

## Trabajo Fin de Máster

**Complicaciones trombóticas y hemorrágicas en pacientes sometidos a un trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos**

Thrombotic and hemorrhagic complications in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Autor:

Eduardo González Gómez

Directores:

Jose Manuel Calvo Villas

Nuria Fernández-Mosteirín

Máster de Iniciación a la Investigación en Medicina

FACULTAD DE MEDICINA

2020

## **Índice de Contenidos**

1. Resumen/Abstract.....	Pág. 2, 3
2. Glosario de Abreviaturas.....	Pág. 4
3. Introducción.....	Pág. 5 - 8
4. Justificación.....	Pág. 9
5. Objetivos.....	Pág. 9
6. Pacientes y Método.....	Pág. 9 - 13
❖ Diseño del estudio.....	Pág. 9
❖ Criterios de inclusión y exclusión...	Pág. 10
❖ Variables.....	Pág. 10 - 12
❖ Análisis estadístico.....	Pág. 12
❖ Consideraciones éticas.....	Pág. 13
7. Resultados.....	Pág. 13 – 20
8. Discusión.....	Pág. 21 – 23
9. Conclusiones.....	Pág. 23
10. Bibliografía.....	Pág. 24, 25

## **1. Resumen**

**Introducción:** El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TAPH) es una terapia consolidada en el tratamiento de las neoplasias hematológicas. En los últimos años, diferentes estudios han reportado complicaciones tromboembólicas con aumento de la morbilidad y complicaciones hemorrágicas, con mayor mortalidad, en los pacientes post-TAPH.

**Objetivo:** Analizar la incidencia de las complicaciones trombóticas y hemorrágicas en los pacientes que se someten a un TAPH, describir sus principales características, el manejo terapéutico y el resultado clínico de los pacientes con dichos eventos posterior al TAPH.

**Pacientes y método:** Estudio observacional, longitudinal, descriptivo y retrospectivo. Se incluyen todos los pacientes mayores de 18 años sometidos a un TAPH de donante emparentado entre los años 2010 y 2019 en el Hospital Universitario Miguel Servet (Zaragoza). Se recogieron datos relacionados con el paciente, su enfermedad hematológica, el TAPH y su seguimiento posterior a través de datos clínicos y de laboratorio. Los resultados se expresan en porcentajes para variables cualitativas, y en medias, desviación estándar (DE) e intervalos de confianza (IC) para variables continuas. Los datos se incluyeron en una base de datos Excel (Microsoft<sup>®</sup>) y para su análisis se utilizó el programa IBM SPSS Statistics<sup>®</sup> 20.

**Resultados:** Se incluyeron para su estudio 87 pacientes, 53 varones. La media de edad al TAPH fue de 48,5 años (DE 12,8; IC 95% 45,8 – 51,2). El seguimiento medio fue 30 meses (DE 31,1; IC 95% 24,0 – 37,3). Quince pacientes tuvieron una trombosis después del TAPH, 12 fueron trombosis venosas profundas (TVP), de las que 6 fueron asociadas a un catéter venoso central (CVC). El tiempo medio desde el TAPH hasta el diagnóstico de la trombosis fue 18 meses (DE 20,2; IC 95% 7,4 – 29,8). El tratamiento más administrado para la trombosis fue la anticoagulación con heparina de bajo peso molecular (HBPM) (n =10). Las complicaciones hemorrágicas post-TAPH se detectaron en 41 pacientes, principalmente a nivel gastrointestinal (n=14) y genitourinario (n=13). Siete pacientes tenían una Enfermedad Injerto Contra Huésped (EICH), 6 una cistitis por virus BK y 6 trombocitopenia en el momento de la hemorragia. El tiempo medio desde el TAPH hasta la detección de la hemorragia fue 9 meses (DE 16,9; IC 95% 3,7 – 14,3). El tratamiento fue con hemoderivados (hematíes y plaquetas) en 31 pacientes.

**Conclusiones:** La incidencia de complicaciones trombóticas y hemorrágicas post-TAPH es similar a lo publicado. La mayoría se diagnosticaron meses después del TAPH. Las principales trombóticas fueron TVP, muchas en pacientes con un CVC. Las hemorrágicas fueron más frecuentes, localizadas principalmente a nivel digestivo y genitourinario. Los resultados deberían ser confirmados con estudios prospectivos controlados y aleatorizados.

## **Abstract**

**Introduction:** Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (AHSCT) is an established therapy in the treatment of hematological malignancies. In recent years, different studies have reported thromboembolic complications with increased morbidity and bleeding complications with higher mortality in patients undergoing AHSCT.

**Objective:** To analyze the incidence of thrombotic and hemorrhagic complications in patients undergoing AHSCT, describe their main characteristics, the therapeutic management and the clinical outcome of patients with these events after AHSCT.

**Patients and method:** Observational, longitudinal, descriptive and retrospective study. All patients over 18 years of age who underwent a related donor TAPH between 2010 and 2019 at the Miguel Servet University Hospital (Zaragoza) are included. Data related to the patient, the hematological disease, AHSCT, and the subsequent follow-up were collected through clinical and laboratory data. The results are expressed in percentages for qualitative variables, and in means, standard deviation (SD) and confidence intervals (CI) for continuous variables. The data were included in an Excel database (Microsoft®) and the IBM SPSS Statistics® 20 program was used for their analysis.

**Results:** Eighty-seven patients, 53 men, were included for the study. The mean age at AHSCT was 48.5 years (SD 12.8; 95% CI 45.8 - 51.2). The average follow-up was 30 months (SD 31.1; 95% CI 24.0 - 37.3). Fifteen patients had a thrombosis after TAPH, 12 were deep vein thrombosis (DVT), of which 6 were associated with a central venous catheter (CVC). The mean time from AHSCT to diagnosis of thrombosis was 18 months (SD 20.2; 95% CI 7.4 - 29.8). The most commonly used treatment for thrombosis was anticoagulation with low molecular weight heparin (LMWH) (n = 10). Post-AHSCT bleeding complications were detected in 41 patients, mainly gastrointestinal (n = 14) and genitourinary (n = 13). Seven patients had graft-versus-host disease (GVHD), 6 had BK virus cystitis, and 6 had thrombocytopenia at the time of bleeding. The mean time from AHSCT to detection of bleeding was 9 months (SD 16.9; 95% CI 3.7 - 14.3). Treatment was with blood products (red blood cells and platelets) in 31 patients.

**Conclusions:** The incidence of thrombotic and hemorrhagic complications in patients who undergo AHSCT is similar to that previously published. Most were diagnosed months after AHSCT. The main thrombotic complications were DVT, mostly in patients with a CVC. The hemorrhagic complications were more frequent, located mostly at the digestive and genitourinary level. The results should be confirmed with prospective randomized controlled studies.

## **2. Glosario de Abreviaturas**

- AAS: Ácido acetil salicílico
- ACV: Accidente cerebrovascular
- AVK: Fármacos antivitamina K
- Bu4Flu: Busulfán – fludarabina
- BuCy: Busulfán – Ciclofosfamida
- CEICA: Comité de ética de la investigación de la comunidad autónoma de Aragón
- CH: Concentrados de hematíes
- CVC: Catéter venoso central
- DE: Desviación estándar
- DIPPS: Dynamic International Prognostic Scoring System
- EICH: Enfermedad injerto contra huésped
- EICHa: EICH agudo
- EICHc: EICH crónico
- ETEv: Enfermedad tromboembólica venosa
- EVO: Enfermedad venooclusiva
- FluMel: Fludarabina – Melfalán
- Hb: Hemoglobina
- HBPM: Heparina de bajo peso molecular
- HLA: Antígeno humano leucocitario
- HTA: Hipertensión arterial
- HUMS: Hospital Universitario Miguel Servet
- IAM: Infarto agudo de miocardio
- IC 95%: Intervalo de confianza al 95%
- IPI: Índice Pronóstico Internacional
- INR: Índice Internacional Normalizado
- IPS: International Prognosis Score
- ISS: International Scoring System
- LDH: Lactato deshidrogenasa
- LH: Linfoma de Hodgkin
- LLA: Leucemia linfoblástica aguda
- LMA: Leucemia mieloblástica aguda
- LMC: Leucemia mieloide crónica
- LNH: Linfoma no hodgkiniano
- MAT: Microangiopatía trombótica
- MF: Mielofibrosis
- MM: Mieloma multiple
- MO: Médula ósea
- ORL: Otorrinolaringológico
- PH: Progenitores hematopoyéticos
- QT: Quimioterapia
- RT: Radioterapia
- SCU: Sangre de cordón umbilical
- SMD: Síndrome mielodisplásico
- SP: Sangre periférica
- TAPH: Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos
- TC: Tomografía computarizada
- TEP: Tromboembolismo pulmonar
- TPH: Trasplante de progenitores hematopoyéticos
- TPPA: Tiempo de tromboplastina parcial activada
- TVP: Trombosis venosa profunda
- UCA: Unidad de calidad asistencial
- UI: Unidades internacionales
- WPSS: World Human Organization Classification – based Prognostic Scoring System

### **3. Introducción**

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) es una terapia consolidada en el tratamiento de neoplasias hematológicas e insuficiencias medulares. Su fundamento se basa en la sustitución de la hematopoyesis ausente o defectuosa del paciente por células progenitoras hematopoyéticas libres de enfermedad <sup>(1)</sup>.

Para llevar a cabo esta terapia, inicialmente se deben recoger los progenitores hematopoyéticos (PH) que se deseen infundir. En función de las características del donante hay diferentes tipos de TPH (**Tabla 1**): el autotrasplante, en el cual los PH se recogen del propio paciente una vez presente remisión de la enfermedad a tratar (habitualmente tras tratamiento quimioterápico); el alotrasplante o TPH alogénico (TAPH), en el cual los PH a infundir se recogen de un donante sano con un sistema antígeno humano leucocitario (HLA) compatible con el paciente (generalmente de un hermano HLA compatible), y el trasplante singénico, en el cual los PH a infundir se recogen de un hermano gemelo univitelino (mucho menos frecuente) <sup>(1)</sup>. (**Tabla 1**).

El TAPH emparentado HLA idéntico se considera de elección. En este tipo de TAPH, los PH se obtienen de un familiar del paciente con HLA compatible. En los pacientes en los que no se pueda realizar un TAPH emparentado HLA idéntico, se puede realizar el TAPH con las PH obtenidas de un familiar que comparta una similitud del sistema HLA con el del paciente del 50% (TAPH haploidéntico). (**Tabla 1**).

Si estos tipos de TAPH no fueran posibles, se debe solicitar a los registros nacionales/internacionales de donantes de HLA una búsqueda de donante sin relación familiar pero que sea HLA compatible con el paciente (TAPH de donante no emparentado (DNE)). En este tipo de TPH, el grado de compatibilidad HLA entre donante y receptor influye en la respuesta al tratamiento y en el desarrollo de complicaciones durante el TAPH <sup>(1)</sup>. (**Tabla 1**).

La fuente de PH para el TPH puede proceder de sangre periférica (SP), de médula ósea (MO) o ser PH procedentes de sangre de cordón umbilical (SCU) (**Tabla 1**).

El procedimiento del TPH consiste en conseguir una aplasia medular en el paciente mediante un “tratamiento de acondicionamiento” basado en esquemas de quimioterapia (QT), radioterapia (RT), quimiorradioterapia u otros esquemas terapéuticos mieloablativos y posteriormente infundir los PH recogidos previamente del donante. La intensidad del acondicionamiento varía desde esquemas de QT mieloablativos, en donde se produce una aplasia medular profunda sólo recuperable mediante la infusión de PH, o esquemas de

acondicionamiento de intensidad reducida, en el que la aplasia medular es menor, pero permite a las células hematopoyéticas infundidas del donante recuperar la funcionalidad medular desplazando la hematopoyesis residual del receptor <sup>(1)</sup>. (**Tabla 1**).

**Tabla 1.** Tipos de trasplantes de progenitores hematopoyéticos <sup>(1)</sup>.

Según las características del donante
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>TPH alogénico:</b> el donante de PH es otro individuo diferente al paciente<ul style="list-style-type: none"><li>• <u>Trasplante emparentado HLA idéntico:</u> El donante es un familiar del paciente con similitud en los antígenos del HLA</li><li>• <u>Trasplante emparentado haploidéntico:</u> El donante es un familiar del paciente con similitud al 50% en los antígenos del HLA.</li><li>• <u>Trasplante de DNE:</u> El donante no es familiar del paciente, pero presenta compatibilidad con su sistema HLA</li></ul></li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>TPH autólogo:</b> el donante de PH es el propio paciente</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>TPH singénico:</b> el donante de PH es un hermano gemelo univitelino</li></ul>
Según la fuente de los progenitores hematopoyéticos
<ul style="list-style-type: none"><li>• TPH de MO</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• TPH de SP</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• TPH de SCU</li></ul>
Según la intensidad del acondicionamiento
<ul style="list-style-type: none"><li>• TPH con acondicionamiento mieloablativo</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• TPH con acondicionamiento de intensidad reducida</li></ul>

DNE: donante no emparentado; HLA: antígeno leucocitario humano; MO: médula ósea; SCU: sangre de cordón umbilical; SP: sangre periférica; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Los objetivos del TPH son la erradicación de la enfermedad mediante el uso de altas dosis de QT y la sustitución de la hemopoyesis con PH viables del donante. Además, en los TAPH se añade el efecto de la inmunoterapia celular, utilizando a los linfocitos T del donante para reconocer y eliminar las células tumorales del receptor <sup>(1)</sup>.

Las complicaciones del TAPH se producen en relación al periodo de inmunosupresión profunda y prolongada que sufren estos pacientes, a la toxicidad derivada del uso de QT intensiva y, en el caso del TAPH, la reacción inmunológica de los linfocitos del donante contra los tejidos del receptor.

Las principales complicaciones descritas en los pacientes que se someten a un TPH son las infecciones, consecuencia del estado de inmunosupresión prolongado y que son producidas por diferentes agentes infecciosos patógenos según el periodo de tiempo transcurrido desde el trasplante. Otras complicaciones relacionadas con el TAPH son la mucositis, relacionada con el efecto tóxico de la QT y que supone en el paciente la aparición de úlceras en mucosa gastrointestinal, la intolerancia oral y la diarrea; el síndrome de obstrucción sinusoidal o enfermedad venooclusiva hepática (EVO), que supone una hepatopatía tóxica secundaria a la lesión del endotelio sinusoidal que produce la obstrucción en la circulación hepática; y la neumonitis intersticial idiopática, que se caracteriza por la infiltración del parénquima pulmonar por células mononucleares, edema, fibrosis y exudado alveolar<sup>(1)</sup>.

La complicación más característica del TAPH es la Enfermedad Injerto Contra Huésped (EICH). La EICH es una entidad relacionada con la inmunidad del injerto, donde los linfocitos T del donante no reconocen como propios los tejidos del receptor y los destruyen. La EICH se divide en EICH aguda (EICHa) y EICH crónica (EICHc) según el tiempo transcurrido desde el TPH hasta su diagnóstico<sup>(1)</sup>. La EICHa ocurre en los primeros 100 días tras el TAPH. Afecta principalmente a la piel, el hígado y el tracto gastrointestinal. Se ha postulado en su fisiopatología que el régimen de acondicionamiento y la invasión bacteriana de la pared intestinal provocan un estado proinflamatorio que estimula a los linfocitos T del donante que no reconocen los tejidos del receptor como propios y desencadena una reacción de ataque inmunológico contra los receptores de los tejidos del receptor. La EICHc ocurre después de haber transcurrido 100 días del TPH. Su mecanismo fisiopatológico se asemeja a los que condicionan los fenómenos de autoinmunidad, como las conectivopatías sistémicas. La afectación clínica sistémica de los pacientes con una EICHc se produce de una forma más lenta y generalizada que la afectación de la EICHa.

En los últimos años se han comunicado otras complicaciones relacionadas con el trasplante, entre las que se encuentran las complicaciones trombóticas y hemorrágicas que se detectan en pacientes que han sido sometidos a un TAPH.

Las complicaciones trombóticas (arteriales y venosas) que ocurren en los pacientes que son trasplantados con un TAPH es un aspecto relacionado con el TPH que no hemos encontrado bien definido en la literatura revisada <sup>(2)</sup>. Las complicaciones trombóticas durante el TPH incluyen diversas manifestaciones de la enfermedad tromboembólica venosa (ETEv) como las trombosis venosas profundas (TVP) y dentro de ellas las TVP asociadas a un catéter venoso central (CVC) y el tromboembolismo pulmonar (TEP), la microangiopatía trombótica (MAT), y las trombosis en el territorio arterial como los accidentes cerebrovasculares isquémicos (ACV) y los infartos agudos de miocardio (IAM) <sup>(2,3)</sup>. La incidencia de eventos tromboembólicos en diversos estudios publicados en pacientes trasplantados con PH varía entre el 3,7% y el 14,6% con una incidencia acumulada a 14 años del 11% <sup>(2, 4, 5)</sup>. Las complicaciones trombóticas se asocian con un aumento en la morbilidad de los pacientes hematológicos trasplantados, sin haberse establecido una repercusión clara con la mortalidad <sup>(3)</sup>. El mecanismo fisiopatológico propuesto para la trombosis en estos pacientes es la situación proinflamatoria prolongada derivada del uso de QT y el desarrollo posterior de una EICH <sup>(3)</sup>.

Sin embargo, junto con el riesgo trombótico, los pacientes con una enfermedad hematológica sometidos a un TPH presentan un aumento del riesgo de complicaciones hemorrágicas durante el periodo de seguimiento tras el TAPH.

La incidencia global de las complicaciones hemorrágicas en los pacientes que son trasplantados con un TAPH es del 37,6% <sup>(6)</sup>. La aparición de sangrados en estos pacientes es más frecuente que las trombosis en los pacientes durante el TAPH. Las localizaciones más frecuentes de estas hemorragias son el tracto gastrointestinal y el sistema genitourinario <sup>(3)</sup>. Además, a diferencia de las complicaciones trombóticas, se ha observado un aumento de la mortalidad en pacientes que presentan hemorragias tras el TPH en relación con los que no tienen estas complicaciones <sup>(7,8)</sup>. La trombocitopenia prolongada secundaria al tratamiento mieloablativo y la aparición de una EICH se han relacionado con el sangrado de los pacientes durante el TAPH.

La evidencia publicada sobre la incidencia, características y manejo clínico de las complicaciones trombóticas y hemorrágicas en pacientes sometidos a un TPH es escasa. Los estudios disponibles sobre este tema son retrospectivos, con pequeño tamaño muestral y un seguimiento muy corto de los pacientes después del TAPH. Por todo ello, no se dispone de una evidencia sólida para realizar guías específicas para su diagnóstico y tratamiento y en la mayoría de ocasiones su tratamiento depende exclusivamente de la experiencia individual del médico responsable de la asistencia de los pacientes <sup>(9)</sup>.

#### **4. Justificación**

La información publicada sobre las complicaciones trombóticas y hemorragias que ocurren en pacientes sometidos a un TAPH es escasa. No existe evidencia sobre la incidencia y el manejo clínico de las complicaciones trombóticas y hemorrágicas en el TAPH. Es necesario comunicar la experiencia de más Centros en este tema que permita, al menos, establecer un consenso sobre el manejo clínico y terapéutico de estas complicaciones en la práctica diaria habitual en las Unidades de TPH.

#### **5. Objetivos**

El objetivo principal de nuestro estudio es calcular la incidencia de las complicaciones trombóticas y hemorrágicas en los pacientes que se someten a un TAPH y describir sus características clínicas más características.

Otros objetivos de este trabajo son analizar el manejo terapéutico de estas complicaciones y valorar el resultado clínico de los pacientes durante el seguimiento posterior al TAPH.

#### **6. Pacientes y Método**

##### **❖ Diseño del estudio**

Estudio observacional, longitudinal, descriptivo y retrospectivo. Se incluyen en el estudio para su análisis todos los pacientes que han sido sometidos a un TAPH de donante emparentado entre los años 2010 y 2019 en la Unidad de Trasplante del servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS) de Zaragoza.

La información de los pacientes y los datos de las variables relacionados con el TAPH se han obtenido mediante la revisión de las historias clínicas de los pacientes. Cada TAPH se ha considerado como un procedimiento independiente, incluidos aquellos pacientes que se han sometido a varios TAPH. El seguimiento de los pacientes ha sido hasta *exitus* o pérdida de seguimiento.

❖ Criterios de Inclusión y Exclusión

*Criterios de Inclusión*

- Pacientes mayores de 18 años que han sido sometidos a un TAPH en la Unidad de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos del servicio de Hematología y Hemoterapia del HUMS durante el periodo de estudio.

*Criterios de exclusión*

- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes que cumplan los criterios de inclusión de los que no dispongamos de información suficiente para su análisis estadístico o de su seguimiento posterior.
- Pacientes en los que no haya suficiente información sobre las complicaciones trombóticas y/o hemorrágicas durante el TAPH.

❖ Variables

Las variables incluidas para su análisis durante el estudio están:

1. Relacionados con el paciente y la enfermedad hematológica: los datos demográficos del paciente, la patología hematológica del paciente y el estadio (clínico/pronóstico) de la enfermedad hematológica.
2. Relacionados con el TAPH: el tipo de trasplante y la fuente de PH, la fecha de infusión de los PH y el régimen de acondicionamiento.
3. Relacionados con las complicaciones tromboembólicas y hemorrágicas: características de las complicaciones trombóticas o hemorrágicas, el tratamiento antitrombótico (antiagregante y/o anticoagulante), el tratamiento para la hemorragia (hemoderivados) y los datos de los estudios de laboratorio de hemostasia y trombofilia.
4. Relacionados con el seguimiento después del TAPH: las complicaciones post-trasplante, la recaída hematológica y la fecha de *exitus* o del último control.

La estratificación del riesgo de las enfermedades oncohematológicas se ha dividido en bajo, intermedio y algo riesgo. Para establecer esta clasificación se ha utilizando escalas de riesgo específicas para cada enfermedad oncohematológica.

El riesgo en la leucemia mieloide crónica (LMC) se ha evaluado con el *Sokal Score*, para la leucemia mieloblástica aguda (LMA) y la leucemia linfoblástica aguda (LLA) se han utilizado criterios pronósticos citogenéticos, para la mielofibrosis (MF) la escala *Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPPS) plus* (0 puntos: riesgo bajo, de 1 a 3: riesgo intermedio y si  $\geq 4$  riesgo alto). El riesgo en el linfoma de Hodgkin (LH) se ha establecido según el *Hasenclever International Prognosis Score (IPS)* (0-1 punto: riesgo bajo, entre 2 y 3 puntos: riesgo intermedio, si  $\geq 4$  riesgo alto), en los síndromes mielodisplásicos (SMD) se ha utilizado el *World Human Organization Classification – based Prognostic Scoring System (WPSS)* (0-1 punto: riesgo bajo, 2 puntos: riesgo moderado y si  $\geq 3$  riesgo alto), en el caso de los linfomas no hodgkinianos (LNH) se ha empleado el Índice Pronóstico Internacional para los linfomas (IPI) (0-1 punto: riesgo bajo, 2 puntos: riesgo intermedio, y si  $\geq 3$  riesgo alto) y finalmente en el Mieloma Múltiple (MM) utilizamos el *International Scoring System (ISS)* para estratificar el riesgo.

En relación con el TAPH consideramos el día de la infusión de los PH el día 0 del trasplante. Los regímenes de acondicionamiento utilizadas se clasifican como acondicionamientos “mieloablativos” y “de intensidad reducida” en relación con su capacidad de producir mielotoxicidad. La definición de la EICH para su diagnóstico y estratificación se ha realizado según los criterios de EICH de Seattle<sup>(10)</sup>. El diagnóstico de una EVO durante el TAPH se realizó utilizando los criterios de Seattle modificados<sup>(11)</sup>. Se ha considerado una MAT la aparición en un paciente que ha recibido un TAPH de un cuadro clínico con anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia, insuficiencia renal y niveles elevados de lactato deshidrogenasa (LDH)<sup>(12)</sup>.

El diagnóstico de los eventos trombóticos se ha establecido en todos los casos según la práctica habitual de nuestro Centro, que consiste en confirmar la sospecha clínica de trombosis mediante alguna prueba diagnóstica de imagen. La trombosis asociada a un CVC se ha definido como la oclusión parcial o total de una vena a través de la cual se haya canalizado una vía central, o como el hallazgo de una TVP en los 30 días siguientes a la retirada de un catéter central. La trombosis asociada a un CVC se ha confirmado siempre mediante una prueba diagnóstica de imagen. Los datos del tratamiento antitrombótico incluyen el uso de fármacos anticoagulantes y/o antiagregantes, el tipo de fármacos antitrombóticos, la duración y el motivo de tratamiento antitrombótico.

En relación a las complicaciones hemorrágicas, hemos recogido todos los episodios de sangrado excepto petequias localizadas o hemorragias de muy escasa cuantía. Las características analizadas de las hemorragias son los factores que favorecieron la hemorragia, la localización y el número de puntos sanguíneos. Las definiciones de la gravedad del sangrado fueron: 1. Sangrado grave, a consecuencia de la hemorragia se produce un descenso de 2 g/dL en la hemoglobina (Hb), requiere trasfusión de al menos 2 concentrados de hematíes (CH) o hay afectación orgánica consecuencia del sangrado; 2. Sangrado de riesgo vital, a consecuencia del sangrado se produce una de las siguientes situaciones: el fallecimiento del paciente, un descenso de 5g/dL de Hb, la trasfusión de al menos 4 CH, la necesidad de agentes inotrópicos o que el sangrado requiera tratamiento quirúrgico. El resto de sangrados registrados se consideran menores.

La transfusión profiláctica de plaquetas se considera en pacientes con plaquetas por debajo de  $10 \times 10^3/\text{mL}$  o entre  $10 - 20 \times 10^3/\text{mL}$  en presencia de fiebre (temperatura corporal mayor a  $38^\circ\text{C}$ ) y en ausencia de sangrado. La transfusión profiláctica de CH se produce en pacientes con cifras de Hb por debajo de 8 g/dL en ausencia de sangrado.

La recaída de la enfermedad hematológica después del TAPH se define mediante la detección de enfermedad hematológica por citometría de flujo o confirmación de la recaída por métodos citomorfológicos o mediante un examen de tejido por anatomía patológica.

Finalmente, se recoge la fecha de último seguimiento o del *exitus del paciente*. En los pacientes *exitus*, se han agrupado las causas de muerte en causas infecciosas, complicaciones secundarias al EICH, progresión de la hemopatía, complicaciones relacionadas con el TAPH y por toxicidad farmacológica.

#### ❖ Análisis estadístico

Se ha realizado un análisis estadístico descriptivo que incluye medidas de tendencia central y de dispersión. Los resultados se han expresado con la media, la desviación estándar (DE) e intervalos de confianza para la media al 95% (IC 95%) para las variables cuantitativas y con las frecuencias y porcentajes para las variables categóricas.

Los datos recogidos de las variables se incluyeron en tablas de la base de datos Excel (*Microsoft® Office*) para su posterior análisis. El análisis estadístico de los datos se realizó con el programa IBM SPSS Statistics® V.20.0.

❖ Consideraciones éticas

El estudio ha sido aprobado por la Unidad de Calidad Asistencial (UCA) del HUMS y por el Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón (CEICA).

Los datos personales de los pacientes se han tratado de forma confidencial, garantizando las directrices establecidas en el Reglamento UE 2016/679, del Parlamento Europeo y del Consejo del 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD) y a la Ley Orgánica 3/2018 del 5 de diciembre de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.

## **7. Resultados**

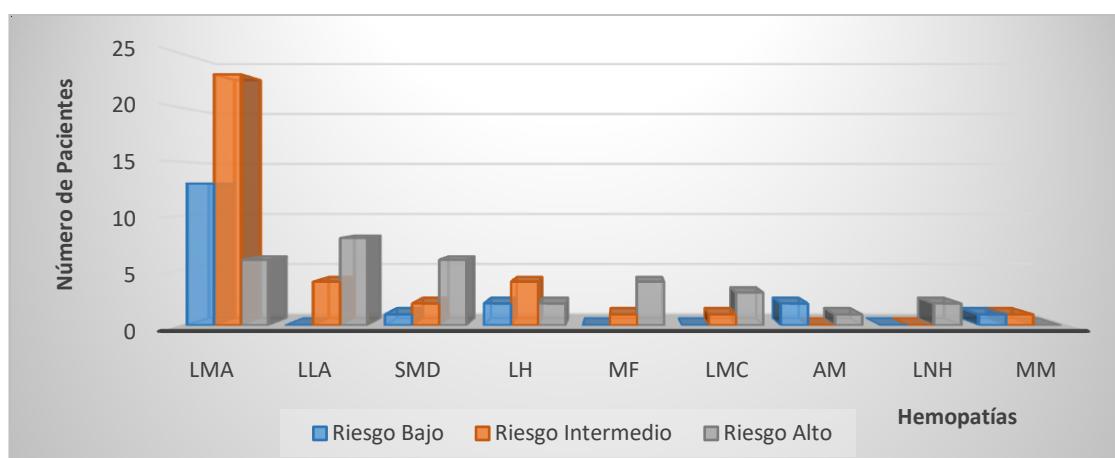
El número de pacientes que han recibido un TAPH entre los años 2010 y 2019 en nuestra Unidad de Trasplante ha sido 87, de los cuales 53 (60,9%) varones y 34 (39,1%) mujeres. La media de edad de los pacientes en el momento del trasplante fue de 48,5 años (DE 12,8; IC 95% 45,8 – 51,2).

Las características demográficas de los pacientes, su diagnóstico oncohematológico, el estadio de la enfermedad, el régimen de acondicionamiento previo al TAPH, la profilaxis del EICH y las complicaciones relacionadas con el TAPH se recogen en la **Tabla 2**. La nacionalidad más frecuente entre los pacientes de la serie fue la española con 77 pacientes (88,5%), siendo el resto de los pacientes originarios principalmente de países de África.

Las patologías oncohematológicas más frecuentes entre los pacientes que se trasplantaron fueron: leucemia aguda en 54 pacientes (62,1%), 42 correspondientes a LMA (48,3%) y 12 a LLA (13,8%), SMD en 9 pacientes (10,3%) y LH en 8 pacientes (9,2%). La clasificación de los pacientes que se trasplantaron agrupados por diagnóstico hematológico y por el grado de riesgo dentro de cada patología hematológica se recoge en la **Figura 1**.

En todos los receptores de un TAPH se administraron PH recogidos a través de SP mediante procedimientos de aféresis procedentes de un donante emparentado HLA idéntico. Los regímenes de acondicionamiento previos a la infusión de los PH incluyeron esquemas quimioterápicos “mieloablativos” en 62 pacientes (71,3%) con esquemas con busulfán a dosis altas (busulfán-fludarabina (Bu4FLu) en 25 pacientes (28,7%) y busulfán-ciclofosfamida (BuCy) en 18 pacientes (20,7%), y 25 pacientes (28,7%) recibieron un esquema de “acondicionamiento de intensidad reducida” de los que la combinación fludarabina-melfalán (FluMel) se administró en 12 pacientes (13,8%). La RT se administró en 14 pacientes (16,1%) bien como tratamiento previo al trasplante, o bien como parte del régimen de acondicionamiento pretrasplante.

**Figura 1.** Clasificación de los pacientes agrupados por diagnóstico y por grado de riesgo por patología hematológica



TAPH: trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos; LMA: Leucemia Mieloblástica Aguda; LLA: Leucemia Linfoblástica Aguda; SMD: Síndrome Mielodisplásico; LH: Linfoma de Hodgkin; MF: Mielofibrosis; LMC: Leucemia Mieloide Crónica; AM: Aplasia Medular; LNH: Linfoma No Hodgkiniano; MM: Mieloma Múltiple.

En relación con las complicaciones del TAPH, 28 pacientes (32,1%) desarrollaron una EICHa, de los que 19 pacientes (21,8%) presentaron EICHa de primer y segundo grado; 6 pacientes (6,9%) un EICHa de tercer grado y 3 pacientes (3,4%) tuvieron un EICHa de cuarto grado. El tiempo medio desde el TAPH hasta el EICHa fue de 53 días (DE 25,1; IC 95% 43,7 – 63,2). La inmunosupresión mayoritaria que se administró como profilaxis del EICH fue una combinación de ciclosporina y metotrexato en 76 pacientes (87,4%) o de ciclosporina y micofenolato en 6 pacientes (6,9%).

Se diagnosticó una EICHc en 41 pacientes (47,1%) de los que 28 (32,2%) presentaron afectación extendida. La media de tiempo desde el TAPH hasta el desarrollo de EICHc fue 7 meses (DE 7,7; IC 95% 5,2 – 10,1), con una media de 2 órganos diana afectos (DE 0,6; IC 95% 1,8 – 2,5).

Entre los pacientes de nuestra serie también se diagnosticaron cinco pacientes (5,7%) con MAT y 4 pacientes (4,6%) desarrollaron una EVO. (**Tabla 2**).

El tiempo medio de seguimiento de los pacientes de nuestra serie después de la realización del TAPH fue de 30 meses (DE 31,1; IC 95% 24,0 – 37,3).

**Tabla 2.** Características basales de los pacientes (n = 87)

Variable	Total
<b>Sexo (n, %)</b>	
• Hombre	53 (60,9)
• Mujer	34 (39,1)
<b>Edad al trasplante (media ± IC 95%)</b>	48,4 (45,7 – 51,2)
<b>País de Nacimiento (n, %)</b>	
• España	77 (88,5)
• Marruecos	3 (3,4)
• Gambia	2 (2,3)
• Otros	5 (5,8)
<b>Diagnóstico (n, %)</b>	
• Leucemia Mieloblástica Aguda	42 (48,3)
• Leucemia Linfoblástica Aguda	12 (13,8)
• Síndrome Mielodisplásico	9 (10,3)
• Linfoma de Hodgkin	8 (9,2)
• Mielofibrosis	5 (5,7)
• Leucemia Mieloide Crónica	4 (4,6)
• Aplasia Medular	3 (3,4)
• Linfoma No Hodgkiniano	2 (2,3)
• Mieloma Múltiple	2 (2,3)
<b>Estratificación del riesgo de la enfermedad hematológica (n, %)</b>	
• Riesgo Bajo	19 (21,8)
• Riesgo Intermedio	36 (41,4)
• Riesgo Alto	32 (36,8)
<b>Régimen de Acondicionamiento (n, %)</b>	
• Acondicionamiento mieloablativo	62 (71,3)
• Acondicionamiento de intensidad reducida	25 (28,7)
<b>Radioterapia (n, %)</b>	14 (16,1)
<b>Profilaxis EICH (n, %)</b>	
• Ciclosporina-Metotrexate	76 (87,4)
• Ciclosporina-Micofenolato	6 (6,9)
• Otros esquemas	5 (5,7)
<b>Complicaciones post-TAPH (n, %)</b>	
• EICHa grado I - II	19 (21,8)
• EICHa grado III – IV	9 (10,3)
• EICHc con afectación limitada	13 (14,9)
• EICHc con afectación extendida	28 (32,2)
• EVO	4 (4,6)
• MAT	5 (5,7)

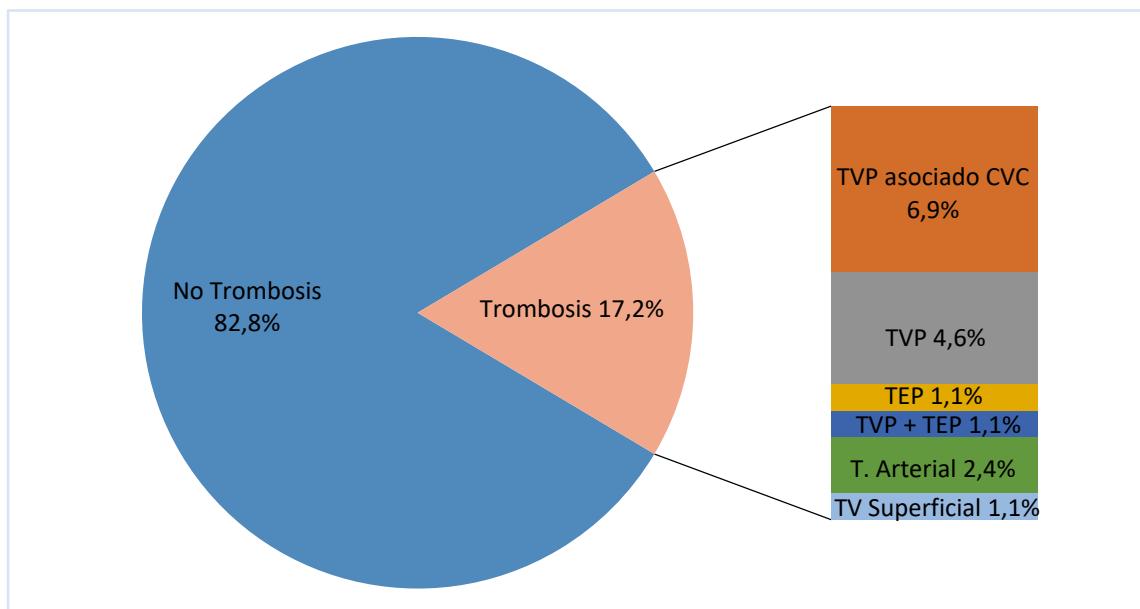
n: número de pacientes en el estudio; IC: Intervalo de confianza; %: Porcentaje; EICH: Enfermedad Injerto Contra Huésped; EICHa: EICH agudo; EICHc: EICH crónico; TAPH: Trasplante Alogénico de Progenitores Hematopoyéticos; EVO: Enfermedad Venooclusiva; MAT: Microangiopatía Trombótica.

En relación a las complicaciones trombóticas, 15 pacientes (17,2%) presentaron al menos un evento trombótico posterior al TAPH. En diez pacientes (66,7%) la trombosis se diagnosticó durante la hospitalización y en los 5 pacientes restantes (33,3%) el diagnóstico de la trombosis fue estando el paciente ambulatorio. El tiempo medio desde el TAPH hasta el diagnóstico del episodio trombótico fue 18 meses (DE 20,2; IC 95% 7,5-29,8).

Las 15 complicaciones tromboembólicas se distribuyeron en 12 TVP (80%): 4 (26,60%) TVP idiopáticas, 6 (40%) TVP asociadas a un CVC y 2 TEP (13,4%) (un TEP aislado y el otro asociado a una TVP). Se detectó una trombosis venosa superficial en la pierna izquierda (6,7%).

Las complicaciones tromboticas en territorio arterial se detectaron en 2 pacientes (13,3%), una trombosis en cayado aórtico y porción descendente de la arteria aorta torácica y la otra trombosis en la arteria femoral. En nuestra serie, ningún paciente tuvo un IAM o un ACV isquémico. Las complicaciones trombóticas de los pacientes durante el TAPH se ilustran en la **Figura 2**.

**Figura 2.** Complicaciones trombóticas de los pacientes durante el TAPH en nuestra serie.



TVP asociado a CVC: Trombosis venosa profunda asociado a catéter venoso central; TVP: Trombosis venosa profunda; TEP: Tromboembolismo pulmonar; T. Arterial: Trombosis arterial; TV Superficial: Trombosis venosa superficial

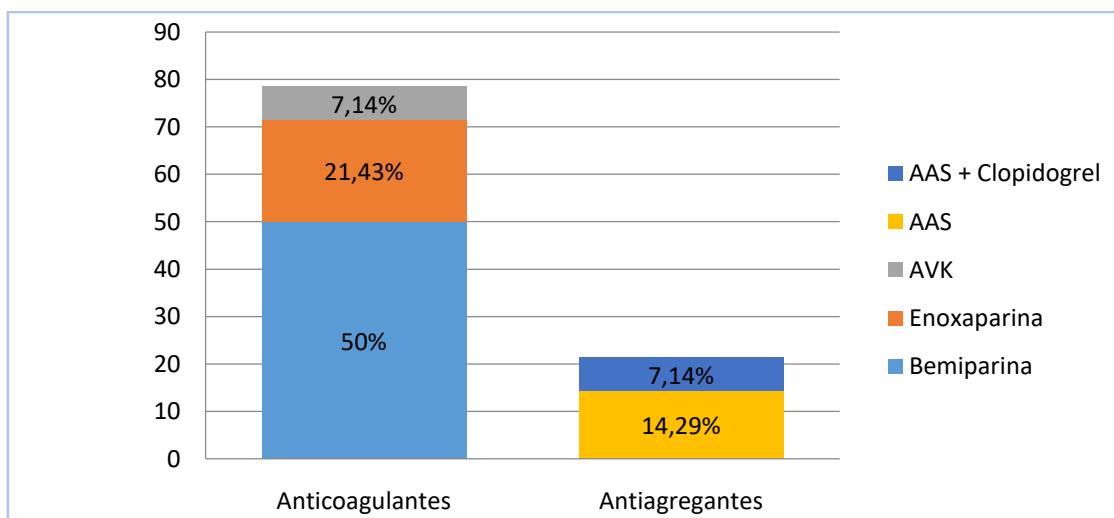
El diagnóstico de la trombosis se realizó mediante tomografía computarizada (TC) en 8 (53,3%) pacientes y mediante ultrasonografía en 6 pacientes (40%).

En el momento del diagnóstico de trombosis, el valor medio de la Hb de los pacientes fue 11,1 g/dL (DE 2,4; IC 95% 9,8 - 12,4 g/dL) y  $176 \times 10^3/\text{mL}$  de plaquetas (DE  $184 \times 10^3$ ; IC 95% 74 -  $279 \times 10^3/\text{mL}$ ). Cuatro pacientes (26,7%) con una trombosis tenían una EICHA en grado I-II en el momento del diagnóstico de la trombosis.

Entre los quince pacientes que tuvieron una complicación trombótica recibieron un tratamiento antitrombótico 14 pacientes (93,3%): 10 pacientes (71,4%) se trataron con heparina de bajo peso molecular (HBPM), 1 paciente (7,2%) con fármacos antivitamina K (AVK) y los 3 restantes (21,4%) recibieron terapia antiagregante. De los 10 pacientes tratados con HBPM, 7 (70%) utilizaron bemiparina (4 pacientes a dosis de 7500 UI diarias, 2 pacientes a dosis de 10.000 UI cada 24 horas y 1 paciente a dosis profiláctica de 3500 UI cada 24 horas), y 3 pacientes (30%) fueron tratadas con enoxaparina (1 paciente a dosis de 8000 UI cada 24 horas, otro paciente a dosis de 6000 UI cada 24 horas y el paciente restante a dosis profiláctica de 4000 UI cada 24 horas).

La duración media del tratamiento anticoagulante fue 8 meses (DE 15,6; IC 95% 2,6 - 19,8). El tratamiento antitrombótico que se administró a los pacientes de la serie se recoge en la **Figura 3**. Tres pacientes (27,3%) presentaron un sangrado leve durante el tratamiento anticoagulante. Todas las complicaciones hemorrágicas se resolvieron con medidas locales y sólo 1 paciente presentó una recidiva del sangrado.

**Figura 3.** Tratamiento antitrombótico administrado a los pacientes de la serie.



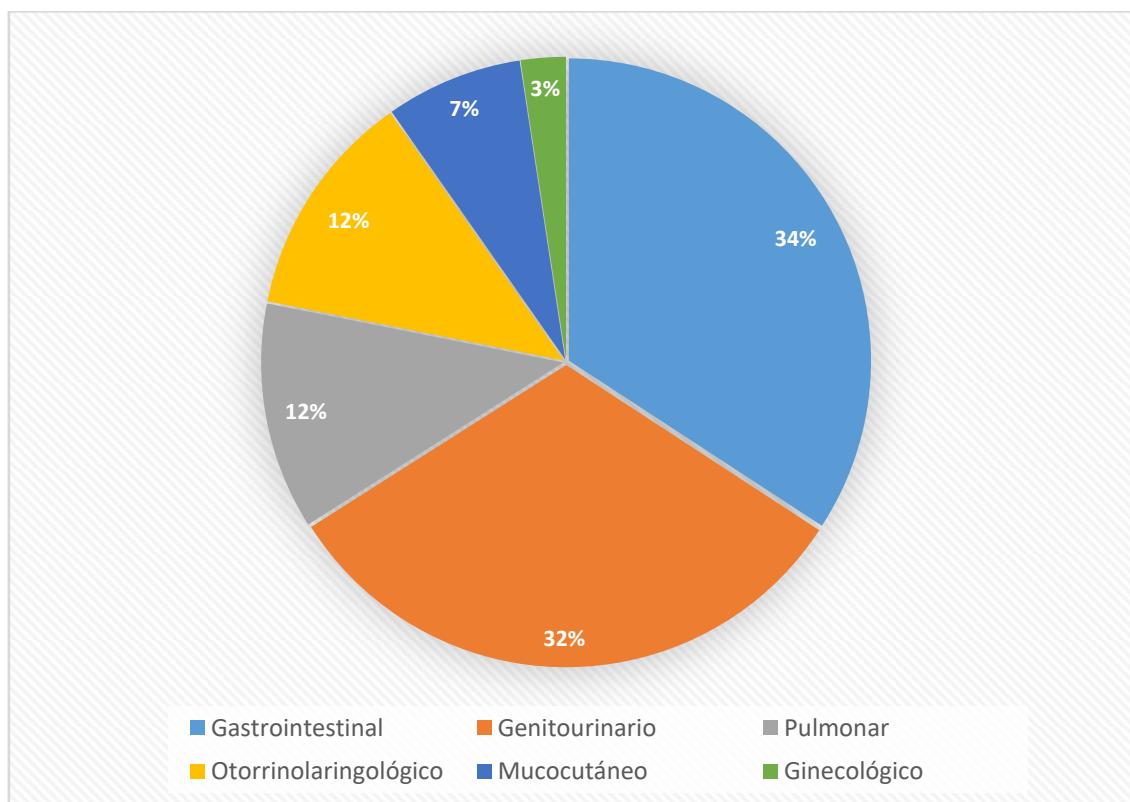
AAS: Ácido acetil salicílico; AVK: Fármacos antivitamina K.

Se detectó una retrombosis durante el seguimiento en 2 pacientes (13,3%) de los 15 que tuvieron una complicación trombótica. El tiempo medio a la retrombosis fue 2 meses (DE 1,4; IC 95% 10,7 - 14,7) desde la primera trombosis.

Con respecto a las complicaciones hemorrágicas, 41 pacientes (47,1%) presentaron una hemorragia después del TAPH. Veintitrés pacientes (56,1%) fueron diagnosticados durante el periodo de hospitalización, en 14 pacientes (34,1%) el diagnóstico se realizó de forma ambulatoria y en 4 pacientes (9,8%) el sangrado fue en la UCI (Unidad de Cuidados Intensivos).

El tiempo medio desde el TAPH hasta el sangrado fue 9 meses (DE 16,9; IC 95% 3,7 - 14,3). El lugar de la hemorragia fue digestivo en 14 pacientes (34,1%), el sistema genitourinario en 13 pacientes (31,7%), pulmonar en 5 paciente (12,1%) y en la zona ORL en 5 pacientes (12,1%). La **Figura 4** refleja las principales localizaciones del sangrado en los pacientes de nuestra serie.

**Figura 4.** Localizaciones de las hemorragias en los pacientes de la serie.



Las causas más frecuentes del sangrado en los pacientes de nuestra serie se exponen en la **Tabla 3**. Entre todas las causas de hemorragia destaca en 7 pacientes (17,1%) la presencia de una EICH, en 6 pacientes (14,6%) coincide con una cistitis hemorrágica por virus BK y en otros 6 pacientes los pacientes tenían una trombocitopenia severa durante el sangrado. En nuestro estudio, la causa principal de hemorragia a nivel gastrointestinal fue la EICH (6 pacientes; 42,9%); a nivel genitourinario fue la cistitis hemorrágica por virus BK (6 pacientes; 46,2%); a nivel pulmonar la infección respiratoria (5 pacientes; 100%) y en los sangrados ORL la causa de sangrado predominante fue la trombopenia (3 pacientes; 60%).

**Tabla 3.** Causas de sangrado en los pacientes de nuestra serie.

Localización de la hemorragia	n (%)
<b>Gastrointestinal (%)</b>	14 (34,7)
• EICH	6 (42,8)
• Hemorroides	2 (14,2)
• Varices esofágicas	2 (14,2)
• Síndrome de MalloryWeiss	1 (7,2)
• Diverticulosis	1 (7,2)
• Trombocitopenia	1 (7,2)
• Desconocido	1 (7,2)
<b>Genitourinario (%)</b>	13 (31,7)
• Cistitis por virus BK	6 (46,1)
• Toxicidad farmacológica	2 (15,4)
• Trombocitopenia	2 (15,4)
• Traumatismo	1 (7,7)
• Litiasis renal	1 (7,7)
• Desconocido	1 (7,7)
<b>Pulmonar (%)</b>	5 (12,2)
• Infección respiratoria	5 (100)
<b>Otorrinolaringológico (%)</b>	5 (12,2)
• Trombocitopenia	3 (60)
• EICH	1 (20)
• HTA	1 (20)
<b>Mucocutáneo (%)</b>	3 (7,1)
• Complicación procedimiento	2 (66,7)
• Herida quirúrgica	1 (33,3)
<b>Ginecológico (%)</b>	1 (2,1)
• Desconocido	1 (100)

n: número de pacientes; %: Porcentaje; EICH: Enfermedad Injerto Contra Huésped; Desconocido: sin causa médica objetivada durante el estudio de la hemorragia; HTA: Hipertensión arterial; Complicación procedimiento: Hemorragia secundaria a la colocación de vías centrales.

Las hemorragias se distribuyeron según la gravedad en leves en 28 pacientes (68,3%), hemorragias graves en 10 (24,4%) y 3 (7,30%) pacientes con hemorragia de riesgo vital. El recuento medio de plaquetas fue  $90 \times 10^3/\text{mL}$  (DE  $116 \times 10^3$ ; IC 95% 49 –  $132 \times 10^3/\text{mL}$ ), el índice internacional normalizado (INR) fue de 1,5 (DE 1,9; IC 95% 0,9 – 2,3) y el ratio de tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) fue 2,6 (IC 95% 0,2 – 4,9).

El tratamiento de las hemorragias fue médico con transfusión de hemoderivados en 31 pacientes (75,6%). Los hemoderivados transfundidos fueron una media de 3 CH (DE 7,3; IC 95% 0,7 – 5,3) y 3 unidades de plaquetas (DE 7,4; IC 95% 1,2 – 5,8). Sólo 1 paciente (2,4%) precisó tratamiento quirúrgico para el cese del sangrado.

Quince pacientes (17,2%) tuvieron una recidiva posterior al primer episodio de sangrado y 7 (8%) un segundo sangrado no relacionado con el anterior.

La media entre el primer sangrado y el segundo sangrado posterior fue 12 meses (DE 23,6; IC 95% 1,4-22,9). Entre los pacientes que presentaron un segundo sangrado, 8 pacientes (38,1%), tuvieron un sangrado digestivo, 7 pacientes (33,3%) una hemorragia genitourinaria (7 pacientes; 33,3%), 4 pacientes (19,5%) un sangrado pulmonar y 2 pacientes (9,1%) un sangrado en el territorio ORL.

Se solicitó un estudio de trombofilia plasmático y genético y/o un estudio extendido de hemostasia en siete pacientes (8,1%), en los que se detectaron 4 pacientes (4,6%) con un déficit leve de factor VII y en 1 paciente (1,1%) heterocigosis para el factor V de Leyden; en los 2 restantes (2,4%) no se encontraron alteraciones.

El tiempo medio de seguimiento de la serie fue 30 meses (DE 31,1; IC 95% 24,0 – 37,3) desde el trasplante. Durante el seguimiento posterior al TAPH, 20 (23%) pacientes recayeron de su enfermedad hematológica. El tiempo medio a la recaída desde el TAPH fue 17 meses (DE 21; IC 95% 7,9 – 27,6). 47 pacientes (54%) fueron *exitus* durante el seguimiento. La supervivencia media de los pacientes fue 13 meses (DE 19,2; IC 95% 8,2 – 19,4).

Dentro de las causas de *exitus*, la mayoría fueron por complicaciones infecciosas en 26 pacientes (55,3%), por complicaciones del EICH en 12 pacientes (25,5%), en 6 pacientes (12,8%) por recaída y progresión de su hemopatía de base, 2 pacientes (4,3%) por diferentes complicaciones durante el TAPH y 1 paciente por toxicidad farmacológica (2,1%).

## **8. Discusión**

Desde la implantación de TAPH como tratamiento de las neoplasias hematológicas, pocos estudios han analizado el desarrollo de complicaciones relacionadas con la hemostasia. En los últimos años, se ha considerado la incidencia de los eventos trombóticos similar a la presentada en los tumores sólidos<sup>(13)</sup>, sin embargo, la incidencia real y los factores de riesgo asociados al TAPH no se encuentra bien definida<sup>(14)</sup>.

Diversos estudios han analizado la presencia de complicaciones trombóticas en pacientes sometidos al TAPH, sin embargo, muy pocos han analizado conjuntamente el riesgo hemorrágico, aumentado en este tipo de pacientes<sup>(3)</sup>. Nuestro estudio propone ampliar la información disponible sobre las complicaciones trombóticas y hemorrágicas en un conjunto de pacientes tras someterse al TAPH.

En nuestra serie, la aparición de complicaciones trombóticas posteriores al TAPH fue similar a los datos ya publicados<sup>(2, 4, 5)</sup>. La mayoría de las trombosis recogidas fueron TVP asociadas al uso de CVC. Las trombosis se diagnosticaron durante ingresos hospitalarios motivados por otras causas no relacionadas con la trombosis. El tiempo desde el TAPH hasta la detección de la trombosis en algunos casos fue superior a 2 años, por lo que probablemente la incidencia real de trombosis en estos pacientes podría ser mayor. Los mismos sesgos e inconvenientes se han planteado en otros estudios<sup>(14)</sup>, al ser de tipo retrospectivo y, por tanto, no haber realizado un estudio específico diseñado para identificar eventos trombóticos.

La mayoría de los pacientes habían recuperado las cifras plaquetarias después del trasplante, por lo que todos ellos recibieron tratamiento anticoagulante tras el diagnóstico. La mayoría utilizaron HBPM, similar a otras publicaciones<sup>(3, 14)</sup>. El tratamiento se mantuvo hasta la disolución del trombo o hasta la aparición de trombopenia. De los pacientes tratados con anticoagulantes, 3 presentaron sangrado de carácter leve, con resolución espontánea, sin requerir ninguna medida terapéutica adicional. En la bibliografía revisada no se han encontrado análisis específicos sobre las complicaciones hemorrágicas durante la utilización de HBPM en pacientes post-TAPH, y es posible que debido la falta de información al respecto, en nuestra muestra se hayan utilizado varios tipos de HPBM a diferentes dosis de anticoagulación.

Aunque se han analizado posibles factores de riesgo asociados a la aparición de eventos trombóticos en pacientes sometidos al TAPH, no ha habido resultados con evidencia lo suficientemente fuerte, debido al carácter retrospectivo de los estudios. Se ha señalado como posible factor de riesgo trombótico la EICH debido a su fisiopatología proinflamatoria<sup>(3,4)</sup>. En nuestra serie sólo 4 pacientes presentaron EICH en el momento de diagnóstico de

trombosis, todos ellos de evolución aguda y carácter leve, lo que sugiere que, al menos en nuestra experiencia, el desarrollo de EICH no sea un factor decisivo.

La recidiva trombótica ha sido menos estudiada. En nuestra serie la recidiva ha sido discretamente inferior a la descrita en otras publicaciones <sup>(3)</sup>, pudiendo aparecer hasta 1 año después del primer evento trombótico. Al presentar un tiempo de latencia tan prolongado entre el TAPH y la aparición de trombosis, similar al obtenido en otros estudios, se deberían plantear estudios prospectivos con seguimiento a largo plazo centrados en la detección e identificación de factores asociados a los eventos trombóticos.

Menos atención se ha dedicado al estudio de las complicaciones hemorrágicas en el TAPH. En nuestra serie los eventos hemorrágicos han sido mucho más frecuentes que los eventos trombóticos. Estos datos son similares a los encontrados en otros estudios <sup>(3)</sup>. La mayoría fueron sangrados de carácter leve, aunque para su manejo precisaron soporte transfusional. A diferencia de otras series <sup>(3, 16)</sup>, no hubo pacientes fallecidos directamente a causa de la hemorragia.

En nuestra serie, y a diferencia de otros estudios previos, se ha realizado una búsqueda de las causas de sangrado según el origen. La hemorragia gastrointestinal se manifestó mayoritariamente en el contexto de un EICH, en la hemorragia genitourinaria durante la infección por virus BK, el sangrado pulmonar en todos los pacientes se produjo de forma conjunta a infecciones respiratorias y los sangrados del área ORL se produjeron principalmente durante un periodo de trombocitopenia como dato más relevante. La aparición de EICH es el resultado del efecto donante contra receptor por encima del nivel deseado, y tanto la infección por virus BK a nivel genitourinario como la infección respiratoria con hemoptisis se relacionan con el efecto inmunosupresor para el control de la EICH.

Se podría plantear la relación entre el grado de inmunosupresión y la actividad injerto contra receptor y la aparición de complicaciones hemorrágicas. En este sentido, se ha llegado a proponer la acumulación de daño endotelial de los vasos sanguíneos debido a la activación inmunológica como responsable del sangrado en pacientes con EICH <sup>(15)</sup>.

Dado que ambos efectos coexisten a lo largo del tiempo desde el TAPH, estos efectos podrían explicar el mayor número de hemorragias respecto a las trombosis, el mayor número de recidivas y su aparición meses después de la primera hemorragia. Sin embargo, las complicaciones trombóticas podrían estar subestimadas, al depender de la aparición de datos clínicos para su estudio y diagnóstico, mientras que las complicaciones hemorrágicas podrían

encontrarse sobrevaloradas, ya que la mayoría de ellas son de carácter leve, muchas de las cuales pudieran no presentar una clara relación con respecto al TAPH<sup>(3, 14)</sup>.

## **9. Conclusiones**

La incidencia de complicaciones trombóticas y hemorrágicas en nuestros pacientes trasplantados con un TAPH fue similar a la publicada en estudios previos. Las complicaciones hemorrágicas fueron más frecuentes que los trombóticas, y la mayoría se produjeron en el contexto de un EICH, de infecciones asociadas y a períodos de trombocitopenia. El tratamiento de las trombosis fue generalmente farmacológico mayoritariamente con HBPM. El tratamiento del sangrado fue fundamentalmente con transfusión de hemoderivados con resolución del cuadro. Ningún paciente falleció a consecuencia directa de complicaciones trombóticas o hemorrágicas. Dada la complejidad de estos pacientes se requieren estudios prospectivos que aporten mayor grado de evidencia sobre la incidencia y características de las complicaciones hemorrágicas y trombóticas en pacientes trasplantados con un TAPH.

## **10. Bibliografía**

1. J. M. Moraleda. Pregrado de Hematología, 4<sup>a</sup> edición. Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos. Sociedad Española de Hematología y Hematoterapia. 2017
2. Gonsalves A, Carrier M, Wells PS, Mcdiarmid SA, Huebsch LB, Allan DS. Incidence of symptomatic venous thromboembolism following hematopoietic stem cell transplantation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2008;6:1468-1473.
3. Labrador J, Lopez-Anglada L, Perez-Lopez E, Lozano FS, Lopez-Corral L, Sanchez-Guijo FM, et al. Analysis of incidence, risk factors and clinical outcome of thromboembolic and bleeding events in 431 allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Haematologica* 2013;98:437-443.
4. Pihusch R, Salat C, Schmidt E, GöhringP, Pihusch M, Hiller E, et al. Hemostatic complications in bone marrow transplantation: A retrospective analysis of 447 patients. *Transplantation* 2002;74:1303-1309.
5. Gerber DE, Segal JB, Levy MY, Kane J, Jones RJ, Streiff MB. The incidence of and risk factors for venous thromboembolism (VTE)and bleeding among 1514 patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: implications for VTE prevention. *Blood* 2008;112:504-510.
6. Daphne O'Hara VJ, Miller T, Mehta R, Swartzendruber E, Kiel PJ. Incidence of Venous Thromboembolism in the Setting of Hematopoietic Cell Transplantation. *American Journal of Therapeutics* 2014;21:15-19.
7. Nevo S, Vogelsang GB. Acute bleeding complications in patients after bone marrow transplantation. *CurrOpinHematol*2001;8:319-325.
8. Bacigalupo A. Haemopoietic stem cell transplants: the impact of haemorrhagic complications. *Blood Rev* 2003;17(1Suppl):S6-10.
9. Chaturvedi S, Neff A, Nagler A, Savani U, Mohty M, Savani BN. Venous thromboembolism in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2016;51:473-478.
10. Shulman HM, Sullivan KM, Weiden PL, McDonald GB, Striker GE, Sale GE, et al. Chronic graft – versus - host syndrome in man: a long – term clinicopathologic study of 20 Seattle patients. *Am J Med* 1980; 69:204-217.
11. Jones RJ, Lee KS, Beschorner WE, Vogel VG, Grochow LB, Braine HG, et al. Venoocclusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *Transplantation* 1987;44:778-783.
12. Ruutu T, Barosi G, Benjamin RJ, Clark RE, George JN, Gratwohl A, et al. Diagnostic criteria for hematopoietic stem cell transplant associated microangiopathy: results of a

- consensus process by an International Working Group. European Group for Blood and Marrow Transplantation; European Leukemia Net. *Haematologica* 2007;92:95-100.
13. Falanga A, Marchetti M. Venous thromboembolism in the hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 2009;27:4848-4857.
  14. Kekre N, Kim HT, Ho VT, Cutler C, Armand P, Nikiforow S, et al. Venous thromboembolism is associated with graft-versus-host disease and increased non-relapse mortality after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* 2017;102:1185-1191.
  15. Dumler JS, Bechorner WE, Farmer ER, Di Gennaro KA, Saral R, Santos GW. Endothelial-cell injury in cutaneous acute graft-versus-host disease. *Am J Pathol* 1989;135:1097-1103.
  16. Labrador J, López-Corral L, Vazquez L, Sánchez-Guijo F, Guerrero C, Sánchez-Barba M, et al. Incidence and risk factors for life-threatening bleeding after allogeneic stem cell transplant. *Br J Haematol* 2015;169:719-725.