

**ANÀLISI DELS FACTORS DE RISC I PREDICTIUS DE LA SÍNDROME DE  
L'IMPLANT EN EL TRASPLANTAMENT AUTÒLEG DE PROGENITORS  
HEMATOPOÈTICS a L'HOSPITAL UNIVERSITARI JOAN XXIII de TARRAGONA**

*José Luis Muñoz Pérez i Leire Vila Flores*

**TREBALL DE FI DE GRAU**

**Dirigit per la Dra. Jordina Rovira Solé i per la Dra. Lourdes Escoda Teigell**

**Grau de Medicina**



**UNIVERSITAT ROVIRA i VIRGILI**

**Tarragona  
2025**

**TREBALL DE FI DE GRAU. FMCS. FITXA D'AVALUACIÓ DEL TUTOR**



L'avaluació del treball pràctic tindrà en compte la nota referida pel tutor respecte a la memòria impresa i el seguiment del treball. El resultat de l'avaluació del tutor ha de ser favorable per tal que l'alumne pugui presentar i defensar el treball i representa el 25 % nota total del TFG.

ENSENYAMENT: **MEDICINA**

NOM DE L'ALUMNE: **LEIRE VILA FLORES i JOSÉ LUIS MUÑOZ PÉREZ**

TÍTOL DEL TREBALL: **Anàlisi dels factors de risc i predictius de la síndrome de l'implant en el trasplantament autòleg de progenitors hematopoïètics a l'Hospital Universitari Joan XXIII de Tarragona**

SEGUIMENT I AVALUACIÓ DEL TREBALL PER PART DEL TUTOR DEL TREBALL PRÀCTIC (0-10)	
Ha mostrat capacitats d'anàlisi i síntesi i raonament al llarg del treball	10
Ha mostrat iniciativa durant tot el procés d'elaboració del Treball	10
El procés d'elaboració del Treball ha estat continuat	10
Ha mostrat habilitat de cerca i gestió de la informació	10
Ha mostrat capacitat d'organització i planificació	10
Ha seguit la normativa pròpia del Centre en quan a la presentació escrita del treball	10
El treball és ordenat i redactat amb cura, expressant-se correctament amb la llengua escollida	10
Els resultats del treball són originals	10
El treball presentat supera les expectatives del tutor	10
Comentaris del tutor si s'escau	
<b>MITJANA DE LA NOTA DEL TUTOR (0-10)</b>	
	<b>10</b>

AVALUACIÓ:

FAVORABLE

NO FAVORABLE

AUTORITZA a que el treball sigui públic i visible al repositori institucional de la URV\*?

SI

NO

\* Desaconsellat en casos de treballs amb dades de pacients i amb treballs potencialment publicables

NOM I SIGNATURA DEL TUTOR\*\*:

**Jordina Rovira Sbré**  
Tarragona, a 30 de maig de 2025

\*\*Lliurar una còpia al tutor i adjuntar una còpia amb la signatura original al Treball escrit. La suplantació de la signatura original està tipificada com a falta greu i serà objecte d'expedient.

## ÍNDEX DEL CONTINGUT

1. Resum .....	1
2. Introducció .....	3
2. 1. Antecedents històrics sobre el trasplantament de progenitors hematopoètics. ....	3
2. 2. Trasplantament de progenitors hematopoètics .....	3
2. 2. 1. Tipus de TPH .....	3
2. 2. 2. Fases del TPH autòleg .....	4
2. 2. 3. Complicacions del TAPH .....	5
2. 3. Síndrome de l'implant. ....	6
2. 3. 1. Fisiopatologia .....	6
2. 3. 2. Manifestacions clíniques. ....	6
2. 3. 3. Diagnòstic diferencial. ....	7
2. 3. 4. Criteris diagnòstics, maneig i pronòstic. ....	8
3. Hipòtesi .....	10
4. Objectius .....	10
5. Material i mètodes .....	11
5. 1. Disseny de l'estudi .....	11
5. 2. Revisió bibliogràfica .....	11
5. 3. Variables de l'estudi .....	11
5. 4. Població de l'estudi .....	12
5. 4. 1. Selecció de la mostra .....	12
5. 4. 1. 1. Criteris d'inclusió i d'exclusió .....	13
5. 5. Recursos humans i materials .....	13
5. 6. Intervencions proposades .....	13
5. 7. Recollida de dades .....	13
5. 8. Anàlisi estadístic de les dades .....	14
5. 9. Cronograma de les activitats .....	14
5. 10. Conflicte d'interessos .....	14
6. Resultats .....	15
6. 1. Anàlisi descriptiu de la mostra .....	15
6. 1. 1. Anàlisi retrospectiu .....	15
6. 1. 2. Anàlisi prospectiu .....	22
7. Discussió .....	25
7. 1. Limitacions .....	27
8. Conclusions .....	28
9. Agraïments .....	29
10. Bibliografia .....	30
11. Annexes .....	32

## ÍNDEX DE TAULES I GRÀFICS

Taula 1: Criteris Spitzer pel diagnòstic de la SI.....	8
Taula 2: Criteris de Maiolino pel diagnòstic de la SI.....	8
Taula 3: Variables demogràfiques.....	11
Taula 4: Variables clíniques.....	12
Taula 5: Variables analítiques.....	12
Taula 6: Variables radiològiques.....	12
Taula 7: Cronograma d'activitats durant l'estudi.....	14
Taula 8: Anàlisi descriptiu. Distribució de la mostra per sexe i diagnòstic.....	15
Taula 9: Anàlisi descriptiu. Distribució de la mostra per sexe, diagnòstic i la SI.....	15
Taula 10: Anàlisi descriptiu. Distribució de la mostra per RC/RP i la SI.....	18
Taula 11: Anàlisi descriptiu. Concordança criteris Spitzer amb la SI.....	19
Taula 12: Anàlisi descriptiu. Concordança criteris Maiolino amb la SI.....	19
Taula 13: Anàlisi descriptiu. Distribució de la mostra per sexe i diagnòstic.....	22
Taula 14: Anàlisi descriptiu. Distribució de la mostra per sexe, diagnòstic i la SI.....	23
Taula 15: Anàlisi descriptiu. Concordança criteris Spitzer amb la SI.....	23
Taula 16: Anàlisi descriptiu. Concordança criteris Maiolino amb la SI.....	23
Taula 17: Anàlisi descriptiu i estadístic (Prova Man Whitney). Mediana SI/no SI de la PCR.....	24
Taula 18: Anàlisi descriptiu i estadístic (Prova T - Student). Mediana SI/no SI de la VSG.....	24
Taula 19: Anàlisi descriptiu i estadístic (Prova T - Student). Mediana SI/no SI de la Ferritina.....	24
Taula 20: Anàlisi descriptiu i estadístic (Prova Man Whitney). Mediana SI/no SI de la IL – 6.....	24
<hr/>	
Gràfic 1: Diagrama de barres, casos de la SI per diagnòstic.....	16
Gràfic 2: Box plot, mediana de edat per sexe.....	16
Gràfic 3: Diagrama de barres, incidència de la SI per grup d'edat.....	16
Gràfic 4: Diagrama de barres, percentatge de tractaments quimioteràpics.....	17
Gràfic 5: Diagrama de barres, percentatge de resposta.....	17
Gràfic 6: Diagrama de barres, nombre de pacients mobilitzats amb melfalà / G – CSF i la SI.....	18
Gràfic 7: Correlació lineal de Pearson, relació dies de recuperació de neutròfils i CD34+ infoses.....	18
Gràfic 8: Box plot, distribució de CD34+ segons la SI.....	19
Gràfic 9: Diagrama de barres, sensibilitat/especificat dels criteris Maiolino/Spitzer per a la SI.....	20
Gràfic 10: SG.....	20
Gràfic 11: SG de la SI.....	21
Gràfic 12: SG del limfoma/mieloma amb i sense la SI.....	21
Gràfic 13: SG segons grup d'edat.....	22
Gràfic 14: SG del limfoma/mieloma amb i sense la SI.....	22
Gràfic 15: Diagrama de barres, sensibilitat/especificat dels criteris Maiolino/Spitzer per a la SI.....	23

## 1. RESUM

**Introducció:** El trasplantament autòleg de progenitors hematopoètics (TAPH) és una estratègia terapèutica consolidada per al tractament del mieloma i els limfomes. Una de les complicacions inflamatòries més rellevants durant la fase de recuperació hematopoètica és la síndrome de l'implant (SI), sovint infradiagnosticada i d'evolució clínica variable. La seva detecció precoç és clau per reduir complicacions i millorar el pronòstic dels pacients.

**Objetius:** L'objectiu principal d'aquest estudi va ser identificar factors clínics i analítics associats al desenvolupament de la SI en pacients sotmesos a TAPH a l'Hospital Universitari Joan XXIII de Tarragona (HUJXXIII). També es va analitzar el valor predictiu de biomarcadors i es van avaluar els criteris diagnòstics clàssics (Maiolino i Spitzer).

**Metodologia:** Estudi observacional mixt amb una cohort retrospectiva ( $n = 242$ ) i una cohort prospectiva ( $n = 11$ ). Es van recollir variables demogràfiques, clíniques, terapèutiques i analítiques, incloent marcadors inflamatoris (PCR, VSG, ferritina, IL-6). Es van aplicar tests estadístics univariats ( $\chi^2$ , *t-Student*, *Mann-Whitney*) i models de supervivència (*Kaplan-Meier*).

**Resultats:** La incidència global de la SI va ser del 16,1%. Es van observar tendències de major incidència en dones amb limfoma, tot i que sense significació estadística. Els pacients amb resposta parcial prèvia al TAPH van presentar més casos de SI ( $p = 0,028$ ). No es va observar associació amb l'ús de G-CSF o plerixafor. Els criteris de Maiolino van mostrar alta sensibilitat, mentre que els de Spitzer van destacar per la seva especificitat. En la cohort prospectiva, els biomarcadors VSG, ferritina i IL-6 basal es van associar significativament al desenvolupament de la SI. La supervivència global no va diferir significativament segons la presència de la SI, però sí segons el diagnòstic (*limfoma*) i l'edat ( $>70$  anys).

**Conclusions:** La SI és una complicació rellevant post-TAPH. Els resultats suggereixen que certs biomarcadors inflamatoris poden tenir valor predictiu, i que la combinació de criteris clínics pot millorar el diagnòstic. Es recomana ampliar l'estudi en cohorts multicèntriques amb més potència estadística.

**Paraules clau:** Síndrome de l'implant, trasplantament autòleg, progenitors hematopoètics, mieloma, limfoma, biomarcadors inflamatoris, criteris diagnòstics, supervivència.

**Abstract:** Autologous hematopoietic stem cell transplantation (ASCT) is a well-established therapeutic strategy for the treatment of multiple myeloma and lymphomas. One of the most relevant inflammatory complications during hematopoietic recovery is engraftment syndrome (ES), often underdiagnosed and clinically variable. Early detection is key to reducing complications and improving patient outcomes.

**Introduction:** The main objective of this study was to identify clinical and analytical factors associated with the development of ES in patients undergoing ASCT at Hospital Universitari Joan XXIII (HJXXIII). The study also aimed to evaluate the predictive value of inflammatory biomarkers and assess the diagnostic performance of classical criteria (Maiolino and Spitzer).  
**Objectives:** The main objective of this study was to identify clinical and analytical factors associated with the development of ES in patients undergoing ASCT at Hospital Universitari Joan XXIII (HJXXIII). The study also aimed to evaluate the predictive value of inflammatory biomarkers and assess the diagnostic performance of classical criteria (Maiolino and Spitzer).

**Methodology:** This was a mixed observational study including a retrospective cohort ( $n = 242$ ) and a prospective cohort ( $n = 11$ ). Demographic, clinical, therapeutic and analytical variables were collected, including inflammatory markers (CRP, ESR, ferritin, IL-6). Statistical analysis included univariate tests ( $\chi^2$ , Student's *t*-test, Mann-Whitney *U*) and Kaplan-Meier survival analysis.

**Results:** The overall incidence of ES was 16.1%. A higher incidence was observed in women with lymphoma, although without statistical significance. Patients with a prior partial response to ASCT had a higher ES rate ( $p = 0.028$ ). No significant association was found with the use of G-CSF or plerixafor. The Maiolino criteria showed high sensitivity, while the Spitzer criteria demonstrated higher specificity. In the prospective cohort, ESR, ferritin and baseline IL-6 levels were significantly associated with ES development. No significant differences in overall survival were observed based on ES status, although lower survival was seen in patients with lymphoma and those over 70 years old.

**Conclusions:** Engraftment syndrome is a clinically relevant complication following ASCT. The findings suggest that certain inflammatory biomarkers may have predictive value, and that combining clinical criteria could improve diagnostic accuracy. Larger multicenter studies are recommended to confirm these findings.

**Keywords:** Engraftment syndrome, autologous transplantation, hematopoietic progenitor cells, myeloma, lymphoma, inflammatory biomarkers, diagnostic criteria, survival.

## 2. INTRODUCCIÓ

### 2. 1. Antecedents històrics sobre el trasplantament de progenitors hematopoètics.

A meitats del segle 20 va sorgir el concepte de trasplantament de medul·la òssia després de rebre quimioteràpia i/o radioteràpia com a tractament d'una malaltia hematològica. El primer isotrasplantament (entre bessons idèntics) va ser realitzat per el metge E. Donnall Thomas amb la finalitat de tractar una leucèmia marcant una fita en la medicina moderna, i per el qual, anys més tard, al 1990 va ser guardonat junt a Joseph Edward Murray amb el Premi Nobel de Fisiologia o Medicina.<sup>[1, 2]</sup>

Un dels grans desafiaments en els trasplantaments va ser el rebuig immunològic. L'estudi i la investigació dels antigens leucocitaris humans (HLA) per Jean Dausset a la dècada dels 1950 va facilitar la compatibilitat entre donants i receptors.<sup>[3]</sup> Posteriorment, a la dècada dels 60 i 70 es van dur a terme nombrosos estudis per perfeccionar la tècnica i al 1968 es va realitzar el primer trasplantament al·logènic al món.<sup>[1]</sup>

### 2. 2. Trasplantament de progenitors hematopoètics.

El trasplantament de progenitors hematopoètics (TPH) és un procediment mèdic que s'utilitza per a reemplaçar medul·la òssia danyada o disfuncional per cèl·lules hematopoètiques sanes amb l'objectiu de restablir una hematopoesi normal. Aquestes cèl·lules poden obtenir-se a través de tres fonts principals: per medul·la òssia amb puncions repetides sobre crestes ilíaqües, a través de sang de cordó umbilical i a partir de sang perifèrica després de la mobilització amb factors de creixement hematopoètic (factor estimulant de colònies de granulòcits [G - CSF], plerixafor) sent aquesta última la font més emprada actualment en adults.<sup>[4]</sup>

El TPH constitueix una estratègia terapèutica consolidada en el tractament de diverses malalties hematològiques tant tumorals (leucèmies, síndromes mielodisplàsiques, limfomes i mielomes múltiples) com no tumorals (anèmia aplàstica, immunodeficiències congènites greus i errors del metabolisme).<sup>[5,6]</sup>

Durant l'any 2024 s'han realitzat 3.844 trasplantaments de medul·la òssia al nostre país, 2.246 amb cèl·lules del propi pacient (TPH autòlegs) i 1.598 amb cèl·lules de donants (TPH al·logènics).<sup>[7]</sup>

#### 2. 2. 1. Tipus de TPH.

Cada tipus de TPH té una sèrie d'indicacions, beneficis i riscos específics que han de considerar-se acuradament en funció del pacient i de les circumstàncies clíniques.<sup>[4,5]</sup> Així doncs, existeixen tres tipus diferents de TPH:

- **Autòleg:** implica recollida i reinfusió de cèl·lules progenitores hematopoètiques del propi pacient. S'utilitza per a uns certs tipus de càncers com a limfomes i mielomes múltiples o amiloïdosi on a la quimioteràpia a dosis altes (mieloablative) li segueix l'administració de les pròpies cèl·lules del pacient amb la finalitat de restaurar l'hematopoesi. Aquesta modalitat presenta l'avantatge d'evitar el risc de malaltia empelt contra hoste (MECH), freqüent en els trasplantaments al·logènics, i d'oferir una recuperació més ràpida de les cèl·lules hematopoètiques. No obstant això, també comporta riscos inherents al procediment i al tractament previ, inclosos els efectes

tòxics del condicionament, la síndrome de l'implant (SI) i les complicacions infeccioses durant el període d'aplàsia.<sup>[8]</sup>

- **Al·logènic:** les cèl·lules provenen d'un donant compatible emparentat o no emparentat. És el tractament d'elecció d'aquelles leucèmies agudes, anèmies aplàstiques greus i trastorns congènits hematològics que siguin incurables amb tractament quimioteràpic i que requereixin de l'efecte immunomeditat del trasplantament per erradicar la malaltia hematològica (efecte empelt contra malaltia hematològica).<sup>[8]</sup>
- **Singènic:** és un tipus de trasplantament poc freqüent entre bessons monozigòtics en el qual no es requereix immunosupressió, en el qual no hi ha risc de malaltia d'empelt contra hoste (MECH) ni efecte d'empelt contra leucèmia pel que té una limitada utilitat en malalties neoplàsiques.<sup>[8]</sup>

### 2. 2. 2. Fases del TPH autòleg.

El projecte actual es realitza a l'àrea d'Hematologia de l'Hospital Universitari Joan XXIII (HUJXXIII) de Tarragona on únicament es realitzen trasplantaments autòlegs de progenitors hematopètics (TAPH) i no al·logènics. És per això que resulta interessant centrar-nos en aquest tipus de TPH i estudiar-ne les diferents fases, cadascuna amb implicacions específiques en l'evolució del pacient. Segons les guies de la *American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT)*, aquestes fases són les següents:<sup>[9]</sup>

1. **Fase de avaluació:** s'avalua l'estat de la malaltia (estadi, resposta al tractament previ i risc de recaiguda) i de la resta d'òrgans, així com la indicació del TAPH. D'altra banda, es té en compte l'edat, l'estat psicosocial i l'estat funcional del pacient que s'estima a partir de l'Índex de comorbiditat del trasplantament hematopoètic (HCT - CI), i d'escales de rendiment funcional com Karnofsky o la Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG).<sup>[10,11]</sup>
2. **Fase de cura pre-trasplantament:** Consisteix en la mobilització i recol·lecció de cèl·lules mare hematopoètiques del pacient. Això s'aconsegueix mitjançant l'ús de factors de creixement com el G-CSF, a vegades en combinació amb quimioteràpia, per a mobilitzar les cèl·lules mare des de la medul·la òssia cap a la sang perifèrica, on es recol·lecten mitjançant afèresi.<sup>[12]</sup>
3. **Fase de trasplantament:** Aquesta fase comença amb el règim de condicionament que consisteix en quimioteràpia mieloablativa per a suprimir completament la medul·la òssia del pacient i erradicar les cèl·lules malignes per a posteriorment infondre, per via intravenosa, les cèl·lules mare recol·lectades. Aquesta fase també inclou l'hospitalització i la cura de suport post - trasplantament, que pot durar de 30 a 120 dies després del trasplantament.<sup>[9]</sup>
4. **Fase de seguiment:** S'estén fins a l'alta del centre de trasplantament i inclou el maneig de complicacions relacionades amb el trasplantament, com a infeccions i toxicitats. El seguiment a llarg termini és crucial per a monitoritzar la recuperació hematològica, la possible recaiguda de la malaltia així com l'aparició d'efectes secundaris tardans.<sup>[9]</sup>

### 2. 2. 3. Complicacions del TAPH

Encara que el TAPH és generalment ben tolerat, no està exempt de complicacions que poden complicar el pronòstic del pacient durant el procés de trasplantament i recuperació. Aquestes complicacions poden classificar-se en agudes (tenen lloc durant les primeres setmanes després del trasplantament) i tardanes (que apareixen setmanes o mesos després).<sup>[13]</sup>

#### Complicacions agudes:

- **Mucositis oral i gastrointestinal:** és degut a la toxicitat directa de la quimioteràpia ablativa sobre les mucoses. És present en la majoria dels pacients i es caracteritza per un dolor intens al llarg del tracte gastrointestinal, dificultat per a alimentar-se pel que a vegades resulta necessària la utilització de nutrició parenteral (NPT) i risc d'infeccions (bacterianes, víriques i fúngiques) que provoquen un allargament de l'ingrés hospitalari.<sup>[13]</sup>
- **Aplàsia hematopoètica perllongada:** l'inici de la recuperació de les xifres d'hemoperifèria habitualment es presenta durant els dies + 10 a + 12 post - trasplantament (temps que tarda la medul·la òssia a regenerar-se). No obstant això, influeixen altres mecanismes com la quantitat de CD34+ infoses, la toxicitat farmacològica i factors infecciosos i factors de l'hoste com l'edat, comorbiditats o malaltia hematològica prèvia amb afectació medul·lar.<sup>[13]</sup>
- **Infeccions:** l'estat d'immunosupressió transitòria a causa de la neutropènia, l'alteració de barreres mucoses i l'ús de catèters venosos perifèrics i centrals augmenten el risc d'infecció.<sup>[13]</sup>
- **Toxicitat orgànica:** la quimioteràpia utilitzada en el condicionament pot produir toxicitat a múltiples òrgans, a destacar la toxicitat hepàtica (hepatitis tòxica), renal (insuficiència renal aguda), pulmonar (pneumonitis intersticial) i cardíaca (arrítmies i insuficiència cardíaca).<sup>[13]</sup>
- **Síndrome de l'implant:** entitat inflamatòria aguda que es presenta coincidint amb la recuperació hematològica. Encara que s'abordarà en major profunditat en el següent apartat, és important destacar que el seu reconeixement primerenc pot ser clau per a evitar complicacions greus, com a insuficiència respiratòria o fallada multiorgànica.<sup>[13,14]</sup>

Per altra banda, entre les **complicacions tardanes**, trobem:

- **Alteracions immunològiques:** encara que no es produeix MECH, alguns pacients poden desenvolupar fenòmens autoimmunes o disfuncions immunitàries persistents.<sup>[13]</sup>
- **Reactivació viral** especialment del virus herpes simple (VHS), virus varicel·la-zòster (VVZ) i citomegalovirus (CMV), el control dels quals requereix monitoratge i profilaxi antiviral adequada.<sup>[13]</sup>
- **Segones neoplàsies:** encara que és infreqüent, l'ús d'agents alquilants i altres immunosupressors pot augmentar el risc de desenvolupar síndromes mielodisplàsiques o neoplàsies secundàries a llarg termini.<sup>[13]</sup>
- **Disfuncions endocrines i reproductives** com la insuficiència gonadal o tiroïdal, relacionades amb la toxicitat dels tractaments previs.<sup>[13]</sup>

Les complicacions anteriorment esmentades subratllen la necessitat d'un maneig multidisciplinari abans, durant i després del TAPH, amb vigilància clínica estreta, mesures de suport adequades i protocols d'actuació que disminueixen els riscos. A més, la síndrome de l'implant representa una complicació especialment rellevant per la seva naturalesa

inflamatòria i el seu potencial impacte clínic, raó per la qual el seu estudi resulta actualment essencial en el camp de l'hematologia.

### **2. 3. Síndrome de l'Implant.**

La síndrome de l'implant (SI) també conegut a la literatura mèdica com a síndrome d'alliberament de citocines o *engraftment syndrome* és una complicació inflamatòria aguda que pot aparèixer durant la fase de recuperació hematopoètica després de TAPH. En un primer moment, va ser descrit en els trasplantaments al·logènics però avui dia es considera una complicació inherent al trasplantament autòleg, on representa una complicació rellevant però sovint subestimada.<sup>[14,15]</sup>

La primera referència bibliogràfica que disposem data del 1995 on es va realitzar una anàlisi retrospectiva de 248 pacients amb càncer sotmesos a TAPH. En aquesta, el 59% dels pacients van desenvolupar erupció cutània i febre de tipus no infecciosos, amb una mitjana d'inici de símptomes de +7 dies post-TAPH. A més, es va documentar fugida capil·lar, infiltració pulmonar i hipòxia.<sup>[16]</sup>

Així doncs, actualment es defineix com una entitat clínica multifactorial caracteritzada per l'aparició de febre, rash, hipoxèmia, disfunció orgànica i signes d'inflamació sistèmica, habitualment, sense una causa infecciosa demostrable que es presenta a partir del dia +5 post - TAPH.<sup>[15]</sup>

#### **2. 3. 1. Fisiopatologia.**

La fisiopatologia de la SI encara no està completament estudiada, però sembla ser que és el resultat d'una disfunció endotelial generada per l'alliberament massiu de citocines proinflamatòries com l'interferó - gamma (IFN- $\gamma$ ), interleucina 2, 6 i 8 (IL2, IL6 i IL8), factor de necrosi tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), eritropoetina (EPO) i altres productes de la degradació dels neutròfils en el moment en què les cèl·lules mare infoses comencen a proliferar i madurar, és a dir, en el moment de la reconstitució hematopoètica. Totes aquestes citocines indueixen una cascada inflamatòria que afecta a múltiples òrgans, particularment a la pell, els pulmons i la sistema cardiovascular, que ja es trobaven danyats per factors previs.<sup>[15,17]</sup>

Es creu que l'activació de cèl·lules endotelials i l'augment de la permeabilitat vascular juguen un paper important en l'aparició d'edema pulmonar no cardiogènic i d'exanemes cutanis característics d'aquesta síndrome. A més, s'ha observat que la neutrofilia i l'augment de la resposta immune mediada per l'activació de cèl·lules mieloides també estan involucrats en la patogènia d'aquesta síndrome.<sup>[17,18]</sup>

La incidència de la SI varia àmpliament en la literatura, oscil·lant entre el 8% i el 50%, depenent de factors com la població estudiada, les malalties subjacents i els criteris diagnòstics utilitzats.<sup>[19]</sup>

#### **2. 3. 2. Manifestacions clíniques.**

El quadre clínic de la SI és multisistèmic i de presentació aguda, la qual cosa pot dificultar la seva diferenciació amb altres entitats com poden ser les infeccions, les reaccions adverses a fàrmacs o el dany pulmonar per toxicitat.<sup>[17,18]</sup>

A continuació s'exposen les manifestacions típiques de la SI les quals s'esmenten per ordre de freqüència:

- **Febre:** constitueix la manifestació més freqüent (més del 90% dels casos) i precoç. Es presenta sense focus infecciosos aparents i no sol respondre a antibiòtics d'ampli espectre, situacions que ens han de fer alertar sobre la possibilitat de SI. <sup>[17,18]</sup>
- **Rash cutani:** apareix típicament com un exantema maculopapular eritematós, no pruriginós, en tronc, extremitats i, en alguns casos, és palmoplantar. <sup>[17,18]</sup>
- **Edema i augment del pes corporal:** és conseqüència de l'augment de la permeabilitat capil·lar i pot derivar en vessaments pleurals, ascites i, en els casos més greus, en síndrome de destret respiratori agut (SDRA). <sup>[17,18]</sup>
- **Disnea i alteracions respiratòries:** entre el 30 - 50% dels pacients pot presentar dispnea, hipoxèmia i disminució de la saturació d'oxigen. En les radiografies toràciques poden veure's infiltrats pulmonars difusos. En casos greus, pot progressar ràpidament a insuficiència respiratòria. <sup>[17,18]</sup>
- **Compromís renal i hepàtic:** encara que és menys freqüent, pot observar-se empitjorament de la funció renal per hipoperfusió i afectació hepàtica amb elevació d'enzims. La hipoalbuminèmia i l'augment de bilirubina indirecta també s'han descrit com a possibles marcadors associats. <sup>[17,18]</sup> És important establir que no tota elevació d'enzims hepàtics comporta un SI. En la majoria d'aquests pacients, a conseqüència de la mucositis que provoca el tractament mieloablatiu, se'ls administra NPT i aquesta provoca el fenomen conegut com a disfunció hepàtica associada a nutrició parenteral (DHANP) que comporta una elevació transitòria i reversible dels enzims hepàtics<sup>[20]</sup>, és per això que s'ha considerat com a variable estadística a l'hora de realitzar la base de dades.
- **Síntomes gastrointestinals:** com a nàusees, vòmits i diarrea, no són específics encara que la seva aparició junt la febre i rash pot reforçar el diagnòstic. <sup>[17,18]</sup>
- **Compromís neurològic:** és la manifestació menys comuna, però, probablement relacionat amb la disfunció endotelial i la inflamació sistèmica pot aparèixer confusió, alteració de l'estat de consciència i cefalea. <sup>[17,18]</sup>

### 2. 3. 3. Diagnòstic diferencial.

El diagnòstic diferencial de la SI és complex degut a que els símptomes poden superposar-se amb altres condicions que afecten els pacients després de TAPH, però és de primordial importància perquè només la SI respon molt favorablement als corticoides quan s'administren de forma primerenca amb l'inici dels símptomes. Les principals entitats a considerar inclouen:

1. **Infeccions (bacterianes, virals o fúngiques):** són la causa més comuna de febre en pacients trasplantats. L'absència de cultius positius i l'absència de millora amb antimicrobians pot orientar cap a SI. <sup>[18,19]</sup>
2. **MECH:** encara que és extremadament infreqüent en el TAPH, pot ser diagnòstic diferencial en el tipus al·logènic. Generalment es presenta de manera més tardana i s'associa amb la infiltració de limfòcits T al·logènics en els teixits del pacient. <sup>[18,19]</sup>
3. **Reaccions a fàrmacs (exantema medicamentós):** molts agents utilitzats en context del TAPH poden produir febre, erupcions cutànies i disfunció hepàtica. Les reaccions

d'hipersensibilitat han de ser considerades especialment si apareixen després de l'inici d'un nou tractament. <sup>[18,19]</sup>

4. **Toxicitat pulmonar induïda per quimioteràpia:** la carmustina o el melfalà poden produir pneumonitis tòxica i es manifesta amb dispnea, hipoxèmia i infiltrats pulmonars similars al destret respiratori de la SI encara que amb un curs més progressiu i sense manifestacions cutànies o febre. <sup>[18,19]</sup>
5. **Síndrome de fugida capil·lar no relacionat amb SI:** alguns pacients desenvolupen aquesta síndrome per sèpsia o mal endotelial induït per quimioteràpia. En aquest cas, la hipoalbuminèmia, l'edema i els vessaments no estan relacionats amb la recuperació de neutròfils. <sup>[18,19]</sup>
6. **Malaltia venooclusiva hepàtica:** es presenta amb dolor hepàtic, augment de pes, ascites i icterícia. Encara que pot coexistir amb la SI, la presència d'hepatomegàlia, elevació de bilirubina directa i antecedents de condicionament mieloablatiu suggereixen aquesta condició. <sup>[18,19]</sup>

### 2. 3. 4. Criteris diagnòstics, maneig i pronòstic.

El diagnòstic de la SI es basa fonamentalment en la clínica atès que no existeixen encara, avui dia, proves de laboratori específiques ni biomarcadors definitius. A l'any 2020, *Cappizzi* va limitar el diagnòstic a pacients amb febre i lesió pulmonar durant els primers 5 dies després de l'empelt. L'any 2001, *Spitzer* (Tabla 1) va proposar criteris majors i menors segons l'aparició de la simptomatologia durant les primeres 96 h després del TAPH. Posteriorment l'any 2003 *Maiolino* (Tabla 2) va simplificar els criteris centrant-se amb l'aparició de febre no neutropènica i algun dels altres signes típics que debutin en les 24h abans o després de l'aparició de neutròfils en sang perifèrica. <sup>[21]</sup>

Actualment, segons la literatura disponible, els criteris de Maiolino són la millor eina per a establir el diagnòstic de la SI. No obstant, en aquells casos dubtosos, el diagnòstic podria confirmar-se utilitzant la proteïna C reactiva (PCR) analitzada en diferents moments del post-TAPH. <sup>[21]</sup>

**Taula 1: Criteris Spitzer pel diagnòstic de la SI.**

3 criteris majors o 2 majors i  $\geq 1$  menor durant les 96h posteriors a l'implant.

- **Majors:** febre no infecciosa, rash cutani, edema pulmonar e hipoxèmia.
- **Menors:** guany de pes, disfunció renal o hepàtica i encefalopatia transitòria.

Font 21: *Engraftment syndrome after auto-SCT: analysis of diagnostic criteria and risk factors in a large series from a single center, 2010. Elaboració pròpia.*

**Taula 2: Criteris de Maiolino pel diagnòstic de la SI.**

Febre NO infecciosa i

- Rash cutani, infiltrats pulmonars o diarrea en les 24 h abans o després de la primera aparició de neutròfils en sang perifèrica.

Font 21: *Engraftment syndrome after auto-SCT: analysis of diagnostic criteria and risk factors in a large series from a single center, 2010. Elaboració pròpia.*

El maneig de la SI depèn de la gravetat de les manifestacions clíniques i de la resposta del pacient al tractament. En la majoria dels casos, el tractament és simptomàtic i s'enfoca a controlar la inflamació. Dins de les estratègies terapèutiques, s'inclou:

- **Maneig simptomàtic i de suport:**
  - **Hidratació:** manteniment de l'equilibri hídric amb monitoratge del pes i els electròlits.<sup>[17-19]</sup>
  - **Oxigenoteràpia:** en pacients amb dispnea significativa o hipoxèmia. En aquells casos de SDRA pot ser necessària, fins i tot, la ventilació mecànica no invasiva i invasiva.<sup>[17-19]</sup>
  - **Monitoratge de la funció renal i hepàtica** a través d'analítiques sanguínies seriades durant el període post - TAPH.<sup>[17-19]</sup>
- **Ús de corticoesteroides:** la **metilprednisona** (*1 - 1,5 mg/kg/dia*) intravenós durant 2 - 3 dies seguit de **prednisona** (*40 - 50 mg*) per via oral amb posterior desescalada de dosi constitueix el tractament d'elecció per a controlar la inflamació. Ha de ser acuradament monitoritzat per evitar efectes secundaris com la supressió de la medul·la òssia.<sup>[17-19]</sup>
- **Tractament immunosupressor:** encara que no és comú i no existeixen guies clíniques que recomanin el seu ús de manera rutinària, en casos greus de SI es poden considerar els immunosupressors addicionals com a antagonistes de citocines o inhibidors de la IL - 6.<sup>[17-19]</sup>
- **Monitoratge de les complicacions,** especialment, les **infeccions** (hemocultius, urinocultius, coprocultius i cultiu d'esput) que poden superposar-se amb la SI i complicar l'evolució del pacient.<sup>[17-19]</sup>

En general, la SI té un pronòstic favorable en la majoria dels casos, però la seva detecció precoç i maneig adequat són crucials per a evitar complicacions majors futures com el SDRA i la insuficiència multiorgànica.

En relació amb la informació esmentada en línies anteriors, seria interessant identificar i avaluar els factors clínics i analítics involucrats en l'aparició de la SI en els pacients diagnosticats de mieloma i/o limfoma i que han sigut sotmesos a TAPH des de l'any 2016 fins març d'aquest any a HUIJXXIII de Tarragona per poder així establir un maneig terapèutic precoç i evitar complicacions més greus que condicionen la recuperació del pacient i allarguen el seu ingrés hospitalari.

### **3. HIPÒTESI**

La nostra hipòtesi d'estudi planteja que la identificació de factors clínics i analítics associats a la síndrome de l'implant en pacients sotmesos a trasplantament autòleg de progenitors hematopoètics pot contribuir a una millor predicció, diagnòstic i abordatge terapèutic precoç.

### **4. OBJECTIUS**

L'objectiu principal és identificar els factors clínics i analítics relacionats amb l'aparició de la síndrome de l'implant en pacients sotmesos a un trasplantament autòleg de progenitors hematopoètics a l'HUJXXIII de Tarragona.

Com a objectius secundaris s'estableixen:

- Identificar els factors de risc i analitzar els factors predictius associats a la síndrome de l'implant.
- Comparar les característiques demogràfiques, clíniques i analítiques entre els pacients que desenvolupen aquesta síndrome i els que no.
- Verificar si els pacients que desenvolupen la SI presenten els signes i símptomes definits pels criteris diagnòstics clàssics proposats per Maiolino i Spitzer.
- Establir un perfil de risc basat en aquests factors específics.
- Proposar intervencions terapèutiques i/o estratègies preventives adequades segons els resultats obtinguts.

## 5. MATERIAL I MÈTODES

### 5. 1. Disseny de l'estudi

Es tracta d'un estudi observacional dividit en dues parts:

- Part retrospectiva: basada en l'anàlisi de les històries clíniques de pacients consecutius diagnosticats de limfoma o mieloma i sotmesos a TAPH a l'HUJXXIII entre gener de 2016 i juliol de 2024.
- Part prospectiva i observacional: inclou el reclutament continu de pacients sotmesos a TAPH entre agost de 2024 i març de 2025, en la qual, a més de la revisió de les seves històries clíniques, s'han recollit paràmetres inflamatoris addicionals durant les analítiques de rutina als dies 0, 7 i entre els dies 10 i 12 posteriors a la infusió de progenitors hematopoètics, coincidint amb el període de màxima incidència de la SI.

La informació ha estat obtinguda a través de la història clínica, dels registres de tractament i del laboratori d'anàlisis clínics, i s'ha integrat en una base de dades específica a *Excel* creada per al present estudi amb l'objectiu de facilitar la seva anàlisi sistemàtica.

La recollida de totes les dades s'ha realitzat d'acord amb els aspectes ètics aprovats pel Comitè Ètic d'Investigació Mèdica IISPV (*annex 1*) i sota l'acceptació tant del director de l'HUJXXIII (*annex 2*) com dels pacients participants a través d'un consentiment informat en el qual s'informava de l'objectiu de l'estudi i de la realització de les observacions (*annex 3*).

A més, s'assegurarà la confidencialitat de totes i cadascuna de les dades recollides com així s'indica al Reglament General de Protecció de Dades de la UE (2016/679) i la Llei Orgànica Espanyola de Protecció de Dades i Garanties dels Drets Digitals (3/2018).

### 5. 2. Revisió bibliogràfica

L'obtenció de la bibliografia per a la realització de l'estudi en qüestió es va fer a través d'una cerca bibliogràfica amb la finalitat d'obtenir aquella informació considerada com a rellevant per al desenvolupament del present estudi, consultant diversos estudis previs relacionats amb la SI amb l'objectiu de contextualitzar la recerca, identificar coneixements ja establerts i detectar possibles buits en l'evidència científica actual. Aquesta revisió de la literatura realitzada en diferents bases de dades (PubMed, Scielo, Dialnet, Google Scholar i l'editorial Elsevier) ha permès contrastar els resultats obtinguts amb els d'altres autors, enriquir la interpretació de les dades i fonamentar la rellevància clínica i investigadora de les variables analitzades en aquest estudi. A més, ha contribuït a orientar la formulació dels objectius i la metodologia emprada, assegurant que el treball es desenvolupi dins d'un marc científic rigorós i actualitzat.

### 5. 3. Variables de l'estudi

Les variables seleccionades per al desenvolupament de l'estudi han estat agrupades, minuciosament, a les taules 3, 4, 5 i 6.

*Taula 3: Variables demogràfiques.*

Variable	Tipus	Valor
Edat	Quantitativa discreta	Valor numèric ( <i>anys</i> )
Sexe	Qualitativa dicotòmica	Valor numèric (0 = <i>Dona</i> /1 = <i>Home</i> )

*Font: Elaboració pròpia.*

Taula 4: Variables clíniques.

Variable	Tipus	Valor
Diagnòstic hematològic	Qualitativa nominal	Valor numèric (0 = Mieloma /1 = Limfoma)
Tractament hematològic previ al TAPH	Qualitativa nominal	Valor descriptiu (RESHAP, RGPD, RCHOP, CHOP, DVTD o similar)
Estatus malaltia previ TAPH (resposta)	Qualitativa dicotòmica	Valor numèric (0 = Completa /1 = Parcial)
Tractament condicionament	Qualitativa nominal	Valor numèric (0 = Melfalà /1 = Beam /2 = altres)
Plerixafor	Qualitativa dicotòmica	Valor numèric (0 = No /1 = Si)
G - CSF	Qualitativa dicotòmica	Valor numèric (0 = No /1 = Si)
Cèl·lules CD34+ infoses	Quantitativa contínua	Valor numèric (CD34+/kg)
Aparició SI	Qualitativa dicotòmica	Valor numèric (0 = No /1 = Si)
Febre	Qualitativa dicotòmica	Valor numèric (0 = No /1 = Si)
Diarrea	Qualitativa dicotòmica	Valor numèric (0 = No /1 = Si)
Pes	Quantitativa contínua	Valor numèric (kg)
Augment de pes	Qualitativa dicotòmica	Valor numèric (0 = No /1 = Si)
Rash cutani	Qualitativa dicotòmica	Valor numèric (0 = No /1 = Si)
Èxitus	Qualitativa dicotòmica	Valor numèric (0 = No /1 = Si)
Data TAPH	Qualitativa ordinal	Valor data (dd/mm/aa)
Data última visita	Qualitativa ordinal	Valor ata (dd/mm/aa)
Criteris Maiolino	Qualitativa dicotòmica	Valor numèric (0 = No /1 = Si)
Criteris Spitzer	Qualitativa dicotòmica	Valor numèric (0 = No /1 = Si)

Font: Elaboració pròpia.

Taula 5: Variables analítiques.

Variable	Tipus	Valor
Ferritina	Quantitativa contínua	Valor numèric (ng/L)
Proteïna C reactiva	Quantitativa contínua	Valor numèric (mg/L)
VSG	Quantitativa contínua	Valor numèric (mm/h)
Poblacions limfocitàries T	Quantitativa contínua	Valor numèric (limfòcits)
Interleucina - 6	Quantitativa contínua	Valor numèric (pg/mL)
Creatinina	Quantitativa contínua	Valor numèric (mg/dL)
GOT	Quantitativa contínua	Valor numèric (U/L)
Bilirubina indirecta	Quantitativa contínua	Valor numèric (mg/dL)
Data recuperació hemoperifèrica >500/mm3 neutròfils	Quantitativa contínua	Valor numèric (dies)
Data recuperació hemoperifèrica >1000/mm3 neutròfils	Quantitativa contínua	Valor numèric (dies)

Font: Elaboració pròpia.

Taula 6: Variables radiològiques.

Variable	Tipus	Valor
Presència d'infiltrats pulmonars	Qualitativa dicotòmica	Valor numèric (0 = No /1 = Si)

Font: Elaboració pròpia.

## 5. 4. Població de l'estudi

La població inclosa en aquest estudi correspon a persones majors de 18 anys amb diagnòstic de mieloma o limfoma que van ser sotmeses a un TAPH durant el període comprès entre gener del 2016 fins març del 2025.

### 5. 4. 1. Selecció de la mostra

La mostra seleccionada per l'estudi en qüestió està constituïda per 253 pacients. En la cohort retrospectiva es van incloure un total de 242 pacients, dels quals 155 eren homes i 87 dones. Pel que fa al diagnòstic, 150 pacients presentaven mieloma múltiple i 92 limfoma. En canvi, a la cohort prospectiva estava formada per 11 pacients: 3 eren homes i 8 dones. En aquest cas,

el diagnòstic majoritari també va ser el mieloma múltiple (10 casos), mentre que només 1 pacient presentava limfoma.

#### **5.4.1.1. Criteris d'inclusió i d'exclusió**

- Criteris d'inclusió:

- Edat: majors de 18 anys.
- Sexo: ambdós sexes.
- Pacients diagnosticats de mieloma múltiple o limfoma que han rebut TAPH en el HUJXXIII des de gener del 2016 a març del 2025 que han firmat:
  - Consentiment informat per a la utilització de dades de recerca amb la finalitat d'elaborar l'estudi retrospectiu (*tots els pacients sotmesos a TAPH en l'HUJXXIII firmen aquest document prèviament a l'ingrés*).
  - Consentiment informat per participar en l'estudi prospectiu permetent l'anàlisi i extraccions de les variables de l'estudi (**annex 3**).

- Criteris d'exclusió:

- Pacients que no s'ajusten al rang d'edat de l'estudi.
- Pacients diagnosticats d'altres síndromes hematològics com amiloïdosi, plasmocitoma i la síndrome de POEMS.

#### **5.5. Recursos humans i materials**

Per tal de garantir una recollida de dades estructurada i eficient, es va elaborar una base de dades utilitzant el programari Microsoft Excel. Aquesta base, recollia les variables demogràfiques, clíniques, analítiques i radiològiques descrites prèviament, i s'hi van aplicar sistemes de codificació estandaritzada per facilitar-ne l'organització i l'anàlisi posterior.

L'anàlisi estadística de les dades es va dur a terme amb el programa SPSS que va permetre realitzar les proves de significació i generar les taules i gràfics corresponents.

Tant per a la gestió de la base de dades com per a l'anàlisi estadística, es va requerir l'ús d'ordinadors corporatius de l'Hospital Universitari Joan XXIII (HUJXXIII) per l'accés a eines necessàries per al desenvolupament del projecte.

#### **5.6. Intervencions proposades**

Les variables a estudiar s'afegiran a les analítiques preestablertes de rutina en el protocol de TAPH i en cap cas es realitzarà una venopunció extra.

#### **5.7. Recollida de dades**

La recollida de dades es va dur a terme mitjançant el sistema informàtic de gestió sanitària SAP, emprat habitualment per accedir a les històries clíniques electròniques dels pacients. El període de recollida va comprendre des de l'octubre de 2024 fins a l'abril de 2025.

Aquest procés va incloure diverses sessions de treball in situ a la planta d'Hematologia, realitzades amb el suport i la supervisió directa de la tutora del projecte. Les dates concretes d'estada van ser les següents: 4 de desembre de 2024, 22 i 29 de gener de 2025, 6 i 26 de febrer de 2025, 28 de març de 2025 i 25 d'abril de 2025.

## 5. 8. Anàlisi estadístic de les dades

L'anàlisi estadístic d'aquest estudi es va realitzar combinant tècniques descriptives i inferencials, segons la naturalesa de cada variable i l'objectiu específic de cada comparació. Les variables categòriques es van resumir en freqüències absolutes i percentatges, mentre que les quantitatives es van descriure mitjançant la mitjana, desviació estàndard, mediana i rangs, en funció de la seva distribució.

Per comparar proporcions es van utilitzar el test de Xi-quadrat ( $\chi^2$ ) o el test de Fisher, i per comparar variables quantitatives entre dos grups independents, la prova t de Student o el test de Mann-Whitney U, segons la normalitat de les dades. Les correlacions entre variables quantitatives es van avaluar amb el coeficient de Pearson i el seu valor p associat.

La supervivència global (SG) es va estimar amb el mètode de Kaplan-Meier, i es van comparar mitjançant la prova de log-rank. La mediana de supervivència es va expressar en mesos.

Totes les proves es van considerar significatives quan  $p < 0,05$ . L'anàlisi es va dur a terme amb el suport dels programes IBM SPSS Statistics®, Microsoft Excel® i Python.

## 5. 9. Cronograma de les activitats

A continuació, a la taula 7 es mostra la distribució temporal, per mesos, de les activitats que es van dur a terme durant la realització de l'estudi.

*Taula 7: Cronograma d'activitats durant l'estudi*

<b>SETEMBRE de 2024:</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Recerca i lectura en diferents bases de dades de la síndrome de l'implant en trasplantaments de progenitors hematopoètics i formació posterior en el tema.</li><li>• Elaboració de les diferents variables a estudi amb la base de dades.</li><li>• Elaboració dels consentiments informats per als pacients participants.</li><li>• Inici de la redacció del Treball de Final de Grau.</li></ul>
<b>OCTUBRE 2024 a ABRIL de 2025:</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Elaboració de la documentació per l'acceptació del treball final de grau pel CEIM (aprovat el 06/02/2025).</li><li>• Estudi dels paràmetres analítics i constants durant l'ingrés després del trasplantament autòleg dels pacients participants a l'estudi prospectiu.</li><li>• Recollida de dades de la història clínica dels pacients de l'estudi retrospectiu</li><li>• Introducció a la base de dades.</li></ul>
<b>MAIG de 2025:</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Estudi estadístic de les dades obtingudes a l'SPSS i anàlisi dels resultats.</li><li>• Redacció dels resultats, discussió i conclusions del Treball Final de Grau.</li></ul>

*Font: Elaboració pròpia.*

## 5. 10. conflicte d'interessos

Tant els autors, José Luis Muñoz Pérez i Leire Vila Flores, com la tutora del present estudi, Jordina Rovira Solé, declaren no tenir cap mena de compromís ni suport per part d'entitats comercials ni institucions públiques o privades. Igualment, manifesten que aquesta investigació no té cap interès, ni econòmic ni publicitari, que pugui influir en la qualitat científica i acadèmica del present estudi d'investigació.

## 6. RESULTATS

### 6. 1. Anàlisi descriptiu de la mostra

L'estudi ha presentat dues línies de recerca: una retrospectiva i una altra prospectiva observacional. En la part retrospectiva, s'ha comptat amb una mostra de  $n = 242$  pacients que ens ha permès obtenir una visió global de la incidència de la SI, de les seves característiques clíniques i factors associats. D'altra banda, la línia prospectiva observacional compta amb una  $n = 11$  de pacients on es van poder recollir variables analítiques no disponibles en els registres històrics amb la finalitat d'identificar possibles factors predictius relacionats amb l'aparició de la SI.

Donat la major grandària mostral i l'estructura més àmplia de dades disponibles, es presentarà en primer lloc per a la part retrospectiva.

#### 6. 1. 1. Anàlisi retrospectiu:

Es van incloure 242 pacients, 87 dones i 155 homes. En la taula 7 es pot observar la distribució de la mostra per sexe i diagnòstic.

Taula 8: Anàlisi descriptiu. Distribució de la mostra per sexe i diagnòstic.

	Diagnòstic		Total
	Mieloma	Limfoma	
Dona	60 (69%)	27 (31%)	87
Home	90 (58,1%)	65 (41,9%)	155
Total	150 (62%)	92 (38%)	242

Font: Elaboració pròpia.

Pel que fa al desenvolupament de la SI, es van observar diferències segons el sexe i el tipus de diagnòstic hematològic. En el grup de dones amb mieloma, la SI es va presentar en 9/60 pacients (15%), mentre que en les dones amb limfoma, la incidència va ser més elevada, amb 7/27 pacients (25,9%).

En el cas dels homes, la SI va aparèixer en 13 de 90 pacients amb mieloma (14,4%) i en 10 de 65 pacients amb limfoma (15,4%).

Taula 9: Anàlisi descriptiu. Distribució de la mostra per sexe, diagnòstic i la SI.

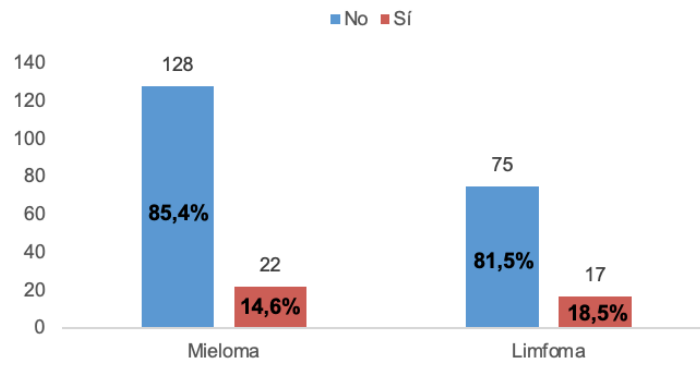
Sexe	Diagnòstic	Casos SI/Total	% SI
Dona	Mieloma	9/60	15%
Dona	Limfoma	7/27	25,9%
Home	Mieloma	13/90	14,4%
Home	Limfoma	10/65	15,4%

Font: Elaboració pròpia.

Aquestes dades suggereixen una incidència lleugerament superior de la SI en limfoma en ambdós sexes.

L'anàlisi estadística de la relació entre el sexe, el diagnòstic hematològic i desenvolupament de la SI es va dur a terme mitjançant test de  $\chi^2$  i no es va observar significació estadística ( $p=0.5341$ ).

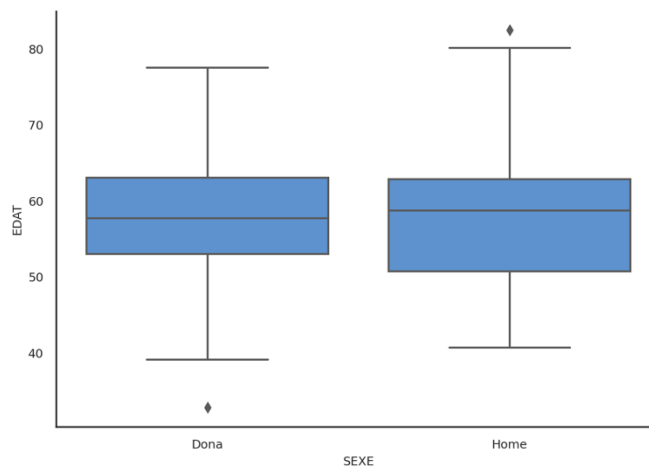
Gràfic 1: Diagrama de barres, casos de la SI per diagnòstic



Font: Elaboració pròpia.

La mediana d'edat de la mostra per ambdós sexes es de 59,5 com es mostra al gràfic 2.

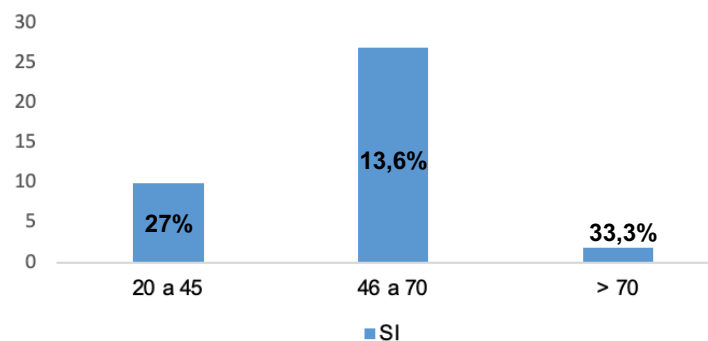
Gràfic 2: Box plot, mediana de edat per sexe.



Font: Elaboració pròpia.

L'edat es va agrupar en tres grups: 1r grup de 20 a 45 anys, 2n grup de 46 a 70 anys i 3er grup > 70 anys amb la finalitat d'establir en quin grup era més freqüent la SI (gràfic 3).

Gràfic 3: Diagrama de barres, incidència de la SI per grup d'edat

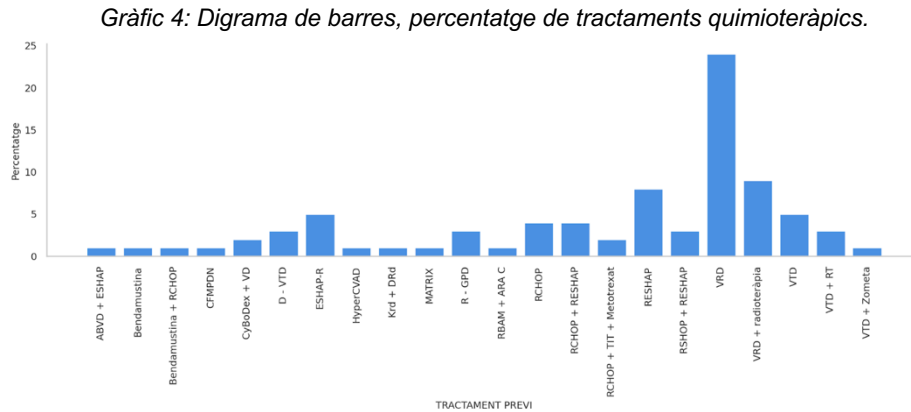


Font: Elaboració pròpia.

Els pacients del grup de 20 a 45 anys van presentar una incidència de SI del 27,0%, mentre que en el grup majoritari, de 46 a 70 anys, aquesta es va situar en el 13,6%. Curiosament, en el grup de majors de 70 anys, tot i la seva escassa representació (n = 6), la incidència va ser

del 33,3%, la més elevada de tots els grups. L'anàlisi estadística de la relació entre edat i la SI es va dur a terme mitjançant test  $\chi^2$  sense observar-se significació estadística ( $p=0.0.63$ ).

Els pacients havien rebut esquemes de tractament previs al TAPH tal i com es mostren en el següent gràfic 4.



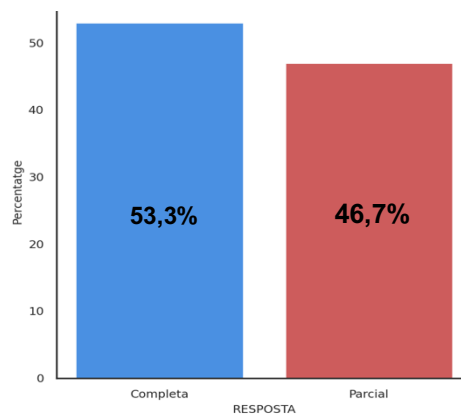
*Font: Elaboració pròpia.*

Per tal d'analitzar la possible associació entre el tipus de tractament previ rebut i el desenvolupament de la SI, es van agrupar els protocols de quimioteràpia en tres categories segons el diagnòstic del pacient: protocols habituals per a mieloma múltiple, protocols clàssics per a limfoma (com CHOP/R-CHOP, ESHAP, BRESHAP o R-GPD) i altres protocols.

Els resultats obtinguts van mostrar una incidència de la SI més elevada en els grups de pacients amb limfoma tractats amb el R-GPD (50%) i ESHAP/R-ESHAP (27,8%), mentre que els protocols habituals per a mieloma múltiple presentaven una incidència inferior (15,3%) sense esser aquestes diferències estadísticament significatives ( $p = 0,1064$ ).

En el moment del TAPH el 53,3% dels pacients presentaven una resposta completa (RC) de la seva malaltia i en el 46,7% restant una resposta parcial (RP).

*Gràfic 5: Diagrama de barres, percentatge de resposta.*



*Font: Elaboració pròpia.*

L'anàlisi de la relació entre la resposta al tractament i el desenvolupament de la SI en la cohort retrospectiva es va dur a terme classificant els pacients segons dos categories: RC y RP.

Taula 10: Anàlisi descriptiu. Distribució de la mostra per RC/RP i la SI.

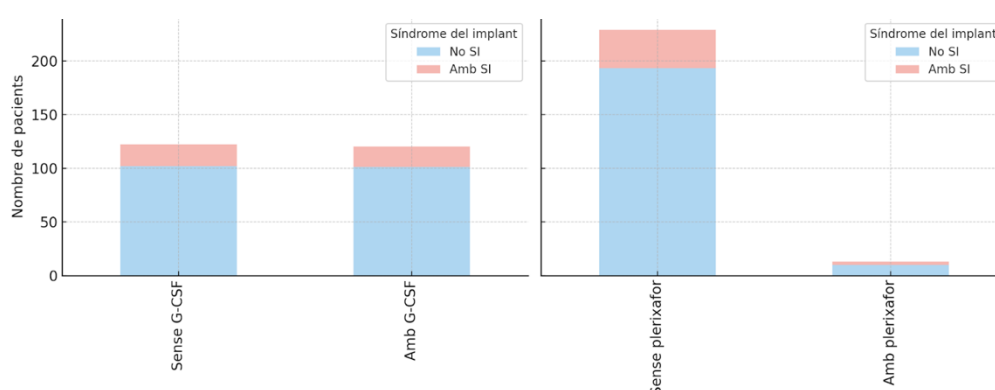
Resposta	SI	NO SI	TOTAL	% SI
Completa	24	102	126	19%
Parcial	14	99	113	12,4%

Font: Elaboració pròpia.

Segons la prova  $\chi^2$ , el tipus de resposta influeix significativament en el desenvolupament de la SI ( $p = 0.028$ ) i, per tant,  $> \alpha 0,05$ .

Es va analitzar si l'administració de G-CSF i/o plerixafor durant el procés de mobilització o postTAPH es relacionava amb una major incidència de la SI.

Gràfic 6: Digrama de barres, nombre de pacients mobilitzats amb melfalà / G – CSF i la SI.



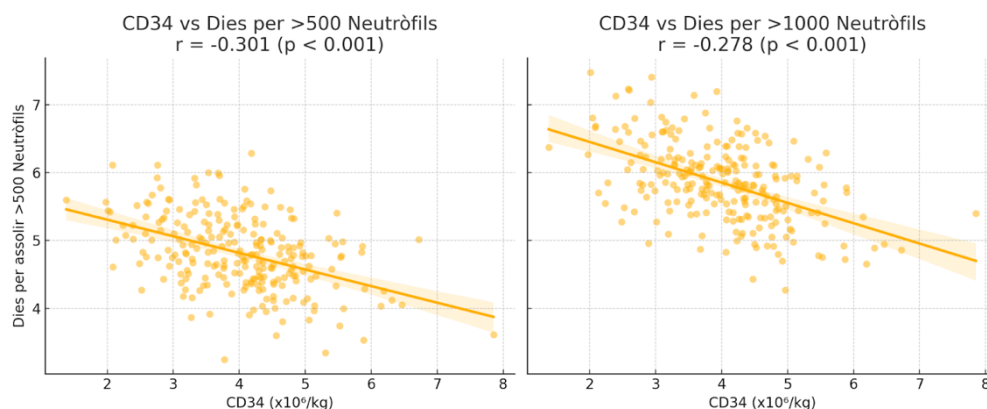
Font:

Elaboració pròpia.

Els resultats de la prova exacta de Fisher mostren que ni l'ús de G-CSF ( $p = 1$ ) ni el de plerixafor ( $p = 0.446$ ) es correlacionen de manera significativa amb el desenvolupament de la SI.

També es va analitzar la relació entre el nombre de cèl·lules CD34+ infoses per quilogram de pes corporal i el temps necessari per a la recuperació hematològica, mesurada com el nombre de dies fins a assolir  $>500/\text{mm}^3$  i  $>1000/\text{mm}^3$  de neutròfils.

Gràfic 7: Correlació lineal de Pearson, relació dies de recuperació de neutròfils i CD34+ infoses

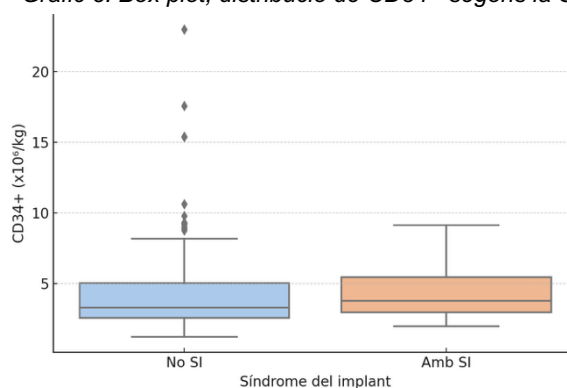


Font: Elaboració pròpia.

L'anàlisi de correlació de Pearson va mostrar una correlació negativa entre aquest 2 paràmetres, requerint més dies per a la recuperació del neutròfils aquells pacients amb menys cèl·lules CD34+ infoses ( $p < 0,001$ ).

Pel que fa a l'associació amb la SI, tot i que els pacients que van desenvolupar-la van rebre una mitjana lleugerament superior de cèl·lules CD34+ aquesta diferència no és estadísticament significativa ( $p > 0,05$ ).

Gràfic 8: Box plot, distribució de CD34+ segons la SI.



Font: Elaboració pròpia.

Amb l'objectiu de validar el diagnòstic clínic de la SI segons criteris coneguts de Maiolino i Spitzer, es va analitzar si aquests es complien en els pacients que van desenvolupar la SI.

Per als criteris de Spitzer, es va elaborar una nova variable en la base de dades que identificava els pacients que complien 3 criteris majors (*febre, rash i infiltrats pulmonars*) o bé dos criteris majors i almenys un criteri menor (*augment de pes, disfunció hepàtica o renal*) per a posteriorment convertir-la en una variable qualitativa dicotòmica (0 = no compliment dels criteris i 1 = sí compliment dels criteris). Per altra banda, pel que fa als criteris de Maiolino, també es va crear una nova variable on es va considerar el diagnòstic de la SI si hi havia febre més almenys un dels següents signes clínics (*infiltrat pulmonar, rash cutani, diarrea o augment de pes*) per a posteriorment transformar-la també en una variable qualitativa dicotòmica (0 = no compliment dels criteris i 1 = sí compliment dels criteris).

Taula 11: Anàlisi descriptiu. Concordança criteris Spitzer amb la SI

SI	NO compleix	Compleix	Total
<b>NO Síndrome</b>	182	21	203
<b>SI Síndrome</b>	30	9	39
<b>Total</b>	212	30	242

Font: Elaboració pròpia.

Taula 12: Anàlisi descriptiu. Concordança criteris Maiolino amb la SI

SI	NO compleix	Compleix	Total
<b>NO Síndrome</b>	28	175	203
<b>SI Síndrome</b>	1	38	39
<b>Total</b>	29	213	242

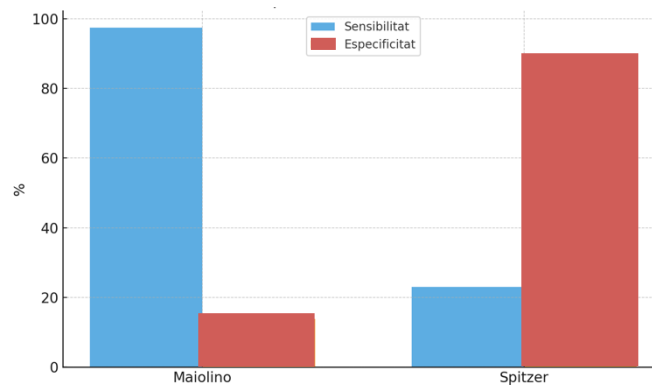
Font: Elaboració pròpia.

Pel que fa als criteris de Maiolino, un total de 213 pacients (83,9%) van complir els requisits establerts. Entre els 39 pacients diagnosticats de SI, 38 (97,4%) complien aquest criteri, la

qual cosa reflecteix una alta sensibilitat per identificar els casos clínics. No obstant això, també el complien 175 dels 203 pacients sense SI (86,2%), fet que indica una baixa especificitat i suggereix que la seva aplicació com a únic criteri diagnòstic pot conduir a un sobrediagnòstic.

En canvi, els criteris de Spitzer van ser complerts per només 30 pacients (11,8%). Dins el grup amb SI, 9 pacients (23%) complien aquests criteris, mentre que 21 dels 203 pacients sense SI (10,3%) també els complien. Aquest patró reflecteix una alta especificitat però una baixa sensibilitat, fet que indica que aquests criteris poden ser útils per identificar casos més greus de la síndrome, però amb una capacitat limitada per detectar tots els afectats.

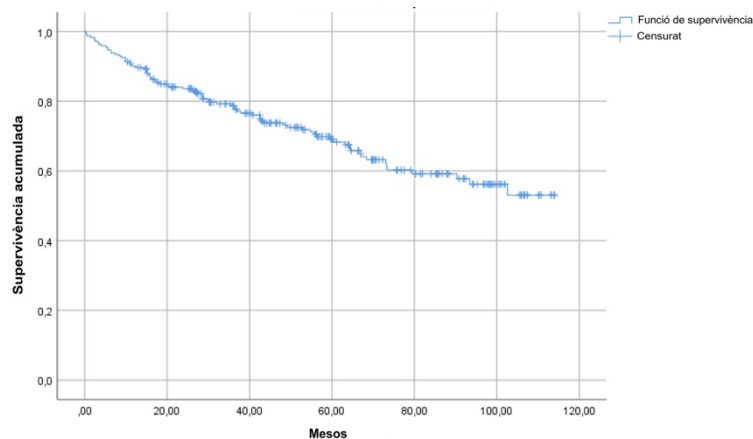
Gràfic 9: Diagrama de barres, sensibilitat/especificitat dels criteris Maiolino/Spitzer per a la SI.



Font: Elaboració pròpia.

L'anàlisi de la supervivència global (SG) es va dur a terme mitjançant el mètode de Kaplan-Meier, utilitzant com a esdeveniment la mort per qualsevol causa i com a data d'inici la del TAPH.

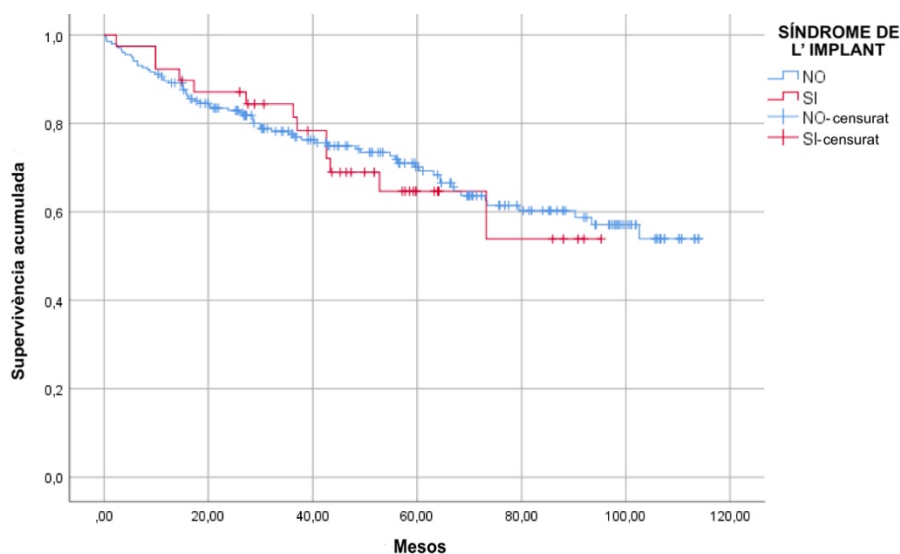
Gràfic 10: SG.



Font: Elaboració pròpia.

La mediana de SG per al conjunt de la cohort va ser de 56,4 mesos. En el grup de pacients que van desenvolupar la SI, la mediana es va situar en 47,1 mesos, mentre que en el grup sense SI va ser de 59,2 mesos. L'anàlisi log-rank no va mostrar diferències estadísticament significatives ( $p = 0,1671$ ).

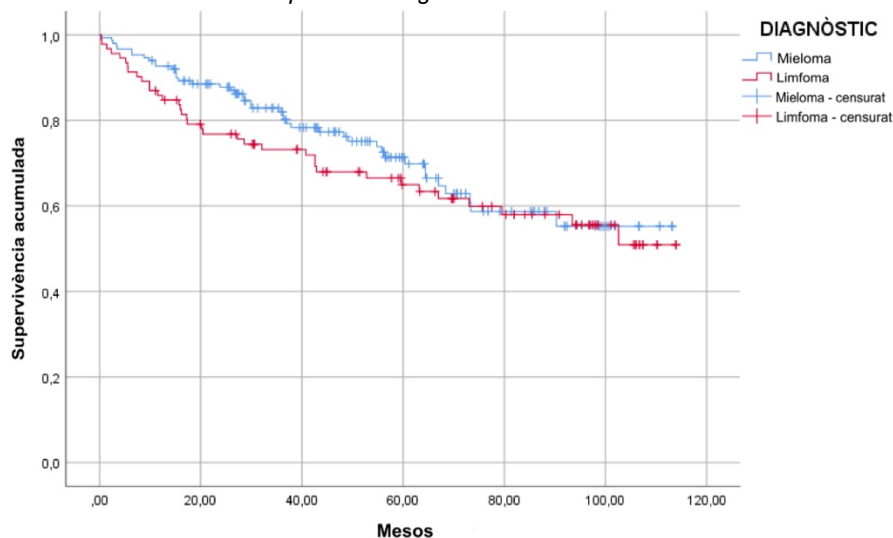
Gràfic 11: SG de la SI.



Font: Elaboració pròpia.

Les persones amb mieloma tenen més supervivència que les que han tingut limfoma, la corba del gràfic 12 ens demostra que el mieloma té més taxa de supervivència al principi, però quan passem dels 50 mesos i arribem als 66,67 mesos la seva supervivència és molt similar.

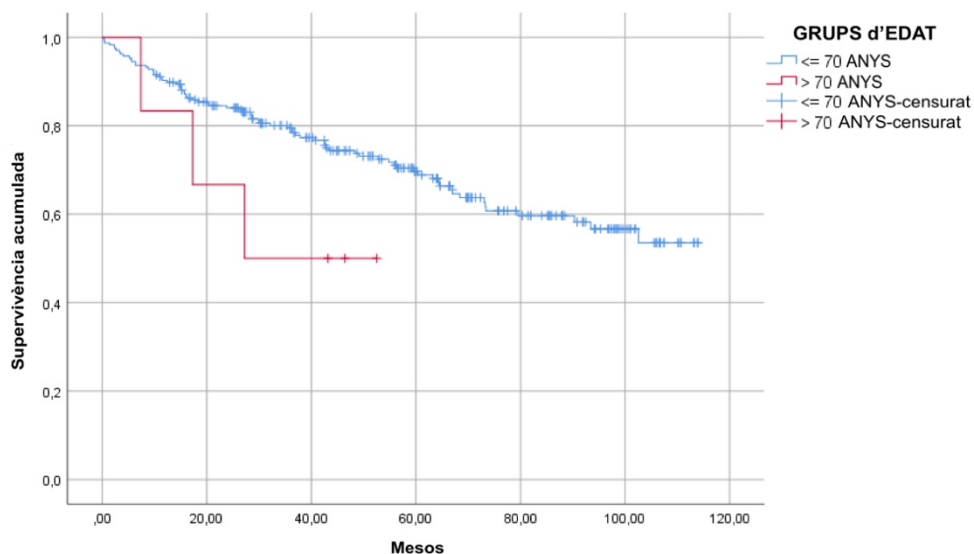
Gràfic 12: SG dels pacients diagnosticats de mieloma i limfoma.



Font: Elaboració pròpia.

El grup d'edat de < 70 anys han tingut una supervivència molt més gran que els de > 70 anys, no obstant el grup de < 70 anys es més gran en quant a mida de la mostra.

Gràfic 13: SG per grups de edat.

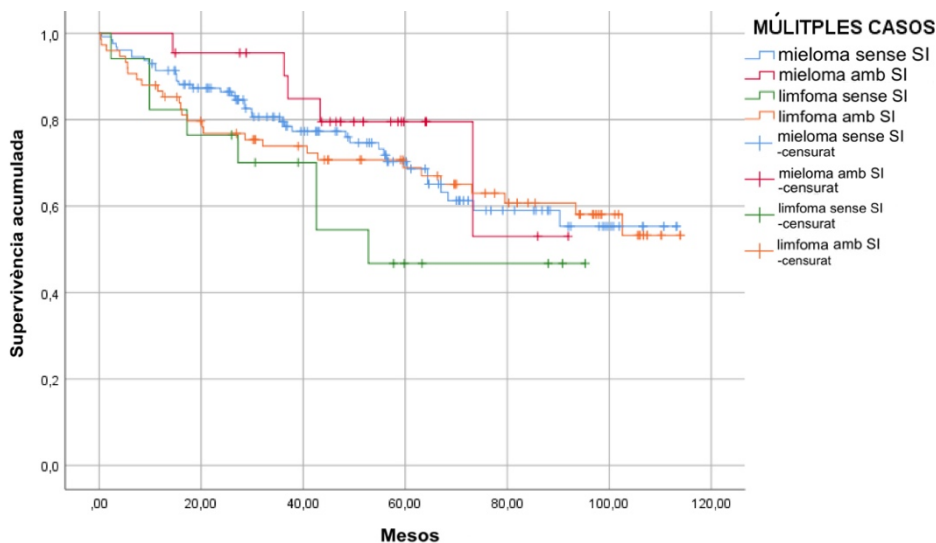


Font: Elaboració pròpia.

El gràfic 13 mostra que el desenvolupament de la SI després del TAPH no influeix en la supervivència.

El limfoma sense la SI te menys supervivència que el mieloma amb la SI.

Gràfic 14: SG del limfoma/mieloma amb i sense la SI.



Font: Elaboració pròpia

### 6. 1. 2. Anàlisi prospectiu:

Es van reclutar un total d'onze pacients: 8 dones i 3 homes. En la següent taula es pot observar la seva distribució segons diagnòstic hematològic:

Taula 13: Anàlisi descriptiu. Distribució de la mostra per sexe i diagnòstic.

	Diagnòstic		Total
	Mieloma	Limfoma	
Dona	6 (75%)	2 (25%)	8
Home	3 (100%)	0	3

Font: Elaboració pròpia.

Pel que fa al desenvolupament de la SI segons el diagnòstic hematològic, en el grup de dones amb mieloma, la SI es va presentar en 2/6 pacients (33,3%) mentre que en les dones amb limfoma, 1/2 va presentar SI (50%). En el cas dels homes, la SI va aparèixer en 1/3 (33,3%) pacients diagnosticats de mieloma.

Taula 14: Anàlisi descriptiu. Distribució de la mostra per sexe, diagnòstic i la SI.

Sexe	Diagnòstic	Casos SI/Total	% SI
<b>Dona</b>	Limfoma	1/2	<b>50%</b>
<b>Dona</b>	Mieloma	2/6	<b>33,3%</b>
<b>Home</b>	Mieloma	1/3	<b>33,3%</b>

Font: Elaboració pròpia.

La taula revela que aquesta complicació es va manifestar en tots els subgrups de pacients, amb una presència lleugerament superior en dones amb limfoma (50%) i una incidència equivalent en dones i homes amb mieloma (33,3%).

Amb la finalitat de validar el diagnòstic clínic de la SI, es van aplicar els criteris establerts per Maiolino i Spitzer als pacients de la cohort prospectiva utilitzant el mateix mètode que a la part retrospectiva.

Taula 15: Anàlisi descriptiu. Concordança criteris Spitzer amb la SI

SI	NO compleix	Compleix	Total
<b>NO Síndrome</b>	5	2	7
<b>SI Síndrome</b>	0	4	4
<b>Total</b>	5	6	11

Font: Elaboració pròpia.

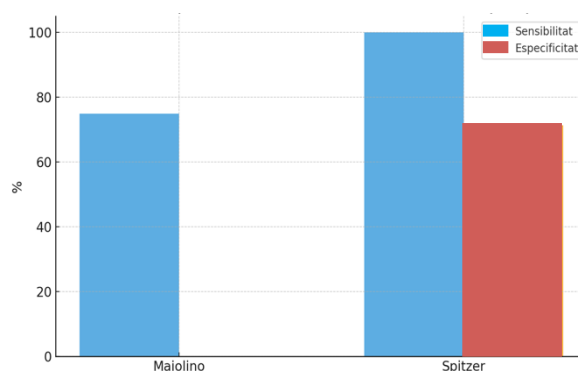
Taula 16: Anàlisi descriptiu. Concordança criteris Maiolino amb la SI

SI	NO compleix	Compleix	Total
<b>NO Síndrome</b>	0	7	7
<b>SI Síndrome</b>	1	3	4
<b>Total</b>	1	11	11

Font: Elaboració pròpia.

Pel que fa al criteris de Maiolino, el 90,9% dels pacients (10/11) en complien els requisits. Entre els pacients que van desenvolupar la SI, 3/4 pacients (75%) van ser identificats com a positius segons aquest criteri. No obstant això, també el van complir la totalitat dels pacients sense SI (7/7), la qual cosa es tradueix en una especificitat nul·la. En canvi, el criteri de Spitzer va ser complert per 6/11 pacients (54,5%). En aquest cas, tots els pacients amb SI 4/4 (100%) van complir el criteri, mentre que només 2/7 pacients sense SI (28,6%) el van complir.

Gràfic 15: Diagrama de barres, sensibilitat/especificat dels criteris Maiolino/Spitzer per a la SI.



Font: Elaboració pròpia.

Els 11 pacients que van participar en la part prospectiva es van seguir de manera activa, la qual cosa va permetre incorporar paràmetres analítics (PCR, VSG, Ferritina, IL - 6) en el dies 0, 7 i 12 postTAPH amb l'objectiu d'explorar la seva possible relació amb l'aparició de la SI. Tots els resultats obtinguts, es van agrupar a les taules 17, 18, 19 i 20.

Taula 17: Anàlisi descriptiu i estadístic (Prova Man Whitney). Mediana SI/no SI de la PCR.

PCR (dies)	Mediana a la SI (mg/L)	Mediana sense SI (mg/L)	P. Man Whitney
<b>Dia 0</b>	5,24	0,30	0,8498
<b>Dia 7</b>	16,41	6,73	<b>0.0467</b>
<b>Dia 10</b>	11,96	5,91	0,1622

Font: Elaboració pròpia.

El valor de la PCR al dia 7 postTAPH va mostrar diferències estadísticament significatives entre els pacients que van desenvolupar la SI vs. els que no.

Taula 18: Anàlisi descriptiu i estadístic (Prova T - Student). Mediana SI/no SI de la VSG.

VSG (dies)	Mediana a la SI (mm/h)	Mediana sense SI (mm/h)	P. T - Student
<b>Dia 0</b>	67,00	9,86	<b>0,0001</b>
<b>Dia 7</b>	252,25	49,71	<b>0.0002</b>
<b>Dia 10</b>	160,50	59,71	<b>0,0062</b>

Font: Elaboració pròpia.

Els nivells de VSG van mostrar diferències estadísticament significatives entre els pacients que van desenvolupar la SI i aquells que no en totes tres determinacions analitzades.

Taula 19: Anàlisi descriptiu i estadístic (Prova T - Student). Mediana SI/no SI de la Ferritina.

Ferritina (dies)	Mediana a la SI (µg/L)	Mediana sense SI (µg/L)	P. T - Student
<b>Dia 0</b>	1866,98	214,80	<b>0,0013</b>
<b>Dia 7</b>	4784,95	537,20	<b>0.0014</b>
<b>Dia 10</b>	3392,35	413,37	<b>0,0061</b>

Font: Elaboració pròpia.

Els valors de ferritina també van mostrar diferències estadísticament significatives entre els pacients que van desenvolupar la SI i aquells que no, en totes les determinacions temporals.

Taula 20: Anàlisi descriptiu i estadístic (Prova Man Whitney). Mediana SI/no SI de la IL - 6.

IL - 6 (dies)	Mediana a la SI (pg/mL)	Mediana sense SI (pg/mL)	P. Man Whitney
<b>Dia 0</b>	70,52	2,64	<b>0,0000</b>
<b>Dia 7</b>	102,18	60,76	0.1636
<b>Dia 10</b>	48,65	35,57	0,4248

Font: Elaboració pròpia.

Els nivells d'IL-6 van mostrar diferències rellevants entre els pacients amb i sense la SI, només assolint la significació estadística en la determinació basal.

Amb una mediana de seguiment de 3.7 mesos des del TASP no s'ha assolit la mediana de SG dels 11 pacients inclosos en l'estudi prospectiu.

## 7. DISCUSSIÓ

El mieloma és la malaltia més freqüent en ambdós sexes i actualment representa la indicació més freqüent per a TAPH, tant per la seva prevalença com per l'evidència del seu benefici clínic.

Els resultats d'aquest estudi posen de manifest la rellevància de la SI com una complicació inflamatòria associada al TAPH. L'anàlisi de la cohort retrospectiva, composta per 242 pacients, va evidenciar una incidència global de la SI del 16,1%, un valor que, tot i estar dins del rang descrit en la literatura resulta lleugerament inferior al d'altres sèries, fet que podria atribuir-se a diferències metodològiques i als criteris diagnòstics emprats. <sup>[10, 11]</sup>

Un dels aspectes més destacats és l'observació d'una incidència més alta de la SI en pacients amb limfoma, especialment en dones, respecte al mieloma múltiple, tot i que les diferències no van assolir la significació estadística ( $p > 0.05$ ). Aquest patró, també descrit en altres sèries<sup>[14,15]</sup>, podria estar relacionat amb diferències en els protocols de quimioteràpia, l'estat inflamatori previ o la pròpia fisiopatologia de la malaltia. <sup>[14]</sup>

Respecte a l'edat i la SI existeix una tendència a la significació estadística ( $p = 0.063$ ), però sense assolir-lo, que podria fer plausible una associació entre l'edat i el desenvolupament de la SI. Aquesta dada reforça la necessitat de considerar l'edat com una possible variable rellevant en estudis posteriors amb una mostra més àmplia. <sup>[11,14]</sup>

L'anàlisi estadística sobre quin esquema de quimioteràpia genera més incidència de la SI va generar dificultats degut a la gran heterogeneïtat de protocols terapèutics. Donat això, es van agrupar els esquemes segons diagnòstic sota dues etiquetes, fet que pot diluir o ocultar diferències reals entre tractaments. Els resultats no van ser estadísticament significatius ( $p = 0,1064$ ), però es va poder observar una major freqüència de la SI en el grup de pacients amb limfoma que van rebre l'esquema R - GPD. <sup>[14,15]</sup>

Pel que fa a la resposta front al tractament quimioteràpic previ, si que s'ha assolit una diferència estadísticament significativa ( $p = 0,028$ ) entre RP prèvia i el desenvolupament de la SI. En el grup que no desenvolupa la SI, els valors de resposta completa/parcial són similars, però en els pacients que han assolit resposta parcial és més freqüent el desenvolupament d'aquesta síndrome, per tant, suggereix que el tipus de resposta al tractament previ pot influir en l'aparició de la SI, no obstant, es requereix una validació prospectiva. <sup>[13,15]</sup>

Un altre aspecte rellevant és el possible paper del G-CSF i del plerixafor en el desenvolupament de la SI. Diversos estudis han suggerit que aquests fàrmacs, que s'utilitzen per a la mobilització de cèl·lules mare hematopoètiques o com a part del postTAPH, poden contribuir a l'activació i disfunció endotelial, desencadenant així una resposta inflamatòria sistèmica que afavoreix l'aparició de la SI<sup>[16,17]</sup>. En aquest estudi, no s'han trobat diferències estadísticament significatives ( $p = 0,446$ ) perquè tots els pacients havien rebut havien G-CSF. En el cas del plerixafor, tot i la seva utilització més restringida, es va constatar un cas de SI entre els pacients exposats, la qual cosa convida a una monitorització acurada i a la realització de futurs estudis amb més potència estadística per dilucidar-ne la implicació exacta.

Segons la bibliografia disponible, la quantitat de CD34+ infosos per kg s'ha postulat en diversos treballs com un possible factor associat a complicacions inflamatòries postTAPH<sup>[18,19]</sup>. En el present estudi, es va considerar si el nombre de cèl·lules CD34+ infoses per quilogram de pes corporal influïa en el temps, en dies, en els que s'assolien més 500/mm<sup>3</sup> i més 1000/mm<sup>3</sup> de neutròfils i el resultat, segons la correlació de Pearson, va ser significatiu ( $p < 0.001$ ), requerint, per tant, més dies per a la recuperació del neutròfils aquells pacients amb menys cèl·lules CD34+ infoses. Per altra banda, es va calcular la mitjana de CD34+ infosos als dos grups (*amb/sense la SI*) i, tot i que es va obtenir que els pacients amb la SI van rebre una xifra superior, aquesta diferència no va ser estadísticament significativa ( $p > 0,05$ ).

En quant als criteris diagnòstics clàssics van mostrar un comportament complementari. Els criteris Spitzer, reflecteixen una alta especificitat i una baixa sensibilitat, suggerint que aquest model podria ser especialment útil per identificar els casos més clars o greus de la síndrome. Pel que fa als criteris de Maiolino, tenen alta sensibilitat però molt baixa especificitat i poden servir tant com a eina de cribatge inicial o com per induir a un sobrediagnòstic. Aquests resultats no permeten extreure conclusions definitives, però sí que aporten indicis útils per futures línies d'investigació amb mostres més àmplies, on la combinació o seqüenciació d'ambdós criteris podria tenir un paper rellevant en la detecció clínica de la SI<sup>[10-13]</sup>.

L'anàlisi prospectiva va permetre complementar les troballes prèvies i explorar les variables analítiques d'interès demanades, però sempre des d'una visió exploratòria ja que la mostra es molt petita i limita la potència de l'anàlisi estadístic.

No obstant, no es va poder extreure informació de l'anàlisi estadístic entre l'edat i la SI perquè la mostra és homogènia. Tampoc es van poder comparar als tractaments previs i el desenvolupament de la SI perquè els 3 pacients que van desenvolupar SI van rebre tractaments diferents i no es va poder relacionar ni l'ús de plerixafor ni de G – CSF amb la SI perquè només 1 pacient va rebre plerixafor i va desenvolupar la SI. Pel que fa als criteris diagnòstics, la petita mida de la mostra impedeix extreure conclusions definitives, però aquestes dades poden contribuir a generar hipòtesis de treball per a futurs estudis.

L'anàlisi de biomarcadors en la cohort prospectiva ha aportat informació rellevant entre els pacients que van desenvolupar la SI i aquells que no. La PCR va mostrar un patró compatible amb una inflamació transitòria i autolimitada, tal com ja s'ha descrit en altres estudis postTAPH<sup>[17,18]</sup>. Per contra, la VSG i la ferritina van revelar una resposta inflamatòria sostinguda i d'alta intensitat en els pacients amb SI, amb diferències estadísticament significatives al llarg de tot el seguiment ( $p < 0,01$ ), fet que suggereix la seva utilitat com a marcador precoç del procés inflamatori subjacent. A més, la elevació sostinguda de la ferritina reforça el seu potencial valor com a biomarcador pronòstic en el context del TAPH. Pel que fa a la IL-6, es va observar una diferència significativa en la determinació basal ( $p < 0,0001$ ), que no es va mantenir als dies 7 i 12. Això podria indicar una implicació precoç d'aquesta citocina en el desenvolupament de la SI, tot i que caldria una mostra més gran per confirmar-se com valor predictiu en etapes inicials.

Aquest conjunt de resultats s'alinea amb la literatura existent, que relaciona la SI amb un perfil proinflamatori marcat i destaca la rellevància de biomarcadors com la ferritina i la IL-6 per a la seva detecció i estratificació de risc<sup>[4,13,19,21]</sup>.

Pel que fa a la SG, tot i que els pacients amb SI van presentar una mediana inferior (47,1 mesos vs. 59,2 mesos), aquesta diferència no va assolir la significació estadística. En canvi, el diagnòstic de limfoma i l'edat >70 anys sí que van mostrar una tendència clara a una menor supervivència, fet que corrobora el paper del diagnòstic de base i l'edat com a factors pronòstics independents en el context del TAPH, en línia amb la literatura existent <sup>[17,18]</sup>. A la part retrospectiva, no s'ha pogut calcular la SG degut a que el seguiment dels pacients es inferior als 4 mesos.

## 7. 1. Limitacions

Aquest estudi presenta diverses limitacions que han de tenir-se en compte a l'hora d'interpretar i generalitzar els resultats. En primer lloc, és un estudi mixt que inclou tant fase retrospectiva com fase prospectiva observacional, la qual cosa va generar biaixos de selecció i de registre, especialment pel que fa a la identificació i codificació dels signes i símptomes associats a la SI.

La fase retrospectiva (*gener de 2016 - juliol de 2025*) es va veure limitada per la falta d'informació disponible en el SAP que va impedir que moltes variables d'interès en l'estudi no fossin completades i va dificultar l'anàlisi de certs factors clínics i predictius importants a la SI. D'altra banda, la fase prospectiva (*agost de 2024 - març de 2025*) va tenir una durada limitada i dels 20 - 30 trasplantaments que s'acostumen fer en un any a l'HUJXXIII, només han estat realitzats 11, la qual cosa ha restringit la grandària mostral i, per tant, la potència estadística per a detectar associacions significatives en aquesta cohort. No obstant, s'han detectat diferències estadísticament significatives en diversos marcadors, aquests haurien de ser confirmats en estudis amb una mostra més àmplia i representativa.

A més, durant l'elaboració de la base de dades, es van identificar pacients que van ser sotmesos a TAPH per diagnòstics diferents a mieloma o limfoma, la qual cosa va obligar a excloure'ls de l'estudi disminuint així també la mida de la mostra.

Finalment, l'estudi s'ha realitzat en un sol centre hospitalari, i per tant, els resultats poden estar influïts per característiques i circumstàncies locals no podent ser plenament extrapolables a altres entorns assistencials o poblacions que presenten particularitats diferents.

Malgrat aquestes limitacions, l'estudi aporta dades rellevants que poden servir de base per a futurs treballs prospectius multicèntrics, amb una anàlisi ajustada que permeti aprofundir en el valor predictiu i pronòstic dels biomarcadors i criteris clínics associats a la SI.

## 8. CONCLUSIONS

1. La SI es manifesta com una complicació no menyspreable després del TAPH, amb una incidència del 16,1% en la cohort retrospectiva i, també en la cohort prospectiva malgrat la seva petita mida, similar a altres sèries. Addicionalment, aquesta síndrome va ser més freqüent en pacients amb limfoma respecte als que patien mieloma, especialment en dones, tot i que aquestes diferències no van assolir significació estadística.
2. L'estudi no va trobar una associació estadísticament significativa entre el desenvolupament de la SI i el sexe, el diagnòstic o l'edat, tot i que es van observar tendències rellevants, especialment en pacients amb limfoma i en majors de 70 anys.
3. Els pacients amb resposta parcial a la quimioteràpia prèvia van presentar una major incidència de SI respecte als que havien assolit resposta completa, amb diferències estadísticament significatives ( $p = 0,028$ ).
4. El nombre de cèl·lules CD34+ infoses es va correlacionar de manera significativa amb el temps de recuperació hematològica, confirmant el seu paper en la reconstitució postTAPH. Al present estudi, no es va poder associar el nº CD34+ al desenvolupament de la SI, però les referències bibliogràfiques revisades si que reflecteixen dita associació.
5. Els criteris de Maiolino van demostrar una alta sensibilitat, mentre que els criteris de Spitzer van aportar una alta especificitat. Aquests resultats suggereixen que el seu ús combinat pot millorar l'eficiència diagnòstica de la SI a la pràctica clínica.
6. L'anàlisi prospectiva va posar de manifest diferències estadísticament significatives entre pacients amb i sense SI en diversos biomarcadors, especialment la ferritina, la VSG i la IL-6 basal, reforçant el seu valor potencial com a predictors inflamatoris. Malgrat la mida mostral prospectiva, els resultats obtinguts ofereixen una base sòlida per a futurs estudis multicèntrics que aprofundeixin en el valor predictiu de criteris clínics i biomarcadors en el context de la SI post-TAPH.
7. No es van observar diferències estadísticament significatives en la supervivència global entre els pacients amb i sense SI, però el diagnòstic de limfoma i l'edat >70 anys es van associar a una menor supervivència, suggerint el seu paper com a factors de risc.

## **9. AGRAÏMENTS**

En primer lloc, a la nostra família per estar sempre tant en els bons moments com en els dolents, per no deixar-nos anar mai de la mà, per creure en nosaltres i ser partícips dels nostres èxits que son en part també seus.

Als nostres amics que s'han convertit en família i a les nostres parelles. Hem tingut la sort de poder compartir moments únics e inoblidables, alegries i pors, però sobretot de gaudir d'aquest llarg camí.

Als docents i professionals dels hospitals i CAPS on hem desenvolupat les nostres pràctiques. Han estat un mirall on poder veure'ns reflectits.

Finalment, a la nostra tutora del TFG, la Dra. Jordina Rovira per la paciència i per la confiança depositada en nosaltres des del primer moment, l'ajuda i la implicació en el nostre treball i per haver-nos traslladat els seus coneixements de l'hematologia.

## 10. Bibliografía

1. Appelbaum, F. R. (2007). Hematopoietic-cell transplantation at 50. *New England Journal of Medicine*, 357(15),1472-1475.
2. Nobel Prize Outreach AB. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1990 [Internet]. Stockholm: Nobel Prize Outreach AB; 1990 [cited 2024 Nov 26]. Available from: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1990/summary/>
3. Klein, J., & Sato, A. (2000). The HLA system: second of two parts. *New England Journal of Medicine*, 343(11), 782-786.
4. Jansen J, Hanks S, Thompson JM, Dugan MJ, Akard LP. Transplantation of hematopoietic stem cells from the peripheral blood. *J Cell Mol Med*. 2005;9(1):37-50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15784163/>
5. Scala S, Basso-Ricci L, Dionisio F, et al. Dynamics of genetically engineered hematopoietic stem and progenitor cells after autologous transplantation in humans. *Nat Med*. 2018;24(11):1683-1690. doi:10.1038/s41591-018-0195-3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30275570/>
6. Gardenswartz A, Cairo MS. Hematopoietic Progenitor Cell Transplantation in Children, Adolescents, and Young Adults With Relapsed Mature B-Cell NHL. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020;18(8):1135-1142. doi:10.6004/jnccn.2020.7617. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32755988/>
7. Organización Nacional de Trasplantes. Publicación de la memoria anual de trasplantes de progenitores hematopoyéticos de la ONT. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2025 [citado 2025 may 7]. Disponible en: [https://www.ont.es/wp-content/uploads/2025/05/20240501\\_Nota-de-Prensa-TPH.pdf](https://www.ont.es/wp-content/uploads/2025/05/20240501_Nota-de-Prensa-TPH.pdf)
8. Saad A, de Lima M, Anand S, et al. Hematopoietic Cell Transplantation, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020;18(5):599-634. doi:10.6004/jnccn.2020.0021. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32519831/>
9. Majhail NS, Giralto S, Bonagura A, et al. Guidelines for defining and implementing standard episode of care for hematopoietic stem cell transplantation within the context of clinical trials. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(4):583-588. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25639771/>
10. Dhakal B, Shah N, Kansagra A, et al. ASTCT Clinical Practice Recommendations for Transplantation and Cellular Therapies in Multiple Myeloma. *Transplant Cell Ther*. 2022;28(6):284-293. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35306217/>
11. Sorror ML, Storer BE, Sandmaier BM, Maloney DG, Chauncey TR, Langston AA, et al. Comorbidity-age index: a clinical measure of biologic age before allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2014;32(29):3249–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25154831/>
12. Statkute L, Verda L, Oyama Y, et al. Mobilization, harvesting and selection of peripheral blood stem cells in patients with autoimmune diseases undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2007;39(6):317-329. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17277794/>
13. Lankester AC, Dworzak M, Locatelli F. Complications of hematopoietic stem cell transplantation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015;2015(1):138-45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24902046/>
14. Grant A, Chapman LRM, Mitchell R, O'Brien TA. Engraftment syndrome following hematopoietic stem cell transplant: a review of the literature. *Clin Transpl*. 2020;34(6):e13875.
15. Herrero Gutiérrez M, Castillo Fernández M, Marco Monzón S, Pardina Claver E, Sánchez Remacha C, Bueno Borghi LM, Calvo Simón C. Revisión bibliográfica sobre el síndrome del implante. *Rev Electron*. 2024 Jul;19(13):375. Disponible en: <https://www.revista-portalesmedicos.com/revista-medica/revision-bibliografica-sobre-el-sindrome-del-implante/>
16. Lee CK, Gingrich RD, Hohl RJ, Ajram KA. Síndrome de injerto en médula ósea autóloga y trasplante de células madre periféricas. *Trasplante de médula ósea*. 1995; 16(1):175–182.
17. Moreno-Castaño AB, Palomo M, Torramadé-Moix S, et al. An endothelial proinflammatory phenotype precedes the development of the engraftment syndrome after autologous Hct. *Bone Marrow Transplant*. 2022;57(5):721-728. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35184147/>
18. Spitzer TR. Engraftment syndrome: double-edged sword of hematopoietic cell transplants. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50(4):469-475. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25581406/>

19. Maqbool S, Nadeem M, Shahroz A, Naimat K, Khan I, Tahir H, Rehman A, Anwer F, Iftikhar R, Lee KY. Engraftment syndrome following Hematopoietic stem cell transplantation: a systematic approach toward diagnosis and management. *Med Oncol.* 2022 Dec 2;40(1):36. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9718873/>
20. Pironi L, Arends J, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on chronic intestinal failure in adults [published correction appears in *Clin Nutr.* 2017 Apr;36(2):619. doi: 10.1016/j.clnu.2016.12.008.]. *Clin Nutr.* 2016;35(2):247-307. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/269444585/>
21. Carreras E, Fernández-Avilés F, Silva L, Guerrero M, Fernández de Larrea C, Martínez C, Rosiñol L, Lozano M, Marín P, Rovira M. Engraftment syndrome after auto-SCT: analysis of diagnostic criteria and risk factors in a large series from a single center. *Bone Marrow Transplant.* 2010;45(9):1417–22. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/bmt2009363>

## 11. Annexes

### Annex 1. Aprovació del Comitè Ètic d'Investigació Mèdica IISPV.



#### DICTAMEN COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

FRANCESC XAVIER SUREDA BATLLE, Secretario del Comité Ético de Investigación con Medicamentos del IISPV da fe de los acuerdos aprobados con el visto bueno de JOSEP MARIA ALEGRET COLOMÉ que preside la reunión.

Este Comité, en su reunión de fecha **06/02/2025** acta número **002/2025** se ha evaluado y decidido emitir **Informe Favorable** para que se realice el estudio titulado:

**“Anàlisi dels factors de risc i predictius de la síndrome de l’implant en el trasplantament autòleg de progenitors hematopoètics a l’Hospital Universitari Joan XXIII de Tarragona”**

Código: ---

Versión Protocolo: Versió 2.0, data 3 de gener de 2025

Versión H.I.P. y Consentimiento Informado: Versió 2.0, data 3 de gener de 2025

Promotor: INVESTIGADOR

Ref. CEIM: 036/2025

#### CONSIDERA QUE:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiera con el respeto a los postulados éticos.

Este comité **acepta** que dicho estudio sea realizado en:

**Hospital Universitari Joan XXIII de Tarragona por ROVIRA SOLE, JORDINA**

*En el caso que se evalúe algún proyecto en el que participe como investigador/colaborador algún miembro de este comité, se ausentará de la reunión durante la discusión del estudio.*

La composición actual del CEIm del Instituto d'Investigació Sanitària Pere Virgili es la siguiente:

#### Presidente

**Dr. Josep M<sup>a</sup> Alegret Colomé**  
Cardiólogo. *Salut Sant Joan de Reus-Baix Camp.*

#### Vicepresidente

**Dra. Maria Teresa Auguet Quintilla**

1 / 2

*Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitari Joan XXIII. Representante de la Comisión de Investigación.*

**Secretario**

**Dr. Francesc Xavier Sureda Batlle**  
*Profesor Titular de Farmacología. Universitat Rovira i Virgili.*

**Vocales**

**Dra. Maria del Mar Cervera Martínez**  
*Farmacéutica Atención Primaria – Salut Sant Joan de Reus – Baix Camp*

**Sra. Mònica Cots Morenilla**  
*Unidad de Atención Usuario. Hospital Universitari Joan XXIII.*

**Dr. Joaquín Escribano Súbias.**  
*Médico del Servicio de Pediatría. Representante de la Comisión de Bioética Asistencial. Salut Sant Joan de Reus-Baix Camp.*

**Dra. Gemma Flores Mateo**  
*Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública. Xarxa Sanitaria Santa Tecla*

**Sra. Elisabet Galve Aixà**  
*Delegada en Protección de Datos del IISPV*

**Sra. M. Mar Granell Barceló**  
*Abogada i Asesora Jurídica del Comitè.*

**Dr. M. Francisca Jiménez Herrera**

*Profesora Titular Universitaria Departamento Enfermería. Universidad Rovira i Virgili*

**Dr. Jesús Miguel López-Dupla**  
*Servicio de Medicina Interna Hospital Universitari Joan XXIII*

**Dr. Jordi Mallo Mirón**  
*Catedrático de Farmacología.*

**Dr. Donis Mas Rosell**  
*Medicina Psiquiatria - Institut Pere Mata.*

**Dra. M<sup>a</sup> Angels Roch Ventura**  
*Farmacia Hospitalaria Hospital Universitari Joan XXIII*

**Dr. Xavier Ruiz Plazas**  
*Urología. Hospital Universitari Joan XXIII.*

**Sra. Meritxell Torres Paisal**  
*Delegada Protección de Datos - IISPV*

**Sra. Mercè Vilella Papaseit**  
*Representante de la Sociedad Civil*

Firma **Francesc Xavier Sureda Batlle -**  
DNI 38088115T  
(TCAT)

Firmado digitalmente por  
Francesc Xavier Sureda  
Batlle - DNI 38088115T  
(TCAT)  
Fecha: 2025.02.11 16:36:06  
+01'00'

**Dr. Francesc Xavier Sureda**  
Secretario CEIm IISPV

Registre de Fundacions de la Generalitat de Catalunya núm. inscripció 2.206 – NIF G43814045

CONFORMIDAD DE LA DIRECCIÓN DEL CENTRO

Don Llorenç Mairal Padró, Director del Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII, vista la autorización del Comité Ético de Investigación Clínica

**CERTIFICA**

Que conoce la propuesta, para que se realice el estudio titulado “ **Anàlisi dels factors de risc i predictius de la síndrome de l'implant en el trasllament autòleg de progenitors hematopoètics a l'Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII**” realizado por Jordina Rovira Sole, del Servicio de Hematología – ICO.

Que autoriza la realización de dicho estudio en este Centro.

Llorenç Mairal  
Padró - DNI  
39321289Y  
(SIG)

Signat digitalment  
per Llorenç Mairal  
Padró - DNI  
39321289Y (SIG)  
Data: 2025.05.13  
12:30:58 +02'00'

Dr. Llorenç Mairal  
Director  
Hospital Universitari Joan XXIII

En Tarragona, a 13 de maig 2025

### FULL D'INFORMACIÓ AL PARTICIPANT

**TÍTOL DE L'ESTUDI:** Anàlisi dels factors de risc i predictius de la síndrome de l'implant en el trasplantament autòleg de progenitors hematopoètics a l'Hospital Joan XXIII de Tarragona.

**CODI DEL PROMOTOR:**

**PROMOTOR:** Hospital Universitari Joan XXIII de Tarragona.

**INVESTIGADORA PRINCIPAL:** Jordina Rovira Solé. ICO - Hematologia, Hospital Universitari Joan XXIII de Tarragona. Contacte: [jordina.rovira@iconcologia.net](mailto:jordina.rovira@iconcologia.net).

**CENTRE:** Hospital Universitari Joan XXIII de Tarragona.

#### INTRODUCCIÓ:

Ens adrecem a vostè per informar-lo sobre un estudi de recerca en què se li ofereix la possibilitat de participar. Aquest estudi compta amb l'aprovació del comitè ètic de recerca amb medicaments del nostre centre.

L'objectiu és assegurar que disposi de tota la informació necessària i precisa per decidir, de manera lliure i informada, si desitja formar part de l'estudi. Per aquest motiu, li demanem que llegeixi aquest full informatiu amb deteniment. Estarem a la seva disposició per resoldre qualsevol dubte després de l'explicació, i també pot consultar-ho amb les persones de confiança que consideri oportú.

#### PARTICIPACIÓ VOLUNTÀRIA:

És important que sàpiga que la seva participació en aquest estudi és completament voluntària. Pot decidir no participar-hi o retirar el seu consentiment en qualsevol moment, sense que això afecti la seva relació amb el metge ni el tractament que rebí. A més, el metge pot decidir excloure'l de l'estudi en qualsevol moment si es donen determinades circumstàncies, com ara la impossibilitat de complir els requisits de l'estudi o si deixa de ser apte per continuar-hi. També cal tenir en compte que el promotor pot decidir cancel·lar l'estudi en qualsevol moment.

#### DESCRIPCIÓ GENERAL DE L'ESTUDI:

El Projecte d'Investigació per al que li demanem la seva participació té per títol "Anàlisi dels factors de risc i predictius de la síndrome de l'implant en el trasplantament autòleg de progenitors hematopoètics a l'Hospital Joan XXIII de Tarragona". Es durà a terme un estudi retrospectiu per analitzar les dades clíniques i analítiques dels pacients amb limfoma o mieloma sotmesos a trasplantament autòleg de progenitors hematopoètics a l'Hospital Universitari Joan XXIII entre gener de 2013 i setembre de 2024, amb l'objectiu de detectar si van desenvolupar la síndrome de l'implant i com aquesta va influir en la seva recuperació. Paral·lelament, es realitzarà un estudi prospectiu amb pacients que se sotmetin al mateix procediment entre octubre de 2024 i abril de 2025, incorporant l'anàlisi de paràmetres inflamatoris en els dies 0, 7 i 10-12 després de la infusió dels progenitors hematopoètics.

L'objectiu de l'estudi és avaluar les possibilitats de prevenció de la síndrome de l'implant mitjançant l'avaluació de diversos factors en pacients sotmesos a trasplantament autòleg de progenitors hematopoètics (TAPH) a l'Hospital Joan XXIII de Tarragona. Per tant, es demanarà la participació dels pacients diagnosticats de mieloma i/o limfoma que hagin rebut aquest tractament a l'HUJXXIII per tal d'assolir els objectius de l'investigació. Es preveu que l'estudi tindrà una durada de 10 mesos.

La investigadora principal, Jordina Rovira, és la responsable d'aquest estudi i compta amb la involucració de la investigadora associada, Lourdes Escoda Teigell i 2 estudiants, José Luis Muñoz i Leire Vila, del grau de Medicina de la Universitat Rovira i Virgili que estan desenvolupant el Treball de Final de Grau sota la seva tutela.

#### **NÚMERO DE PACIENTS/DURACIÓ DE L'ESTUDI**

Es preveu la participació d'un mínim de 100 pacients de l'HUJXXIII de Tarragona. L'estudi tindrà una durada aproximada de 10 mesos i es desenvoluparà exclusivament en aquest centre.

#### **BENEFICIS I RISCOS**

El benefici de l'estudi és aprofundir en el coneixement de la síndrome de l'implant mitjançant la identificació de factors clínics i analítics associats a aquesta complicació, amb la finalitat de que els resultats ens permetin proposar estratègies preventives i/o intervencions terapèutiques. D'aquesta manera es preveu beneficiar a futurs pacients de l'HUJXXIII que es sotmetin al TAPH.

Els riscos vinculats a aquest estudi són molt baixos, ja que es tracta d'un estudi de tipus observacional. L'única intervenció prevista consisteix en afegir paràmetres inflamatoris en les analítiques preestablertes en el protocol de TAPH i/o pràctica clínica durant l'ingrés, sense procediments addicionals.

En cap cas els participants rebran cap compensació econòmica.

#### **CONFIDENCIALITAT I PROTECCIÓ DE DADES**

- Responsable del tractament de les dades: Hospital Universitari Joan XXIII de Tarragona.
- Direcció postal: Carrer Dr. Mallafré Guasch, 4, 43005 Tarragona.
- Dades del contacte del Delegat de Protecció de dades:

Tant el centre com el promotor són responsables del maneig de les dades i es comprometen a complir amb la normativa vigent en matèria de protecció de dades, incloent el Reglament General de Protecció de Dades de la UE 2016/679 i la Llei Orgànica Espanyola de Protecció de Dades i Garanties dels Drets Digitals 3/2018.

Si accepta que la seva informació sigui utilitzada en aquest estudi, se li sol·licitarà que signi aquest formulari de consentiment informat. Només després d'aquesta signatura es començarà a extreure i analitzar les dades recollides a la seva història clínica i durant el període de l'estudi.

#### **DADES QUE SERAN RECOPI·LADES:**

- De la seva història clínica:
  - Dades demogràfiques: edat i sexe.
  - Dades clíniques: comorbiditats, diagnòstic de la malaltia hematològica, tractament hematològic previ al TAPH, estatus de la malaltia prèvia al TAPH (resposta completa o parcial), tractament de condicionament del TAPH, necessitat de plerixafor en la leucoafèresi, quantitat de cèl·lules CD34+ infoses en el TAPH, aparició de síndrome de l'implant, febre, diarrea, hipòxia, necessitat

d'oxigenoteràpia, pes, pressió venosa central, perímetre abdominal, infeccions durant ingrés TAPH, ingrés a UCI.

- Durant el període d'estudi:
- Dades i valors analítics: ferritina, proteïna C reactiva, VSG, poblacions limfocitàries T, interleucina-6, funció renal: creatinina i filtrat glomerular, funció hepàtica: GOT, GPT, GGT, fosfatasa alcalina, bilirrubina, data recuperació hemoperifèrica: dia post TAPH que s'assoleix  $>500/\text{mm}^3$  i  $>1000/\text{mm}^3$  neutròfils, cultius microbiològics: hemocultius, urinocultiu, coprocultiu, cultiu mostra respiratòria.
- Dades radiològiques: infiltrat pulmonar bilateral.

#### **UTILITZACIÓ DE LA SEVA INFORMACIÓ PERSONAL**

La seva informació personal és aquella que l'identifica o que podria utilitzar-se per identificar-lo, incloent el seu nom, adreça, any de naixement, dades de la seva història clínica i resultats d'exàmens, proves i procediments. El metge i l'equip de l'estudi recolliran informació personal identificable de la seva història clínica per tal d'entendre els seus antecedents mèdics. A més, durant la seva participació en l'estudi, el metge també recopilarà informació identificada sobre vostè. Aquesta informació personal identificada s'utilitzarà exclusivament per als objectius d'aquest estudi observacional, tal com es descriu en aquest document informatiu.

#### **CONFIDENCIALITAT DE LA SEVA INFORMACIÓ PERSONAL**

Per garantir la privacitat i protegir la seva informació personal, el metge i el personal de l'estudi aplicaran una tècnica de pseudonimització en el tractament de les seves dades. Això implica que les seves dades identificatives tals com el nom, el número d'història clínica o altres elements que permetin identificar-lo directament seran reemplaçades per un codi únic. Aquesta mesura assegura que les seves dades no es puguin associar directament amb la seva identitat sense consultar un arxiu separat que enllaci el codi amb la informació personal. Aquest arxiu es conservarà de manera segura i per separat, i només el personal autoritzat del centre d'estudi hi tindrà accés.

Les dades seran emmagatzemades als servidors de l'Hospital Universitari Joan XXIII, seguint estrictament les normatives de seguretat del Reglament General de Protecció de Dades (RGPD). No es realitzaran transferències de dades fora de la Unió Europea, garantint així el compliment de les normatives de seguretat i confidencialitat del RGPD. A més, les dades no es creuaran amb bases externes ni s'utilitzaran per a cap altre objectiu aliè a aquest estudi.

Per assegurar la precisió en el registre de les dades i la correcta execució de l'estudi, monitors, auditors, autoritats sanitàries o el Comitè d'Ètica d'Investigació que supervisa l'estudi podrien accedir a la informació recopilada. Aquest accés podria incloure dades codificades o, si fos necessari, dades no codificades com la història clínica original. Si el centre d'estudi necessita suport per recopilar i introduir dades, la persona encarregada d'aquesta tasca també podria accedir a la història clínica.

Els resultats de l'estudi es podran publicar en informes o presentacions científiques, però sempre es garantirà que no s'inclouï cap informació que pugui identificar-lo directament o indirectament.

Annex 4: Abreviatures.

ASTCT: American Society for Trasplantation and Cellular Therapy.	NPT: Nutrició parenteral.
CMV: Citomegalovirus.	PCR: Proteïna C reactiva.
DHANP: Disfunció hepàtica associada a nutrició parenteral.	RC: Resposta completa.
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status.	RP: Resposta parcial.
EPO: Eritropoetina.	SG: Supervivència global.
G – CSF: Factor estimulant de colònies de granulòcits.	SI: Síndrome de l'implant.
HCT – CI: índex de comorbiditat del trasplantament hematopoètic.	TAPH: Trasplantament autòleg de progenitors hematopoètics.
HLA: Antígens leucocitaris humans.	TNF – $\alpha$ : Factor de necrosi tumoral – $\alpha$ .
HUJXXIII: Hospital Universitari Joan XXIII.	TPH: Trasplantament de progenitors hematopoètics.
IFN – $\gamma$ : Interferó – gamma.	VHS: Virus herpes simple.
IL: Interleucina.	VVZ: Virus varicel·la zòster.