

**SUPERVIVENCIA GLOBAL Y LIBRE DE EVENTOS A 100 DÍAS, 1 AÑO Y 5  
AÑOS DE LOS PACIENTES LLEVADOS A TRASPLANTE DE PROGENITORES  
HEMATOPOYÉTICOS EN LA FOSCAL.**

**EDGAR DAVID GOMEZ LAITON, MD.**

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

**2017**

**SUPERVIVENCIA GLOBAL Y LIBRE DE EVENTOS A 100 DÍAS, 1 AÑO Y 5  
AÑOS DE LOS PACIENTES LLEVADOS A TRASPLANTE DE PROGENITORES  
HEMATOPOYÉTICOS EN LA FOSCAL.**

**EDGAR DAVID GOMEZ LAITON, MD.**

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

Director del Proyecto:

**Dra. Claudia Lucia Sossa Melo**

Asesor Epidemiológico

**Dra. Sonia Osma, MD, MsC.**

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BUCARAMANGA**

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA**

**BUCARAMANGA**

**2017**

## Contenido

<b>RESUMEN Y PALABRAS CLAVES .....</b>	<b>4</b>
<b>INTRODUCCION .....</b>	<b>8</b>
<b>1. OBJETIVO GENERAL.....</b>	<b>8</b>
1.1.    Objetivos Específicos.....	8
<b>2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA. ....</b>	<b>9</b>
<b>JUSTIFICACIÓN .....</b>	<b>11</b>
<b>3.MARCO TEORICO Y ESTADO DEL ARTE.....</b>	<b>12</b>
3.1 Definición.....	12
3.2 Historia del TPH.....	12
3.3 Clasificación del TPH.....	17
3.4 Fuente de las células Madre para el TPH .....	18
3.5 Tipo de Acondicionamiento.....	20
3.6 Pasos del TPH.....	21
3.7 Epidemiología Mundial del TPH .....	22
3.8 Epidemiología del TPH en Colombia.....	23
3.9    Epidemiología de las Indicaciones Para Trasplante de Precursores Hematopoyéticos.....	24
3.10  Recomendaciones para remisión de pacientes a Trasplante de Precursores Hematopoyéticos.....	25
<b>4. METODOLOGIA .....</b>	<b>31</b>
4.1 Diseño .....	31
4.2 Universo .....	31
4.3 Población objeto .....	31
4.4 Muestra.....	31
4.5 Criterios de Inclusión y Exclusión.....	32
4.6 Técnicas e Instrumentos de Recolección de Información .....	32
4.7 Fuentes de la información:.....	32
4.8 Procedimientos .....	33
4.9 Control de Sesgos .....	34
4.10 Variables dependientes. ....	34
4.11 Variable independiente principal: Estado de la enfermedad de base evaluado en la última evaluación previa al momento del trasplante .....	35

4.12 Variables confusoras: Estas características están organizadas en los siguientes grupos así:.....	35
4.12 Plan de análisis.....	36
<b>5. CONSIDERACIONES ÉTICAS .....</b>	<b>37</b>
<b>6. PRODUCTO ESPERADOS .....</b>	<b>38</b>
6.1. PRODUCTOS.....	38
6.2 NUEVAS INVESTIGACIONES GENERADAS COMO RESULTADO DEL PROYECTO. ....	39
<b>7. CONFORMACIÓN Y TRAYECTORIA DEL GRUPO DE INVESTIGACIÓN.....</b>	<b>39</b>
<b>8. RESULTADOS .....</b>	<b>40</b>
8.1 Resultados del primer objetivo específico: Establecer las características sociodemográficas y clínicas de los casos estudiados.....	42
8.2 Resultados del segundo objetivo específico: Describir las patologías que motivaron la realización del TPH. ....	44
8.3 Objetivo 3 Descripción de sobrevida Global y libre de enfermedad según patología de base. ....	49
8.4 Resultados del cuarto objetivo específico: Describir morbilidad de los pacientes sometidos a trasplante de medula ósea durante los periodos de estudio. ....	62
<b>9. DISCUSION .....</b>	<b>66</b>
<b>10. CONCLUSION .....</b>	<b>69</b>
<b>11. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>70</b>
<b>12. ANEXOS.....</b>	<b>74</b>

## **RESUMEN Y PALABRAS CLAVES**

**Autores: Edgar David Gómez Laiton, Claudia Lucia Sossa Melo, Sonia Osma.**

**Antecedentes:**

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) es un procedimiento médico altamente especializado y complejo. Es el tratamiento de elección de muchas enfermedades malignas y no malignas, congénitas y adquiridas del sistema hematopoyético. Durante las últimas décadas el TPH ha evolucionado desde un procedimiento experimental hasta volverse un tratamiento estándar de muchas enfermedades como las leucemias, síndromes mielodisplásico, linfomas, mieloma múltiple, otras enfermedades no malignas como la anemia aplásica y algunas enfermedades autoinmunes.

Las células progenitoras hematopoyéticas actúan como rescate de la hematopoyesis luego de terapias mieloablativas y no mieloablativas.

Este tratamiento se realiza en la FOSCAL desde noviembre de 2009 y es mandatorio caracterizar la población, así como la sobrevida de los pacientes llevados a este tratamiento.

**Métodos:** Mediante un estudio observacional, descriptivo, tipo cohorte retrospectiva, se evaluó la sobrevida global y libre de eventos a 100 días, 1 año y 5 años de los pacientes llevados a trasplante de progenitores hematopoyéticos hasta diciembre de 2015 con seguimiento hasta diciembre 31 de 2016 en la FOSCAL, Floridablanca, Colombia.

**Resultados:**

La población total estuvo constituida por 138 pacientes, el 52,17% eran hombres y el promedio de edad fue de 49,5 años. La distribución de los casos según la edad categorizada se muestra en la gráfica 3, siendo 97,16% (103) de los casos con trasplante autólogos mayor o igual a 20 años de edad y en los TPH alogénicos 75% (24) eran mayores de 20 años; categorizando a los 60 años, el 72,64% (77) pacientes de trasplante autólogo eran < 60 años, y 27,36% (29) pacientes eran

mayores o igual a 60. Todos los pacientes de trasplante alogénico fueron < de 60 años.

La indicación de TPH más común fue mieloma múltiple 45 (32.6%), seguido de Linfoma No Hodgkin 36 (26.08) y leucemia Aguda 24 (17.39%). El trasplante autólogo fue el más realizado: 106 (76.81%), con la indicación más frecuente de mieloma múltiple 45 (32.6%) y para el trasplante alogénico fue la leucemia aguda 21 (15.21%)

En nuestra cohorte la supervivencia global a los 100 días, al año y a los 5 años, posterior a TPH y Alogénico fue del 95.28 (IC 88,94-97,99), 85.71 (IC 77,43–91.13) y 60,78% (IC 47,70- 71,54) para los autólogos y 95,68 (IC 79,82-99,55) y 43,98% (14,91- 70,16) para alogénicos.

La sobrevida libre de enfermedad fue mayor para los alogénicos que para los autólogos con una probabilidad a 5 años de 66.67% y 53,33% respectivamente.

De toda la cohorte murieron 44 pacientes (31.88%) siendo la recaída o progresión la causa más frecuente de muerte tanto para TPH autólogos como alogénicos.

La tasa de mortalidad la cohorte de estudio fue de 4,1 x 10,000 personas día de seguimiento

### **Conclusiones:**

Las indicaciones de TPH son similares a lo publicado en la literatura internacional. La causa de muerte más frecuente fue la enfermedad primaria y la tasa de muerte relacionada con el trasplante fue baja. Las sobrevidas (SG y SLE) según el diagnóstico de la enfermedad primaria fueron similares a las informadas por registros internacionales.

**Palabras Clave (DeCS): Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos, sobrevida, sobrevida libre de evento, mortalidad.**

## **AGRADECIMIENTOS**

El presente trabajo de investigación representa un gran esfuerzo de todas las personas que participaron en este proyecto.

Especial gratitud a mi madre, La Dra. Alba Laiton por su ejemplo, fuente inagotable de sabiduría, amor y servicio.

A la Dra. Claudia Sossa por el respaldo, la tutoría, el liderazgo, el ejemplo y la dedicación constante a la formación de médicos especialistas integrales.

Al Dr. Juan Carlos Mantilla y Álvaro Torres por la paciencia, la confianza y la oportunidad.

Al Dr. Carlos Machado por la palabra siempre cauta y precisa para promocionarnos más allá de la medicina y enseñarnos el incalculable valor del silencio.

A mis docentes los Dres. José Ignacio Ramírez, Fabio Bolívar, German Tovar, Edgar Bernal, Miguel Cadena, Juan Diego Higuera, Diego Luis Saaibi, Ángela Peña, Luis Antonio Salazar, Sara Jiménez, Edwin Wandurraga, Gustavo Parra Serrano, Francisco Naranjo, Francisco Valenzuela, María Juliana Rodríguez, Lucy Manosalva, Sergio Hinestrosa por la paciencia, el conocimiento y el ejemplo del acto médico ético y responsable.

Al semillero de Investigación de Hematología, Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos y Terapias Avanzadas y al Dr. David Reyes por su colaboración.

A la Dra. Sonia Osma y la Ingeniera Lucrecia Luna por su por su especial apoyo y acompañamiento.

A la Dra. Sandra Milena Rueda Quijano por su compañía, su amor, su complicidad y apoyo en la elaboración del presente proyecto.

## **INTRODUCCION**

### **1. OBJETIVO GENERAL**

Determinar la supervivencia global y libre de eventos a 100 días, a 1 año y a 5 años de los pacientes que reciben trasplante de progenitores hematopoyéticos en la FOSCAL.

#### **1.1. Objetivos Específicos**

1. Describir variables sociodemográficas de los pacientes sometidos a trasplante de precursores hematopoyéticos.
2. Describir las patologías que motivaron la realización del TPH.
3. Describir la supervivencia global y libre de eventos a 1 año y 5 años de seguimiento según el diagnóstico (Patología de base).
4. Describir la supervivencia global y libre de eventos a 1 año y 5 años de seguimiento según el estado de la enfermedad.
5. Describir morbilidad de los pacientes sometidos a trasplante de medula ósea durante los periodos de estudio.

## **2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

¿Cuál es la supervivencia global y libre de eventos a 100 días, a 1 año y a 5 años de los pacientes que reciben trasplante de progenitores hematopoyéticos en la FOSCAL?

La incidencia y prevalencia de algunas neoplasias hematológicas en Colombia viene en ascenso según lo evidencia el Quinto Informe del Observatorio Nacional de Salud (1). Este aumento sumado al avance de la tecnología ha llevado al desarrollo y aplicación de nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas para dichas enfermedades. Hecho que ha logrado aumentar la sobrevida de los pacientes afectos y ha permitido el estudio de las enfermedades llevando a un mejor entendimiento de las mismas. Muestra de ello son los nuevos métodos de diagnóstico y de tipificación molecular, la biopsia líquida, el perfeccionamiento de técnicas y protocolos de los estudios imagenológicos para optimizar seguimiento clínico, el desarrollo de nuevas moléculas antineoplásicos basadas en la tecnología de anticuerpos monoclonales, la terapia oncolítica viral y el perfeccionamiento de los protocolos de trasplante de progenitores hematopoyéticos, que hoy en día se considera un tratamiento estándar para una variedad de enfermedades hematológicas; actualmente disponible en nuestro medio.(2).

El TPH es un procedimiento terapéutico introducido en la práctica clínica en las décadas de 1950-1960. Consiste en la administración de altas dosis de quimio-radioterapia, con la intención de erradicar una neoplasia o un sistema hematopoyético/inmune defectuoso y después realizar una infusión de progenitores hematopoyéticos compatibles para la recuperación de la actividad hematológica e inmunológica (3). Si bien es una opción terapéutica con alcance curativo no está exenta de complicaciones. (4)

Según los reportes anuales del Grupo Europeo de Trasplante de Medula Ósea (EBMT) (5) y Centro Internacional de Investigación de Trasplante de Sangre y Médula Ósea (CIBMTR) el TPH es una opción terapéutica que aumenta la

sobrevida global y libre de eventos en los pacientes que cumplen los criterios para la realización del mismo (6). Evidencia respaldada por los datos del Bone Marrow Transplant Survivor Study (7).

A nivel de América Latina no contamos con análisis de sobrevida ni registros de grandes cohortes de pacientes tratados con TPH como en Europa, Asia, América del Norte y Australia (8)(9). Si bien existe el Latin American Bone Marrow Transplantation (LABMT) Group, creado en el 2011 con el fin de facilitar el entrenamiento en TPH en la región y consolidar la información para fomentar la investigación y favorecer su publicación (10), la información de sobrevida disponible viene de reportes aislados realizados de forma independiente como el caso de Barriga et al, que reportó una sobrevida a 5 años del 48% en paciente con enfermedades malignas llevados a TPH alogénico en el programa de trasplante de la Universidad Católica de Chile (11). El ámbito nacional Abello et al reportó una sobrevida global estimada del 69,1% a 5 años en una cohorte de pacientes con Síndrome de Falla Medular sometidos a TPH (12) y así mismo García M, et al reportaron en 2015 un aumento en la sobrevida de 18,1 y 18,5 años con el trasplante alogénico de donante idéntico emparentado y el de donante compatible no emparentado respectivamente en niños con diagnóstico de leucemia mieloide aguda cuando se comparó con la quimioterapia (13). En Colombia no hay datos publicados acerca de la sobrevida global y libre de eventos.

## **JUSTIFICACIÓN**

El servicio de hematología y la unidad de trasplante de progenitores hematopoyéticos de la FOSCAL se constituye como la única institución del nororiente colombiano que ofrece esta opción terapéutica, consolidándose como una institución de referencia regional y nacional.

El desarrollo de este estudio suministrará información que permitirá la determinación de la supervivencia en los pacientes con patologías hematológicas, oncológicas y autoinmunes, llevados a trasplante de progenitores hematopoyéticos, así como la determinación y caracterización de las complicaciones asociadas en un centro de referencia nacional en Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos en Colombia. Así mismo permitirá realizar un análisis comparativo de los resultados obtenidos a nivel local con los reportados en la literatura internacional.

### **3. MARCO TEORICO Y ESTADO DEL ARTE.**

#### **3.1 Definición**

El TPH es un procedimiento terapéutico introducido en la práctica clínica en las décadas de 1950-1960. Consiste en la administración de altas dosis de quimio-radioterapia, con la intención de erradicar una neoplasia o un sistema hematopoyético/ inmune defectuoso y después realizar una infusión de progenitores hematopoyéticos compatibles para la recuperación de la actividad hematológica e inmunológica (3).

#### **3.2 Historia del TPH**

La idea de restaurar el sistema hematolinfoide no proviene de la medicina moderna de trasplante. Se remonta a la antigua mitología con conceptos como «purgar la mala sangre» mediante el uso de sangre o médula ósea de individuos o animales sanos. El primer intento de Trasplante de Precursores hematopoyético del que se tiene registro histórico se sucedió en Irlanda 500 A.C y se trató de un xenotrasplante. La indicación del mismo fue por politraumatismo, el donante un toro de raza bos Taurus, la fuente de células madre fue la sangre periférica del bovino y el resultado fue la muerte del receptor en el día más 7 de la infusión.(14)

Mucho tiempo después, Richard Lower en el siglo XVII sentaría las bases de lo que fuera el inicio del soporte transfusional y se convertiría en uno de los primeros médicos en postular en público que la sangre de un individuo podría ser reemplazada por la sangre de otro individuo y para demostrarlo realizó experimentos en cachorros con cánulas de plata y así mismo en una ocasión conectó la arteria carótida de un cordero con la vena del codo de un voluntario. Posteriormente Melnikoff proporcionaría la primera base racional para el TPH a

comienzos del siglo pasado. Él estipuló que todos los elementos sanguíneos corpusculares circulantes, eritrocitos, leucocitos y plaquetas se derivan de una sola célula, una célula madre. Sospechaba, correctamente, que esta célula madre se escondía entre la población de linfocitos (15) .

Pero no sería sino hasta la mitad del siglo XX, con el reconocimiento de la falla medular tardía en los sobrevivientes de la exposición de la bomba atómica en Hiroshima y Nagasaki y los experimentos de Jacobson (1949) mientras estudiaba los efectos de la irradiación letal en ratones, cuando descubrió que el bazo y posteriormente el fémur y la cadera (1951) contenían tejido hematopoyético. Con lo que se daría el desencadenante masivo inicial para el desarrollo del Trasplante de Precursores Hematopoyéticos de hoy (16).

### **3.2.1 Década de los 50s y el inicio del Trasplante.**

Lorenz y sus colegas (1951) demostraron que la protección contra la radiación también podría ser conferida por infusiones intravenosas de médula ósea. Inicialmente, se pensó que la protección se producía por algún factor "humoral" en el bazo o en la médula ósea que estimulaba la recuperación. Pero no fue hasta mediados de la década de 1955 que Barnes y Loutit y Main y Prehn presentaron evidencia contundente de que la protección contra la radiación se debía a células madre trasplantadas (17).

A partir de ese momento y en los en los primeros años de esta década, la médula ósea o sustrato del extracto de bazo se inyectaba o se daba como parte de la alimentación a pacientes con una variedad de condiciones que incluían: anemia, leucemia y clorosis. Finalmente en 1957 el Dr. Donnall Thomas y su equipo describieron por primera vez la infusión de médula ósea en 1957 en pacientes expuestos a radioterapia y quimioterapia (18).

### **3.2.2 Descubrimiento del HLA y la década de los 60s.**

Con base en los resultados de los estudios en ratones y el descubrimiento del complejo de histocompatibilidad mayor del ratón (MHC) por parte de dos de los pioneros de la inmunogenética, P A Gorer y G D Snell, se facilitó el desdoblamiento del MHC humano, el complejo de antígeno de leucocitos humano (HLA). El primer antígeno de leucocitos humanos, MAC (más tarde renombrado HLA-A2), fue identificado por Jean Dausset en 1958 como resultado de experimentos que investigaban antisueros de pacientes que habían recibido múltiples transfusiones. Así mismo, Rose Payne en los EE.UU. identificó para ese momento anticuerpos antileucocitos que estaban asociados con las reacciones de transfusión febril en las mujeres multíparas. (19)

La mejor comprensión de la tipificación del antígeno de los leucocitos humanos (HLA) llevó a la utilización de donantes alogénicos emparentados (hermanos) para el trasplante pues para ese momento los resultados con el uso de trasplante autólogo no eran alentadores, debido a la contaminación con células tumorales que se expresaba como recaída de la enfermedad y muerte (15). Pero los desenlaces con el trasplante alogénico no fueron muy diferentes pues sus complicaciones frenaron el entusiasmo y así el número de TPH realizados se detuvo durante casi una década.

A pesar del éxito del injerto y la remisión completa de la leucemia en algunos pacientes, ninguno sobrevivió por más de unos pocos meses. Las complicaciones tempranas del trasplante secundarias a la aplasia medular como el sangrado por trombocitopenia y las infecciones graves por la neutropenia eran frecuentes y así mismo muchos pacientes presentaron rechazo del injerto con reaparición de la enfermedad y aun peor, los pocos pacientes con injerto exitoso, sin documentación de enfermedad (leucemia) postrasplante, murieron de un nuevo síndrome que se

presentaba poco después del retorno de la hematopoyesis (injerto). Estos desarrollaban rash generalizado, ictericia, y diarrea grave (20).

Estos primeros datos de experimentos en animales y la experiencia adquirida de los primeros trasplantes en humanos confirmaron el concepto de una célula madre hematopoyética y su potencial para restaurar un sistema hematopoyético alterado o destruido. Al mismo tiempo se hizo evidente el potencial único de estas células madres y la posibilidad de usar la radiación y la quimioterapia a dosis más alta de los estándares para eliminar la enfermedad de la médula ósea y reemplazar la población eliminada por células de un donante sano.

### **3.2.3 Década de los 70s y las nuevas medidas de soporte.**

En la década de 1970, se concentraron los esfuerzos en mejorar las medidas de apoyo como el uso de antibióticos e inmunosupresión y el perfeccionamiento de los regímenes de acondicionamiento más eficaces (20). Esas mejoras retomaron el interés en el TPH para la anemia aplásica y la leucemia y el número de trasplantes se incrementó con un aumento en la tasa de supervivencia global a más del 70%. A finales de 1970, Thomas et al demostraron con éxito el uso de médula ósea alogénica de un hermano HLA idéntico después de la administración de irradiación corporal total y clofosfamida (21).

### **3.2.4 Década de los 80s y expansión del Trasplante.**

En los años ochenta se registró un rápido aumento del trasplante de médula ósea en todo el mundo. Los donantes no hermanos comenzaron a ser cada vez más utilizados, y se expandieron los registros de donantes como el Registro de Anthony Nolan en el Reino Unido creado a mediados de los años setenta (22),. Además, se establecieron registros como el Registro Internacional de Trasplantes de Médula

Ósea, el Grupo Europeo de Trasplantes de Sangre y Médula Ósea y el Registro Nacional de Donantes de Trasplante de Medula Ósea en E.E.U.U para coordinar la actividad internacional de trasplantes, permitir el análisis estadístico y ayudar en la predicción del resultado del trasplante.

Para este momento ya se usaba un esquema de acondicionamiento de busulfán y ciclofosfamida que reemplazaba la irradiación corporal total. Aumentó el conocimiento acerca de la criopreservación con lo cual el almacenamiento de células madre autólogas creció. El TPH autólogo era un procedimiento común para el tratamiento de una variedad de enfermedades hematológicas, así como de tumores sólidos. Se encontró que las células madre circulaban en la sangre periférica después de la administración de factores estimuladores de colonias con o sin quimioterapia.(20)

### **3.2.5 Década de los 90s y el trasplante no mieloablativo.**

A lo largo de los años noventa, el uso del TPH continuó creciendo. Se desarrollaron muchos regímenes de acondicionamiento diferentes. El uso del donante no relacionado como fuente de células madre para el trasplante continuó creciendo debido a una mejor comprensión del HLA (23). A finales de los años noventa se utilizó el trasplante de células madre no mieloablativo (NST) como alternativa de tratamiento para enfermedades hematológicas y tumores sólidos, con regímenes de acondicionamiento menos tóxicos que se traducían en menor morbilidad asociada al trasplante. (24).

### **3.2.6 Siglo XXI y la innovación**

Con el advenimiento del Internet y los avances de la tecnología se continúa el perfeccionamiento del TPH, así como la prevención y el tratamiento de la

Enfermedad Injerto Contra Huésped (EICH). Se expande las indicaciones para el uso de TPH a enfermedades oncológicas y autoinmunes como opción terapéutica y se desarrollan nuevas terapias (2).

Se publican las recomendaciones para la realización de trasplante por parte de La Sociedad Americana de Trasplante de Sangre y Médula Ósea (ASBMT) y la EBMT y empiezan a popular una cantidad de guías de manejo clínico para la atención de los pacientes trasplantados y el manejo las complicaciones asociadas (25). Se demuestra el potencial inmunomodulador de las células madre mesenquimales así como el beneficio de la fotoféresis extracorpórea para el tratamiento de la EICH aguda y crónica (26)(27).

Finalmente en los últimos años, la investigación se ha centrado en estrategias dirigidas a reducir la tasa de recaída de las enfermedades y en los métodos de manipulación de la actividad inmune del injerto hacia la enfermedad entre lo que cabe mencionar el desarrollo de vacunaciones contra antígenos asociados a tumores (TAA), anticuerpos monoclonales y la inmunoterapia celular dirigida (23).

### **3.3 Clasificación del TPH**

Existen tres tipos de TPH en función del origen de las células progenitoras hematopoyéticas, el trasplante autólogo, en el cual las células provienen del mismo individuo, el alogénico donde las células provienen de otro individuo y el singénico donde las células provienen de un gemelo idéntico(3)(4).

**Tabla 1. Clasificación del Trasplante según donante y respuesta aloinmune.**

<b>Tipo de Donante</b>	<b>Definición</b>	<b>Respuesta Inmune</b>
<b>Autólogo</b>	Paciente en su propio donante.	Nula
<b>Singénico</b>	Trasplante entre gemelos univitelinos idénticos.	Nula
<b>Alogénico</b>	HLA genotipo Idéntico, trasplante entre gemelos bivitelinos.	+
	HLA fenotipo idéntico relacionado, trasplante entre hermanos compatibles.	++
	HLA fenotipo idéntico NO relacionado, trasplante de un donante no familiar compatible.	+++
	HLA NO idéntico Relacionado, trasplante de un familiar con compatibilidad 50% (Haploidentico)	++++
	HLA NO idéntico NO Relacionado, trasplante de un donante no familiar con compatibilidad 50% (Haploidentico no relacionado)	+++++

### **3.4 Fuente de las células Madre para el TPH**

La fuente de los progenitores hematopoyéticos puede variar según el sitio de donde se obtengan, pudiendo proceder de:

1. Médula ósea.
2. Sangre periférica.
3. Sangre de cordón umbilical.

La fuente de los progenitores hematopoyéticos, depende de la indicación del trasplante, así como de las características del receptor y la disponibilidad o no de donantes compatible.

La colecta de células madre mediante punción directa de la cresta ilíaca se emplea cuando no es posible recolectarlas de sangre periférica o en casos en anemia aplásica debido a que en la medula ósea se encuentra una menor cantidad de Linfocitos T que en sangre periférica, lo que traduce en un menos riesgo de desarrollar EICH pues en la anemia aplásica a diferencia de la leucemia, no se busca la aparición del efecto injerto contra tumor/enfermedad (3).

Por su parte la colecta de las células directamente de la sangre periférica tiene sus ventajas pues se aprovecha el aumento de concentración de progenitores post quimioterapia y/o uso factores estimuladores de colonias para realizar la movilización de los progenitores hacia la sangre periférica. Se realiza con un equipo de aféresis mediante venopunción lo que constituye un método menos agresivo para el donante. Se obtiene un mayor número de progenitores y se asocia a una recuperación hematológica e inmune más rápida. En cuanto a los inconvenientes esta la necesidad de administrar factores estimuladores de colonias, trombocitopenia postdonación y se asocia a mayor incidencia de EICH crónica. (28) (29).

Por su parte, el trasplante de cordón umbilical está reservado para casos en que este sea urgente o no se cuente con donantes adecuados, pues es de fácil

obtención e inocuidad para el donante, rápida disponibilidad, se tiene un conocimiento previo de la celularidad colectada, los progenitores tienen mayor actividad clonogénica y menor actividad inmunológica con un menor riesgo de EICH. Sin embargo tiene sus limitantes, entre ellas la cantidad limitada de progenitores hematopoyético dada por el poco volumen, imposibilidad para una segunda donación y el riesgo de posible transmisión de enfermedades genéticas (28).

Al comparar los TPH de fuente de medula ósea y sangre periférica versus de cordón umbilical, en estos últimos, la reconstitución hematológica e inmunológica es más lenta lo que se traduce en un mayor tiempo de aplasia y por ende mayor riesgo de infección (4).

### **3.5 Tipo de Acondicionamiento**

El acondicionamiento consiste en la administración de quimioterapia y/o radioterapia en altas dosis con el objetivo de eliminar las células tumorales, permitir el prendimiento, evitando el rechazo del injerto en los alotrasplantes y facilitar el efecto injerto contra tumor (alotrasplante).

De acuerdo al potencial de aplasia el acondicionamiento puede clasificarse en:

- Mieloablativo: Quimioterapia de alta intensidad, ablativo con la linfohematopoyesis. Sería letal de no ser por la infusión de los progenitores hematopoyéticos.
- Intensidad reducida: Quimioterapia con intención inmunomoduladora. Su objetivo es lograr el prendimiento del injerto y permitir la recuperación autogénica con la infusión de los progenitores hematopoyéticos.

### 3.6 Pasos del TPH

**Tabla 2. Paso del Trasplante de Precursores Hematopoyéticos**

Acondicionamiento	Es la administración de quimioterapia y/o radioterapia en altas dosis con el objetivo de: a) Eliminar las células tumorales. b) Permitir el prendimiento, evitando el rechazo del injerto en los alo trasplantes. c) Facilitar el efecto injerto contra tumor/enfermedad
Colecta de Progenitores	Procedimiento para obtener las células madre, en cantidad suficiente, ya sea de médula ósea, sangre periférica o cordón umbilical. Se criopreservan previo al acondicionamiento.
Manipulación del Injerto	Procedimiento orientado a eliminar células tumorales ex vivo, eliminar linfocitos T, disminuir eritrocitos en caso de incompatibilidad de grupo sanguíneo clásico o disminuir los volúmenes que se van a criopreservar. Es de elección según cada caso.
Infusión de progenitores	Consiste en la descongelación y la infusión de los progenitores hematopoyéticos a la sangre del paciente para realizar el rescate de la aplasia posterior a la quimio/radioterapia.

Aplasia post trasplante	Período post infusión en que el paciente se encuentra aplásico, sin producir elementos figurado, con mayor riesgo de sangrado, infección y necesidad de soporte transfusional.
Profilaxis inmunosupresora (Solo para TPH alogénicos)	Consiste en la administración de fármacos inmunosupresores al receptor de un donante alogénico para evitar el rechazo del injerto y la aparición de EICH.
Recuperación hematológica (Injerto)	Se define a partir del momento en que la medula ósea restaura su función hematopoyética, aprox. hacia el día 10 a 14 post infusión y empiezan a aparecer los primeros leucocitos, reticulocitos y plaquetas propias del injerto.
Recuperación inmune	Período aproximado de 6 meses post trasplante, en que demora en recuperarse las subpoblaciones de linfocitos T, B y la producción de inmunoglobulinas.

### 3.7 Epidemiología Mundial del TPH

En los últimos años, se ha observado un incremento sustancial en la incidencia de los pacientes que son llevados a un TPH, probablemente por optimización en las indicaciones, el perfeccionamiento de la técnica, el mejor conocimiento y prevención de las complicaciones y efectos secundarios. Según datos del grupo europeo de

trasplante de medula ósea (EBMT), A nivel mundial se han realizado cerca de 1 millón de trasplantes hematopoyéticos de células madres, en 1.516 centros de 75 países desde el 2006 hasta el 2014; 58% de estos fueron autólogos y 42% alogénicos(6). La región con mayor número de trasplantes fueron Europa con 52% y América con 45% de trasplantes (30).

En Latinoamérica, según los datos del LABMT se han realizado aproximadamente 11.519 trasplantes desde el 2009 al 2012, en 94 centros de 12 países diferentes, con una tasa de 64 trasplantes por cada millón de personas.(31) 61% fueron trasplantes autólogos y 39% alogénicos.<sup>2</sup> 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. Los índices de Colombia reportan un número total de 271 trasplantes con una tasa de 60 trasplantes por cada millón de personas (31).

Al comparar con el panorama mundial, la tasa de trasplantes en Latinoamérica es menor al compararla con Norte América (482) y Europa (378), y mayor al ser comparada con el Este Mediterráneo (30) y el Pacífico de Asia (45). Adicionalmente se han evidenciado que la densidad de grupos de trasplante (Número de grupos de trasplante por cada millón de personas) era 3 a 4 veces menor en Latinoamérica (1,8) al compararse con Norte América (6,2) y Europa (7,6) (6)

### **3.8 Epidemiología del TPH en Colombia**

El trasplante de Progenitores Hematopoyéticos (TPH) en Colombia se inició hace aproximadamente más de 24 años, siendo los primeros en los 80 en la ciudad de Medellín a cargo del Dr. Ricardo Restrepo y realizado en una paciente con hemoglobinuria paroxística.

En la actualidad, según datos del el Instituto Nacional de Salud (INS) existen 15 centros de trasplante de progenitores hematopoyéticos habilitados en Colombia.

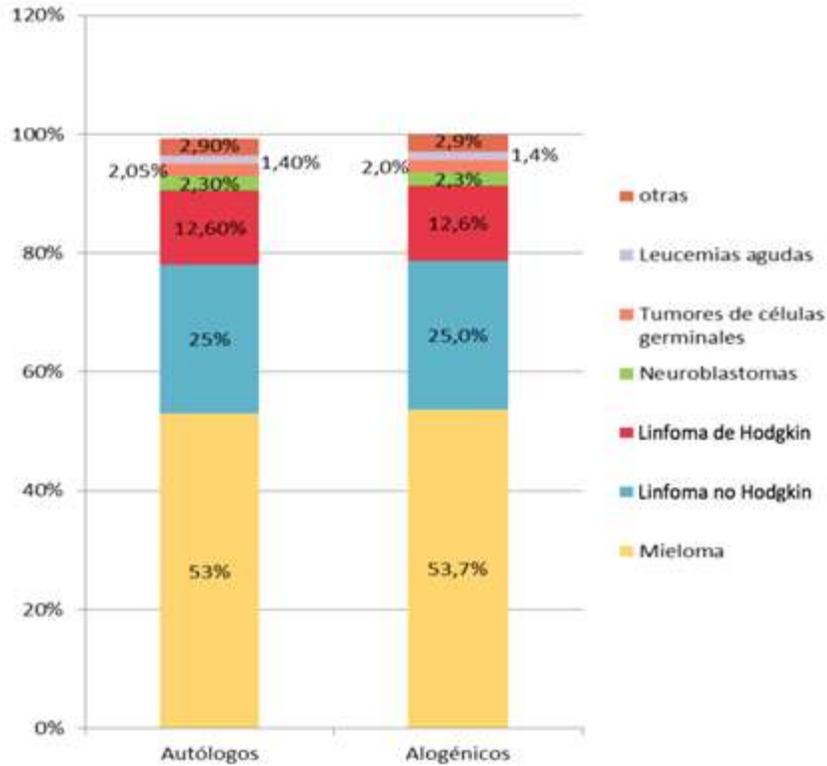
Según el último reporte de la red nacional de trasplante en el año 2015, se realizaron un total de 632 trasplantes de progenitores hematopoyéticos con un aumento del 8% con respecto al año 2014. De los trasplantes realizados, el 55% correspondió a trasplantes autólogos, el 29% a trasplantes alogénicos y el 16% a trasplantes haploidénticos. Estos últimos presentaron el mayor incremento (24%) con respecto al año anterior.

Santander cuenta con 2.062.095 millones de habitantes. Con un área de 30537 km<sup>2</sup>, 87 municipios y un único centro de trasplante de progenitores hematopoyéticos. Siendo este el referente regional para un área de influencia de 7 departamentos. Actualmente a la fecha la unidad de TPH de la FOSCAL ha realizado cerca de 200 Trasplantes.

### **3.9 Epidemiología de las Indicaciones Para Trasplante de Precursores Hematopoyéticos**

Según el informe anual del 2015 del CIBMRT Las indicaciones más comunes para HCT en los EE.UU. en 2014 fueron el mieloma múltiple y el linfoma, lo que representa el 56% de todos los HCT. Las leucemias agudas (AML, ALL) y MDS (combinadas con MPN) son las indicaciones más comunes para los trasplantes alogénicos que representan el 70% de los HCT alogénicos.

**Grafica 1. Indicaciones de TPH en Colombia**



Fuente. Sistema Nacional de Información en Donación y Trasplantes

### 3.10 Recomendaciones para remisión de pacientes a Trasplante de Precusores Hematopoyéticos.

Según el documento de diciembre de 2015 de la Coordinación Nacional de la Red Donación y Trasplantes de Colombia que pretende unificar los criterios y establecer indicaciones de carácter nacional para referir pacientes a valoración por grupos de trasplantes de precusores Hematopoyéticos, las principales indicaciones para trasplante de precusores hematopoyéticos son:

### **3.10.1 Leucemia Mieloide Aguda**

- 1RC con riesgo citogenético y molecular intermedio o alto (desconocido, cariotipos complejos, del 7, del 5q, FLT3 positivo, cariotipo normal, etc.), y/o enfermedad mínima residual positiva al final de la inducción o en controles posteriores.
- 2RC o más
- Alto riesgo
  - Antecedente de enfermedad hematológica
  - Leucemia secundaria a tratamiento previo
  - Falla inducción
- Con enfermedad activa en casos seleccionados.
- Leucemia promielocítica aguda: 2RC o más

### **3.10. 2 leucemia Linfoide Aguda – Linfoma Linfoblastico**

- 1 RC con PH (+)
- 1 RC en mayores de 30 años
- 1 RC con enfermedad mínima residual positiva al final de la inducción o en controles posteriores.
- 1 RC menores de 30 años con criterios de alto riesgo así:
  - Citogenética o alteración molecular de alto riesgo
  - Leucocitosis al diagnóstico (>30000)
  - Compromiso en SNC o testículo
  - Remisión completa tardía (>28 días) o persistencia de la EMR
  - Falla de remisión al finalizar la inducción.
  - Tratados con protocolos de adultos
  - En niños mala respuesta a los esteroides a los 8 días
- 2 RC o más

- Con enfermedad activa en casos seleccionados

### **3.10.3 Síndrome mielodisplásico (SMD)**

- Riesgo intermedio 1 o mayor por IPSS
- SMD secundario a tratamiento oncológico previo (quimioterapia, radioterapia trasplante de progenitores hematopoyéticos)
- Pacientes de riesgo bajo, pero con alto requerimiento transfusional (comportamiento de falla medular).
- Todos los niños con SMD

### **3.10.4 Leucemia Mieloide crónica (LMC) / desórdenes mieloproliferativos crónicos**

- Pacientes con criterio de falla a un inhibidor de tirosin kinasa deben ser enviados para planear temprano un trasplante en caso de falla de un segundo inhibidor.
- Falla o intolerancia a un segundo inhibidor tirosin kinasa.
- Segunda fase crónica.
  - o Crisis blástica o fase acelerada.
  - o Mutación T315i
  - o Todos los niños con diagnóstico de LMC
  - o Mielofibrosis primaria de riesgo intermedio, riesgo alto
  - o Neoplasia mieloproliferativa crónica no clasificable
  - o Leucemia mielomonocítica crónica de alto riesgo y leucemia mielomonocítica crónica juvenil.

### **3.10. 5 leucemia Linfoide crónica (LLC)**

- Resistentes a fludarabina

- Recaída temprana a la primera línea
- Transformación a linfoma de alto grado
- Alto riesgo molecular

### **3.10.6 Aplasia severa de médula ósea o síndromes de falla medular incluyendo HPN**

- Pacientes menores de 50 años al diagnóstico.
- Cualquier paciente que falle a un primer ciclo de ATG.
- Aplasias secundarias a medicamentos.
- Síndromes de falla medular congénitos, Incluyen, pero no están limitada a: Anemia de Fanconi, diskeratosis congénita, Síndrome de Schawman diamond, síndrome de blackfan diamond, amegacariocitosis congénita, anemias diseritropoyéticas congénitas.

### **3.10.7 Linfomas**

#### **3.10.7.1 Linfoma B Difuso de Célula Grande (LBDCG)**

- En la primera recaída
- En 1RC de alto riesgo por IPI
- Resistencia a la primera línea de tratamiento
- Primario de SNC

#### **3.10.7.2 Linfoma Folicular**

- Respuesta pobre al primer tratamiento
- Remisión inicial menor de 12 meses
- En recaída
- Transformación a LBDCG

### **3.10.7.3 Linfoma de células del Manto**

- Al diagnóstico
- En la primera recaída

### **3.10.7.4 Linfoma T Periférico**

- Todos al diagnóstico

### **3.10.7.5 Linfoma Linfoblástico**

- Ver Leucemia Linfoide Aguda

### **3.10.7.6 Linfoma Burkitt**

- 2RC
- Respuesta Parcial a la primera línea

### **3.10.7.7 Linfoma de Hodgkin**

- 2RC o respuesta parcial o posterior
- Respuesta Parcial o refractaría a la primera línea

### **3.10.8 Mieloma múltiple y otras discrasias de células plasmáticas**

- Al diagnóstico con adecuado estado funcional hasta 75 años. En la primera progresión o posterior.
- Recaída post trasplante mayor de 12 meses.
- Amiloidosis primaria.

### **3.10.9 Enfermedades Autoinmunes**

- Enfermedades autoinmunes refractarias

### **3.10.10 Tumores sólidos**

- Tumores germinales refractarios o en recaída

### **3.11 Complicaciones del TPH (ANEXO 2)**

Las complicaciones de TPH se dividen acorde al momento de presentación en tempranas y tardías. Las primeras se diferencian en 3 grupos de acuerdo a su fisiopatología:

- Efectos tóxicos no hematológicos del TPH
- Enfermedad Injerto contra huésped aguda
- Falla del injerto

Las tardías a su vez se dividen en 2 grupos con base en la presencia o no de patologías neoplásica pudiendo clasificarse en:

- Complicaciones tardías no Malignas
- Complicaciones tardías Malignas. (4)

## **4. METODOLOGIA**

### **4.1 Diseño**

Estudio observacional, descriptivo, tipo cohorte abierta retro y prospectiva.

### **4.2 Universo**

Todos los pacientes mayores de 18 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 31 de diciembre de 2015 se realizaron 138 trasplantes de progenitores hematopoyéticos en la unidad de la FOSCAL. Los cuáles fueron la muestra para el análisis estadístico.

#### **4.4.3 Hipótesis**

Ingresar a trasplante en estado precoz de la enfermedad aumenta la supervivencia libre de enfermedad a 5 años

## **4.5 Criterios de Inclusión y Exclusión**

### **4.5.1 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 31 de diciembre de 2015

### **4.5.2 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.

## **4.6 Técnicas e Instrumentos de Recolección de Información**

El listado de casos elegibles será obtenido de la base de datos de trasplante de progenitores hematopoyéticos de la FOSCAL.

### **4.7 Fuentes de la información:**

Se tomaron como fuentes de información las historias clínicas electrolíticas de la IPS FOSCAL, con sus dos aplicaciones, SIRVENTE, para pacientes con HC previas al Julio de 2013 y SAP para pacientes con HC desde 2013 en adelante. De recalcar que estas historias clínicas son sometidas a un control de calidad periódico por el grupo de acreditación de la institución para garantizar el cumplimiento de las políticas de calidad en la FOSCAL. Así mismo se revisarán los datos en físico y digital de los registros de la unidad de trasplante de progenitores hematopoyéticos de la FOSCAL, los reportes de laboratorio clínico y los reportes de patología para completar datos faltantes.

**Tabla 3. Fuentes de información.**

<b>Fuentes de Información</b>	
Fuentes Primarias	<ul style="list-style-type: none"><li>- Historia clínica electrónica de la FOSCAL con el Software SERVINTE, para las historias clínicas previas a Julio 2013</li><li>- Historia clínica electrónica de la FOSCAL con el Software SAP, para las historias clínicas desde Julio de 2013 en adelante</li><li>- Base de datos en físico y digital de la unidad de trasplante de progenitores hematopoyéticos de la FOSCAL.</li></ul>
Fuentes Secundarias	<ul style="list-style-type: none"><li>- Reportes de laboratorio clínico.</li><li>- Reportes de laboratorio de patología.</li></ul>

#### **4.8 Procedimientos**

Se realizó el diseño de 1 cuestionarios con las variables de interés a recoger para el análisis del estudio.

Se realizó una prueba piloto para verificar el adecuado entendimiento y diligenciamiento del cuestionario diseñado con una posterior revisión por los investigadores principales, a partir de la cual se realizaron ajustes al cuestionario.

Se realizó la extracción de la información de interés a través de la revisión de las fuentes de información y el diligenciamiento del cuestionario en físico. Posteriormente se procedió a la revisión de los cuestionarios diligenciados y unas vez corregidos y completados se realizó la tabulación de los datos por duplicado en Access 2010. Se utilizaron los códigos de validación para restringir la captura de los datos y errores en la digitación. Con los datos tabulados se construyó la base de

datos en Excel 2007 y se realizó la depuración de la misma y posterior exportación al programa Stata 13 para la realización del análisis estadístico.

#### **4.9 Control de Sesgos**

Se realizó prueba piloto del diseño y uso del instrumento de recolección de la información.

Se realizó doble Tabulación de la base de datos.

Se sometieron a auditoria de la calidad en Salud las Historias clínicas de los pacientes llevados a Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos.

#### **Variables (ANEXO 1)**

##### **4.10 Variables dependientes.**

**a. Tiempo de supervivencia:** definido como el tiempo transcurrido desde la realización del trasplante hasta la presencia de la muerte por cualquier causa medido en meses. La observación de cada paciente (tiempo 0) se inicia al momento del trasplante y continua hasta la muerte por el trasplante o la enfermedad o hasta que el tiempo de seguimiento se interrumpe, el 31 de diciembre del 2016. La fecha y causa de muerte se determinará mediante verificación en el certificado de defunción e historia clínica.

**b. supervivencia libre de enfermedad:** definido como el tiempo transcurrido desde la realización del trasplante hasta la evidencia de progresión y/o recaída de la enfermedad medido en meses. La observación de cada paciente (tiempo 0) se inicia al momento del trasplante hasta la presencia clínica y/o de laboratorio según criterios específicos para cada patología y/o el tiempo de seguimiento se interrumpe el primero de diciembre del 2016. La fecha y diagnóstico de progresión y/o recaída la establece el grupo de hematología tratante, lo cual se determinará mediante verificación en la nota de remisión y/o registro de la historia clínica electrónica.

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

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

- a) Características socio-demográficas: municipio y área de procedencia, tipo de régimen de afiliación a la seguridad social, edad y sexo.
- b) Relacionadas con la enfermedad: fecha del diagnóstico, diagnóstico de la enfermedad primaria, estado de la enfermedad, estado funcional, presencia de comorbilidades.
- c) Relacionadas con el trasplante: tipo de trasplante, estado serológico.
- d) Relacionadas con las células madre: fuente, (MO, sangre periférica, cordón), 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, Karnofsky, estado citomegalovirus del paciente, grupo sanguíneo, tipo HLA mismatch y mismatch.
- g) Relacionadas con el régimen de acondicionamiento: trasplante mieloablatoivo, trasplante no mieloablatoivo, especificación y dosis del régimen de acondicionamiento.
- h) Relacionadas con el soporte: días con fiebre, días de uso de antimicótico, tipo de antimicótico, días de uso de antibiótico, tipo de antibiótico.
- i) Después de trasplante: profilaxis de Enfermedad Injerto Contra Huésped, prevención de EICH, conteo de la neoplasia, utilización de factores de crecimiento, día de inicio de factores de crecimiento, conteo de neutrófilos, recuperación de

neutrófilos >500, fecha de recuperación de neutrófilos >500, falla del injerto, recuperación de plaquetas >20000, fecha de recuperación de plaquetas >20000, recuperación de plaquetas >50000, fecha de recuperación de plaquetas >50000, fecha de última transfusión de plaquetas, número de unidades de glóbulos rojos transfundidos, número de unidades de plaquetas transfundidas, número de unidades de plasma fresco congelado transfundidos, número de unidades de crioprecipitado transfundidos, 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, estado de enfermedad a los 4 años del TPH, complicaciones post trasplante, presencia de EICH crónica, falla tardía del injerto, presencia de neoplasia secundaria, tratamientos adicionales al trasplante, presencia de enfermedad, uso de terapia celular, fecha de muerte, causa de muerte.

#### **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 ello se utilizaron porcentajes para las variables cualitativas, medidas de tendencia central (media y la desviación estándar para las variables con distribución normal, y mediana más rango intercuartil para las variables no paramétricas.

El análisis de normalidad se hizo por medio de la prueba de Shapiro-Wilk pues el tamaño de muestra es menor de 2000, rechazando la hipótesis nula si  $\alpha < 0,05\%$ .

La función de supervivencia se estimó mediante Kaplan y Meier. El tiempo de supervivencia se estimó para toda la cohorte con su respectivo IC 95% y las tasas específicas según el diagnóstico y los estados de enfermedad para 100 días ,1 año y 5 años, así como para el desenlace supervivencia libre de enfermedad.

## **5. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Este protocolo fue sometido a revisión y aprobación por parte del Comité de Ética, Investigación o equivalentes de la Universidad Autónoma de Bucaramanga y de la FOSCAL.

El proyecto cumple con las normas establecidas en la Resolución 0008430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, bajo la categoría sin riesgo; además, está diseñado de acuerdo a lo planteado en la declaración de Helsinki. Para la verificación de los datos en la historia clínica se cuenta con un consentimiento informado escrito y firmado por el paciente, para la recolección y envío de datos a registros locales, nacionales o internacionales, diligenciado previamente a la realización del trasplante el cual deberá ser aprobado por el Comité de Ética tanto de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Autónoma de Bucaramanga, como de la FOSCAL.

La base de datos construida con los casos elegibles se mantendrá en absoluta confidencialidad. Una vez actualizados los datos y completada la base con los eventos de interés, los casos se codificaron con un número consecutivo, de tal manera que los nombres de los participantes desaparecerán. Esta información permanecerá bajo custodia en la Universidad Autónoma de Bucaramanga y la Clínica Carlos Ardila Lulle, bajo las normas establecidas por el Ministerio de Salud de Colombia en Resolución 1995 de 1999.

## **6. PRODUCTO ESPERADOS**

### **6.1. PRODUCTOS**

- Manuscrito del estudio completado para revisión, exposición y sometimiento a publicación del mismo en una revista médica indexada.
- Realización de una revisión bibliométrica de la literatura médica indexada disponible hasta 2015 acerca del trasplante de precursores hematopoyéticos, utilizando la plataforma Fabumed y Gopubmed. Resultado de esta se obtendrá la literatura para elaboración del marco teórico, así como un abstract para sometimiento a revisión para presentación en modalidad de poster en congreso un internacional.
- Realización de una revisión bibliométrica de la literatura médica indexada disponible hasta 2015 acerca de la literatura económica publicada en trasplante de precursores hematopoyéticos, utilizando la plataforma Fabumed y Gopubmed. Resultado de esta se elaborará un abstract para sometimiento a revisión para presentación en modalidad de poster en congreso un internacional.
- Escritura de artículo científico tipo reporte de caso sobre Miastenia Gravis refractaria tratada con TPH, para sometimiento para aceptación en revista médica indexada
- Elaboración de 1 abstract para sometimiento para aceptación para presentación en modalidad de poster en congreso un internacional acerca de la cohorte de pacientes con trasplante de precursores hematopoyéticos
- Elaboración de 1 abstract para sometimiento para aceptación para presentación en modalidad de poster en congreso un internacional acerca de la cohorte de pacientes con trasplante de precursores hematopoyéticos haploidénticos.
- Actualización y optimización del software para el diligenciamiento de la base de datos de los pacientes llevados a TPH en FOSCAL.

## **6.2 PRODUCTOS DERIVADOS DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN.**

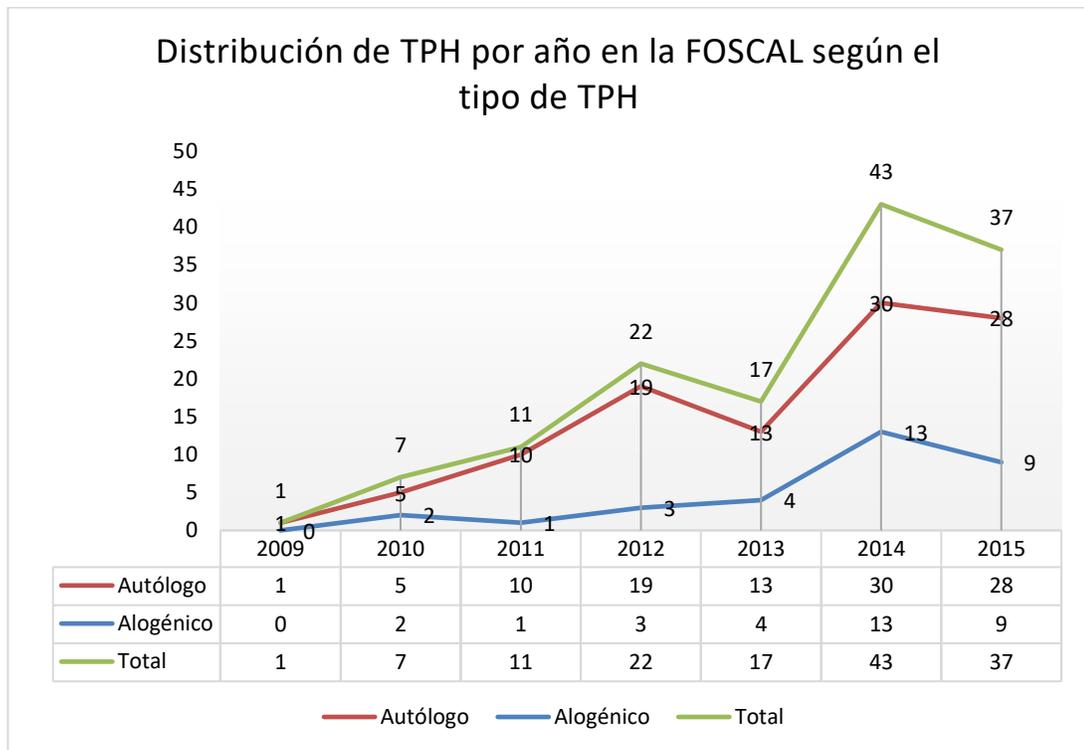
- Escritura de artículo científico para sometimiento para aceptación sobre la cohorte de paciente con enfermedades autoinmunes llevados a Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos, en revista médica indexada.
- Escritura de artículo científico tipo reporte de caso sobre EICH en trasplante de precursores hematopoyéticos autólogos, para sometimiento para aceptación en revista médica indexada.
- Consolidación de la cohorte de pacientes con TPH de la Foscal para continuar su seguimiento y estudio con reporte oportuno al EBMT.
- Descripción clínica y sociodemográfica de la Enfermedad Injerto Contra Huésped en una cohorte de pacientes con TPH en FOSCAL.

## **7. CONFORMACIÓN Y TRAYECTORIA DEL GRUPO DE INVESTIGACIÓN**

Esta propuesta apunta al fortalecimiento del grupo de investigación en clínicas, que pretende enriquecer el proceso de investigación de los docentes del grupo de hematología y medicina interna, así como el fortalecimiento del Semillero de Investigación en Trasplante de Precursores Hematopoyéticos y Terapias Avanzadas del cual hacen parte estudiantes de pregrado, médicos egresados, médicos del Servicio Social Obligatorio y estudiantes de postgrado de Medicina Interna de la UNAB.

## 8. RESULTADOS

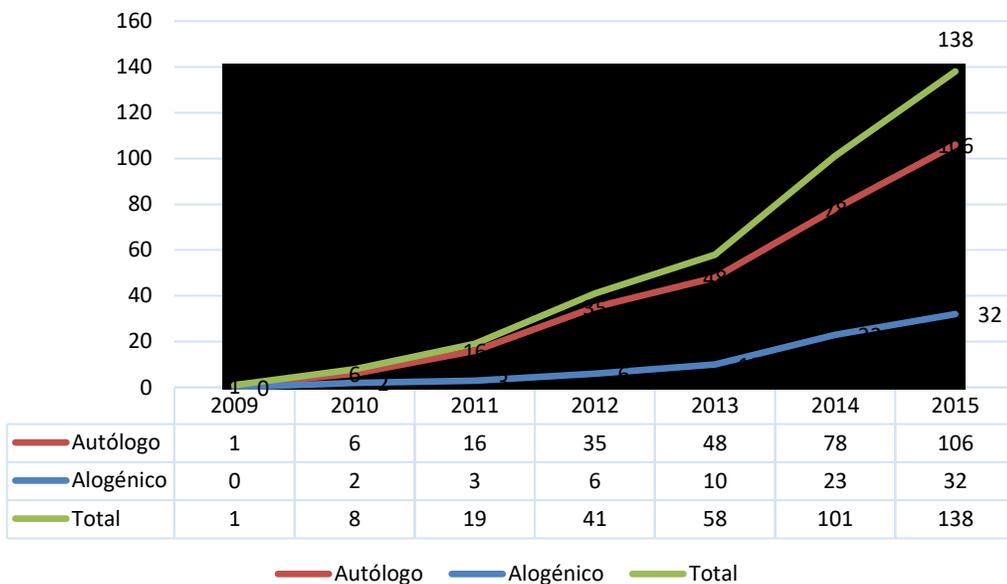
El programa de Trasplante de células madre hematopoyéticas inició en noviembre del 2009 en la FOSCAL. La población total a diciembre de 2015 fue 138. La distribución de la cantidad de pacientes trasplantados por año según el tipo de trasplante se muestra en la gráfica 2.



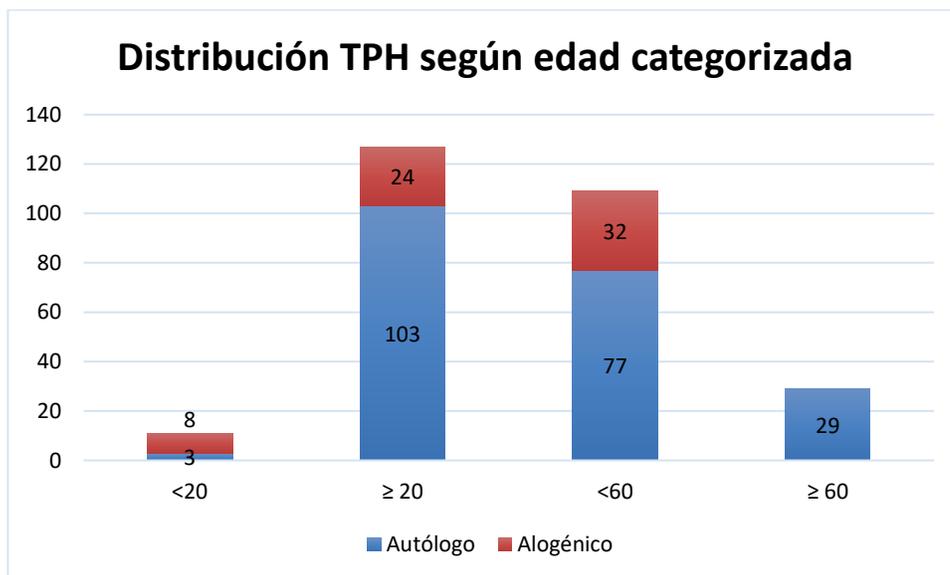
**Grafico 2. Distribución de trasplante de células madre hematopoyéticas por año en FOSCAL según tipo de TPH**

La cantidad de trasplantes realizados desde el 2009 al 2015 creció exponencialmente. Gráfica 3.

### Distribución acumulada de TPH por año en la FOSCAL según el tipo de TPH



**Grafico 3. Distribución acumulada por año de trasplante de células madre hematopoyéticas por año en FOSCAL según tipo de TPH**



**Grafico 4. Distribución de TPH según edad categorizada**

### 8.1 Resultados del primer objetivo específico: Establecer las características sociodemográficas y clínicas de los casos estudiados.

La población total estuvo constituida por 138 pacientes, el 52,17% eran hombres y el promedio de edad fue de 49,5 años. La distribución de los casos según la edad categorizada se muestra en la gráfica 3, siendo 97,16% (103) de los casos con trasplante autólogos mayor o igual a 20 años de edad y en los TPH alogénicos 75% (24) eran mayores de 20 años; categorizando a los 60 años, el 72,64% (77) pacientes de trasplante autólogo eran < 60 años, y 27,36% (29) pacientes eran mayores o igual a 60. Todos los pacientes de trasplante alogénico fueron < de 60 años.

En relación a la procedencia el 93% (133) residen en el área urbana; el municipio de Bucaramanga aportó 42,75% de los casos.

La mayoría pertenecía al régimen contributivo de seguridad social. El detalle de las características sociodemográficas y clínicas de los participantes del estudio se detallan en la tabla 4.

**Tabla 4. Características sociodemográficas y clínicas de la cohorte.**

Características	N	(%)	Rango Intercuartil
<b>Sociodemográficas</b>			
<b>Mujeres</b>	66	47,83	0.39 - 0.56
<b>Hombres</b>	72	<b>52,17</b>	0.43 - 0.60
<b>Edad</b>	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>Rango Intercuartil</b>
	138	<b>49,5</b>	30-59 (14-71)
<b>IMC</b>	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>Rango Intercuartil</b>
	80	22,51	21,36-24,43 (15,05-34,14)
<b>Área de procedencia</b>			

<b>Urbana</b>	<b>133</b>	<b>93</b>
<b>Rural</b>	<b>5</b>	<b>3</b>
<hr/>		
<b>Ciudad</b>		
<b>Bucaramanga</b>	<b>59</b>	<b>42,75</b>
<b>Floridablanca</b>	<b>24</b>	<b>17,39</b>
<b>Cúcuta</b>	<b>9</b>	<b>6,52</b>
<b>Piedecuesta</b>	<b>8</b>	<b>5,80</b>
<b>Barrancabermeja</b>	<b>7</b>	<b>5,07</b>
<b>Otras</b>	<b>5</b>	<b>22,46</b>
<hr/>		
<b>Departamento</b>		
<b>Santander</b>	<b>110</b>	<b>79,71</b>
<b>Norte De Santander</b>	<b>15</b>	<b>10,87</b>
<b>Cesar</b>	<b>8</b>	<b>5,80</b>
<b>Arauca</b>	<b>2</b>	<b>1,45</b>
<b>Córdoba</b>	<b>1</b>	<b>0,72</b>
<b>Boyacá</b>	<b>1</b>	<b>0,72</b>
<b>Antioquia</b>	<b>1</b>	<b>0,72</b>
<hr/>		
<b>Estrato socio-económico</b>		
<b>1</b>	<b>86</b>	<b>62,32</b>
<b>2</b>	<b>25</b>	<b>18,12</b>
<b>3</b>	<b>24</b>	<b>17,39</b>
<b>4</b>	<b>1</b>	<b>0,72</b>
<hr/>		
<b>Características Clínicas</b>		
<hr/>		
<b>Grupo sanguíneo</b>		
<b>O</b>	<b>80</b>	<b>57,97</b>
<b>A</b>	<b>44</b>	<b>31,88</b>
<b>B</b>	<b>8</b>	<b>5,80</b>
<b>AB</b>	<b>3</b>	<b>2,17</b>
<hr/>		
<b>Grupo Rh</b>		

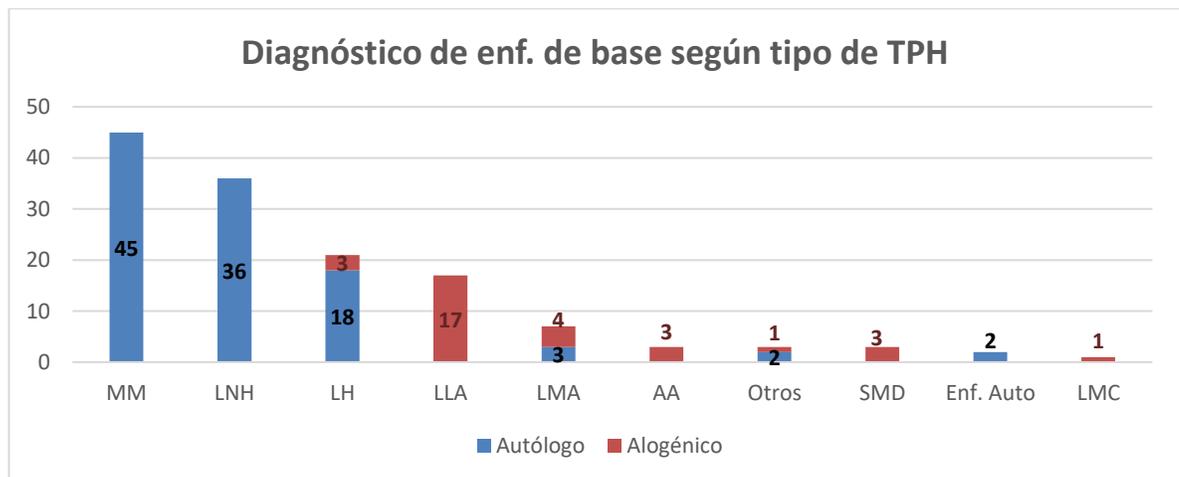
(-) negativo	5	3,62
(+) positivo	130	94,20
<b>Tipo TPH</b>		
Autólogo	106	76,81
Alogénico	32	23,19
<b>IgG_Citomegalovirus</b>		
(-) negativo	5	3,62
(+) positivo	131	94,93
<b>Karnofsky</b>		
70	8	5.79
80	26	18.98
90	54	39.42
100	49	35.77
<b>Estado Funcional</b>		
0	53	38.69
1	78	56.93
2	6	3.65

## 8.2 Resultados del segundo objetivo específico: Describir las patologías que motivaron la realización del TPH.

La indicación de TPH más común fue mieloma múltiple 45 (32.6%), seguido de Linfoma no Hodgkin 36 (26.08) y leucemia Aguda 24 (17.39%). El trasplante autólogo fue el más realizado: 106 (76.81%), con la indicación más frecuente de mieloma múltiple 45 (32.6%) y para el trasplante alogénico fue la leucemia aguda 21 (15.21%). Ver tabla 5 y gráfico 5.

**Tabla 5. Indicación de TPH según tipo de trasplante.**

Diagnóstico enfermedad base	Tipo TPH		Total (%)
	Autólogo n (%)	Alogénico n (%)	
Mieloma Múltiple	45 (42.45)	0 (0)	45 (32.6)
Linfoma no Hodgkin	36 (33.96)	0 (0)	36 (26.08)
Leucemia Aguda	3 (2.83)	21 (65.62)	24 (17.39)
Linfoma Hodgkin	18 (16.98)	3 (9.37)	21 (15.21)
Anemia Aplásica	0 (0)	3 (9.37)	3 (3.21)
Otros	2 (1.88)	1 (3.12)	3 (3.21)
Síndrome Mielodisplásico	0 (0)	3 (9.37)	3 (3.21)
Enf. Autoinmune	2 (1.88)	0 (0)	2 (1.44)
Leucemia Crónica	0 (0)	1 (3.12)	1 (0.72)
<b>Total</b>	106 (100)	32 (100)	138 (100)



**Gráfica 5. Diagnóstico de enfermedad de base según tipo de TPH**

Del total de leucemias agudas, el 70,83% (17) correspondían a leucemia Linfoblástica aguda y 29,16% (7) leucemias mieloides. El 72,22% (13) de las LLA se trasplantaron en un estado temprano de la enfermedad y el 22% (4) en estado

intermedio. De las LMA el 71,42 (5) se trasplantaron en un estado temprano de la enfermedad y 28,57% (2) en estado tardío, ningún paciente con LMA se trasplanto en estado intermedio. Ver tabla 6. Del total de linfomas no Hodgkin la variante histológica más común fue la difusa de célula grande con un 55,6% (20), seguido por el linfoma T y la variante de manto con 16,67% (6) cada una y por última la variante folicular con 11,1 (4). De este grupo el 55,56% (20) se trasplanto en un estadio temprano de la enfermedad, el 41,67% (15) en estadio intermedio y el 2,7% (1) en estadio avanzado. Ver tabla 7.

**Tabla 6. Tipo de leucemia aguda según estado pre-TPH y tipo de TPH.**

Tipo de Leucemia	Estado Pre-TPH	Tipo de TPH		
		Autólogo	Alogénico	Total
LLA	Temprano	0 (0)	<b>13 (76,47)</b>	<b>13 (76,47)</b>
	Intermedio	0 (0)	4 (23,53)	4 (23,53)
	Tardío	0 (0)	0 (0)	0 (0)
LMA	Temprano	2 (66,67)	<b>3 (75)</b>	<b>5 (71,43)</b>
	Intermedio	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Tardío	1 (33,33)	1 (25)	2(28,57)
<b>Total</b>	Temprano	2 (66,67)	<b>16 (76,2)</b>	<b>18 (75)</b>
	Intermedio	0 (0)	4 (19,04)	4 (16,67)
	Tardío	1 (33,33)	1 (4,76)	2 (8,33)

**Tabla 7. Variante histológica de linfoma no Hodgkin según estado pre-TPH**

Variante histológica/Clasificación Pre-TPH	Temprano n (%)	Intermedio n (%)	Tardío n (%)	Total, n (%)
	<b>Folicular</b>	1 (25)	<b>3 (75)</b>	
<b>Difuso de celular grande</b>	9 (45)	<b>11 (55)</b>	0 (0)	<b>20 (55,6)</b>
<b>Manto</b>	<b>6 (100)</b>	0 (0)	0 (0)	6 (16,67)
<b>Linfoma T</b>	<b>4 (66,6)</b>	1 (16,67)	1 (16,67)	6 (16,67)
<b>Total</b>	<b>20 (55,56)</b>	15 (41,67)	1 (2,7)	36 (100)

La fuente de progenitores hematopoyéticos del 97.1% de los trasplantes fue de sangre periférica. Ver tabla 8.

**Tabla 8. Fuente de progenitores hematopoyéticos según tipo de TPH**

Fuente de Células Madre	Tipo de TPH		Total
	Autólogo	Alogénico	
<b>M.O</b>	0 (0)	4 (100)	4 (2,9)
<b>Sangre Periférica</b>	106 (79,1)	28 (20,9)	134 (97,1)
<b>Total</b>	106 (100)	32 (100)	136 (100)

La movilización más utilizada fue factores estimulantes de crecimiento de granulocitos 63 (45,65%). Ninguno de los donantes de medula ósea recibió G-CSF. El promedio de colectas fue de 1.94. El acondicionamiento mas frecuente en el TPH autólogo fue BEAM y en el alogénico TT+BUFLE. El injerto mieloide se llevó a cabo en promedio en el día 12.2 para los TPH autólogos (11-13) y el día 14.3 (12-16) para los alogénicos respectivamente. Ver tabla 9 y 10 y ANEXO.

**Tabla 9. Características relacionadas con el trasplante según el tipo de TPH**

Características	Tipo de TPH	
	Autólogo n (%)	Alogénico n (%)
<b>Tipo de movilización</b>		
G-CSF	35 (33,02)	28 (87,5)
QT+G-CSF	55 (51,9)	0 (0)
QT	11 (10,38)	0 (0)
QT+G-CSF+Plerixafor	3 (2,83)	0 (0)
No movilización	0 (0)	4 (12,5)
G-CSF+Plerixafor	2 (1,87)	0 (0)
<b>Total</b>	<b>106 (100)</b>	<b>32 (100)</b>
<b>Tipo de Acondicionamiento</b>		
Beam	49 (46,23)	<b>Mieloablativo</b>
Mel	45 (42,45)	<b>TT+BUFLU</b> 11 (45,83)
BEAC	3 (2,83)	<b>BUFLU</b> 9 ( 37,50)
CY+ATG	2 (1,87)	<b>BUCY</b> 4 (16,66)
BUCY	2 (1,87)	<b>Intensidad Reducida</b>
BUMEL	1 (0,94)	<b>FLUMEL</b> 4 (12,5)
Mel/Etposito	1 (0,94)	<b>CY+ATG</b> 1 (3,12)
BEA	1 (0,94)	<b>FLU-CY-ATG</b> 2 (6,25)
Carbo-PEC	1 (0,94)	<b>BUFLU</b> 1 (3,12)
TT-BCNU	1 (0,94)	<b>TOTAL</b> 32 (100)
<b>TOTAL</b>	<b>106 (100)</b>	
<b>Número de Movilizaciones</b>		
0	0 (0)	4 (12,5)
1	99 (93,4)	28 (87,5)
2	7 (6,6)	0 (0)
<b>Número de Colectas</b>		

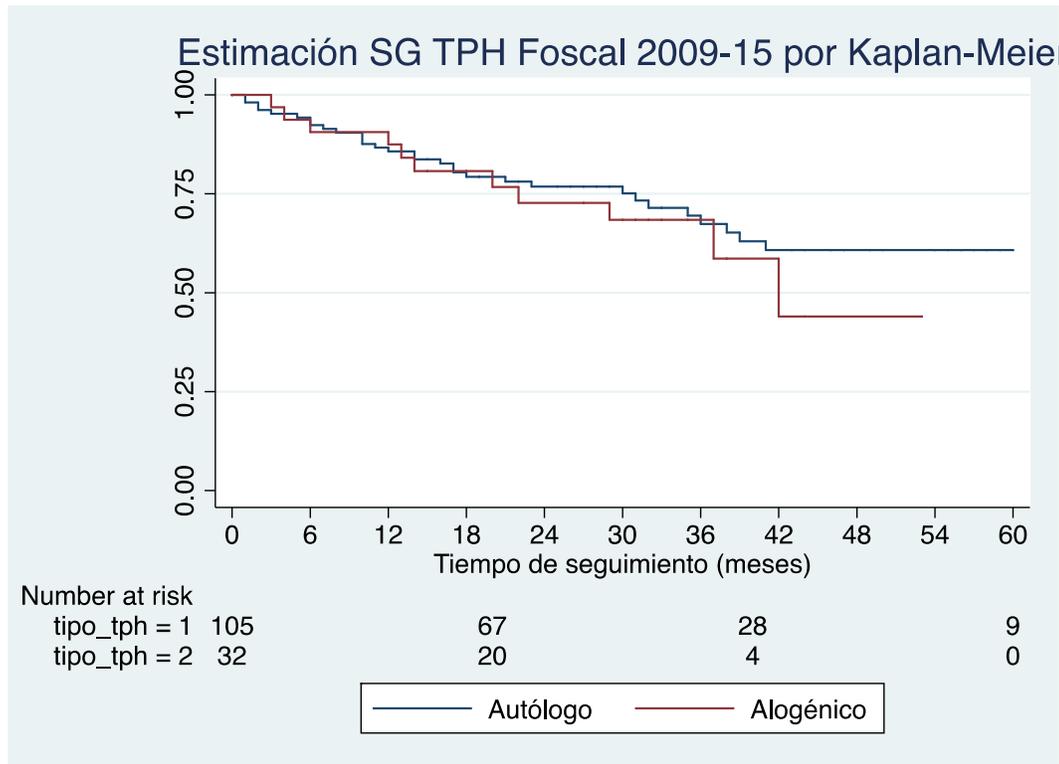
<b>1</b>	38 (35,85)	15 (46,87)
<b>2</b>	40 (37,73)	13 (40,62)
<b>3</b>	21 (19,81)	4 (12,5)
<b>≥4</b>	7 (6,6)	0 (0)

**Tabla 10. Recuperación hematológica según tipo de TPH**

<b>Tipo TPH</b>	<b>Injerto</b>	<b>Mediana</b>	<b>Media</b>	<b>p25</b>	<b>p75</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>
<b>Autólogo</b>	<b>Neutrófilos &gt;500</b>	12.22	12	11	13	8	20
	<b>Plaquetas &gt;20.000</b>	13.51	13	11	15	0	34
	<b>Plaquetas &gt;50.000</b>	20.43	17	14	21	0	147
<b>Alogénico</b>	<b>Neutrófilos &gt;500</b>	14.33	14	12	16	10	25
	<b>Plaquetas &gt;20.000</b>	14.83	12	11	16	1	44
	<b>Plaquetas &gt;50.000</b>	21.09	15	12	21	5	89
<b>Total</b>	<b>Neutrófilos &gt;500</b>	12.69	12	11	13	8	25
	<b>Plaquetas &gt;20.000</b>	13.81	13	11	15	0	44
	<b>Plaquetas &gt;50.000</b>	20.58	16	13.5	21	0	147

### **8.3 Objetivo 3 Descripción de sobrevida Global y libre de enfermedad a**

### 100 días, 1 año y 5 años según patología de base.



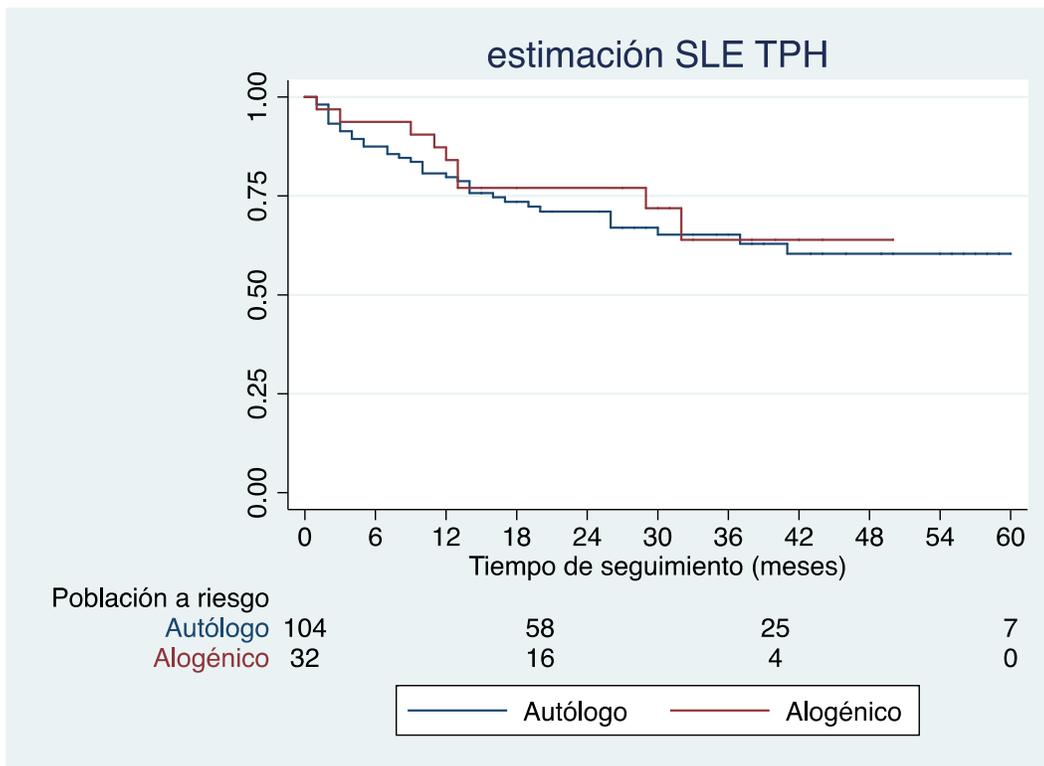
**Gráfico 6. Sobrevida global a 100 días, 1 año y 5 años según tipo de TPH**

### Sobrevida Global a 100 días, 1 año y 5 años según TPH

En nuestra cohorte la supervivencia global a los 100 días, al año y a los 5 años, posterior a TPH y Alogénico fue del 95,28 (IC 88,94-97,99), 85,71 (IC 77,43–91.13) y 60,78% (IC 47,70- 71,54) para los autólogos y 95,68 (IC 79,82-99,55) y 43,98% (14,91- 70,16) para alogénicos. Ver gráfica 6.

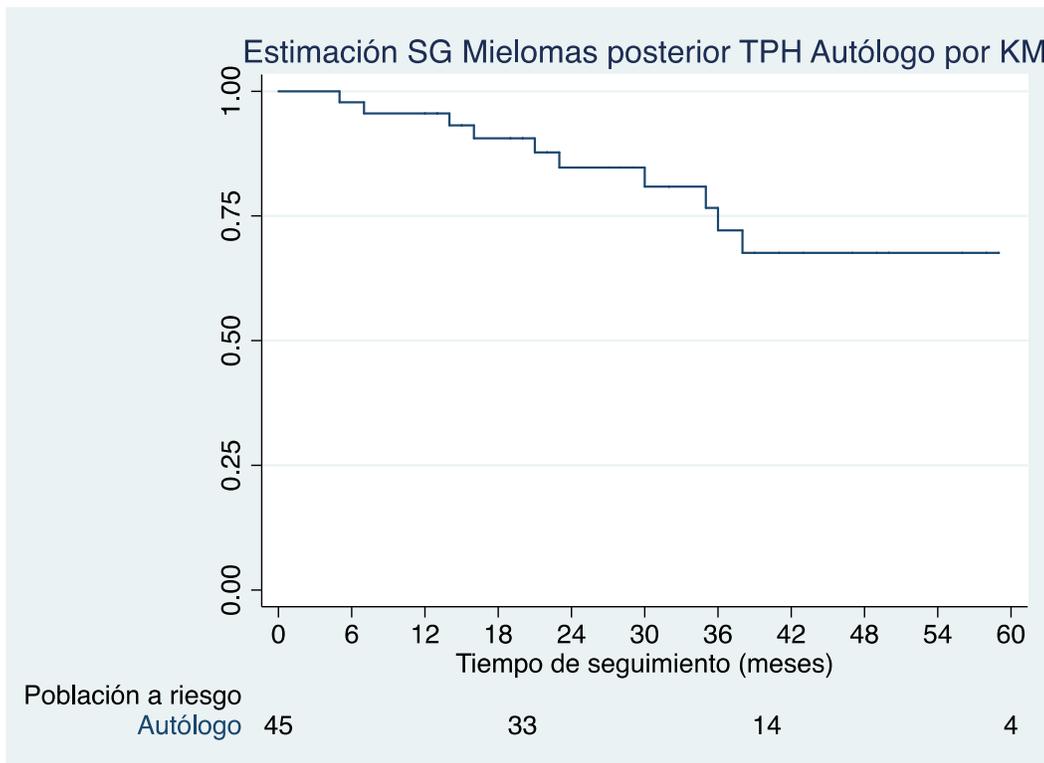
Tasa de incidencia de mortalidad x cada 1000 persona por 100 meses de seguimiento fue de 10.31 para TPH autólogo y 13.51 para TPH alogénico.

..



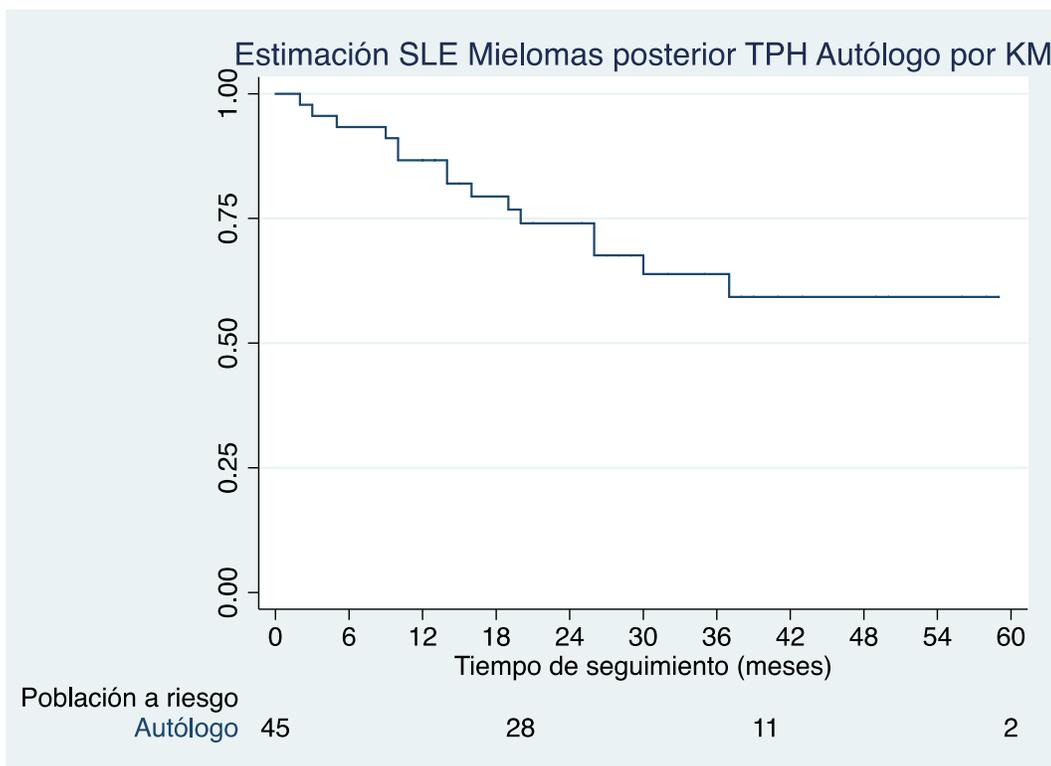
**Gráfico 7. Sobrevida Libre de Enfermedad a 100 días, 1 año y 5 años según tipo de TPH**

**Sobrevida Global y Libre Enfermedad a los 100 días, 1 año y 5 años para Mieloma Múltiple posterior a TPH autólogo.**



**Gráfico 8. Sobrevida Global a los 100 días, 1 año y 5 años para Mieloma Múltiple posterior a TPH autólogo**

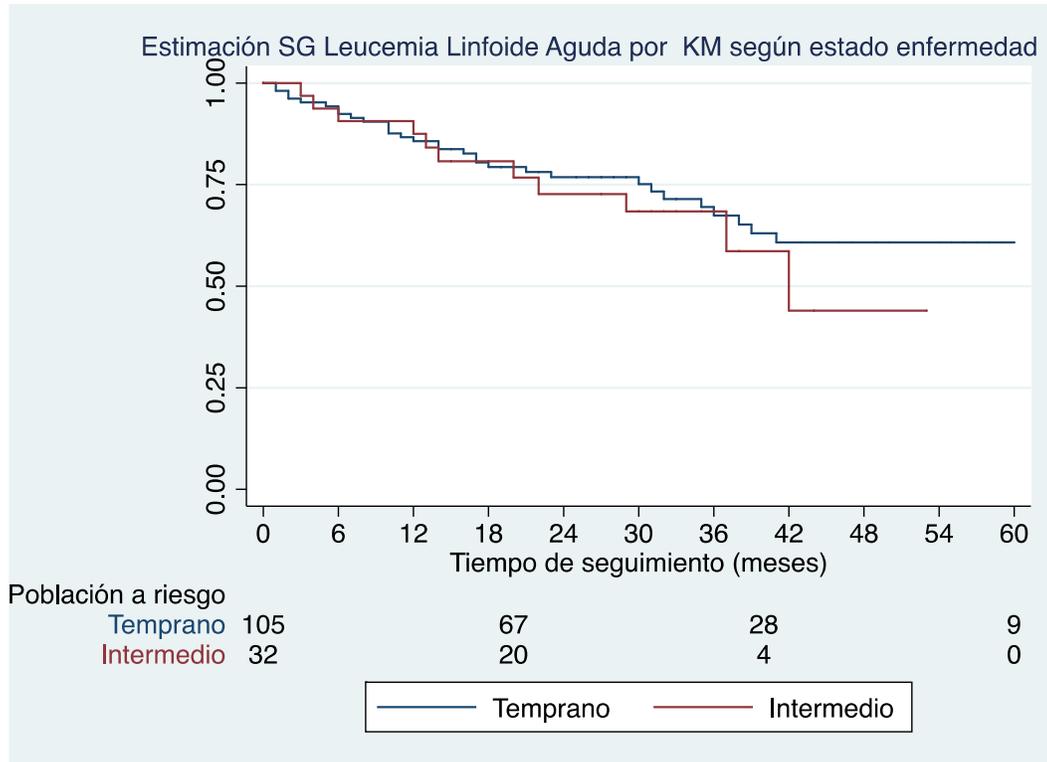
La sobrevida global a los 100 días, al año y a los 5 años para Mieloma Múltiple posterior a TPH autólogo fue de fue del 100%, 95,56 (IC 83,38–98,87) y 67,60% (IC 46,71- 81,76). Ver gráfica 8.



**Gráfico 9. Sobrevida Libre Enfermedad a los 100 días, 1 año y 5 años para Mieloma Múltiple posterior a TPH autólogo**

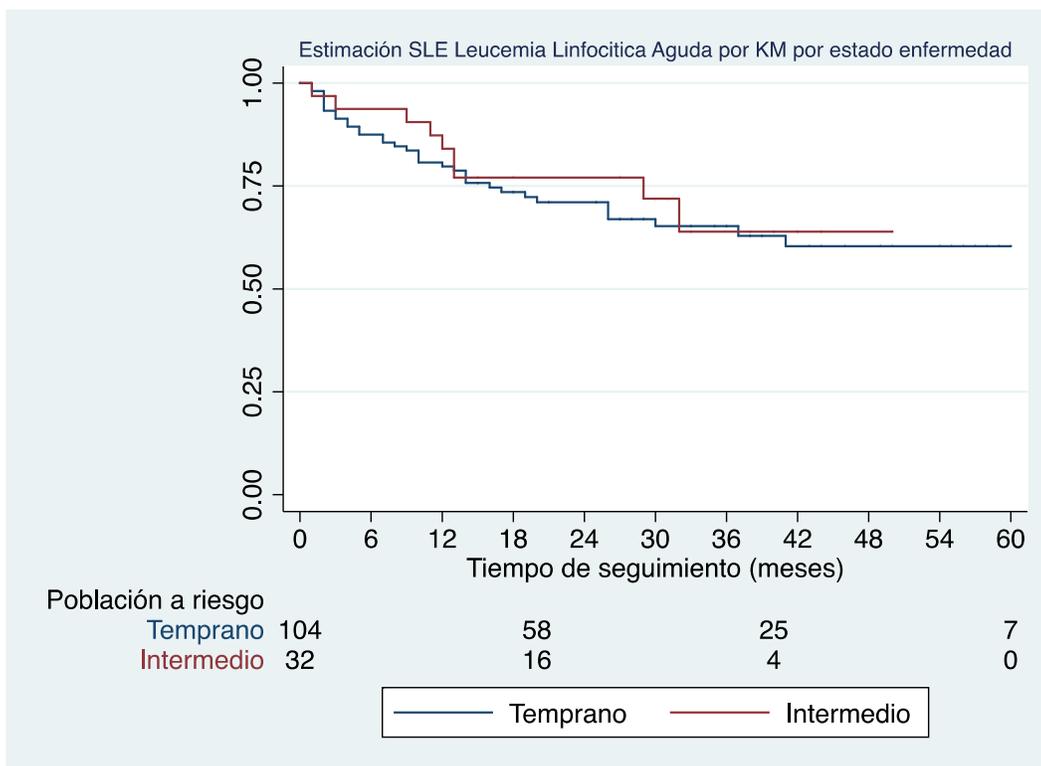
La sobrevida libre de enfermedad a los 100 días, al año y a los 5 años para Mieloma Múltiple posterior a TPH autólogo fue de 95,56 (IC 83,38–98,87), 86,67 (IC 72,71-93,78) y 59,28 (IC 40,49-73,90). Ver gráfica 9

**Sobrevida Global y Libre Enfermedad a los 100 días, 1 año y 5 años para Leucemia Linfoide Aguda según el estado de la enfermedad posterior a TPH alogénico.**



**Gráfico 10. Sobrevida Global a los 100 días, 1 año y 5 años para LLA según estado de enfermedad posterior a TPH alogénico.**

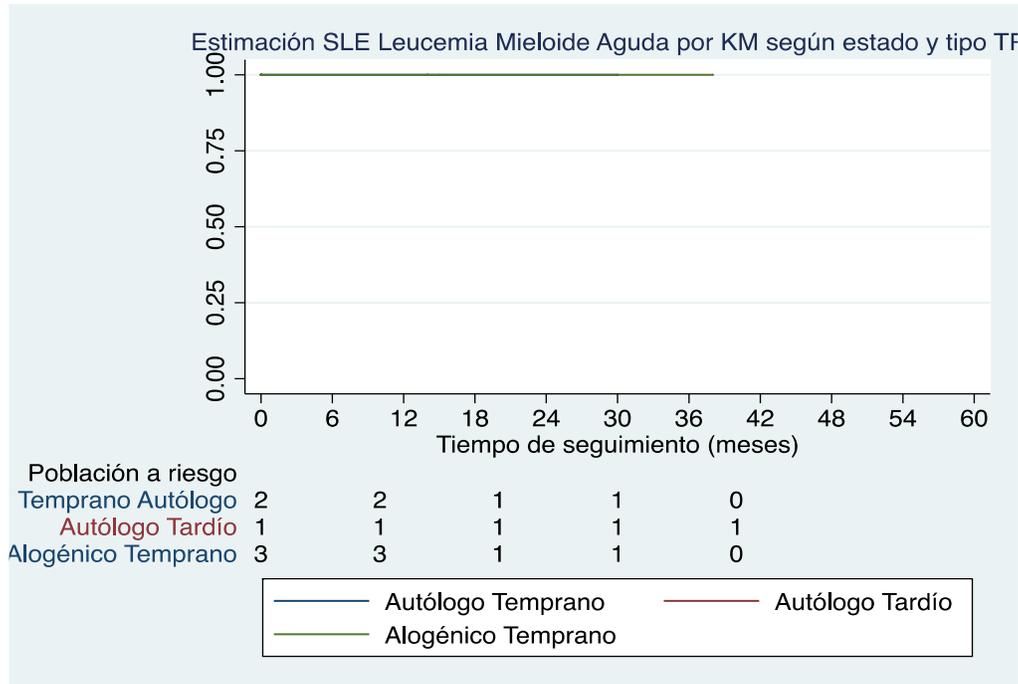
Para la LLA en estadio temprano la sobrevida global a los 100 días, al año y a los 4 años fue 92,31 (IC 56,64-98,88), 76,92 (IC 44,21-91,91) y 67,31 (IC 64,03-86,47). Se tomó la sobrevida a 4 años pues en esta cohorte ningún paciente con LLA en estadio temprano ha completado un tiempo de seguimiento de 5 años. Para los pacientes trasplantados en estado intermedio la sobrevida global fue 100 a los 100 días y 75 (IC 12,79-96,05) al año. No se trasplantaron pacientes en estado avanzado. Ver gráfica 10



**Gráfico 11. Sobrevida Libre de Enfermedad a los 100 días, 1 año y 5 años para LLA según estado de enfermedad posterior a TPH alogénico.**

Para la LLA en estadio temprano la sobrevida libre de enfermedad a los 100 días, al año y a los 4 años fue 92,31 (IC 56,64-98,88), 75,52 (IC 41,61-91,41) y 66,08 (IC 32,51-85,84). Se tomó la sobrevida a 4 años pues en esta cohorte ningún paciente con LLA en estadio temprano ha completado un tiempo de seguimiento de 5 años. Para los pacientes trasplantados en estado intermedio la sobrevida libre de enfermedad fue 75,00 (IC 12,79-96,05) a los 100 días y 57,80 (IC 50,0-84,49) al año. No se trasplantaron pacientes en estado avanzado. Ver gráfica 11

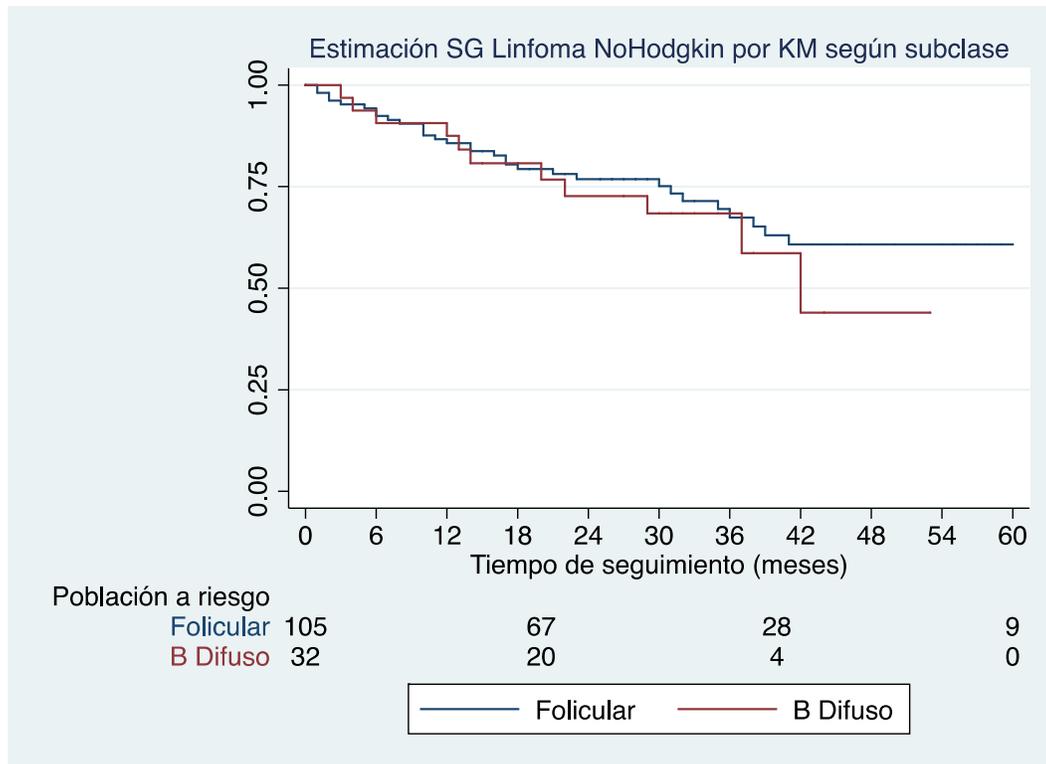
**Sobrevida Global y Libre Enfermedad a los 100 días, 1 año y 5 años para Leucemia Mieloide Aguda posterior a TPH autólogo y alogénico.**



**Gráfico 12. Sobrevida Global a los 100 días, 1 año y 5 años para Leucemia Mieloide Aguda posterior a TPH autólogo y alogénico.**

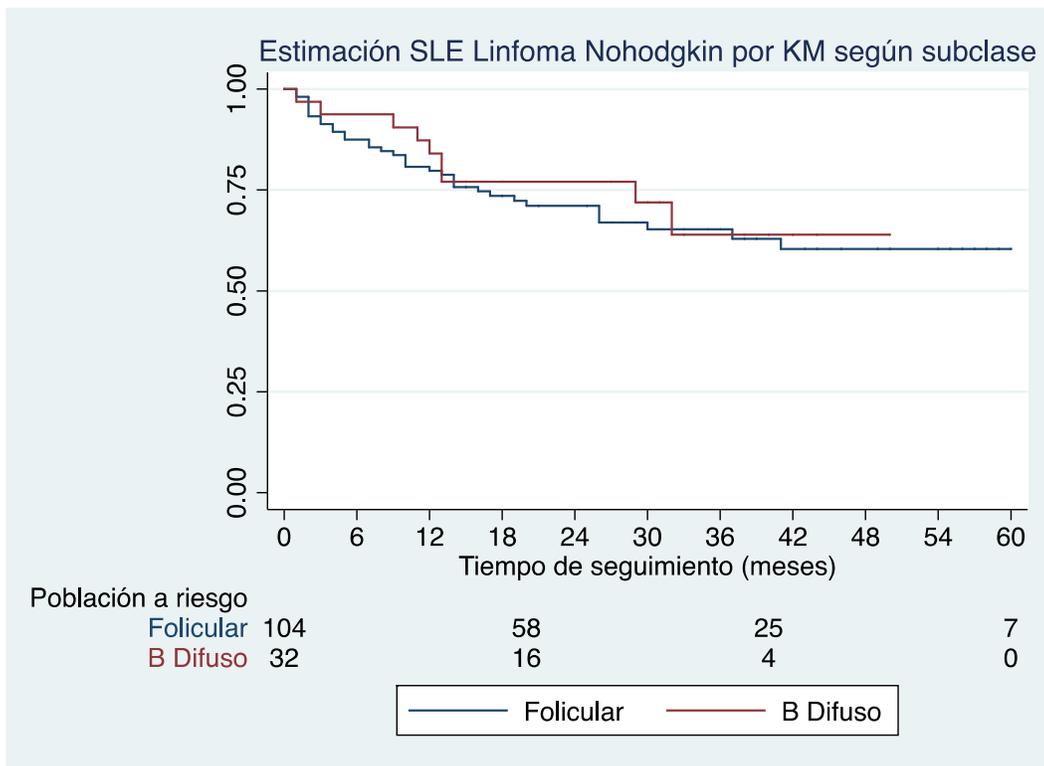
Para Leucemia Mieloide Aguda (LMA) la sobrevida global y libre de enfermedad a 100 días y 1 año fue del 100 pues no se documentaron muertes ni recaídas en el tiempo de seguimiento de la cohorte. Ver gráfica 12.

**Sobrevida Global y Libre Enfermedad a los 100 días, 1 año y 5 años para Linfoma No Hodgkin posterior a TPH autólogo.**



**Gráfico 13. Sobrevida Global a los 100 días, 1 año y 5 años para Linfoma No Hodgkin posterior a TPH autólogo.**

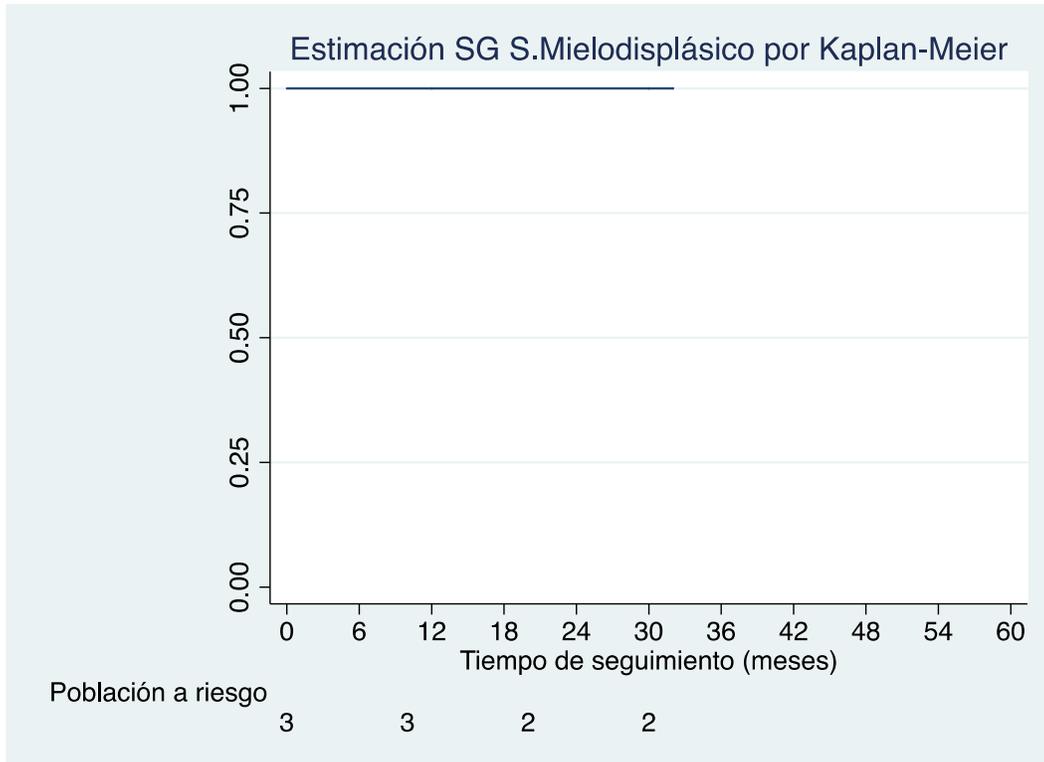
Según la clasificación histológica del Linfoma No Hodgkin, la sobrevida global para el Folicular a 100 días y al 1 año fue de 100 y para el Linfoma Difuso fue 85,00 (IC 60,38 – 94,90) a los 100 días, 65,00 (IC 40,30 – 81,53) al año y 59,58 (35,14 – 77,39) a los 5 años. Ver gráfica 13.



**Gráfico 14. Sobrevida Libre de Enfermedad a los 100 días, 1 año y 5 años para Linfoma No Hodgkin posterior a TPH autólogo.**

Según la clasificación histológica del Linfoma No Hodgkin, la sobrevida libre de enfermedad para el Folicular a los 100 días y al 1 año y de 75,00 (IC 49,99 -88,75) a los 100 días, 55,00 (IC 31,34-73,49) al año y 55,00 (IC 31,34-73,49) a los 5 años. Ver gráfica 14

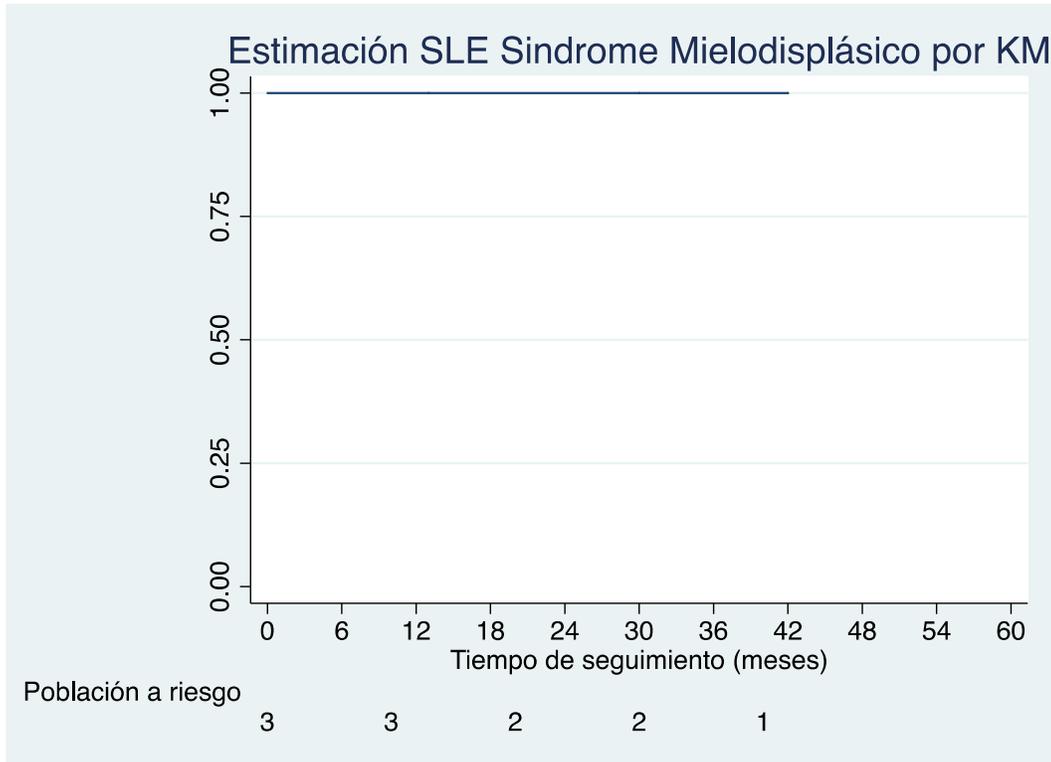
**Sobrevida Global y Libre Enfermedad a los 100 días, 1 año y 5 años para Síndrome Meilodisplasico posterior a TPH alogénico.**



**Gráfico 15. Sobrevida Global a los 100 días, 1 año y 5 años para Síndrome Meilodisplasico posterior a TPH alogénico.**

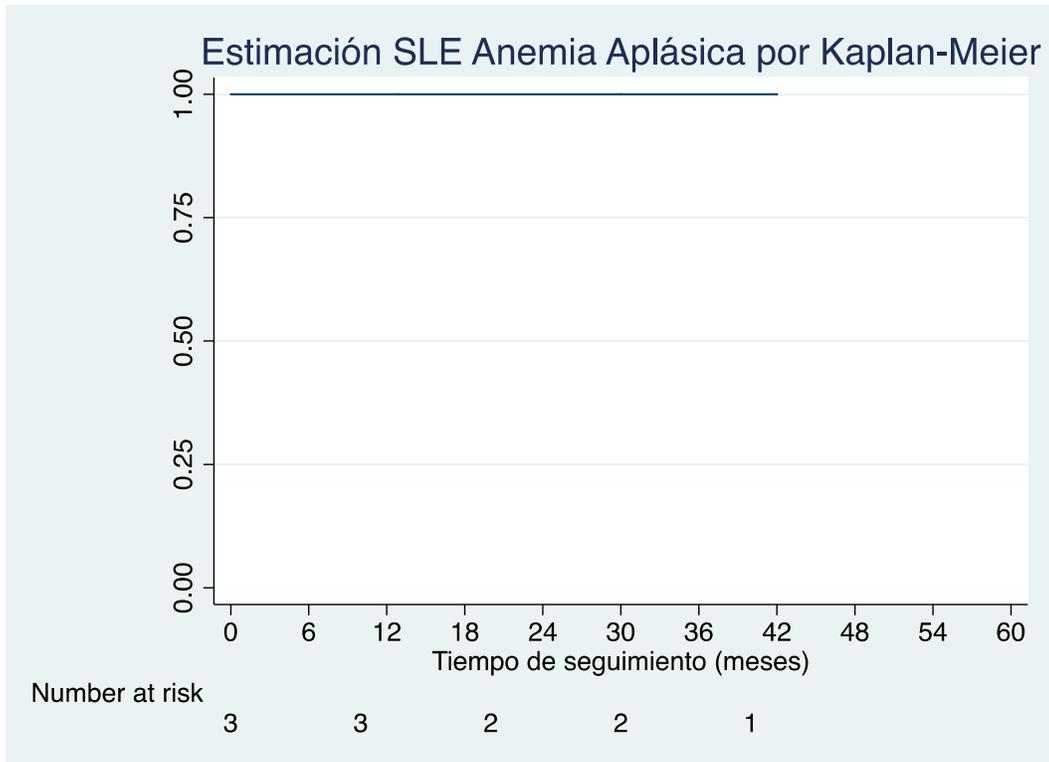
La supervivencia global y libre de enfermedad para el síndrome mielodisplásico posterior a TPH fue 100 a los 100 días, al año y los 2 años de seguimiento que hasta la fecha llevan los pacientes. Ver gráfica 15 y 16.

**Sobrevida Global y Libre Enfermedad a los 100 días, 1 año y 3 años para Síndrome Meilodisplasico posterior a TPH alogénico.**



**Gráfico 16. Sobrevida Libre de Enfermedad a los 100 días, 1 año y 5 años para Síndrome Meilodisplasico posterior a TPH alogénico.**

**Sobrevida Global y Libre Enfermedad a los 100 días, 1 año y 3 años para Anemia Aplásica posterior a TPH alogénico.**

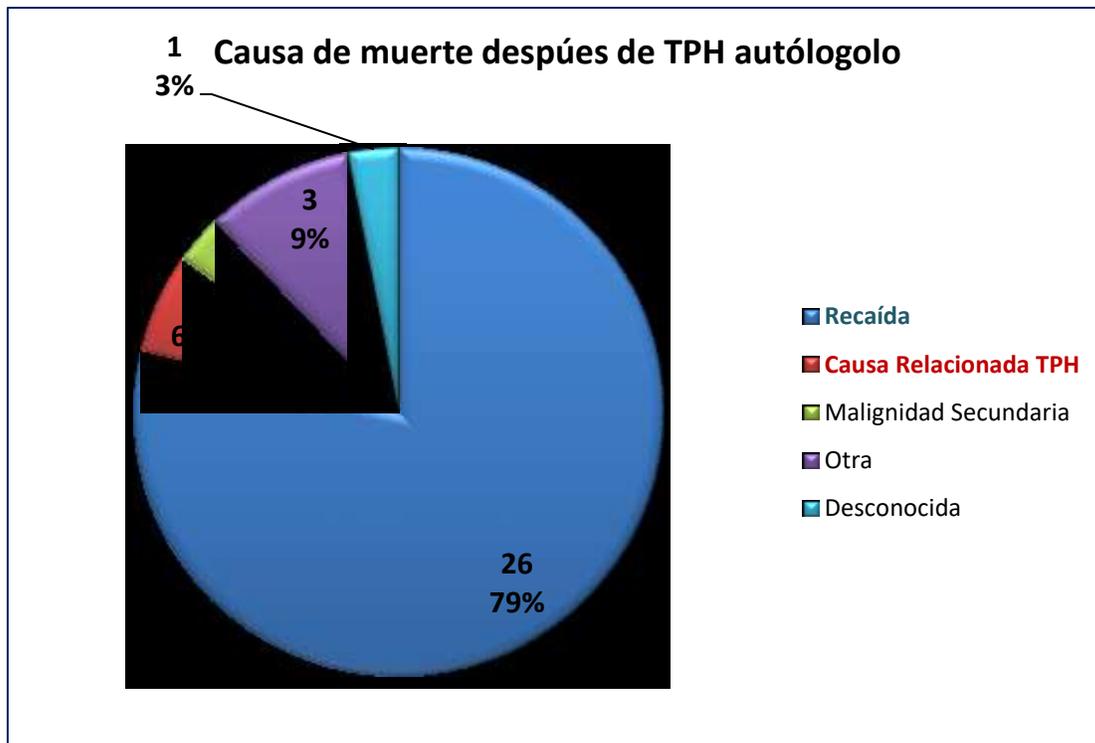


**Gráfico 17. Sobrevida Global y Libre Enfermedad a los 100 días, 1 año y 3 años para Anemia Aplásica posterior a TPH alogénico.**

La sobrevida global y libre de enfermedad para la anemia aplásica posterior a TPH alogénico fue 100 a los 100 días, al año y los 3 años de seguimiento que hasta la fecha llevan los pacientes. Ver gráfica 17.

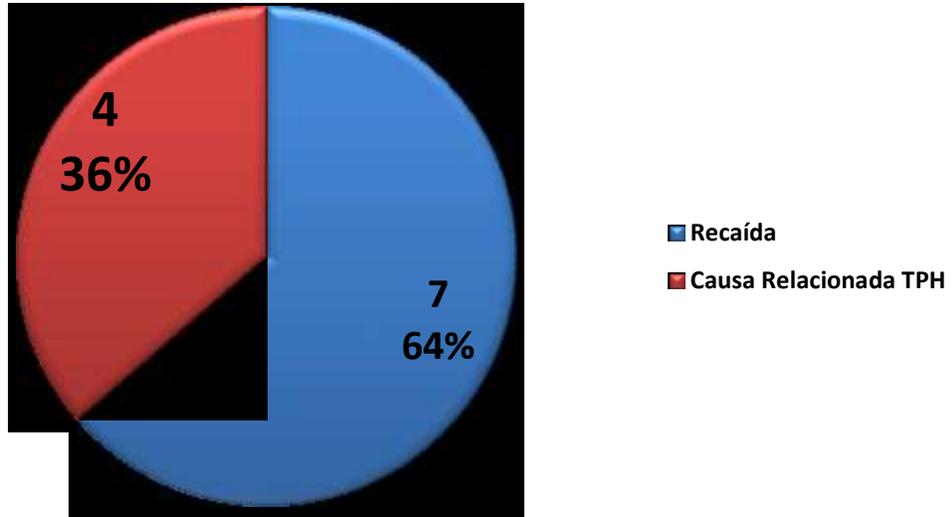
**8.4 Resultados del cuarto objetivo específico: Describir morbilidad y mortalidad de los pacientes sometidos a trasplante de medula ósea durante los periodos de estudio.**

De toda la cohorte murieron 44 pacientes (31.88%) siendo la recaída o progresión la causa más frecuente de muerte tanto para TPH autólogos como alogénicos; 6 muertes fueron relacionadas con el trasplante, 2 (6%) en pacientes con TPH autólogo y 4 (36%) en pacientes alogénicos. Ver gráfico 18 y 19.



**Gráfica 18. Distribución de las causas de muerte para el total de la cohorte TPH en la FOSCAL según tipo de TPH autólogo.**

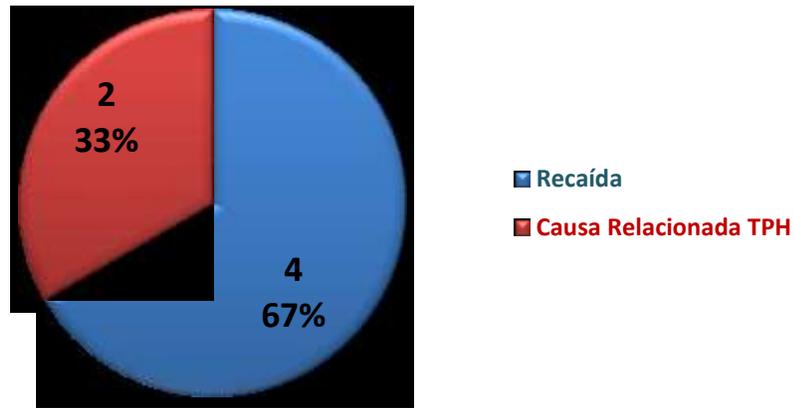
### Causas de muerte para TPH Alogénico



**Grafica 18. Distribución de las causas de muerte para el total de la cohorte TPH en la FOSCAL según tipo de TPH alogénico.**

Con respecto a las causas de muerte en el tiempo. La principal causa de muerte en los primeros 100 días para el TPH autólogo fue 66% (4) recaída de la enfermedad seguida por 33% (2) por causas relacionadas con el trasplante. En el grupo de pacientes con trasplante alogénico no se presentaron muertes antes de los 100 días. (Ver grafica 20)

### Causa de muerte en TPH Autólogo < 100 días



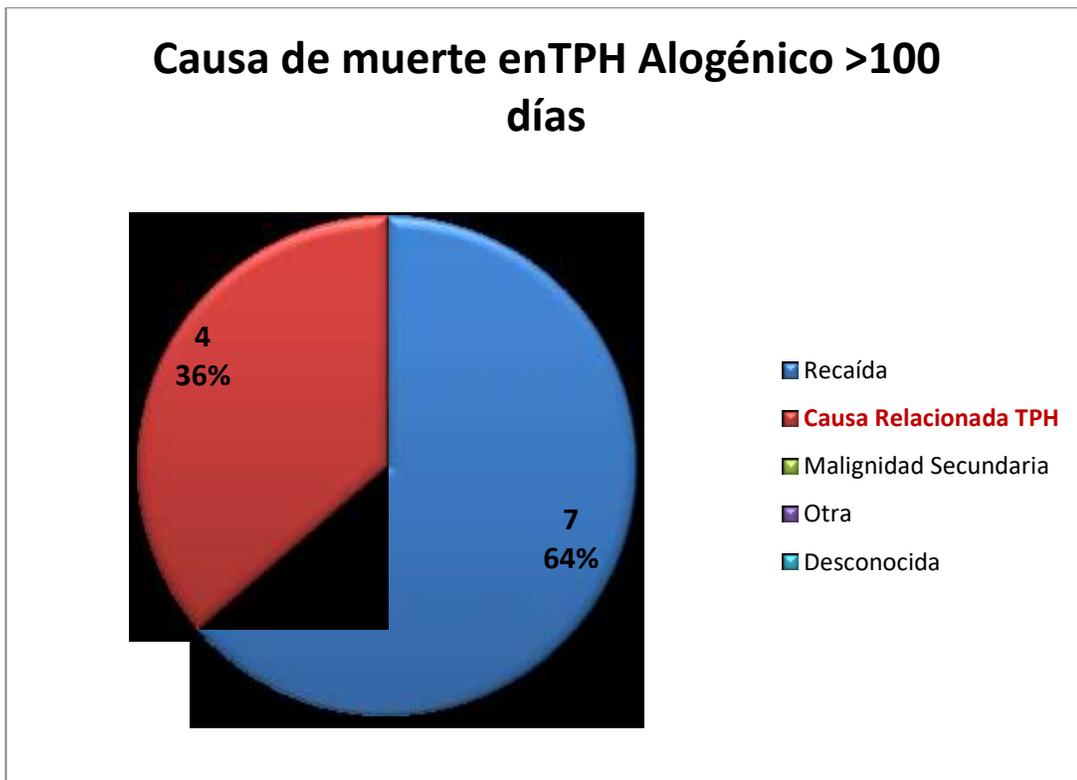
Grafica 19. Distribución de las causas de muerte antes de los 100 días de seguimiento según tipo de TPH.

### Causas de muerte en TPH Autólogo >100 días



Grafica 20. Distribución de las causas de muerte después de los 100 días de seguimiento según tipo de TPH autólogo.

En cuanto a la mortalidad después de los 100 días la principal causa fue recaída tanto en autólogos 81% como en alogénicos 64%. Para los trasplantes alogénico el total de muertes fueron 11 muertes, 4 muertes relacionadas con el TPH; 3 de ellas por EIGH y 1 por Falla tardía del injerto. Ver gráfico 21 y 22.



**Gráfica 21. Distribución de las causas de muerte después de los 100 días de seguimiento según tipo de TPH alogénico.**

## 9. DISCUSION

Las indicaciones para TPH y el número de trasplantes realizados en Colombia se conocen y mayoría de los centros trasplantadores en Colombia tienen sus registros actualizados con reporte al registro nacional de trasplantes, sin embargo, se dispone de poca información sobre la sobrevida temprana y tardía de los pacientes llevados a TPH, así como de las complicaciones agudas y las causas de la mortalidad tardía. Nuestro objetivo fue describir la sobrevida global y libre de enfermedad según el diagnóstico de base y el estado de la enfermedad al momento del TPH y caracterizar la mortalidad en función del tiempo.

Según el informe anual del 2015 del CIBMRT Las indicaciones más comunes para HCT en los EE.UU. en 2014 fueron el mieloma múltiple y el linfoma, lo que representa el 56% de todos los HCT. Las leucemias agudas (AML, ALL) y MDS (combinadas con MPN) son las indicaciones más comunes para los trasplantes alogénicos que representan el 70% de los HCT alogénicos. En la cohorte estudiada las indicaciones de TPH fueron similares a las publicadas por los grandes registros de Trasplante de Precursores hematopoyéticos siendo mieloma múltiple la indicación más frecuente (32.6%), seguido de Linfoma No Hodgkin 26.08% y Leucemia Aguda con 17.39%). De igual forma el trasplante autólogo fue el más realizado con un 76.81%.

La probabilidad de supervivencia tras un trasplante hematopoyético de células

madres depende del estado de la enfermedad al momento del trasplante y el tipo de donante. En el registro CIBMRT y EBMT, la supervivencia a tres años tras un trasplante autólogo es de 59% para pacientes con enfermedad temprana, 51% para pacientes con enfermedad intermedia y 27% para pacientes con enfermedad avanzada al momento del transplante.<sup>3</sup> La probabilidad de supervivencia tras un trasplante alogénico es de 51%, 48% y 25% para pacientes con enfermedad temprana, intermedia y avanzada, respectivamente.<sup>3</sup>

En nuestra cohorte la probabilidad de supervivencia global a los 100 días, al año y a los 5 años, posterior a TPH y Alogénico fue del 95,28 (IC 88,94-97,99), 85,71 (IC 77,43–91,13) y 60,78% (IC 47,70- 71,54) para los autólogos y 95,68 (IC 79,82-99,55) y 43,98% (14,91- 70,16) para alogénicos. Datos que indican una supervivencia a corto y largo plazo excelente y similar a la reportada en la literatura (30).

La probabilidad de sobrevida de nuestra cohorte a 1 año para la patología más frecuentemente trasplantada, Mieloma Múltiple, fue superior a la reportada por el CIBMRT (95,55% vs 83%).

Si bien los resultados son alentadores y confirman la viabilidad en términos de sobrevida del trasplante de precursores hematopoyéticos en una cohorte colombiana, una de nuestras limitaciones es la imposibilidad de realizar comparaciones directas con los registros internacionales según el diagnóstico y el

estado de la enfermedad al TPH debido al tamaño de la muestra y tiempo de seguimiento y posible sobrestimación del tiempo libre de sobrevida pues no se puede descartar con certeza la presencia o ausencia de recaída en los pacientes fallecidos por otras causas no relacionadas al trasplante..

La principal causa de muerte después de un trasplante hematopoyético autólogo es la enfermedad primaria, representando el 69% de las causas de mortalidad. Al analizarse por el tiempo de evolución tras el trasplante, la enfermedad primaria continúa siendo la causa más frecuente con el 29% de las muertes durante los primeros 100 días y el 57% de las muertes después de los 100 días postrasplante. En cuanto a los trasplantes alogénicos, durante los primeros 100 días el 33% de las muertes se relaciona con enfermedad de injerto contra huésped, falla orgánica y rechazo al injerto, mientras que el 23% se relaciona con la enfermedad primaria. Después de los 100 días, la enfermedad primaria representa el 46% de todas las muertes (30).

Las causas de muerte en TPH autólogo de nuestra cohorte presentaron una distribución similar a las reportadas. Siendo la recaída la principal causa de muerte con 64% pero con un mayor porcentaje de muertes relacionadas al trasplante en nuestra cohorte (33% vs 5%). Estas explicadas por 2 muertes tempranas de origen nosocomial asociadas a infección por gérmenes multidrogoresistentes, uno de ellos adquirido de forma extra institucional. Para el TPH alogénico la principal causa de muerte fue recaída de la enfermedad seguida por EICH esta con un 33%, muy superior a la informada en los registros del CIBMRT y el EBMT (30)

Las complicaciones más frecuentes En el TPH autólogo el 48,11% presentó complicaciones infecciones y el 33,02% no infecciosas, en el TPH alogénico el 59,38% presentó complicaciones infecciosas y el 34,38% no infecciosas, siendo la complicacion infecciosa más frecuente la neutropenia febril en ambos grupos y de la no infecciosas el síndrome del implante y la mucositis.

Las limitaciones en este estudio están dadas por el tamaño de la cohorte y el tiempo de seguimiento que puede no reflejar aun los porcentajes de sobrevida global y libre de enfermedad reales en la cohorte pues no todos los pacientes aun han cumplido el tiempo de seguimiento de 5 años y algunas patologías tiene poca representación por el pequeño número de casos. Así mismo por su naturaleza retrospectiva y la dificultad implícita para la recolección precisa de todos los datos la sobrevida libre de enfermedad podría estar sobrevalorada pues no se puede tener certeza la presencia o no de recaída así como el tiempo exacto de la recaída en los pacientes fallecidos por otras causas no relacionadas con el TPH.

## **10. CONCLUSION**

Las indicaciones de TPH son similares a lo publicado en la literatura internacional. La causa de muerte más frecuente fue la enfermedad primaria y la tasa de muerte relacionada con el trasplante fue baja. Las sobrevidas (SG y SLE) según el diagnóstico de la enfermedad primaria fueron similares a las informadas por registros internacionales.

## 11. BIBLIOGRAFIA

1. Cr E, Transmisibles N. Técnico. 2015;
2. Sureda A, Bader P, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Dufour C, et al. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2015;50(8):1037–56. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/bmt.2015.6>
3. Alfaro J, González N. Trasplantes de progenitores hematopoyéticos. *Rev Hosp Clin Univ Chile*. 2008;19(1):5–14.
4. Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. *N Engl J Med* [Internet]. 2006;354(17):1813–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16641398>
5. Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Bonini C, Cesaro S, Dreger P, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40 000 transplants annually. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2016;51(6):786–92. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/bmt.2016.20>
6. Gratwohl A, Pasquini MC, Aljurf M, Atsuta Y, Baldomero H, Foeken L, et al. One million haemopoietic stem-cell transplants: a retrospective observational study. *Lancet Haematol* [Internet]. 2015;2(3):e91–100. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352302615000289>
7. Bhatia S, Francisco L, Carter A, Sun C, Baker KS, Gurney JG, et al. Late mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation and functional status of long-term survivors : report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Mortality*. 2007;110(10):3784–92.
8. Nivison-Smith I, Bradstock KF, Dodds AJ, Hawkins PA, Szer J. Haemopoietic stem cell transplantation in Australia and New Zealand, 1992-

- 2001: progress report from the Australasian Bone Marrow Transplant Recipient Registry. *Intern Med J.* 2005;35(1):18–27.
9. Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Bonini C, Cesaro S, Dreger P, et al. Hematopoietic SCT in Europe 2013: recent trends in the use of alternative donors showing more haploidentical donors but fewer cord blood transplants. *Bone Marrow Transplant [Internet].* 2015;50(4):476–82. Available from: <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/bmt.2014.312>
  10. Seber A. Latin American Bone Marrow Transplantation (LABMT) Group Grupo Latinoamericano de Trasplante de Médula Ósea (LABMT). *Rev Hematol [Internet].* 2014;(15):35–6. Available from: [http://www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&id\\_articulo=101642&id\\_seccion=3173&id\\_ejemplar=9892&id\\_revista=191](http://www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&id_articulo=101642&id_seccion=3173&id_ejemplar=9892&id_revista=191)
  11. Barriga F, Ramírez P, Wietstruck A, Rojas N. Hematopoietic stem cell transplantation: Clinical use and perspectives. *Biol Res.* 2012;45(3):307–16.
  12. De RC. *Hematología y oncología.* 2012;
  13. García M, Chicaíza L, Quitian H, Linares A, Ramírez O. Costo efectividad de los tratamientos de consolidación para la leucemia mieloide aguda en pacientes pediátricos, estratificados en riesgo alto, dentro del sistema de salud colombiano. *Biomédica [Internet].* 2015;35(4):549–56. Available from: <http://www.revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/2563>
  14. Series MI. *The Cattle-Raid of Cualnge ( Tain Bo Cuailnge )* Translated from *Leabhar na h-Uidhri* and the *Yellow Book of Lecan* by L . Winifred Faraday *Medieval Irish Series.* 2002;
  15. Ezzone SA. History of Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Semin Oncol Nurs [Internet].* 2009;25(2):95–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.soncn.2009.03.004>
  16. Perry AR, Linch DC. The history of bone-marrow transplantation. *Blood Rev.* 1996;10(4):215–9.

17. Little M, Storb R. History of haematopoietic stem-cell transplantation. *Nat Rev Cancer* [Internet]. 2002;2(3):231–8. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nrc748>
18. Herbst A, Ulfelder H, Poskanzer D. *The New England Journal of Medicine* Downloaded from [nejm.org](http://nejm.org) at SAN DIEGO (UCSD) on June 9, 2015. For personal use only. No other uses without permission. From the NEJM Archive. Copyright © 2010 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. *N Engl J Med*. 1971;284(15):878–81.
19. Turner D. ES07.02 The human leucocyte antigen (HLA) system. *Vox Sang*. 2004;87(SUPPL.1):87–90.
20. Ezzone SA. History of hematopoietic stem cell transplantation. *SeminOncolNurs*. 2009;25(0749–2081 (Print)):95–9.
21. Reyes VP. *The New England Journal of Medicine* Downloaded from [nejm.org](http://nejm.org) at NYU WASHINGTON SQUARE CAMPUS on May 31, 2015. For personal use only. No other uses without permission. Copyright © 1992 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. *N Engl J Med*. 1994;331:524–30.
22. Our history \_ Anthony Nolan.
23. Henig I, Zuckerman T. Hematopoietic Stem Cell Transplantation—50 Years of Evolution and Future Perspectives. *Rambam Maimonides Med J* [Internet]. 2014;5(4):e0028. Available from: [http://rmmj.org.il/websitepanel.co.il/\(S\(agypnwjcgww2m2bmm5op4uvo\)\)/Pages/Article.aspx?manuld=444](http://rmmj.org.il/websitepanel.co.il/(S(agypnwjcgww2m2bmm5op4uvo))/Pages/Article.aspx?manuld=444)
24. Slavin S, Nagler A, Naparstek E, Kapelushnik Y, Aker M, Cividalli G, et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. *Blood* [Internet]. 1998;91(3):756–63. Available from:

<http://www.bloodjournal.org/content/91/3/756.abstract>

25. Majhail NS, Farnia SH, Carpenter PA, Champlin RE, Crawford S, Marks DI, et al. Indications for Autologous and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2015;21(11):1863–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.07.032>
26. Maccario R, Moretta A, Cometa A, Montagna D, Comoli P, Locatelli F, et al. Human mesenchymal stem cells and cyclosporin a exert a synergistic suppressive effect on in vitro activation of alloantigen-specific cytotoxic lymphocytes. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005;11(12):1031–2.
27. Couriel D, Hosing C, Saliba R, Shpall EJ, Andelini P, Popat U, et al. Extracorporeal photopheresis for acute and chronic graft-versus-host disease: Does it work? *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006;12(SUPPL. 2):37–40.
28. Carreras E. Actualización. 2007;27–34.
29. Holtick U, Albrecht M, Chemnitz JM, Theurich S, Skoetz N, Scheid C, et al. Bone marrow versus peripheral blood allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for haematological malignancies in adults. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 1996;4(4):CD010189. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24748537>
30. Baldomero H, Gratwohl M, Gratwohl A, Tichelli A, Niederwieser D, Madrigal A, et al. The EBMT activity survey 2009: trends over the past 5 years. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2011;46(4):485–501. Available from: <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/bmt.2011.11>
31. Jaimovich G, Martinez Rolon J, Baldomero H, Rivas M, Hanesman I, Bouzas L, et al. Latin America: the next region for haematopoietic transplant progress. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2017;(November 2016):671–7. Available from: <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/bmt.2016.361>

## **ANEXOS**

## 12. ANEXOS

### ANEXO 1. Centro Habilitados para TPH en Colombia a 2015

IPS/Tipo de Trasplante	No. Trasplantes		
	Autólogos	Alogénicos	Haploidénticos
Clínica de Marly	75	68	1
Clínica Las Américas	37	15	28
Fundación Valle de Lili	32	12	29
Centro Medico Imbanaco	32	17	16
Hospital Universitario San Ignacio	41	8	0
Hospital de la Misericordia	12	35	0
Hospital Pablo Tobón Uribe	12	12	18
Fundación Oftalmológica de Santander (FOSCAL)	29	4	4
Instituto Nacional de Cancerología	24	0	0
Fundación Santa Fe de Bogotá	17	2	0
Instituto de Trasplante de Médula Ósea de La Costa	13	1	4
IPS Universitaria	7	6	0
Clínica San Diego (CIOSAD)	8	1	1
Clínica Somer	6	1	1
ONCOMEDICA	3	0	0
<b>TOTAL</b>	<b>348</b>	<b>182</b>	<b>102</b>

Fuente: INS - Sistema Nacional de Información en Donación y Trasplantes

## ANEXO2. Operacionalización de las Variables

Grandes Factores	Factores	Variables	Definición Operativa	Escala o Categoría	Escala de Medición	Tipo de Variable	Relación de Variable	Fuente Principal
	<b>Sobrevida</b>	<b>Tiempo de supervivencia</b>	Tiempo transcurrido desde la realización del trasplante hasta la presencia de la muerte por cualquier causa medido en meses y se determinara a los 3 meses, los 12 meses y los 60 meses. La observación de cada paciente (tiempo 0) se inicia al momento del trasplante y continua hasta la muerte por el trasplante o la enfermedad o hasta que el tiempo de seguimiento se interrumpe, el 31 de Diciembre del 2016.	Tiempo en días	Continua	Cuantitativa	Dependiente	Historia clínica
	<b>Sobrevida</b>	<b>Tiempo de supervivencia libre de enfermedad</b>	Tiempo transcurrido desde la realización del trasplante hasta la evidencia de progresión y/o recaída de la enfermedad medido en meses y se determinara a los 3 meses, los 12 meses y los 60 meses. La observación de cada paciente (tiempo 0) se inicia al momento del trasplante hasta la presencia clínica y/o de laboratorio según criterios específicos para cada patología y/o el tiempo de seguimiento se interrumpe 31 de Diciembre de 2016	Tiempo en días	Continua	Cuantitativa	Dependiente	Historia clínica
<b>Variables confusoras</b>	<b>Relacionadas con la enfermedad</b>	<b>Fecha del diagnóstico</b>	Fecha en la que se confirmó el diagnóstico de la patología de base que motivó al trasplante de precursores hematopoyéticos.	Fecha en día/mes/año		Cuantitativa	Independiente	Historia Clínica
		<b>diagnóstico de la</b>	Diagnostico patológico de la enfermedad hematológica, oncológica o autoinmune por la	Leucemia Agua/Leucemia Crónica/	Nominal-policotomica	Cualitativa	Independiente	Historia clínica

		<b>enfermedad primaria</b>	que el paciente será llevado a trasplante de progenitores hematopoyéticos.	Linfoma Hodgkin/ Linfoma No Hodgkin/ Mieloma Múltiple/ Sind. Mielodisplasi- co/ Anemia Aplásica/ Otro				
		<b>Subclasificación del Diagnóstico</b>	Subclasificación clínica y/o molecular de la patología hematológica, oncológica o autoinmune por la que el paciente será llevado a trasplante de progenitores hematopoyéticos.	Estadio de la enfermedad según EBMT antes del trasplante	Nominal-policotómica	Cualitativa	Independiente	Historia clínica
		<b>Estado de la enfermedad al momento del trasplante.</b>	Estado de la enfermedad de base evaluado en la última evaluación previa al momento del trasplante de progenitores hematopoyéticos.	Temprana/ Intermedia/ Avanzada/ Tardía	Ordinal	Cualitativa	Independiente	Historia clínica
		<b>Presencia de comorbilidades</b>	La presencia de otra enfermedad diagnosticada previamente al trasplante.	Si/No	Nominal-dicotómica	Cualitativa	Independiente	Historia Clínica
	<b>Relacionadas con el trasplante :</b>	<b>Tipo de Trasplante</b>	Si es de tipo Alógeno o Alogénico	Autólogo/Alogénico				
		<b>Estado Serológico</b>	Reporte de Anticuerpos tipo IgG para Citomegalovirus	+/-				
	<b>Coormobilidades previas al trasplante</b>	<b>Enfermedad Cardiovascular</b>	Presencia o ausencia del diagnóstico en la Historia Clínica	Si/No	Nominal-dicotómica	Cualitativa	Independiente	Historia clínica
		<b>Metabólica</b>	Presencia o ausencia del diagnóstico en la Historia Clínica	Si/No	Nominal-dicotómica	Cualitativa	Independiente	Historia clínica
		<b>Neurológica</b>	Presencia o ausencia del diagnóstico en la Historia Clínica	Si/No	Nominal-dicotómica	Cualitativa	Independiente	Historia clínica
		<b>Psiquiátrica</b>	Presencia o ausencia del diagnóstico en la Historia Clínica	Si/No	Nominal-dicotómica	Cualitativa	Independiente	Historia clínica

		<b>Gastrointestinal</b>	Presencia o ausencia del diagnóstico en la Historia Clínica	Si/No	Nominal-dicotómica	Cualitativa	Independiente	Historia clínica
		<b>Pulmonar</b>	Presencia o ausencia del diagnóstico en la Historia Clínica	Si/No	Nominal-dicotómica	Cualitativa	Independiente	Historia clínica
		<b>Neurologica</b>	Presencia o ausencia del diagnóstico en la Historia Clínica	Si/No	Nominal-dicotómica	Cualitativa	Independiente	Historia clínica
		<b>Psiquiatrica</b>	Presencia o ausencia del diagnóstico en la Historia Clínica	Si/No	Nominal-dicotómica	Cualitativa	Independiente	Historia clínica
<b>Demográficas</b>	<b>Demográficas</b>	<b>Edad</b>	Años cumplidos del paciente en el momento de aplicación del cuestionario	Años cumplidos	Discreta	Numérica	Independiente	Cuestionario
		<b>Nivel educativo</b>	Ultimo año de estudios aprobado en su respectivo nivel educativo.	1.Ninguno 2.Primaria 3.Secundaria 4.Universitaria 5.Postgrado	Discreta	Numérica	Independiente	Cuestionario
		<b>Género</b>	Clasificación	1.Masculino 2.Femenino	Nominal-dicotómica	Cualitativa	Independiente	Cuestionario
		<b>Ocupación</b>	Actividad principal del paciente en el último año y otras actividades	Tipo de actividad laboral	Nominal-policotómica	Cualitativa	Independiente	Historia clínica
		<b>Estrato socioeconómico</b>	Condición socioeconómica actual del paciente dada por criterio de servicios públicos	I. II. III. IV. V. VI.	Ordinal	Cualitativa	Independiente	Historia clínica
		<b>Ciudad de Procedencia</b>	Municipio Colombiano de actual residencia del paciente y de donde proviene antes del trasplante.	Nombre Municipio	Nominal-policotómica	Cualitativa		
		<b>Departamento de Procedencia</b>	Departamento Colombiano de actual residencia del paciente y de donde proviene antes del trasplante.	Nombre Departamento	Nominal-policotómica	Cualitativa	Independiente	Historia clínica

### **ANEXO 3. Definición operativa de complicaciones y eventos adversos**

#### **Fallo del trasplante:**

- Fallo de implante: Definido como no haber alcanzado recuentos de neutrófilos  $>0.5 \times 10^9/L$ , de plaquetas (Pl) primario  $>20 \times 10^9/L$  y de Hb  $>8 \text{ g/dL}$  auto mantenidos en el día +28 post-TPH.
- Fallo de implante secundario: Pérdida de al menos dos líneas celulares previamente implantadas y funcionales.
- Fallo de implante primario en alo-TIR: Paciente con menos de un  $<5\%$  de LT (CD3+) del donante en el quimerismo del día +28
- Fallo de implante secundario en alo-TIR: Paciente que había alcanzado recuentos de LT  $5\%$  perdiéndolos posteriormente.
- Implante pobre (IP): Incapacidad primaria o secundaria de alcanzar valores hemoperiféricos normales a pesar de un quimerismo completo del donante.

#### **Complicaciones gastrointestinales:**

- Náuseas y emesis: Síntoma caracterizado por presencia de expulsión del contenido gástrico a través de la cavidad oral.
- Mucositis: Síntoma caracterizado por presencia de inflamación de mucosas asociado a dolor para la deglución.
- Diarrea: presencia de más de 4 deposiciones líquidas al día o más de 400cc de materia fecal líquida.
- Síndrome de obstrucción sinusoidal del hígado:
  - Definido por cualquiera de los siguientes: Criterios clínicos de Seattle: En los 20 primeros días post-TPH 1, 2 o más de los siguientes: bilirrubina  $>2 \text{ mg/dL}$  / hepatomegalia o dolor hipocondrio derecho / aumento de peso ( $>2\%$  peso basal) o Criterios histológicos: pueden observarse oclusión de las vénulas hepáticas / reducción excéntrica de la luz venular / fleboesclerosis / fibrosis sinusoidal / hepatocitos necróticos

o Criterio ecográfico hemodinámico dado por GPVH (gradiente de la presión venosa hepática)  $> \text{o } = 10$  mmHg en pacientes sin hepatopatía previa o criterio Biológico dado por aumento de los niveles séricos del inhibidor del plasminógeno tisular (PAI-1)<sup>5</sup>, propéptidos del colágeno III, ácido hialurónico.

- **Complicaciones urinarias**

- Cistitis hemorrágicas: Presencia de hematuria, macro o microscópica, mantenida durante 7 días desde el inicio del acondicionamiento, en ausencia de otras condiciones clínicas como: menstruación, sangrado ginecológico de otra causa, CID, síndrome de disfunción orgánica múltiple o sepsis.
- Disfunción renal aguda: Producida antes del día +100 post-TPH (generalmente entre los días +14 y +28), con presencia de lesión renal aguda (dado por el Incremento de la creatinina x 2 (respecto a su valor basal), o Descenso  $> 50\%$  del filtrado glomerular (respecto a su valor basal)) o fallo renal agudo (dado por incremento de la creatinina x 3 (respecto a su valor basal) o Incremento de la creatinina  $> 4$  mg/dL, o Descenso  $> 75\%$  del filtrado glomerular (respecto a su valor basal))
- Enfermedad renal crónica: Dado por elevación de azoados o disminución de la TFG (medida por formula de CG  $< 60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>), en día +60 a años post-TPH (generalmente entre los meses 6.º y 18.º)

- **Complicaciones de origen endotelial (No SSH)**

- Síndrome de hiperpermeabilidad capilar (CLS): En los primeros 15 días post-TPH con aumento de peso  $> 3\%$  en 24 horas + Edemas generalizados (ascitis, derrame pericárdico o pleural) que no responden a la administración de furosemida.
- Síndrome del implante (SI): Utilizando los criterios de Spitzer los cuales se confirma con 3 criterios mayores, o 2 mayores y 1 menor, en las 96 h anteriores o posteriores al implante 1. Los criterios mayores son fiebre no infecciosa, rash cutáneo, edema pulmonar e hipoxemia. Los criterios menores son aumento de peso, disfunción hepática o renal y encefalopatía.

- Hemorragia alveolar difusa (HAD): Se produce en los primeros 30 días del TPH 1 con presencia de disnea, tos no productiva, taquipnea, Hipoxemia que requiere oxigenoterapia, Rx tórax con condensaciones focales o difusas, Lavado broncoalveolar (BAL) progresivamente hemático, Ausencia de patógenos en muestras BAL y FBS, No mejoría al corregir trombocitopenia y/o balance hídrico, con exclusión de insuficiencia cardíaca.
- Microangiopatía trombótica post-TPH (MAT): Definido según el *International Working Group* con 4% de esquistocitos en SP + De novo, prolongada o progresiva trombocitopenia + Aumento brusco y persistente de la LDH sérica + Disminución de la concentración de Hemoglobina o requerimiento transfusional + Disminución en la concentración sérica de haptoglobina.
- Síndrome de neumonía idiopática (SNI): Se produce alrededor del día +21, con fiebre, tos no productiva, Taquipnea, hipoxemia, Infiltrados alveolares o intersticiales difusos en la placa de tórax o en la TC, + ausencia de patología infecciosa o HAD en los estudios de FBS y LBA o biopsia pulmonar 3 + ausencia de otros posible patógenos (edema o hemorragia pulmonar, embolismo graso, infiltración leucémica, toxicidad pulmonar por leucoaglutininas).
- Síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO): Presencia de dos o más de los siguientes 2: Disfunción SNC ( $\bar{}$  >4 puntos escala de Folstein), Disfunción pulmonar (Sat O2 por oxímetro <90% en dos ocasiones separadas, más de 2 h en un mismo día), Disfunción renal (creatinina >1.5 mg/dL), Disfunción hepática.
- **Complicaciones infecciosas:**
  - Neutropenia febril: Cifra de neutrófilos inferior a 100/ $\mu$ L con cualquier signo o síntoma sugestivo de infección (incluso en ausencia de fiebre) o Cifra de neutrófilos inferior a 500/ $\mu$ L junto con la existencia de fiebre superior a 38 C, sin otra causa obvia no infecciosa (transfusión en el curso de las 6 horas previas).
  - Infecciones bacterianas: Signos clínicos que sugieren proceso infeccioso (Fiebre, Dolor localizado, Aparición de lesiones cutáneas, Hipotensión, Signos de hipoperfusión

tisular, Hiperventilación o alcalosis respiratoria) asociado a aislamiento de germen bacteriano en estudios microbiológicos.

- Infecciones fúngicas: Signos clínicos de proceso infeccioso asociado a criterios de criterios diagnósticos de IFI de la EORTC / MSG. Definiéndose como IFI probada, Histocitopatología (+) con evidencia de lesión tisular asociada ± Cultivo microbiológico (+) obtenido mediante procedimiento estéril de un lugar normalmente estéril y clínica o radiología compatible con infección. IFI Probable: Al menos un criterio relativo 2 al huésped + Un criterio microbiológico 2 + Un criterio clínico 2 mayor (o dos menores) de una localización compatible con infección. E IFI Posible: Al menos un criterio relativo al huésped + Un criterio microbiológico, o Un criterio clínico mayor (fundamentalmente hallazgos radiológicos altamente sugestivos) de una localización compatible con infección.
- Infecciones virales: Dado por presencia de signos clínicos asociado a la presencia de aislamiento viral por los diferentes métodos diagnósticos.
  - o CMV: Se requiere la presencia de síntomas y signos indicativos de afección orgánica junto con la detección de infección mediante la identificación directa del virus o de alguno de sus componentes con diversas técnicas (cultivo, histología, detección de Ag o ADN).
  - Herpes simple: Se requiere la presencia de clínica como herpes orales o casos de esofagitis, hepatitis, encefalitis, neumonitis y mucositis oral por HS asociado a aislamiento como pruebas adicionales (endoscopia con biopsia, cultivo viral de lesiones sospechosas, PCR en LCR, biopsia de órgano sospechoso).
  - o Varicela Zoster: Signos clínicos sugestivos con confirmación mediante técnicas de laboratorio como cultivo viral de las lesiones, como técnicas de DFA (*Direct Fluorescent Antigen*), extensión en búsqueda de células de Tzanck y PCR.
  - Herpes tipo 6: Signos clínicos asociado a PCR específico positivo.
  - o Influenza, parainfluenza y VSR: Signos clínicos asociado a Tinción de muestras para inmunofluorescencia con Ac comerciales o test de Ag rápida. Cultivo. Técnicas de PCR.

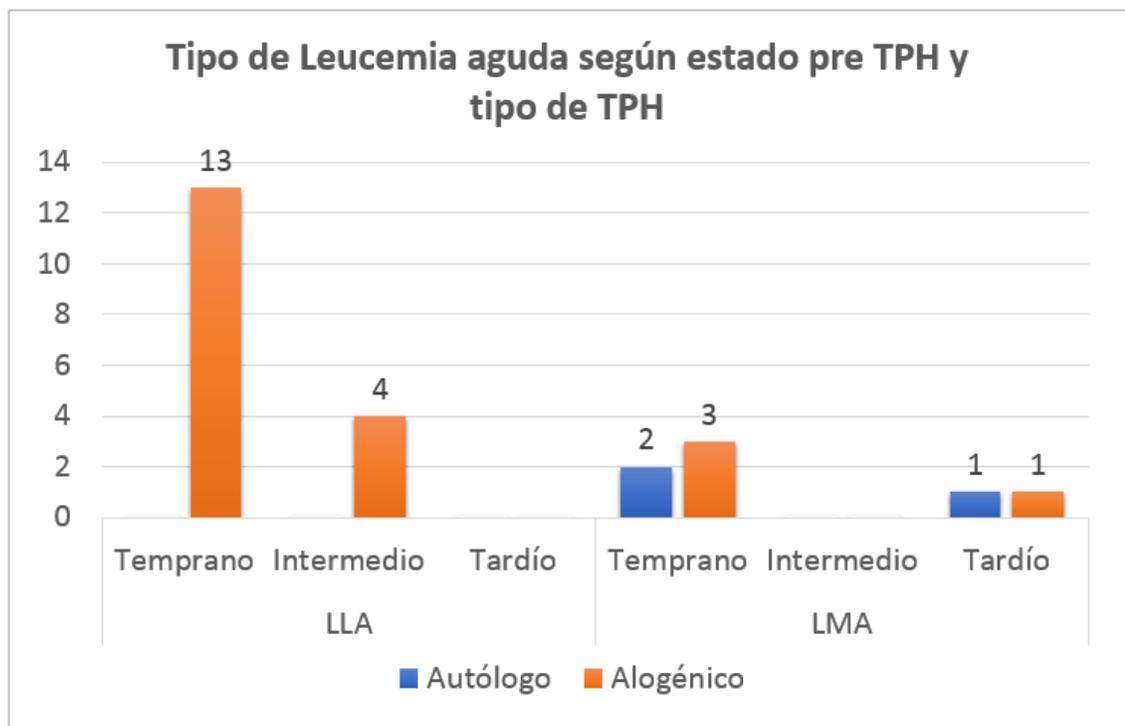
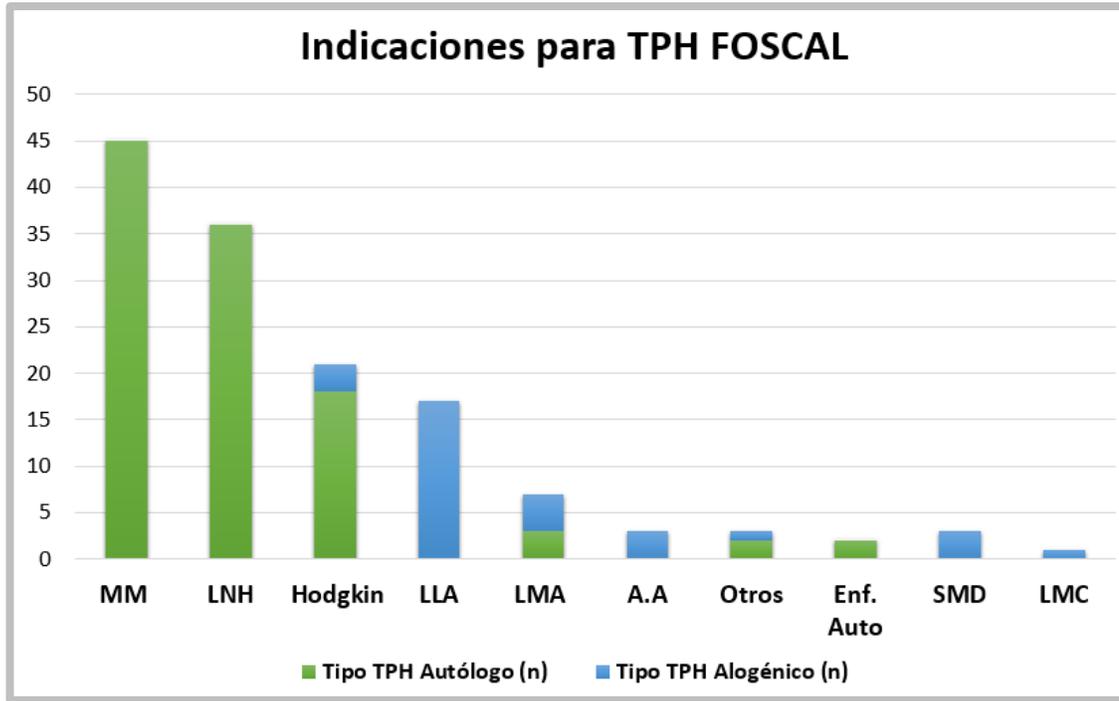
- **Complicaciones Inmunes:**
- Enfermedad injerto contra el huésped agudo: Alrededor del día +19 (extremos 5 – 50) con afección de los tres órganos diana básicos: piel, hígado, intestino, con criterios clínicos o histopatológicos.
- Enfermedad injerto contra el huésped crónico: El diagnóstico de EICH crónica requiere:
  - a) El diagnóstico diferencial con la EICH aguda, que se debe basar en las características clínicas de la reacción y no exclusivamente en criterios cronológicos.
  - b) La presencia de al menos 1 signo clínico diagnóstico o al menos 1 manifestación característica confirmada por la correspondiente biopsia o prueba relevante, siempre que se confirme mediante biopsia o una prueba diagnóstica complementaria (biopsia, test de laboratorio, prueba radiológica) en el mismo u otro órgano y c) La exclusión de otros diagnósticos posibles (infecciones, segundas neoplasias).
  
- **Complicaciones Pulmonares**
- Síndrome de bronquiolitis obliterante: Dado por alteración ventilatoria obstructiva con atrapamiento aéreo y capacidad de transferencia de CO disminuida (DLCO), Lavado broncoalveolar: esencial para descartar causas infecciosas, Biopsia transbronquial o biopsia pulmonar por toracotomía.
- Neumonía organizativa: Definido con clínica aguda como Fiebre, tos no productiva ± neumonía, PCR elevada, leucocitosis y confirmación histológicas.
  
- **Complicaciones Neuropsiquiátricas**
- Infección del SNC: Definido como la presencia de trastorno de la orientación, atención y memoria hasta cuadro confusional severo con alteración de la conciencia, en ocasiones afebril y la presencia de signos focales y crisis comiciales asociado aislamiento del germen por las diferentes técnicas. Los criterios clínicos no son absolutos y pueden no estar presentes.
- Alteraciones cerebro vasculares: Confirmación de la presencia de Hematoma subdural, hemorragia cerebral o isquemia cerebral dado por presencia de signos clínicos

neurológicos asociado a identificación del sangrado por métodos diagnósticos de imagen como resonancia y tomografía.

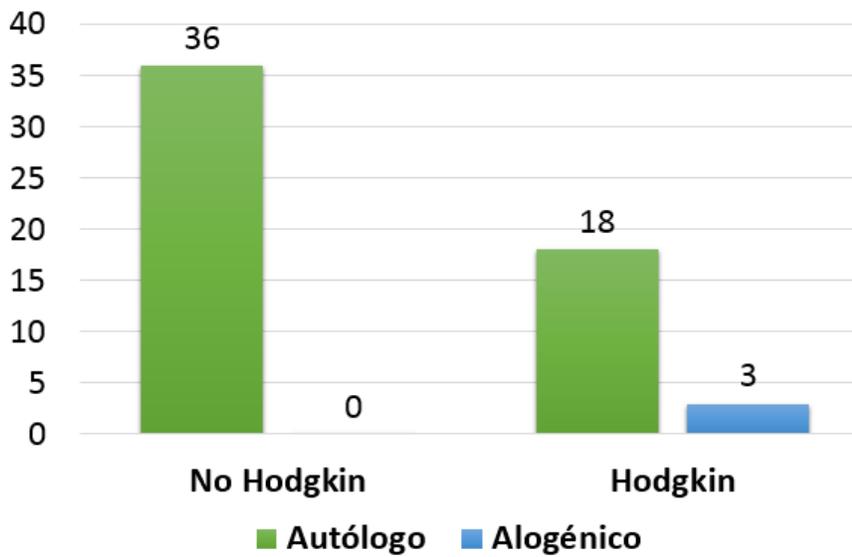
- Encefalopatía metabólica: Presencia de contexto clínico adecuado (neumonía; afectación hepática por EICH o SOS; IR, etc.) más EEG con ondas trifásicas o enlentecimiento del ritmo de fondo.
- Toxicidad por fármacos: Con encefalopatía o signos neurológicos relacionados con el consumo de tacrolimus, ciclosporina A, corticoides, Busulfan, citarabina, metotrexate, carmustina, antibióticos y antivirales.
- Trastorno depresivo: Definido con la presencia de síntomas depresivos como tristeza o sentimientos de vacío, pérdida acusada de interés o de la capacidad para el placer, falta o exceso de apetito, insomnio o hipersomnia, disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, fatigabilidad o astenia, agitación o enlentecimiento psicomotriz, sentimientos de inutilidad o de culpa o ideación suicida.
- Trastorno ansioso: Definido como la presencia de signos y síntomas como taquicardia o palpitaciones, opresión o malestar torácico, sensación de ahogo, parestesia, inestabilidad, mareo o desmayo, sudoración, escalofríos, temblores o sacudidas, sensación de atragantarse, náuseas o malestar abdominal, tensión muscular, sensación de fatiga excesiva, inquietud psicomotora, miedo a perder el control, miedo a morir, sensación de irrealidad o de alteración de la propia persona, insomnio, irritabilidad, dificultad para concentrarse, hipervigilancia o aumento de la respuesta de alarma.
- Delirium: Se define como la presencia de alteración del nivel de consciencia, alteración de las funciones cognoscitivas (reducción de la capacidad para mantener la atención, desorientación, déficits de memoria, trastornos del lenguaje, síntomas psicóticos como ideas delirantes (creencias erróneas irreductibles a través del razonamiento lógico y que surgen de falsas interpretaciones de percepciones o experiencias), alteraciones sensorio-perceptivas (alucinaciones, ilusiones, falsos reconocimientos), síntomas afectivos como tristeza o exaltación del ánimo o irritabilidad, alteración de la psicomotricidad (hipo o hiperactividad, agitación), alteración del ritmo sueño / vigilia, se instaura de forma aguda y tiende a fluctuar a lo largo del día.

- **Complicaciones neoplásicas:**
- Segundas neoplasias: La presencia de Síndrome linfoproliferativos como Linfomas no Hodgkin B, la presencia neoplasias hematológicas malignas con nueva leucemia, recaída de la leucemia previa o síndrome mielodisplásico, o La presencia de tumores sólidos como carcinomas, sarcomas o tumores del SNC, todo confirmado por estudios de histopatología, inmunohistoquímica o estudios de citometría.
- Recaída de la enfermedad causante del trasplante: Reaparición o progresión de la enfermedad por técnicas de ERM (citometría de flujo, FISH o RT-PCR) o bien técnicas radiológicas, con tendencia a aumentar en 2 o más estudios consecutivos<sup>26</sup>.
- Mortalidad: Definida como la causa que llevo a la muerte del paciente según epicrisis o certificado de defunción.

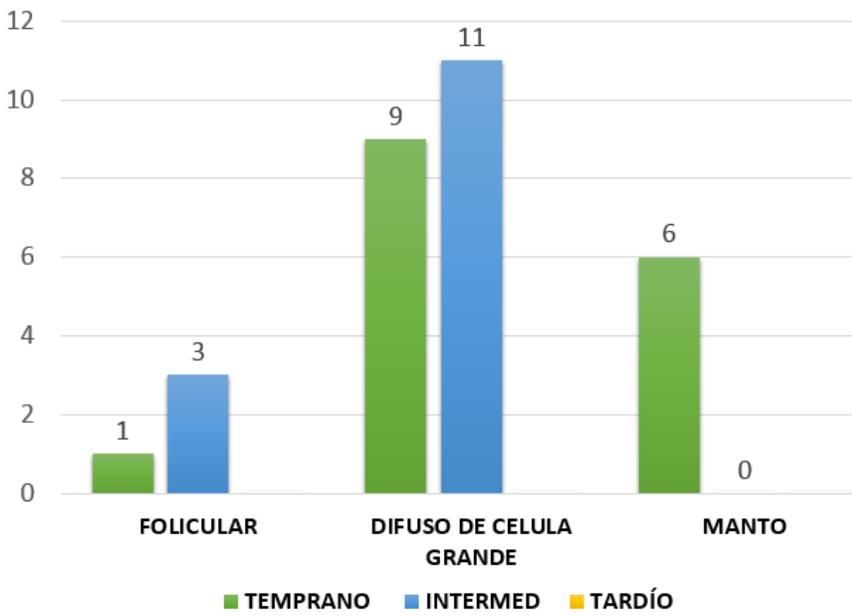
**ANEXO 3. Tablas de características clínicas y complicaciones de la cohorte.**

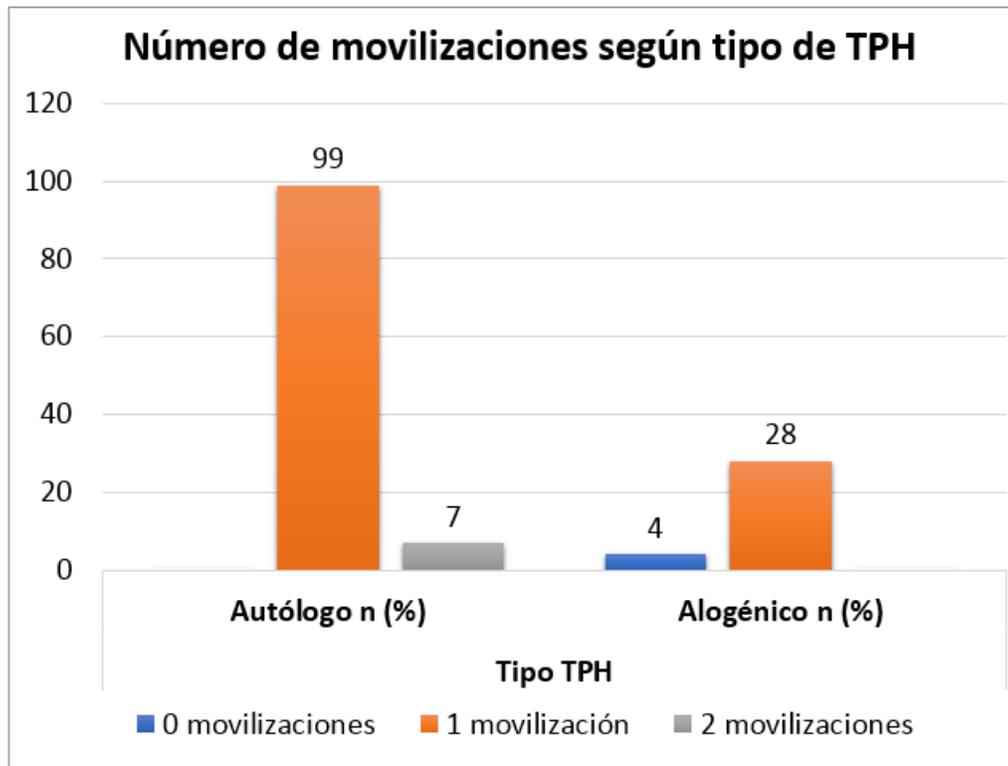
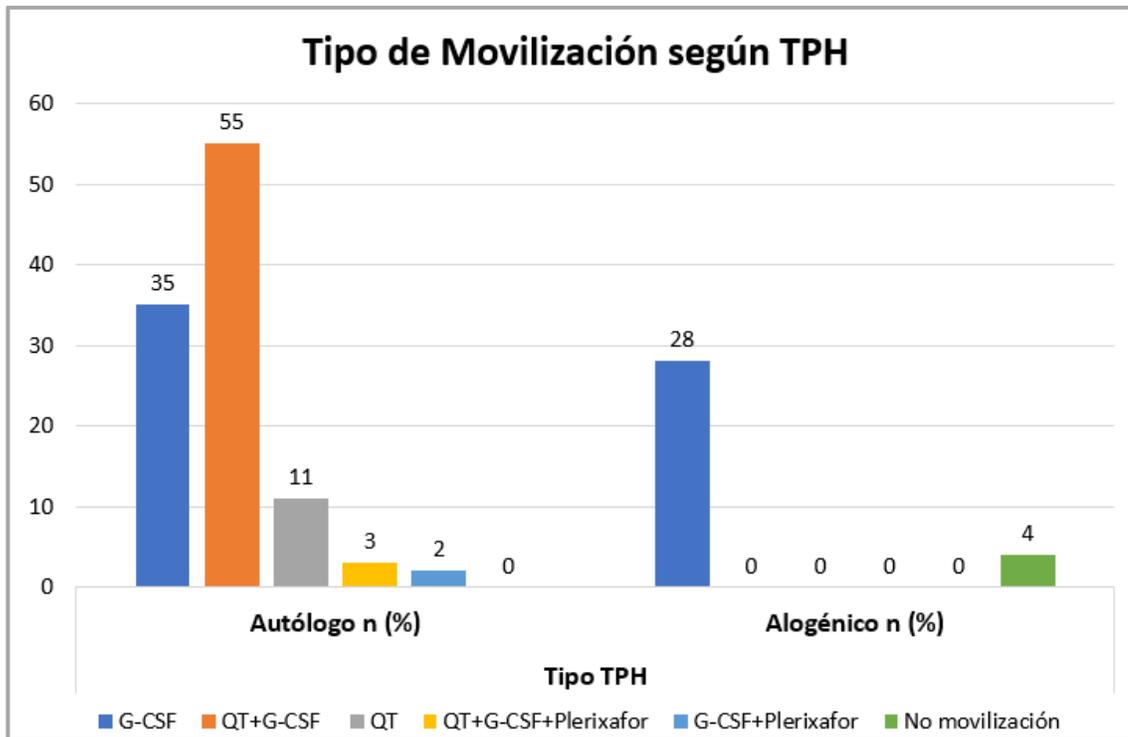


### Tipo de linfoma según tipo de TPH

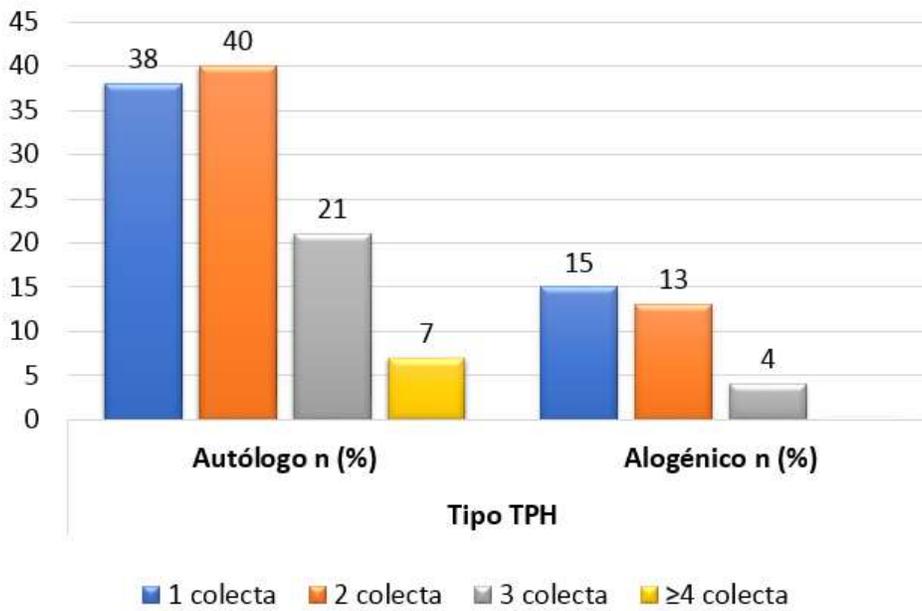


### LNH según Variante Histológica

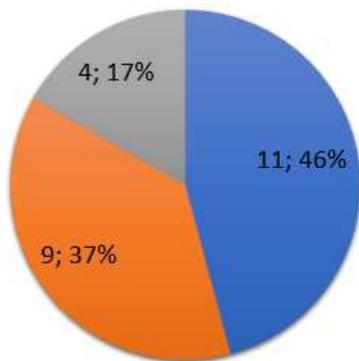




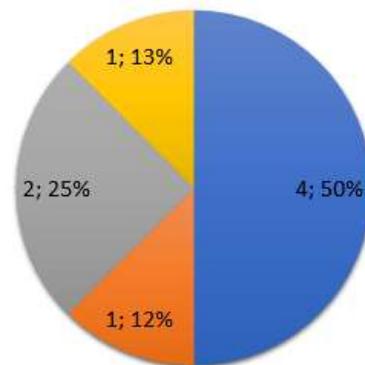
**Número de colectas según tipo de TPH**



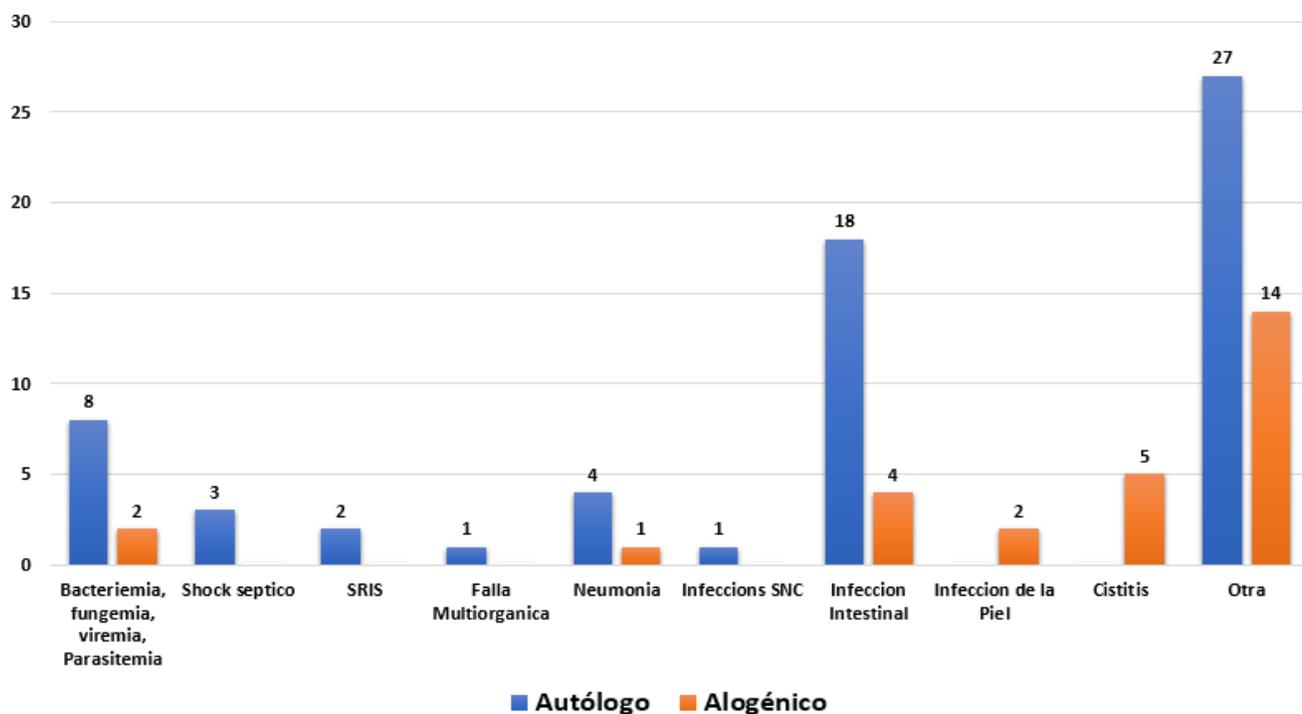
**Mieloablativo (n) %**



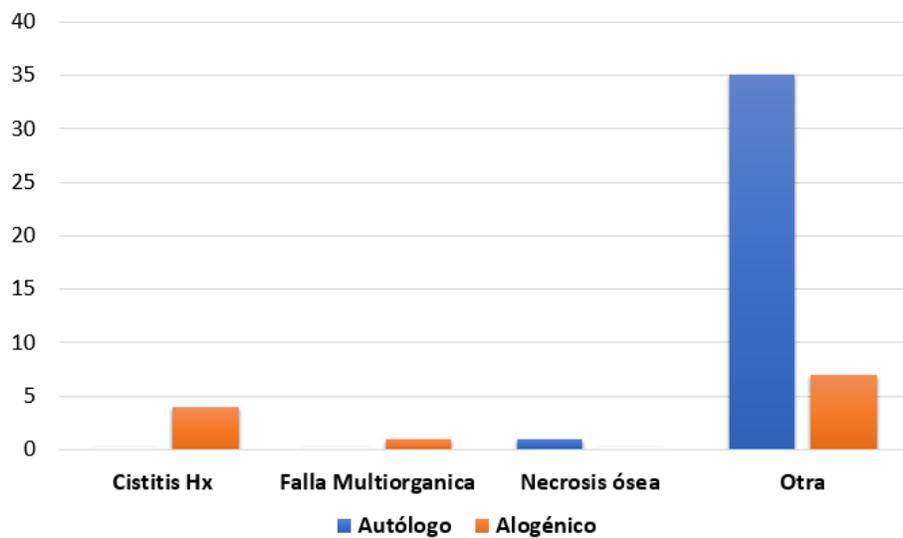
**Intensidad Reducida (n) %**



## Tipo de Complicaciones Infecciosas



## Complicaciones No Infecciosas



## ANEXO 5. Formato de Consentimiento Informado



Apellidos:

Nombres:

No. D.I:

HORA

FECHA

10

1

2017

### 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 Específicos

Que de acuerdo a mis condiciones de salud los riesgos específicos 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 \_\_\_\_\_ decido 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 Medico	_____ Firma del Medico	_____ 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 6. Productos Derivados De Los Proyectos de Investigación.



An institution for continuing education

### EXECUTIVE COMMITTEE

Founding President: M. BOIRON (Paris)  
President: E. GLUCKMAN (Paris)  
Chair/Scientific Committee: B. LÖWENBERG (Rotterdam)  
Secretary: C. CHOMIENNE (Paris)  
Treasurer: F. FENAUX (Paris)  
Executive Director: D. JASMIN (Paris)

### SCIENTIFIC COMMITTEE

H. AVET-LOISEAU (Toulouse)  
O. BERNARD (Vieje/Jaff)  
A. BONDI (Milan)  
C. BONINI (Milan)  
C. CAMASCHIELLA (Milan)  
F. CERVANTES (Barcelona)  
C. CRADDOCK (Birmingham)  
N. CROSS (Southampton)  
M. DELLA PORTA (Pavia)  
H. DOMBRET (Paris)  
T. ENVER (London)  
J.H.F. FALKENBURG (Leiden)  
H. GRENIK (Vienna)  
T. HAERLICH (Munich)  
M. HALLEK (Cologne)  
E. HELLSTRÖM-LINDBERG (Stockholm)  
O. HERMINE (Paris)  
A. HOCHHAUS (Jena)  
S. JOHNSON (Tucson)  
G. KENET (Tel Hashomer)  
J.J. KILADJIAN (Paris)  
F.X. MAHON (Bordeaux)  
M. MANZ (Zürich)  
M. MOHTY (Paris)  
F. MORSCHHAUSER (Lille)  
A. PALUMBO (Turin)  
N. RUSSELL (Nottingham)  
G. SASLUO (Turin)  
V. SANTINI (Florence)  
R. SCHLENK (Ulm)  
J. SOULIER (Paris)  
S. STILGENBAUER (Ulm)  
H. TILLY (Rouen)  
I. TOUW (Rotterdam)  
A. VANNUCCHI (Florence)

### WORKING GROUP ON INSTITUTIONAL COMMUNICATION

Chair: C. CRADDOCK (Birmingham)  
Members:  
A. HOCHHAUS (Jena)  
M.V. MATEOS (Salamanca)  
I. TOUW (Rotterdam)  
A. VANNUCCHI (Florence)

### ADMINISTRATIVE COMMITTEE

Manager  
G. LÉBOUGAULT  
Meeting Coordinators  
M. BRUNET-LECOMTE  
C. FRANK  
N. JAILLARD  
P. JAILLARD  
E. LETERTRE  
Accounting Assistant  
S. LE PEN

Dr. Claudia SOSSA  
Dept. of Haematology  
HB Human Bioscience  
Bogota  
COLOMBIA

Paris, May 31<sup>st</sup>, 2016

### To whom it may concern:

ESH certifies that Dr. Claudia SOSSA attended the ESH – EBMT 20th Training Course on Hematopoietic Stem Cell Transplantation, that took place in Budapest, Hungary – from May 11<sup>th</sup> to May 14<sup>th</sup>, 2016, under the scientific direction of Jane Apperley, Encic Caseras, Eliane Gluckman, Tamás Masszi.

During the Training Course, Dr. Claudia SOSSA submitted and presented the three following posters:

- Poster 12: OVERALL AND FRFB-EVENT SURVIVAL OF PATIENTS TAKEN TO HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN A COLOMBIAN CENTER  
Sossa Melo C. L., Jimenez Sanguino S. I., Pena-Castellanos A., Salazar Montano L. A., Osma S., Ayala M. A., Rey J. J., Gomez Laitton E., Tazazona N.

- Poster 13: 45 YEARS OF BIOMEDICAL LITERATURE IN HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION  
Sossa Melo C. L., Tazazona N., Gomez Laitton E., Aristizabal S., Tazazona P.

- Poster 14: ECONOMIC LANGUAGE OF HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION: A BIBLIOMETRIC ANALYSIS OF PUBLISHED ECONOMIC LITERATURE  
Sossa Melo C. L., Tazazona N., Gomez Laitton E., Conde D., Bueno S., Rios J.

She also submitted a clinical case entitled: "Refractory seropositive myasthenia gravis taken to autologous hematopoietic stem cell transplantation: a case report", which was selected for an oral presentation and presented by Dr. Ángela Peña during the training course.

Yours sincerely,

Didi Jasmin  
Executive Director  
European School of Haematology  
[www.esh.org](http://www.esh.org)

ESH, INSTITUT DE RECHERCHE SUR LES LEUCEMIES ET LES MALADIES DU SANG  
Centre Hayem, Hôpital Saint Louis – 1, avenue Claude-Vellefaux, 75475 Paris Cedex 10, France

Tel: (33) 1 57 27 67 39 Fax: (33) 1 57 27 68 38 - website: [www.esh.org](http://www.esh.org)

Emails: [didi.jasmin@univ-paris-diderot.fr](mailto:didi.jasmin@univ-paris-diderot.fr) [ghyslaine.lebougault@univ-paris-diderot.fr](mailto:ghyslaine.lebougault@univ-paris-diderot.fr) [nicolas.jaillard@univ-paris-diderot.fr](mailto:nicolas.jaillard@univ-paris-diderot.fr)  
[camille.frank@univ-paris-diderot.fr](mailto:camille.frank@univ-paris-diderot.fr) [maude.brunet-lecomte@univ-paris-diderot.fr](mailto:maude.brunet-lecomte@univ-paris-diderot.fr) [emilie.letertre@univ-paris-diderot.fr](mailto:emilie.letertre@univ-paris-diderot.fr)  
[pauline.jaillard@univ-paris-diderot.fr](mailto:pauline.jaillard@univ-paris-diderot.fr) [sylvain.lepen@univ-paris-diderot.fr](mailto:sylvain.lepen@univ-paris-diderot.fr)



Leading the way in experimental and clinical research in hematology

Advertisement

	About	Authors	Submit	Subscriptions	Classifieds		
Current Issue		First Edition		Collections		All Issues	

Results/page 10 Order by Best Match



### Experiences with Haploidentical Allogeneic Blood STEM CELL Transplantation for High-Risk Hematologic Disease in a Colombian Reference Center

Claudia Lucia Sossa Melo, Sara Sanguino Jimenez, Angela Peña Castellanos, Luis Antonio Salazar Montaña, Sonia Osma, Miguel Angel Ayala, Nick Tarazona, and Edgar David Gomez Laiton

Blood 2016 128:5882;

...Blood Blood blood Blood Blood Blood 0006-4971 1528-0020 American Society of Hematology 5882 ;128/22/5882 5882 128/22/5882 Online Publication Only 732. Clinical Allogeneic Transplantation: Results \* Asterisk with author names denotes non-ASH members. Sossa Melo Claudia Lucia MD Hematologist ~~~

### Overall and Free-Event Survival of Patients Taken to Hematopoietic Stem Cell Transplantation in a Colombian Reference Center

Claudia Lucia Sossa Melo, Sara Ines Jimenez Sanguino, Luis Antonio Salazar Montaña, Angela Peña-Castellanos, Sonia Osma, Juan Jose Rey, Miguel Angel Ayala, Nick Tarazona, Edgar David Gomez Laiton, Sandra Rueda Quijano, and Jose D Sandoval-Sus

Blood 2016 128:5811;

...-ASH members. Sossa Melo Claudia Lucia Hematologist, Internal MDcine. \* 1 Jimenez Sanguino Sara Ines \* 2 Salazar Montao Luis Antonio Hematologist, Internal MDcine \* 2 Pea-Castellanos Angela Hematologist, Internal MDcine \* 3 Osma Sonia Epidemiologist \* 4 Rey Juan Jose Epidemiologist, Master of public health ~~~