (50).

En este estudio se determinó los cambios de la mediana de VEF1, CVF, VEF1/CVF y DLCO de pre TPH en comparación con las pruebas de función pulmonar a los 365 días pos TPH autólogo y alogénico sin encontrar diferencias significativas. Posteriormente a partir de los valores de estas pruebas se calculó la escala de función pulmonar, encontrando un mayor número de pacientes en la categoría 1, estos hallazgos son consistentes con los publicados por el grupo del hospital universitario de Nante en Francia (51)

La supervivencia libre de enfermedad global para complicaciones infecciosas y no infecciosas según fue de 79.9% (IC 95% 0.708-0.86) TPH autólogo y 85.7% (IC95% 0.708-0.93) TPH alogénico, hasta el momento esta es el primer estudio en definir esta variable y no existen otros estudios con los cuales se puedan comparar.

Este estudio cuenta con diferentes limitaciones el primero es el tamaño de muestra, lo que explica los intervalos de confianza tan amplios, a pesar de que cumplan con criterios de significancia estadística. Además es un estudio ambispectivo por lo

cual con seguimiento solo a un año, es probable que a mayor número de años de seguimiento puedan observarse una mayor frecuencia las complicaciones tardías de las CP. A pesar de la búsqueda activa de las pruebas de función pulmonar algunos trasplantes habían sido realizados hace aproximadamente 8 años y no contaban con pruebas de control en los archivos, por lo cual el número de BOS como otros hallazgos importantes puede que no estén plenamente identificados. A su vez dentro de los trasplantes alogénicos se incluyeron trasplantes haploidénticos. Durante esta investigación solo se encontraron 2 complicaciones pulmonares no infecciosas que fueran consistentes con lo publicado en la literatura, se tomaron otras complicaciones que no podían ser catalogadas como infecciosas y que per se son CP no infecciosas, tal vez sea por esta razón que los factores de riesgo usuales no presenten RR significativos.

9. Conclusión

Las complicaciones pulmonares tanto infecciosas como no infecciosas tienen una incidencia acumulada menor a la reportada en la literatura internacional, siendo en mayor número las infecciosas tanto en periodo perinjerto, como tempranas y tardías. Aunque este valor puede variar en alogénicos ya que se encontró una alta sospecha de BOS no detectada previamente.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chen WL, Tsao YT, Chang TH, Chao TY, Kao WY, Chen YC, Ho C. (2013). Impact of interstitial pneumonia on the survival and risk factors analysis of patients with hematological malignancy. *Biomed Res Int*, Vol 2013, 0-9.
2. Peters S, Afessa B. (2005). Acute Lung Injury after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin Chest Med*, 26, 561 – 569.
3. Afessa B., Peters S. (2005). Chronic Lung Disease after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin Chest Med*, 26, 571 – 586.
4. Walter E., Orozco-Levi M, Ramirez-Sarmiento A., Vigorito A., Campregher P., Martin P., Flowers M and Chien J. (2010). Lung function and long-term complications after allogeneic hematopoietic cell transplant. *Biol Blood Marrow Transplant*, 16 (1), 53–61.
5. Chien J., Duncan S., Williams K. and Pavletic S. (2010). Bronchiolitis Obliterans Syndrome after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation - An Increasingly Recognized Manifestation of Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow*, 16(1 Suppl), S106–S114.
6. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, Giralt S, Lazarus H, Vincent H, Apperley J, Slavin S, Pasquin M, Sandmaier B, Barrett J, Blaise D, Lowski R, and Horowitz M. (2009). Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biol Blood Marrow Transplant*, 15(12), 1628–1633.
7. Brandon K.C. Au, Margaret A. Au., Jason W. Chien. (2011). Bronchiolitis Obliterans Syndrome Epidemiology after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 17(7), 1072–1078.
8. Gennery A., Cant A. (2008). Advances in Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Primary Immunodeficiency. *Immunol Allergy Clin N Am*, 28, 439–456.
9. Jaimovich G., Martinez Rolon J., Baldomero H., Rivas M., Hanesman I., Bouzas L., Bonfim C., Palma J., Kardus-Urueta A., Ubidia D., Bujan-Boza

- W., Gonzalez-Ramella O., Ruiz-Argüelles G., Gomez-Almaguer D., Espino G., Fanilla E., Gonzalez D., Carrasco A., Galeano S., Borelli G., Hernandez-Gimenez M., Pasquini M., Kodera Y., Gratwohl A (2017). Latin America: the next region for haematopoietic transplant progress one Marrow Transplantation, 1–7
10. Panoskaltsis-Mortari A., Griese M., Madtes D., Belperio J., Haddad I, Folz R, Cooke K. (2011). An Official American Thoracic Society Research Statement: Noninfectious Lung Injury after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Idiopathic Pneumonia Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 183, 1262–1279.
 11. Gulbahce H, Pambuccian S, Jessurun J, Woodard P, Steiner M, Manivel JC, Hite S, Ramsay N, Baker S. (2004). Pulmonary Nodular Lesions in Bone Marrow Transplant Recipients. Impact of Histologic Diagnosis on Patient Management and Prognosis. *Am J Clin Pathol*, 121, 205-210.
 12. Franquet T, Müller N, Lee K, Giménez A, Flint J. (2005) High-Resolution CT and Pathologic Findings of Noninfectious Pulmonary Complications after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *AJR*, 184, 629-633
 13. Roychowdhury M., Pambuccian S., Aslan D., Jessurun J., Rose A., Manivel JC, Gulbahce E. (2005). Pulmonary Complications after Bone Marrow Transplantation. An Autopsy Study from a Large Transplantation Center. *Arch Pathol Lab Med*. 129, 366-371.
 14. Lim DH, Lee J, Lee HG, Park BB, Peck KR, Oh WS, Ji SH, Lee SH, Park J, Kim K, Kim W, Jung CW, Park YS, Im YH, Kang WK, Park K. (2006). Pulmonary Complications after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *J Korean Med Sci*, 21, 406-411.
 15. Walter E, MD, Orozco-Levi M, MD, Ramirez-Sarmiento A, FT, Vigorito A., Campregher P., Martin P, Flowers M, MD2, Chien J. (2010). Lung function and long-term complications after allogeneic hematopoietic cell transplant. *Biol Blood Marrow Transplant*. 16(1), 53–61.

16. Gooley TA, Chien JW, Pergam SA, Hingorani S, Sorrow ML, Boeckh M, Martin PJ, Sandmaier BM, Marr KA, Appelbaum FR, Storb R, McDonald GB. (2010) Reduced mortality after allogeneic hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med*, 363(22), 2091-2101.
17. Gazourian L, Rogers AJ, Ibanga R, Weinhouse G, Pinto V, Ritz J, Soiffer RJ, Antin J, Washko G, Baron R,†, Ho V. (2014). Factors associated with bronchiolitis obliterans syndrome and chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Am J Hematol*, 89(4), 404–409.
18. Center for International Blood and Marrow Transplant Research. Current Uses and Outcomes of Hematopoietic Cell Transplantation. 2017 summary
19. Jaimovich G, Martinez Rolon J, Baldomero H, Rivas M, Hanesman I, Bouzas L, Bonfim C, Palma J, Kardus-Urueta A, Ubidia D, Bujan-Boza W, Gonzalez-Ramella O, Ruiz-Argüelles G, Gomez-Almaguer D, Espino G, Fanilla E, Gonzalez D, Carrasco A, Galeano S, Borelli G, Hernandez-Gimenez M, Pasquini M, Kodera Y, Gratwohl A, Gratwohl M, Nuñez J, Szer J, Gale RP, Niederwieser D, Seber A (2017). Latin America: the next region for haematopoietic transplant progress. *Bone Marrow Transplant*, 52(5):671-677
20. Instituto Nacional de Salud Dirección Redes en Salud Pública. Informe I semestre, red de donación y trasplantes Colombia 2015. [file:///i:/infouser/downloads/informe%20red%20donacion%20y%20trasplantes%20i%20sem%202015%20\(1\).pdf](file:///i:/infouser/downloads/informe%20red%20donacion%20y%20trasplantes%20i%20sem%202015%20(1).pdf)
21. Sureda A, Bader P, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Dufour C, Falkenburg JH, Farge-Bancel D, Gennery A, Kröger N, Lanza F, Marsh JC, Nagler A, Peters C, Velardi A, Mohty M, Madrigal A. (2015). Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. *Bone Marrow Transplant*. 50(8):1037-56.
22. Cooke KR, Yanik GA. Lung injury following hematopoietic cell transplantation. In: Thomas Hematopoietic Cell Transplantation, Fifth Edition. Capítulo 95. Publicado 2016 por John Wiley & sons Ltd.

23. Panoskaltis-Mortari A, Griese M, Madtes DK, Belperio JA, Haddad IY, Folz RJ, Cooke KR. (2011). American Thoracic Society Committee on Idiopathic Pneumonia Syndrome. An official American Thoracic Society research statement: noninfectious lung injury after hematopoietic stem cell transplantation: idiopathic pneumonia syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*.183(9):1262-79
24. Peña E., Souza C., Escuissato D., Gomes M., Allan D., Tay J., Dennie C. (2014). Noninfectious pulmonary complications after hematopoietic stem cell transplantation: practical approach to imaging diagnosis. *Radiographics*; 34: 663-683
25. Majhail N., Farnia S., Carpenter P, Champlin R, Crawford S, Marks D, Omel J., Orchard P, Palmer J, Saber W., Savani B., Veys P, Bredeson C., Giralt S., LeMaistre C. (2015). Indications for Autologous and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*; 21: 1863e-1869
26. Morgan J, Wannemuehler KA, Marr KA, Hadley S, Kontoyiannis DP, Walsh TJ, Fridkin SK, Pappas PG, Warnock DW. (2005). Incidence of invasive aspergillosis following hematopoietic stem cell and solid organ transplantation: interim results of a prospective multicenter surveillance program. *Med Mycol*; 43 Suppl 1:S49-58.
27. Khurshid I, Anderson LC. (2002). Non-infectious pulmonary complications after bone marrow transplantation. *Postgrad Med J*; 78: 257-262
28. Bergeron A, Chevret S, de Latour RP, Chagnon K, de Margerie-Mellon C, Rivière F, Robin M, Mani J, Lorillon G, Socié G, Tazi A. (2018). Noninfectious lung complications after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Eur Respir J*. doi: 10.1183/13993003.02617-2017.
29. Uhlving HH, Buchvald F, Heilmann CJ, et al. (2012). Bronchiolitis obliterans after allo-SCT: clinical criteria and treatment options. *Bone Marrow Transplant*. 47: 1020-9.

30. Carreras E, Rovira M, Zeberio I, Valcárcel D. Manual de trasplante hematopoyético. Capítulo 5. Quinta edición. 2016, editorial Escofet Zamora, S. L. España
31. Yoon JS, Kim HS, Chun YH, Kim HH, Kim JT (2016). Timeline of pulmonary complications after hematopoietic stem cell transplantation in children. *European Respiratory Journal*, 48: PA1318; DOI: 10.1183/13993003.congress-2016.PA1318
32. Fukuda T, Hackman RC, Guthrie KA, Sandmaier BM, Boeckh M, Maris MB, Maloney DG, Deeg HJ, Martin PJ, Storb RF, Madtes DK. (2003). Risks and outcomes of idiopathic pneumonia syndrome after nonmyeloablative and conventional conditioning regimens for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*.102(8):2777-85.
33. Majhail N., Parks K., Defor T., Weisdorf D. (2003). Diffuse Alveolar Hemorrhage and Infection-Associated Alveolar Hemorrhage following Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Related and High-Risk Clinical Syndromes. *Blood*. 102(8):2777-85
34. Patriarca F, Skert C, Bonifazi F, Sperotto A, Fili C, Stanzani M, Zaja F, Cerno M, Geromin A, Bandini G, Baccarani M, Fanin R (2006). Effect on survival of the development of late-onset non-infectious pulmonary complications after stem cell transplantation. *Haematologica*, 91:1268-1272.
35. Ueda K, Watadani T, Maeda E, Ota S, Kataoka K, Seo S, Kumano K, Hangaishi A, Takahashi T, Imai Y, Ohtomo K, Fukayama M, Nannya Y, Kurokawa M. (2010). Outcome and treatment of late-onset noninfectious pulmonary complications after allogeneic haematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 45:1719-1727.
36. William KM, Ahn KW, Chen M, et al (2016). The incidence, mortality and timing of *Pneumocystis jiroveci* pneumonia after hematopoietic cell transplantation: A CIBMTR analysis. *Bone Marrow Transplant*.51:573-580

37. Bergeron A. (2017). Late-Onset Noninfectious Pulmonary Complications After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin Chest Med* .38:249-262.
38. Palmas A, Tefferi A, Myers JL, Scott JP, Swensen SJ, Chen MG, Gastineau DA, Gertz MA, Inwards DJ, Lacy MQ. (1998). Late-onset noninfectious pulmonary complications after allogeneic bone marrow transplantation. *Br J Haematol*,100:680-687.
39. Patriarca F, Skert C, Sperotto A, Damiani D, Cerno M, Geromin A, Zaja F, Stocchi R, Prosdocimo S, Fili C, Fanin R (2004). Incidence, outcome, and risk factors of late-onset noninfectious pulmonary complications after unrelated donor stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 33:751-758.
40. Sakaida E, Nakaseko C, Harima A, Yokota A, Cho R, Saito Y, Nishimura M. (2003). Late-onset noninfectious pulmonary complications after allogeneic stem cell transplantation are significantly associated with chronic graft-versus-host disease and with the graft-versus-leukemia effect. *Blood*,102:4236-4242.
41. Solh M, Arat M, Cao Q, Majhail NS. (2011). Late-onset noninfectious pulmonary complications in adult allogeneic hematopoietic cell transplant recipients. *Transplantation*, 91:798-803.
42. Afessa B., Abdulai R., Kremers W., Hogan W., Litzow M., Peters S (2012). Risk Factors and Outcome of Pulmonary Complications After Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplant. *CHEST*, 141(2):442–450
43. Kumar D , Humar A , Plevneshi A , et al (2008). Toronto Invasive Bacterial Diseases Network . Invasive pneumococcal disease in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: a decade of prospective population-based surveillance. *Bone Marrow Transplant*, 41 (8): 743 – 747
44. Huisman C., van der Straaten HM, Canninga-van Dijk MR, Fijnheer R, Verdonck LF (2006). Pulmonary complications after T-cell-depleted allogeneic stem cell transplantation: low incidence and strong association with acute graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplantation*. 38: 561–566.

45. Yoshihara S, Tateishi U, Ando T, Kunitoh H, Suyama H, Onishi Y et al. (2005). Lower incidence of bronchiolitis obliterans in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning compared with myeloablative conditioning. *Bone Marrow Transplant*, 35: 1195–1200.
46. Chi A., Soubani AO, White AC, Miller KB (2013). An Update on Pulmonary Complications of Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *CHEST*, 144(6):1913–1922
47. Yoshihara S., Yanik G., Cooke KR., Mineishi S (2007). Bronchiolitis Obliterans Syndrome (BOS), Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia (BOOP), and Other Late-Onset Noninfectious Pulmonary Complications following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 13: 749-759
48. Seval GC, Topçuoğlu P, Demirer T (2018). Current Approach to Non-Infectious Pulmonary Complications of Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Balkan Med J*, 35:131-40
49. Uhlving HH, Andersen CB, Christensen IJ, Gormsen M, Pedersen KD, Buchvald F, et al. Biopsy-verified bronchiolitis obliterans and other noninfectious lung pathologies after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21: 531-8.
50. Cheng GS, Stednick Z, Madtes DK, Boeckh M, McDonald GB, Pergam SA. Decline in the Use of Surgical Biopsy for Diagnosis of Pulmonary Disease in Hematopoietic Cell Transplant Recipients in an Era of Improved Diagnostics and Empirical Therapy. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016 Dec;22(12):2243-2249
51. Dirou S, Malard F et al. Stable long-term pulmonary function after fludarabine, antithymocyte globulin and i.v. BU for reduced intensity conditioning allogeneic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2014 May;49(5):622-7

11. ANEXOS

Anexo 1. Tabla NoS1 Incidencia de las complicaciones pulmonares tempranas y tardías

Complicación Pulmonar	Incidencia
<u>Tempranas</u>	
Síndrome de distrés respiratorio perinjerto	33% autólogo
Neumonitis por radiación o biscloroetilnitrosourea	Autólogo y alogénico
Edema postrasplante	10-30% Autólogo y alogénico
Hemorragia alveolar difusa	2-20% alógeno
Neumonía eosinofílica peri injerto	Incidencia desconocida
Lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión	Incidencia desconocida
Síndrome de neumonía idiopática	3-15% T. alogénico
Tromboembolismo pulmonar	Incidencia desconocida
Neumonitis intersticial aguda	Incidencia desconocida
Los gérmenes provenientes de la piel, cavidad oral y tracto gastrointestinal son los más prevalentes en esta etapa, endonde predominan las infecciones bacterianas y por Candida sp (0-30d)	5-7%
Citomegalovirus, Pneumocystis jirovecii y Aspergillus sp, candida	Hasta 70% de reactivación si tiene previamente infección al trasplante, aspergilosis invasiva 3.9%
Epstein Barr	Reactivación hasta 20% en trasplante alógeno la presencia de enfermedad linfoproliferativa

	postrasplante, se ha descrito también en autólogo
<u>Complicaciones Tardías</u>	
Síndrome de toxicidad pulmonar retardado	29-64% en trasplante autólogo
Neumonía eosinofílica	Incidencia desconocida
Proteinosis pulmonar alveolar	Incidencia desconocida
Enfermedad pulmonar veno oclusiva	12% en trasplante alogénico
Bronquiolitis obliterante con neumonía en organización	1.7% en trasplante alogénico muy raro en autólogo
Síndrome de bronquiolitis obliterante	3.9% en trasplante alogénico, muy raro en autólogo hay series con 0%
Síndrome de escape de aire	1.2 a 5.7% trasplante alogénico
Hipertensión pulmonar	Incidencia desconocida
Desorden linfoproliferativo postrasplante	1% en trasplante alogénico
CMV, varicela zoster, virus Epstein-Barr, virus respiratorios y organismos encapsulados (S. pneumoniae y Haemophilus influenzae), candidas spp.	1-3% T. alogénico

Anexo 2. Tabla No.S2 Variables independientes

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	UNIDAD DE MEDIDA O CATEGORÍA	ESCALA DE MEDICIÓN
DATOS DEMOGRÁFICOS			
EDAD	Tiempo de vida de una persona	Años cumplidos	Razón Continua

	en años calculada según la fecha de nacimiento.		
PESO	Medición de la masa corporal en kilogramos. Será obtenida de la entrevista o de la historia clínica.	Kilogramos	Razón Continua
SEXO	Clasificación genotípica	Femenino – Masculino	Nominal Dicotómica
ESCOLARIDAD	Conjunto de cursos que un estudiante sigue en un establecimiento docente	Años cursados y aprobados en algún tipo de establecimiento educacional	Cualitativa Ordinal
VINCULACIÓN SISTEMA DE SEGURIDAD SOCIAL	Tipo de seguridad social	Vinculado Subsidiado Contributivo Prepagada	Cualitativa, nominal
MUNICIPIO DE PROCEDENCIA	Lugar donde vive el paciente	Bucaramanga Floridablanca Girón Piedecuesta Santander (fuera del área metropolitana) Colombia (departamento municipio fuera de Santander)	Cualitativa, nominal.

ESTRATO SOCIOECONÓMICO	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
-------------------------------	---	--	----------------------

DATOS CLINICOS

DIAGNOSTICO MÉDICO	Procedimiento por el cual se identifica una enfermedad, entidad nosológica, síndrome o cualquier estado patológico o de salud	1. Leucemia mieloide aguda, 2. Leucemia promielocítica aguda, 3. Leucemia linfoblástica aguda, 4. leucemia mieloide crónica, 5. Síndrome mielodisplásico, 6. Mieloproliferativo y mielofibrosis, 7. Desordenes de células plasma, 8. Linfoma de Hodgkin, 9. Linfoma difuso de células B grande, 10. Linfoma folicular, 11. Linfoma de células del manto, 12. Linfoma de células T, 13. Linfoma linfoplasmocítico, 14. Linfoma de Burkitts, 15. Linfoma de células T	Nominal policotómica
---------------------------	---	---	----------------------

cutáneos 16. Linfoma plasmoblastico 17. Leucemia linfocítico crónico, 18. Tumores sólidos, 19. Enfermedades no malignas: a. anemia aplasica severa b. anemia de Fanconi c. diskeratosis congénita d. enfermedad de células falciformese e. talasemia f. síndrome hemofagociticos refractarios g. síndrome Wiskott-Aldrich h. enfermedad crónica granulomatosa i. esclerosis múltiple j. esclerosis sistémica k. artritis reumatoidea l. lupus sistémico eritematoso m. enfermedad de Chron n. polimiositis – dermatomiositis

ANTECEDENTES PATOLÓGICOS	Recopilación de datos sobre enfermedades previas o concomitantes de un individuo	Diabetes mellitus Hipertensión arterial Dislipidemia	Nominal policotómica
HÁBITOS TÓXICOS	Consumo o exposición de	Consumo de alcohol Tabaquismo	Nominal policotómica

	sustancias nocivas para la salud	Consumo de sustancias psicoactivas Exposición a biomasa	
TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO	Inóculo progenitores hematopoyéticos obtenidos de sangre periférica mediante leucaféresis.	Autólogo-alogénico	Nominal Dicotómica
MÉTODO DE ACONDICIONAMIENTO	Manejo realizado en el paciente previamente	Mieloablatoivo Nomieloablatoivo	Nominal dicotómica
PRUEBA DE FUNCIÓN PULMONAR	Grupo de exámenes para medir la eficiencia de los pulmones para tomar y liberar aire igualmente su eficiencia para movilizar gases, como el oxígeno, desde la atmósfera hasta la circulación del cuerpo	Patrón restrictivo leve, moderado o severo Patrón obstructivo leve, moderado o severo	Nominal policotómica
IMAGEN: RX DE TÓRAX o TAC DE TÓRAX	Obtención de una imagen radiológica de la	- Patrón en árbol en gemación	Nominal policotómica

	zona anatómica que se desea estudiar. Esta imagen surge de la interposición de la zona anatómica a estudio entre una fuente emisora de radiación ionizante	<ul style="list-style-type: none"> - Radiopacidades en parche - Radiopacidades en vidrio esmerilado - Edema pulmonar - Patrón en pavimento loco - Consolidación - Fibrosis - Patrón en mosaico de perfusión 	
LAVADO BRONCOALVEOLAR	Técnica que permite realizar un análisis citológico, químico o microbiológico de los conductos bronquiales y alveolos pulmonares. Se basa en la introducción en los conductos pulmonares de una solución que luego es aspirada y analizada	Si se realizó No se realizó	Nominal dicotómica
REALIZACIÓN DE BIOPSIA PULMONAR	Obtención de una pequeña	Si se realizó No se realizó	Nominal dicotómica

	porción de tejido del pulmón y su posterior estudio al microscopio		
VALORACIÓN POR NEUMOLOGO	Especialidad médica encargada del estudio de las enfermedades del aparato respiratorio y centra su campo de actuación en el diagnóstico, tratamiento y prevención de las enfermedades del pulmón la pleura y el mediastino	Si fue valorado por neumología No fue valorado por neumología	Nominal dicotómica

Anexo 3. Formato de recolección de datos.

CONTROL COMPLICACIONES PULMONARES DE 0-30 DIAS (PRE INJERTO)*

No ___ Sí ___ Fecha: _____

Descripción:

Infeciosas:

Neumonía bacteriana ___ Virus sincitial respiratorio ___ Neumonía fúngica invasiva ___

Presencia de picos febriles: No ___ Sí ___ Objetivos: No ___ Sí ___

Asociado a neutropenia RAN <500: No ___ Sí ___

Toma de cultivos de secreción bronquial No ___ Sí ___

¿Se identificó microorganismo? No ___ Sí ___ ¿Cuál? _____

Realización de baciloscopias No ___ Sí ___

No infecciosa

Síndrome neumonía idiopática ___ Edema pulmonar ___ Hemorragia alveolar difusa ___

Síndrome peri-injerto de dificultad respiratoria (PERDS) ___

Abordaje diagnóstico complicación infecciosa y no infecciosa:

¿Quién realizó el diagnóstico?: Hematólogo ___ Neumólogo ___ Infectólogo ___ Otro: _____

Fue determinada por imágenes: Rx de Tórax ___ TAC de Torax: Simple ___ Alta resolución ___

Contrastado ___

Descripción de prueba radiológica _____

Toma de otras pruebas diagnósticas: No ___ Sí ___ ¿Cuál? _____

¿Se realizó Fibrobroncoscopia más lavado broncoalveolar? No ___ Sí ___

Resultado _____

¿Se realizó toma de biopsia pulmonar? No ___ Sí ___

Resultado _____

¿Presentó otra complicación diferente a las anteriores mencionadas? _____

CONTROL COMPLICACIONES PULMONARES DE 31-100 DIAS (TEMPRANA)*

No ___ Sí ___ Fecha: _____

Descripción:

Infeciosas:

Neumonía bacteriana ___ Neumonía pneumocystis jiroveci ___ Neumonía fúngica ___

Infección por herpes virus ___ varicela zoster ___

Presencia de picos febriles: No ___ Sí ___ Objetivos: No ___ Sí ___

Asociado a neutropenia RAN <500: No ___ Sí ___

Toma de cultivos de secreción bronquial No ___ Sí ___

¿Se identificó microorganismo? No ___ Sí ___ ¿Cuál? _____

Realización de baciloscopias No ___ Sí ___

No infecciosa

Enfermedad pulmonar inducida por radiación (neumonitis aguda por radiación) ___

Síndrome de neumonía idiopática ___ Enfermedad aguda de injerto contra huésped ___

Abordaje diagnóstico complicación infecciosa y no infecciosa:

¿Quién realizó el diagnóstico?: Hematólogo ___ Neumólogo ___ Infectólogo ___ Otro: _____

Fue determinada por imágenes: Rx de Tórax ___ TAC de Torax: Simple ___ Alta resolución ___

Contrastado ___

Descripción de prueba radiológica _____

Toma de otras pruebas diagnósticas: No ___ Sí ___ ¿Cuál? _____

¿Se realizó Fibrobroncoscopia más lavado broncoalveolar? No ___ Sí ___

Resultado _____

¿Se realizó toma de biopsia pulmonar? No ___ Sí ___

Resultado _____

¿Presentó otra complicación diferente a las anteriores mencionadas? _____

CONTROL COMPLICACIONES PULMONARES 1 AÑO (TARDIA)*

No ___ Sí ___ Fecha: _____

Descripción:

Infecciosas:

Neumonía bacteriana ___ Neumonía pneumocystis jiroveci ___ Neumonía fúngica ___

Infección por herpes virus ___ varicela zoster ___

Presencia de picos febriles: No ___ Sí ___ Objetivos: No ___ Sí ___

Asociado a neutropenia RAN <500: No ___ Sí ___

Toma de cultivos de secreción bronquial No ___ Sí ___

¿Se identificó microorganismo? No ___ Sí ___ ¿Cuál? _____

Realización de baciloscopias No ___ Sí ___

No infecciosa

Asma ___ Bronquiolitis obliterante ___ Bronquiolitis obliterante neumonía en organización ___

Síndrome de neumonía idiopática ___ Síndrome retardado de toxicidad pulmonar ___

Trombo citolítico pulmonar ___ Enfermedad venoclusiva pulmonar ___

Fibrosis pulmonar progresiva ___ Hipertensión pulmonar ___

Síndrome hepatopulmonar ___ Proteinosis alveolo pulmonar ___

Neumonía eosinofílica ___ Enfermedad crónica de injerto contra huésped ___

Trombos citolíticos pulmonares ___

Abordaje diagnóstico complicación infecciosa y no infecciosa:

¿Quién realizó el diagnóstico?: Hematólogo ___ Neumólogo ___ Infectólogo ___ Otro: _____

Fue determinada por imágenes: Rx de Tórax ___ TAC de Torax: Simple ___ Alta resolución ___

Contrastado ___

Descripción de prueba radiológica _____

Toma de otras pruebas diagnósticas: No ___ Sí ___ ¿Cuál? _____

¿Se realizó Fibrobroncoscopia más lavado broncoalveolar? No ___ Sí ___

Resultado _____

¿Se realizó toma de biopsia pulmonar? No ___ Sí ___

Resultado _____

¿Presentó otra complicación diferente a las anteriores mencionadas? _____

Anexo 4. Otros resultados

Gráfica No.S1. Pacientes que presentaron complicaciones de vías respiratorias.

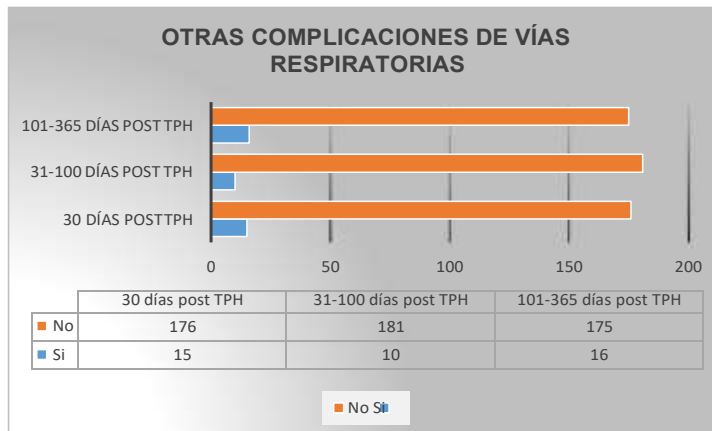


Tabla No.S2. Descripción de complicación otras complicaciones de vías respiratorias presentadas por los pacientes.

Otras complicaciones de vías respiratorias	30 días post TPH	31-100 días post TPH	101-365 días post TPH
Sinusitis	8	5	14
Derrame pleural	2	0	0
Faringitis	1	2	0
Otitis media	1	0	1
Amigdalitis bacteriana	0	1	0
Hipertensión pulmonar leve	0	1	0
Rinofaringitis	0	1	0
Quilotorax	0	0	1

Anexo 5. Carta de aprobación por comité de ética médica FOSCAL.



FUNDACIÓN OFTALMOLÓGICA DE SANTANDER
FOSCAL
NT 690.205.951-4
Comité de Ética en Investigación CEI-FOSCAL

Floridablanca, 16 de Diciembre del 2016

Doctora
JENNIFER GARAY GUERRERO
Investigador Principal

De nuestra consideración:

En Floridablanca, a los 16 días del mes de Diciembre de 2016, en virtud de lo dispuesto en el Manual de Procedimientos Operativos Estandarizados del Comité de Ética de la Investigación en el Numeral 8.1 Constitución del CEI-FOSCAL- Conformación: se expresa a continuación: "El CEI-FOSCAL estará integrado por mínimo ocho miembros con capacidad y experiencia para evaluar los aspectos técnicos, científicos y éticos de las investigaciones propuestas. La composición del CEI-FOSCAL cumplirá los siguientes requisitos: Debe haber, al menos, dos miembros de cada sexo. Debe haber, al menos, dos miembros mayores de 50 años, debe haber, al menos un miembro, del área no médica, debe haber al menos, un médico experto en investigaciones biomédica, debe haber, al menos, un miembro que no esté vinculado a la FOSCAL". "Estos criterios no son excluyentes, es decir, una misma persona puede contarse para cumplir con el requisito de no estar vinculado a la FOSCAL y el requisito de no pertenecer al área médica". Teniendo en cuenta de igual manera que el Manual de Procedimientos Operativos Estandarizados define el Quórum decisorio cuando se cumplan los siguientes criterios: Contar con mínimo cinco miembros del Comité. Estar presente al menos, un miembro no vinculado laboralmente a la FOSCAL, un miembro no experto en el área biomédica, y un miembro con experiencia en investigación en salud.

Con asistencia de sus miembros permanentes: CARLOS PAREDES GOMEZ Médico Salubrista Presidente del Comité, ADRIANA GARCIA-HERREROS MANTILLA Enfermera, DAISY ALEJANDRA MENDEZ CLAVIJO Abogada, LUZ AMPARO HERNANDEZ DURAN Representante de la Comunidad, CLARA INES PRADA Medica con experiencia en Salud, manifiestan no tener conflicto de interés, y en desarrollo de la sesión del 16 de Diciembre 2016 habiendo revisado el **Estudio**: "Complicaciones pulmones en pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos. Estudio de Cohorte" Investigador Principal Jennifer Garay Guerrero, UNAB, se desarrolla en la Fundación Oftalmológica de Santander - FOSCAL con la siguiente documentación:

- Protocolo
- Hoja de Vida Jennifer Garay Guerrero

Consideró el CEI-FOSCAL que analizada la documentación mantiene un nivel de calidad técnica y científica del proyecto, de sus aspectos reglamentarios, y sus aspectos éticos, lo cual permite otorgar la aprobación para el Protocolo, Hoja de Vida Jennifer Garay Guerrero y en consecuencia se registra en el Acta No. 69 del 16 de Diciembre de 2016.

Atentamente,



CARLOS PAREDES GOMEZ
Presidente -CEI-FOSCAL

Calle 158 No. 20-95 Cativeral Teléfono (7)6797979 Ext: 6237 correo electrónico comite.etica.foscal@gmail.com
Floridablanca Santander

Anexo 6. Consentimiento informado



Apellidos:

Nombres:

No. D.I.:

FECHA

10	1	2017
----	---	------

HORA

--

CONSENTIMIENTO INFORMADO

RECOLECCION Y ENVIO DE DATOS A REGISTROS LOCALES, NACIONALES O INTERNACIONALES

A. DECLARACIONES

Después de haberme explicado y comprendido:

1. Descripción del Procedimiento

Que el procedimiento que necesito y se me va a realizar consiste en:

Realizar la recolección de mis datos relacionados con el procedimiento del trasplante y/o quimioterapia realizados, para poder usarlos con carácter investigacional y docente. Para ello dichos datos serán recogidos en diferentes soportes y manejados en ba

2. Indicación del Procedimiento

Que el procedimiento está indicado cuando:

TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYETICOS.

3. Beneficios a Recibir

Que los beneficios de realizarme el procedimiento son:

Permitir con mis datos, la mejora de los procesos asistenciales basada en la investigación y mejora de la docencia.

4. Riesgos Frecuentes

Que los riesgos previstos y posibles complicaciones más frecuentes son:

No hay riesgo para la integridad física de los pacientes.

5. Riesgos Especificos

Que de acuerdo a mis condiciones de salud los riesgos especificos son:

No hay riesgo para la integridad física de los pacientes.

6. Alternativas de Tratamiento

Que las otras alternativas de tratamiento son:

No permitir la recolección y envío de mi información.

7. Consecuencia de la NO Realización

Que las consecuencias de la NO REALIZACIÓN de este procedimiento pueden ser:

La pérdida de información básica para la comunidad médica interesada que permita poder conocer más de cerca el procedimiento de trasplante.

Una vez leído el anterior documento y tras haber atendido las explicaciones que me ha ofrecido el médico responsable de mi proceso declaro que:

- He comprendido la información recibida
- He podido formular todas las preguntas que he creído oportunas
- Me

B. DISPOSICIÓN Y VOLUNTAD

Yo, _____ con documento de identidad tipo _____ No. _____

de _____ decidí libre y voluntariamente (ACEPTAR O RECHAZAR) _____

el procedimiento sugerido y asumo la responsabilidad y las consecuencias que ello acarrea.

C. FIRMAS

Nombre del Usuario _____ Firma del Usuario _____ No. del Documento de Identidad del Usuario _____


Nombre del Testigo _____ Firma del Testigo _____ No. del Documento de Identidad del Testigo _____

Nombre del Responsable *1 _____ Firma del Responsable *1 _____ No. Documento Identidad del Responsable *1 _____

Nombre del Médico _____ Firma del Médico _____ No. del Documento de Registro Médico. _____

*1 El Responsable suscribe el Consentimiento Informado en los casos de MENORES DE EDAD, personas incapacitadas mentalmente y puede ser según el caso el representante legal (padre / madre) ó tutor ó curador ó un familiar (por consanguinidad o afinidad).

ANEXO 7. Productos alcanzados



Pulmonary Complications in Patients with Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Cohort Study

European Society for Blood and Marrow Transplantation

Claudia L. Sossa Melo¹, Carlos Machado¹, Sara I. Jimenez¹, Manuel Rosales¹, Angela M. Peña Castellanos¹, Luis Salazar¹, Miguel E. Ochoa Vera¹, Manuel Ardila¹, Jenifer Sandoval¹, Jennifer Garay²

¹Unión Clínica de la Salud (UCS), Hematology and Transplantation Stem Cell Transplantation, Bucaramanga, Colombia; ²Universidad Autónoma de Bucaramanga (UNAB), School of Medicine, Bucaramanga, Colombia; ³Universidad Autónoma de Bucaramanga (UNAB), Department of Internal Medicine, Bucaramanga, Colombia; ⁴Universidad Autónoma de Bucaramanga, School of Medicine, Bucaramanga, Colombia

BACKGROUND

It is reported in the literature that patients who undergo hematopoietic stem cell transplantation may develop approximately 30% to 80% of early or late pulmonary complications, increasing morbidity and mortality in these patients. Pulmonary complications have been associated with 10% to 40% of deaths in post-transplanted patients. The aim of this study is to determine the incidence of pulmonary complications following hematopoietic stem cell transplantation in a single center in Colombia, South America.

METHODS

An retrospective study was conducted in a tertiary referral center in Bucaramanga, Colombia. The medical records of patients who underwent either allogeneic or autologous HSCT between 2010 and 2017 were reviewed. Follow up was at first month, 31 to 100 days, and 100 to 365 days.

RESULTS

One hundred and five patients were included, 54 who had underwent autologous HSCT and 51 allogeneic HSCT. In the group autologous HSCT, 46.30% were female and 53.70% were male, and in the allogeneic HSCT group 50.0% were male and 50.00% were female. Mean age for autologous and allogeneic HSCT was 50 and 31 years respectively. BEAM (B2MG, etoposide, cytarabine, melphalan) was the most common conditioning therapy administered in the autologous HSCT patients, whereas 69.87% of the allogeneic HSCT patients had myeloablative conditioning regimen (Busulfan, busulfan, and flutamide) and 31.37% had reduced intensity conditioning. Incidence of early pulmonary infectious post-transplantation complications was 9.3% (n=5) for autologous and 2% (n=1) for allogeneic during the first month, and 4% (n=2) for autologous and 5% (n=3) for allogeneic between 31-100 days post-transplantation. Incidence of late pulmonary complications between 101 and 365 days was 11.1% (n=6) for autologous transplants and 5% (n=3) for allogeneic transplants. Incidence of pulmonary non-infectious complications during first month, 31-100, and 101-365 days was 2% (n=1), 0% (n=0) for autologous transplants and 2% (n=1), 0% (n=0) for allogeneic transplants respectively. Cytopenia and malnutrition were most usual cause for COVID prophylaxis. Post-transplantation splenomegaly changes were found in 23.5% of the allogeneic transplants, mild restrictive ventilatory defect being the predominant defect (n=9).

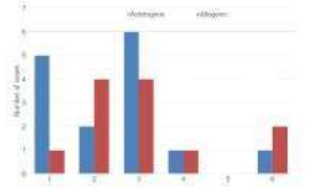


Figure 1. Incidence of infectious and non-infectious pulmonary complications following autologous vs. allogeneic HSCT

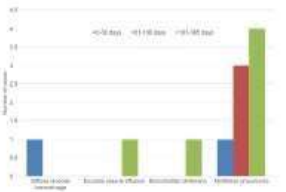


Figure 2. Pulmonary complications after allogeneic HSCT

CONCLUSION

The incidence of pulmonary complications following hematopoietic stem cell transplantation in our center was much lower than the reported in the literature from around the world, but keeping the tendency to be predominantly infectious causes.

CONTACT

Claudia Lucía Sossa Melo, MD.
Email: cossame@unab.edu.co

#EBMT18

www.ebmt.org