

Primeros diez trasplantes autólogos de progenitores hematopoyéticos en adultos, en el servicio público de salud en Chile

BARBARA PUGA, JAVIERA MOLINA, ALEJANDRO ANDRADE, CAROLINA GUERRA, ALFONSO ARDILA^a, GLADYS ÁLVAREZ^b

First ten hematopoietic stem cell transplants performed in the adult public health service in Chile

Background: Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is an effective therapy for hematological diseases such as lymphoma and multiple myeloma. In 2004, the Cancer Unit of the Ministry of Health incorporated the HSCT to the National Cancer Program in Adults. Until 2008 we purchased services to private institutions while implementing the national center for HSCT of adults in the Hospital del Salvador. **Aim:** To report the first ten HSCT conducted in this center. **Material and Methods:** All cases were approved by a national commission for adult HSCT. The entire process was carried out based on evidence-based protocols. **Results:** Six patients with Hodgkin lymphoma, three with multiple myeloma and one with a diffuse large B cell lymphoma were transplanted. Age range was 19 to 48 years and five patients were male. An average of 2.2 aphereses per patient was required. The CD 34 stem cell collection was $5.06 \times 10^6 \times \text{Kg}$. The conditioning regimes were BEAM (carmustine, etoposide, cytosine arabinoside, melphalan) and melphalan 200 according to the underlying disease. Seventy percent of the patients developed mild to moderate mucositis and 50% had febrile neutropenia, with good response to treatment. In two cases there was an association with influenza. The engraftment of neutrophils and platelets was achieved on day +10 and +11 respectively. At follow-up until day +100, there was no morbidity or mortality. **Conclusions:** These results confirm the quality standard that this intervention has achieved in our institution. The Chilean National Center for HSCT on Adults should be established as a public core care, teaching and research facility.

(Rev Med Chile 2012; 140: 1207-1212).

Key words: Hematopoietic stem cells; Hodgkin disease; Multiple myeloma; Transplants.

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), incorporado por Edward Downall Thomas en el año 1957 y utilizado a nivel mundial a partir de esa fecha, es un procedimiento que mejora las posibilidades de curación en varias patologías hematológicas neoplásicas y no neoplásicas refractarias a otros tratamientos¹⁻¹⁶.

En febrero de 1989 el Dr. Del Fávero publica

los primeros tres casos de TPH alogénico realizados en Chile¹⁷. A partir de esa fecha la actividad se concentra a nivel de la medicina privada. En el año 1998 se pone en marcha la primera Unidad de Trasplante de Médula Ósea Infantil del Servicio Público, en el Hospital Luis Calvo Mackenna, como parte del programa de Cáncer Infantil ministerial (PINDA)¹⁸.

Unidad de Hematología Intensiva, Hospital del Salvador.

^aBecado Hematología, Hospital del Salvador.

^bEnfermera.

Sin financiamiento externo comprometido.

Trabajo auspiciado por: Programa nacional de trasplante de médula ósea de adultos. Programa nacional de cáncer del adulto. Unidad de cáncer. Ministerio de Salud, Chile.

Recibido el 20 de octubre de 2011, aceptado el 12 de julio de 2012.

Correspondencia a:
Dra. Barbara Puga
Av. Salvador 368, Unidad de Hematología Intensiva, Hospital del Salvador.
Fax: (02) 5754282
E-mail: barbarapuga@gmail.com

En el año 2004, la Unidad de Cáncer del Ministerio de Salud decidió incorporar el TPH como parte del arsenal terapéutico del Programa Nacional de Cáncer del Adulto (PANDA), como un aporte para reducir la mortalidad asociada a cáncer en nuestro país.

Las indicaciones de TPH, establecidas por la Subcomisión de TPH de Adultos (CCTMOA) ministerial, validadas por el Comité de Ética del Ministerio de Salud y refrendadas por un panel de expertos nacionales, permitieron definir la demanda y el desarrollo del Proyecto Nacional de TPH de Adultos para el Sector Público¹⁹.

El programa se puso en marcha el año 2004, procediendo a la compra de servicios a instituciones privadas hasta el año 2008, con un total de 32 TPH autólogos y 38 TPH alogénicos realizados en esta modalidad.

En el año 2008 fue definido el Hospital del Salvador como Centro Nacional de Trasplante de Médula Ósea del Adulto, iniciándose el proceso de contratación y capacitación del recurso humano en forma paralela a la implementación de las unidades de aislamiento requeridas para esta atención.

En enero de 2010, el Hospital del Salvador puso en marcha la Unidad de Hematología Intensiva, con la realización del primer TPH de adultos del sector público.

Con el objeto de marcar un hito histórico alcanzado a través de un esfuerzo multisectorial y dar a conocer el desarrollo de una prestación de alta complejidad en un hospital de adultos de nuestro país, describimos las características clínicas y evolución de los primeros 10 pacientes que recibieron TPH en este centro entre el 6 de enero y 18 de agosto de 2010.

Pacientes y Método

El manejo inicial de la patología hematológica y la solicitud de TPH se llevó a cabo a nivel institucional, en los diferentes centros hospitalarios nacionales acreditados por la Unidad de Cáncer ministerial. Todas las solicitudes fueron evaluadas por la CCTMOA, comisión de expertos que evalúa la pertinencia de la indicación de trasplante en cada caso. Una vez emitida la recomendación de TPH, el paciente fue derivado al Hospital del Salvador, donde se procedió a la evaluación pre trasplante del paciente y del donante. La evalua-

ción pre trasplante consistió en la valoración de la condición física, psíquica y social según estándares convencionales²⁰. La movilización de progenitores hematopoyéticos se realizó a nivel institucional y se compró servicios de aféresis y criopreservación.

Los pacientes fueron hospitalizados en unidades de aislamiento individual, con aire filtrado con filtros HEPA 4° generación y presión positiva.

Todos los pacientes recibieron profilaxis con cotrimoxazol forte 1 comprimido VO lunes, miércoles y viernes, desde la recuperación de los neutrófilos hasta el día +180; fluconazol 200 mg VO día desde el día -7 hasta el día +60; ciprofloxacino 500 mg c/ 12 h VO y aciclovir 400 mg c/12 h VO durante el período de neutropenia. Factores estimulantes de colonias G-CSF 300 mcg sc/día a partir del día +4 y hasta la recuperación de neutrófilos. El apoyo transfusional se realizó con productos irradiados y filtrados, plaquetas si el recuento es menor a 20.000 x mm³ y glóbulos rojos si la hemoglobina es menor a 8 g/dl. El protocolo de neutropenia febril consideró imipenem en primera línea como monoterapia. El acondicionamiento en linfoma de Hodgkin y no Hodgkin correspondió a esquema BEAM: carmustina 300 mg/m², etopósido 400-800 mg/m², citarabina 800-1.600 mg/m² y melfalán 140 mg/m². En mieloma múltiple se utilizó el esquema MEL200: melfalán 200 mg/m². Posterior al alta los pacientes fueron controlados ambulatoriamente y referidos a su centro de origen una vez resueltas las problemáticas derivadas del TPH. En los casos de ser requerida radioterapia post TPH, se hizo seguimiento del caso hasta su realización.

Resultados

De los 10 pacientes que recibieron trasplante autólogo en nuestro centro, 5 correspondieron a mujeres y 5 a hombres; con un promedio de edad de 33 años y un rango entre 19 y 48 años provenientes de diferentes regiones del país. Seis casos correspondieron a linfoma de Hodgkin (LH) en recaída quimiosensible, encontrándose 3 de ellos en remisión completa (RC) y 3 en una muy buena respuesta parcial (MBRP) y al momento del trasplante. Tres casos correspondieron a mieloma múltiple, en primera, segunda RC y MBRP. Finalmente un caso correspondió a linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) en RC posterior a

quimioterapia de segunda línea. Ninguno de los pacientes presentaba comorbilidades de riesgo para el TPH. Tabla 1.

El esquema de movilización de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica dependió del número y tipo de tratamientos antineoplásicos recibidos y de ciclos de quimioterapia pendientes. Así, en 3 pacientes con LH con tratamiento finalizado y en 2 pacientes con mieloma múltiple sin antecedentes de uso de melfalán, se realizó movilización con factores estimulantes de colonias granulocíticas (G-CSF). En 3 pacientes con diagnóstico de LH con esquemas de rescate en curso, se coordinó la administración de quimioterapia ESHAP o ICE, asociado G-CSF. En un paciente con mieloma múltiple tratado con melfalán se asoció ciclofosfamida 1 g/m² al G-CSF. Finalmente, en el paciente con diagnóstico de LDCGB extensamente tratado, se utilizó ciclofosfamida 3 g/m² asociado a G-CSF. Se requirió un promedio de 1,4 movilizaciones por paciente, con un rango de 1 a 3. Tres casos resultaron malos movilizadores: un paciente con mieloma múltiple tratado extensamente con melfalán además de radioterapia de columna, el caso con LDCGB y otro con LH, ambos con tres líneas de tratamiento de quimioterapia. En este último paciente fue necesaria una movilización con G-CSF, una extracción de médula ósea y finalmente se efectuó una segunda movilización con plerixafor y PEG-filgrastin.

Fue requerido un promedio de 2,2 aféresis por paciente, con un rango entre 1 y 4.

El promedio de CD 34 recolectado fue 5,06 x 10⁶ x kg, con un rango entre 1,23 y 10,45. El promedio de células mononucleares fue de 9,9 x 10⁸ x kg, con un rango entre 2,83 y 23,67. El promedio de unidades formadoras de colonia fue 290.286 x kg, con un rango entre 59.636 y 569.012. Tabla 2.

Siete pacientes portadores de linfoma recibieron acondicionamiento con esquema BEAM y 3 pacientes portadores de mieloma múltiple, acondicionamiento con melfalán 200, según se muestra en Tabla 3.

Las complicaciones observadas en el período de hospitalización fueron menos graves (Grado I o II de la clasificación OMS)²¹. El 70% de los pacientes presentaron mucositis leve a moderada, con cuadros de diarrea y dolor abdominal sin requerimiento de opioides o nutrición parenteral. El 50% de los pacientes presentó neutropenia febril, todos ellos con foco clínico identificable. En tres casos el foco fue intestinal, en uno pulmonar y uno periodontal. Todos ellos con cultivos negativos y buena respuesta a tratamiento antibiótico de primera línea con imipenem. En dos casos se planteó, además, diagnóstico de influenza, por cuadro clínico y antecedente epidemiológico, adicionándose empíricamente oseltamivir con buena respuesta. Otras complicaciones se muestran en la Tabla 3.

La recuperación de los neutrófilos sobre 500 x mm³ ocurrió en promedio en el día +11 de la infusión, con un rango entre +8 y +14. El prendimiento de plaquetas se alcanzó, en promedio, en el día +10, rango entre +9 y +14.

Tabla 1. Características epidemiológicas y clínicas de los pacientes

n	Sexo	Edad	Procedencia	Diagnóstico	Motivo TPH	Condición al TPH	Comorbilidad
1	M	36	Talca	LH CM IIB	Recaída < 1 año	MB RP	No
2	M	19	Buín	LH EN IVB	Recaída < 1 año	MBRP	No
3	M	43	Maipú	MM CL IIIA		RC1	Nefrolitiasis, UG, HDA
4	M	48	Talcahuano	MM IgG IIIB		RC2	No
5	F	30	Ñuble	LDCGB IV B, bulky	Progresión R-CHOP	RC1	Alergia quinolonas, obesidad, disfunción VI leve
6	F	40	Iquique	LH EN IVB	Recaída < 1 año	MBRP	DMNI, dislipidemia
7	F	48	Talca	MM IgG III A		MBRP	Asma, alergia sulfas
8	F	24	Valparaíso	LH EN IIA, bulky	Recaída > 1 año	RC2	No
9	F	27	Chiloé	LH CM IVB	Recaída > 1 año	RC2	No
10	M	22	Santiago	LH CM IIB, bulky	Progresión ABVD	RC1	No

Tabla 2. Características de la movilización y aféresis de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica

n	Movilización	Resultado	n movilizaciones	n aféresis	n CD34	n MNC	n UFC
1	GCSF- MOZOBIL	Malo	3	4	1,23	14,8	105225
2	ICE-GCSF	Bueno	1	1	5,3	5,08	552130
3	GCSF	Bueno	1	2	1,65	11,55	569012
4	GCSF	Bueno	1	1	3,74	6,76	169019
5	CY+GCSF/PEG GCSF	Malo	2	4	2,1	9,8	77445
6	GCSF	Bueno	1	1	10,38	2,83	486224
7	CY+GCSF/G-CSF	Malo	2	4	2,54	11,04	72459
8	GCSF	Bueno	1	2	6,47	23,67	510014
9	ESHAP+GCSF	Bueno	1	1	10,45	3,98	596,36
10	ESHAP+GCSF	Bueno	1	2	6,81	9,82	301704

Tabla 3. Tipo de acondicionamiento, toxicidad relacionada a trasplante y tiempo observados al implante

n	Acondición	Complicaciones precoces	Implante neutrófilos	Implante plaquetas
1	BEAM	Mucositis GII, Rash x citarabina, reacción transfusional	12	12
2	BEAM	NO	12	10
3	MEL 200	Mucositis GI, neutropenia febril foco pulmonar	13	13
4	MEL 200	Deprivación de opioides, Insuficiencia renal aguda prerrenal	12	9
5	BEAM	Mucositis GII, neutropenia febril tiftitis, Obs. influenza	14	14
6	BEAM	Mucositis GII, neutropenia foco abdominal y perianal, rash a pnc	12	12
7	MEL 200	Hiperemesis, Obs. Influenza, hepatitis por oseltamivir	9	10
8	BEAM	Mucositis GI, neutropenia febril foco oral y abdominal	10	10
9	BEAM	Mucositis GII, neutropenia febril foco periodontal	9	9
10	BEAM	Mucositis GI	8	9

Una vez alcanzado el prendimiento y la tolerancia oral los pacientes fueron dados de alta y controlados en forma ambulatoria. En tres pacientes se efectuó radioterapia post TPH, dos de ellos por tratarse de linfoma con gran masa tumoral al diagnóstico y en un caso por sospecha de recidiva incipiente post TPH. Posteriormente los pacientes fueron derivados al hospital de origen. En el seguimiento a 100 días no se observó morbimortalidad relacionada a TPH en este grupo de pacientes.

Conclusiones

La incorporación del TPH autólogo y, en un futuro del TPH alogénico, forman parte del

desarrollo de la Unidad de Cáncer de Adultos (PANDA) ministerial y del Programa Nacional de TPH de Adultos.

Los estudios internacionales muestran una mortalidad relacionada a trasplante en los primeros 100 días entre 1 y 17%^{2,4,5}.

Los buenos resultados observados en los primeros diez TPH autólogo de adulto presentados en nuestra publicación, con ausencia de complicaciones graves y de mortalidad relacionada a trasplante, confirman los estándares de calidad con que se ha desarrollado esta intervención terapéutica.

Estos indicadores de resultado reflejan sin duda los procesos que se debió considerar y acreditar, aun antes de la puesta en marcha de la Unidad de

Trasplante. Estos fueron liderados en su inicio por el centro de trasplante pediátrico del Hospital Luis Calvo Mackenna, en base a los estándares norteamericanos y posteriormente por los diferentes organismos de acreditación y contraloría del Ministerio de Salud y SEREMI correspondiente.

El Centro Nacional de TPH de Adultos debe mantener su desarrollo consolidándose como núcleo asistencial, docente y de investigación en esta área en el ámbito público.

Agradecimientos: Agradecemos al equipo de la Unidad de Hematología Intensiva, a todas las unidades de apoyo, a las especialidades médicas e instituciones que se han visto requeridas en la atención de nuestros pacientes. A la Sección de Hematología, el Servicio de Medicina, la Dirección del Hospital del Salvador y del Área Metropolitana Oriente. A la Unidad de Cáncer y Secretaría de Redes asistenciales de alta complejidad del Ministerio de Salud. A todas las personas que desde los más diversos ámbitos, confiaron en las capacidades de la Salud Pública y de nuestro Hospital, e hicieron posible la implementación de este Centro Nacional de Trasplante de Médula Ósea de Adultos, un aporte importante a la equidad en salud en nuestro país.

Referencias

1. Schmitz N, Buske C, Gisselbrecht C. Autologous stem cell transplantation in lymphoma. *Semin Hematol* 2007; 44: 234-45.
2. Dowling AJ, Prince HM, Wirth A, Wolf M, Januszewicz EH, Juneja S, et al. High-dose therapy and autologous transplantation for lymphoma: The Peter MacCallum Cancer Institute experience. *Intern Med J* 2001; 31: 279-89.
3. Linch DC, Winfield D, Goldstone AH, Moir D, Hancock B, McMillan A, et al. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. *Lancet* 1993; 341: 1051-4.
4. Majhail NS, Weisdorf DJ, Defor TE, Miller JS, McGlave PB, Slungaard A, et al. Long-term results of autologous stem cell transplantation for primary refractory or relapsed Hodgkin's lymphoma. *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 2006; 12: 1065-72.
5. Viviani S, Di Nicola M, Bonfante V, Di Stasi A, Carlo-Stella C, Matteucci P, et al. Long-term results of high-dose chemotherapy with autologous bone marrow or peripheral stem cell transplant as first salvage treatment for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: a single institution experience. *Leukemia & lymphoma* 2010; 51: 1251-9.
6. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, Sieber M, Carella AM, Haenel M, et al. German Hodgkin's Lymphoma Study Group; Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359 (9323): 2065-71.
7. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van der Lelie H, Bron D, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995; 333: 1540-5.
8. Zinzani PL. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in Non-Hodgkin's lymphomas. *Acta Haematol* 2005; 114: 255-9.
9. Haioun C, Lepage E, Gisselbrecht C, Salles G, Coiffier B, Brice P, et al. Survival benefit of high-dose therapy in poor-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma: final analysis of the prospective LNH87-2 protocol-a groupe d'Etude des lymphomes de l'Adulte study. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3025-30.
10. Attal M, Harousseau JL. Standard therapy versus autologous transplantation in multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1997; 11: 133-46.
11. Gahrton G, Bjorkstrand B. Progress in haematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma. *J Intern Med* 2000; 248: 185-201.
12. Barlogie B, Kyle RA, Anderson KC, Greipp PR, Lazarus HM, Hurd DD, et al. Standard Chemotherapy Compared With High-Dose Chemoradiotherapy: Final Results of Phase III US Intergroup Trial S9321 for Multiple Myeloma. *J Clin Oncol* 2006; 24 (6): 929-36.
13. Lenhoff S, Hjorth M, Holmberg E, Tureson I, Westin J, Nielsen JL, et al. Impact on survival of high-dose therapy with autologous stem cell support in patients younger than 60 years with newly diagnosed multiple myeloma: a population-based study. *Nordic Myeloma Study Group. Blood* 2000; 95: 7-11.
14. Armand P, Antin JH. Allogeneic stem cell transplantation for aplastic anemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13: 505-16.
15. Cassileth PA, Harrington DP, Appelbaum FR, Lazarus HM, Rowe JM, Paietta E, et al. Chemotherapy compared with autologous or allogeneic bone marrow transplan-

- tation in the management of acute myeloid leukemia in first remission. *N Engl J Med* 1998; 339: 1649-56.
16. Suciu S, Mandelli F, De Witte T, Zittoun R, Gallo E, Labar B, et al. Allogeneic compared with autologous stem cell transplantation in the treatment of patients younger than 46 years with acute myeloid leukemia (AML) in first complete remission (CR1): an intention-to-treat analysis of the EORTC/GIMEMAAML-10 trial. *Blood* 2003; 102: 1232-40.
 17. Del Fávero H, Figueroa H, Monsalve V, Zúñiga C, Madrid J, Braun S, et al. [Allogenic bone marrow transplantation: report of 3 cases in Chile]. *Rev Med Chile* 1989; 117 (2): 174-8.
 18. Palma J, Mosso C, Paris C, Campbell M, Tong X, King A et al. Establishment of a pediatric HSCT program in a public hospital in Chile. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 46 (7): 803-10.
 19. Cabrera ME, Del Castillo C, Lois V. Protocolos programa nacional de cáncer del adulto (PANDA). In: Gobierno de Chile Mds, ed. 2008.2010 ed. Santiago Chile; 2005.
 20. Carreras E, Brunet S, Ortega JJ, Rovira M, Sierra J, Urbano-Ispizua A. *Manual de Trasplante Hematopoyético*. 3° ed: Ediciones Antares; 2004.
 21. Cancer Therapy Evaluation Program Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 3.0 DCTD NCI NIH DHHS In; March 31 200.