

Trasplante hematopoyético ambulatorio: una opción a considerar en Chile. Presentación de un caso y revisión de tema

Outpatient stem cell transplantation: an option to consider in Chile. A case report and review

Mauricio Sarmiento Maldonado^{1,*} , Jacqueline Quezada Flores¹, Veronica Jara Arias¹,
Catherine Gutierrez, Castillo¹, Patricio Rojas Reyes¹, Mauricio Ocqueteau Tachini¹

Resumen

Se presenta el caso del primer trasplante hematopoyético ambulatorio autólogo realizado en nuestro país según nuestro conocimiento. Además, se hace una revisión de la literatura al respecto y se concluye enumerando los requerimientos necesarios para considerar esta modalidad.

Palabras Clave: trasplante hematopoyético; autólogo; ambulatorio; mieloma; melfalan.

Abstract

This manuscript shows the first autologous stem cell transplantation on an outpatient basis performed in our country. To our knowledge, it is the first conducted in Chile. We performed a literature review, proposing several criteria for safe outpatient transplantation with an evidence-based basis.

Keywords: Stem cell transplantation; autologous; outpatient; myeloma; melphalan.

Fecha de envío: 2024-05-09 - Fecha de aceptación: 2024-08-30

Introducción

Varias enfermedades hematológicas, incluyendo el mieloma múltiple requieren la realización de trasplante autólogo de medula ósea. Sin embargo, no todos los pacientes logran acceder al trasplante ya sea por temas inherentes a su enfermedad o por dificultades de acceso. En nuestro país el acceso al trasplante varía, pero en incluso en reportes de centros de referencia se muestra que sólo el 6% de los pacientes aptos logran trasplantarse (Peña *et al.*, 2018). La implementación de medidas para favorecer mejor acceso al trasplante es prioritaria. En este trabajo se muestra nuestra experiencia en una estrategia que promueve el acceso al trasplante con optimización de costos del proceso.

Caso Clínico

Paciente de 64 años, género femenino, consultó 6 meses previo al trasplante por dolor óseo costal y en brazo derecho. El estudio

etiológico mostró gammapatía caracterizada por hemoglobina 10 gr/dL, 5.600 leucocitos /uL y plaquetas normales, velocidad de hemática de sedimentación (VHS) 110 mm/h, proteínas totales 10 g/dL, albúmina 2,5 g/dL, creatinina 0,8 mg/dL, calcio 9,9 mg/dL, electroforesis de proteínas con presencia de proteína monoclonal en zona gamma de 3 g e inmunoglobulina G (IgG) en 8,8 g/dL y cadenas livianas lambda 440 ng/mL. El estudio medular al diagnóstico mostró 69% de células plasmáticas inmaduras con demostración de clonalidad por citometría de flujo. El diagnóstico fue un mieloma múltiple IgG lambda ISS 1 (International Staging System). El set radiológico mostró lesiones líticas difusas, sin fracturas evidentes. La paciente inició esquema basado en bortezomib subcutáneo 1,5 g/m² de superficie corporal los días 1,8,15 de cada mes, lenalidomida 25 mg día por 21 días cada mes y dexametasona 40 mg vía oral cada semana, logrando remisión completa luego de 4 meses. Se realizó una valoración integral, en donde se constató adecuada funcionalidad física y cognitiva que no contraindican el

(1) Programa de trasplante hematopoyético del adulto. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Red de salud Christus UC. Santiago. Chile

*Autor de correspondencia: msarmiento@ucchristus.cl



procedimiento. Ante remisión completa estricta se sugirió continuar con proceso de trasplante hematopoyético autólogo. Se planteó la posibilidad de realizar el procedimiento de forma ambulatoria a lo que la paciente accedió previa firma de consentimiento informado. Se realizó educación para administración de fármacos subcutáneos en domicilio y se realizó estimulación de progenitores hematopoyéticos con 10 mcg por kg cada 12 h de filgrastim subcutáneo durante 5 días, entre el día -9 y el día -4 del protocolo. En el día -3 se realizó recolección de progenitores, obteniendo $4,4 \times 10^6$ CD34 (cúmulo de diferenciación 34) por kg de peso. Estas células se preservaron en banco de sangre en refrigerador clínico a 4°C sin criopreservación con dimetil sulfóxido (DMSO) durante 48 h como hemos descrito previamente (Sarmiento *et al.*, 2018). Una vez realizada la recolección se instaló un catéter transitorio central de inserción periférica por vena basilica derecha y recibió melfalán 200 mg por metro cuadrado de superficie corporal, endovenoso en el día -2, mediando crioterapia oral intensiva, sin incidentes. Se indicó tratamiento vía oral en domicilio desde el día -2 y hasta el prendimiento con ondansetron 8 mg cada 8 horas, omeprazol 20 mg cada 12 horas, levofloxacino 500 mg cada día, valaciclovir 500 mg cada día, fluconazol 150 mg cada día y desde el día +5 se agregó filgrastim 600 mcg subcutáneos cada día. El día 0 del protocolo la paciente acudió al servicio ambulatorio del centro de cáncer de nuestra institución y de forma ambulatoria le fueron reinfundidos sus precursores hematopoyéticos. Posterior a esto, se realizó medición día por medio de parámetros sanguíneos hematológicos y bioquímicos, junto con una valoración clínica día por medio por enfermera de trasplante y de forma diaria vía telemática por médico hematólogo. Se inició filgrastim 300 mcg cada día desde el día +5 del proceso y se pudo constatar nadir eritrocitario (hemoglobina 8 gr/dl) leucocitario (100 leucocitos/ul) y plaquetario (12.000 plaquetas/ul) al día +6 precisando transfusión de 2 unidades de glóbulos rojos y 6 unidades de plaquetas, de forma ambulatoria. Al día +8 se constató alza térmica hasta 38 grados por lo que la paciente de acuerdo con lo indicado acudió al servicio de urgencias de nuestra institución. Se constató mucositis leve que tuvo respuesta favorable al tratamiento con analgésicos vía oral y se tomaron cultivos de sangre resultando negativos para crecimiento bacteriano y de orina que mostraron crecimiento de *Escherichia coli*, tratada de forma ambulatoria con 2 dosis de amikacina de 1 g cada dosis endovenosa en 200 mL de suero fisiológico y luego con resultados de antibiograma, se completó tratamiento oral con cefadroxilo 500 mg cada 12 h por 5 días. La paciente completó su recuperación de neutrófilos y plaquetas al día +12 post trasplante sin incidentes. Persistió con náuseas que mejoraron al tratamiento con ondansetron 8 mg cada 8 horas, metoclopramida 10 mg cada 8 horas y olanzapina 5 mg cada noche, que finalmente cedieron de forma paulatina desde el día +17.

Discusión y revisión de tema

El trasplante hematopoyético es una estrategia terapéutica validada para el tratamiento de diferentes condiciones. En cuanto al trasplante autólogo, es de utilidad demostrada en el tratamiento de linfomas y mieloma y el procedimiento alogénico tiene utilidad en casos de leucemias agudas, mielodisplasia, linfomas refractarios o agresivos y aplasia medular, entre otras. La realización del trasplante es un proceso complejo que precisa tratamiento multidisciplinario y que de forma convencional se ha realizado de forma hospitalaria con elevados requerimientos de farmacia oncológica, banco de sangre, infectología, nutrición, terapia física y rehabilitación entre otras diversas especialidades. Sin embargo, en casos muy bien seleccionados y con una planeación y coordinación adecuada, el proceso podría hacerse de forma ambulatoria. Curiosamente esta modalidad no es nueva y ya desde el año 2000 se viene planteando esta posibilidad con el objetivo de agilizar y hacer de forma eficiente el tratamiento (Dix & Geller, 2000)

Trasplante autólogo ambulatorio

Como se mencionó, el procedimiento autólogo tiene utilidad principalmente en mieloma y linfomas. En cuanto al mieloma, el procedimiento se realiza previa recolección de precursores, usando acondicionamiento (terapia preparatoria para el trasplante) basado en melfalan. Este fármaco de cierta manera facilita el proceso ambulatorio, pues es un medicamento que se administra en dosis única y de corta duración de infusión endovenosa (Paul *et al.*, 2015). A medida que más centros de trasplante han adoptado la modalidad de procedimientos ambulatorios en candidatos apropiados, se ha podido establecer que la seguridad por lo menos es igual o incluso mejor que la de los procesos realizados de forma hospitalaria. En cuanto a la eficiencia, teniendo presente que el proceso de acondicionamiento es similar, no habría diferencias entre las modalidades ambulatorias u hospitalarias y con reportes de más de 90% de pacientes que logran completar todo su proceso y recuperación de forma ambulatoria (Kodad *et al.*, 2019). En los casos de pacientes con linfoma, el proceso ambulatorio puede ser de difícil ejecución, pues las terapias de acondicionamiento usadas de forma habitual incorporan esquemas multifarmaco como son el BEAM (Carmustine-etopósido-Citarabina-Melfalan), el ICE (ifosfamida-carboplatino-etopósido), CVB (carmustine-etopósido-ciclofosfamida) entre otros. Sin embargo, también hay reportes que muestran que, con un proceso bien coordinado, la ejecución del trasplante ambulatorio es posible (Graff *et al.*, 2015; Reid *et al.*, 2016; Gokmen *et al.*, 2022).

Trasplante alogénico

El trasplante alogénico hematopoyético es quizás uno de los procesos terapéuticos más complejos en la medicina oncológica actual. En comparación con el trasplante autólogo, en donde el paciente recibe terapia de acondicionamiento de alta intensidad mieloablativa, y recuperación hematopoyética con células propias, y con tasas de mortalidad bajas (0-3% según las diferentes series), el trasplante alogénico precisa el injerto de células de otro individuo y requiere inmunosupresión prolongada, mayor riesgo de afecciones cardíacas, renales, hepáticas e infecciosas y con posibilidades de enfermedad de injerto vs huésped, que elevan la mortalidad del procedimiento hasta un 20% (Penack *et al.*, 2020). Dado que el trasplante alogénico es un proceso de alta complejidad, la estrategia convencional es realizarlo de forma hospitalaria. Sin embargo, y sobre todo desde el grupo mexicano de trasplante, hay cada vez más evidencia en cuanto al proceso de forma ambulatoria. Utilizando esquemas no mieloablativos con donantes emparentados, han reportado de forma retrospectiva en grupos no muy numerosos de pacientes una tasa realmente baja de reingresos al hospital por neutropenia febril, mucositis y enfermedad de injerto vs huésped. Sin embargo, el reporte más grande realizado a la fecha proveniente del grupo de trasplante de Fred Hutchinson Cáncer Center mostró en 1.037 pacientes con trasplante alogénico de forma ambulatoria, que 53% precisaron ingresos hospitalarios, por complicaciones propias del trasplante. (Granot *et al.*, 2019). El grupo de trasplante de la clínica Mayo recientemente publicó su experiencia en 856 pacientes trasplantados de forma ambulatoria entre el año 2000 y 2017, con tasas de mortalidad cercanas al 5% y tasas de ingreso urgente por complicaciones en 60% de los pacientes, incluso algunos precisando ingreso directo a unidad de cuidados intensivos (Singhal *et al.*, 2019). Estos datos muestran que, si bien algunos pacientes podrían tolerar este tipo de trasplante de forma ambulatoria, la alta tasa de ingresos por complicaciones que precisan ingreso hace que sea de difícil implementación y con gran riesgo de shock séptico y manejo de UCI.

Aspectos de elegibilidad

Las ventajas en cuanto a la realización de trasplantes de forma ambulatoria son diversas y relevantes para el centro médico y sistema sanitario por reducción de costos, ausencia de necesidad de unidades sofisticadas de cuidado con filtro HEPA (High Efficiency Particulate Air), reducción de riesgos de infecciones por bacterias intrahospitalarias y en cuanto al beneficio para los pacientes se puede favorecer la comodidad de realizar el trasplante en un ambiente grato y familiar, en su propio domicilio idealmente, acompañado de forma continua de familia o allegados.

Sin duda es una estrategia que conlleva ventajas, pero precisa que se den ciertos aspectos que permitan un proceso seguro, como adecuado nivel cognitivo de paciente y familia, acceso a comunicación precisa y segura por vía telefónica, adecuada calidad de vivienda del paciente, facilidad de acceso al hospital de día o centro de control con frecuencia diaria y acceso prioritario al servicio de urgencias. (Gómez-Almaguer *et al.*, 2022)

Ventajas para pacientes y sistemas sanitarios

En síntesis, en pacientes cuidadosamente seleccionados, hay posibilidades de realizar trasplantes hematopoyéticos de forma ambulatoria. Este proceso trae sin dudas beneficios que pueden clasificarse en ventajas para el sistema sanitario y ventajas individuales para el paciente. En cuanto al sistema sanitario, realizar injertos hematopoyéticos ambulatorios tiene un inmediato impacto en la sobrecarga de estadía hospitalaria necesaria para el cuidado de diversas enfermedades neoplásicas, situación agravada por la pandemia COVID. Además de reducción de necesidades hospitalarias, los costos se reducen de forma significativa, traduciendo en mayor eficiencia del uso cuando los recursos son limitados y en este sentido mayor posibilidad de ofrecer el trasplante a más enfermos. Las ventajas para el paciente sin duda parten por la posibilidad de realizar el proceso en un lugar ameno y conocido como su domicilio y en compañía de sus familiares. Si bien podría plantearse que el proceso ambulatorio podría ser de mayor preocupación para la familia y cuidadores del paciente, hay información que muestra que la tasa de estrés en cuidadores de pacientes con trasplante hospitalizado o ambulatorio no es diferente (Martino *et al.*, 2021). Además, en el caso que presentamos en este manuscrito, dado que el paciente no tenía cobertura previsual, la realización del trasplante ambulatorio le permitió a la paciente poder realizarse el procedimiento a un costo categóricamente menor del que sería el proceso hospitalario. En nuestro centro, tenemos establecido un promedio de costos globales, que para un trasplante autólogo puede costar cerca de 30.000 USD. La modalidad ambulatoria puede reducir en más de la mitad este valor, en concordancia con lo reportado previamente por otros centros, que para el caso presentado costo 1/3 del valor habitual (González *et al.*, 2021).

Requerimientos para un posible trasplante ambulatorio y conclusiones

La posibilidad de realizar el proceso de trasplante hematopoyético ambulatorio es real. Consideramos que el paciente ideal es aquel con mieloma múltiple pues el acondicionamiento con melfalan facilita la logística del proceso. Podrían plantearse también en pacientes con linfoma, pero es algo más complejo dado el esquema

multifármacos necesario y la infusión de varios fármacos durante el día, que harían que el paciente acuda al centro de trasplante ambulatorio durante varias horas. En nuestra experiencia, la realización de trasplantes alogénicos es un proceso de alta complejidad y la realización ambulatoria de una parte en varios de los reportes termina con tasas de ingreso hospitalario elevadas por lo que no parece en principio muy atractivo. En nuestro criterio los requerimientos para acceder a un trasplante ambulatorio son:

Requerimientos necesarios para el trasplante hematopoyético ambulatorio

Del paciente y su entorno

- ECOG 0-1 (Eastern Cooperative Oncology Group performance status scale) u otra escala similar que objetiven estado funcional apropiado para el procedimiento.
- Estado funcional acorde para independencia de cuidado básico de vida diaria.
- Ausencia de comorbilidades que impidan el proceso ambulatorio (ejemplo: diabetes que precise ajustes hospitalarios, insuficiencia renal y hepática que dificulte ajuste de sueros o fármacos).
- Familia o acompañamiento disponible continuo.
- Nivel cognitivo que garantice seguimiento de indicaciones y cuidados y entendimiento de signos de alarma para consulta urgente.
- Domicilio o lugar de reposo con condiciones higiénicas para cuidado y alimentación.
- Facilidad del traslado de lugar de reposo hasta centro de control (centro de cáncer u hospital de día) y a servicio de urgencias.

Del programa de trasplante

- Disponibilidad de enfermería y médico de trasplante para contacto 24h.
- Acceso a catéteres periféricos idealmente.
- Usar productos de aféresis frescos o no manipulados con DMSO.
- Disponibilidad de toma de muestras de laboratorio y ajustes en tratamiento en centro de cuidado (hospital de día, o toma de muestras en domicilio).
- Laboratorio con resultados expeditos para coordinación de soporte transfusional.
- Acceso prioritario a urgencias ante neutropenia febril o complicaciones asociadas.

Reconocimientos

Contribuciones de los autores: todos los autores participaron en la concepción, análisis y escritura del trabajo.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

Fuentes de financiamiento: no hubo fuentes de financiamiento.

Referencias

- Dix SP, Geller RB. (2000). High-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue in the outpatient setting. *Oncology (Williston Park, N.Y.)* **14**(2), 171–192.
- Gokmen A, Sahin U, Soydan E, Gokgoz Z, Okcu MK, Ozan U, Arslan O, Ilhan O, Ozcan M. (2022). Gemcitabine, Cisplatin, and Dexamethasone as a Salvage and Mobilization Chemotherapy Before Autologous Stem Cell Transplantation is Effective and Safe Outpatient Regimen in Relapsed and Refractory Hodgkin Lymphoma Patients. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia* **22**(10), e885–e892.
- Gómez-Almaguer D, Gómez-De León A, Colunga-Pedraza PR, Cantú-Rodríguez OG, Gutierrez-Aguirre CH, Ruíz-Arguelles G. (2022). Outpatient allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation: a review. *Therapeutic advances in hematology* **13**, 20406207221080739. <https://doi.org/10.1177/20406207221080739>
- González MJ, Urizar E, Urtaran-Laresgoiti M, Nuño-Solinís R, Lázaro-Pérez E, Vázquez L, Pascual-Cascón MJ, Solano C, Kwon M, Gallego C, Fernández-Avilés F. (2021). Hospital and outpatient models for Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A systematic review of comparative studies for health outcomes, experience of care and costs. *PloS one* **16**(8), e0254135. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0254135>
- Graff TM, Singavi AK, Schmidt W, Eastwood D, Drobyski WR, Horowitz M, Palmer J, Pasquini M, Rizzo DJ, Saber W, Hari P, Fenske TS. (2015). Safety of outpatient autologous hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma and lymphoma. *Bone marrow transplantation* **50**(7), 947–953. <https://doi.org/10.1038/bmt.2015.46>
- Granot N, Storer BE, Cooper JP, Flowers ME, Sandmaier BM, Storb R. (2019). Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in the Outpatient Setting. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* **25**(11), 2152–2159.
- Kodad SG, Sutherland H, Limvorapitak W, Abou Mourad Y, Barnett MJ, Forrest D, Gerrie A, Hogge DE, Nantel SH, Narayanan S, Nevill T, Power M, Sanford D, Toze C, White J, Broady R, Song K. (2019).

- Outpatient Autologous Stem Cell Transplants for Multiple Myeloma: Analysis of Safety and Outcomes in a Tertiary Care Center. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia* **19**(12):784-790.
- Paul TM, Liu SV, Chong EA, Luger SM, Porter DL, Schuster SJ, Tsai DE, Nasta SD, Loren A, Frey N, Perl A, Cohen AD, Weiss BM, Stadtmauer EA, Vogl DT. (2015). Outpatient Autologous Stem Cell Transplantation for Patients With Myeloma. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia* **15**(9), 536-540. DOI: 10.1016/j.clml.2015.05.006
- Penack O, Peczynski C, Mohty M, Yakoub-Agha I, Styczynski J, Montoto S, Duarte RF, Kröger N, Schoemans H, Koenecke C, Peric Z, & Basak G W. (2020). How much has allogeneic stem cell transplant-related mortality improved since the 1980s? A retrospective analysis from the EBMT. *Blood advances* **4**(24), 6283–6290. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003418>
- Peña C, Rojas C, Rojas H, Soto P, Cardemil D, Aranda S, Contreras C, La Roca G, Russo M, Pérez C & Lois V. (2018). Mieloma múltiple en Chile: pasado, presente y futuro del programa nacional de drogas antineoplásicas (PANDA). Revisión de 1.103 pacientes. *Revista médica de Chile* **146**(7), 869-875.
- Reid RM, Baran A, Friedberg JW, Phillips GL2nd, Liesveld JL, Becker MW, Wedow L, Barr PM, & Milner LA. (2016). Outpatient administration of BEAM conditioning prior to autologous stem cell transplantation for lymphoma is safe, feasible, and cost-effective. *Cancer medicine* **5**(11), 3059–3067 <https://doi.org/10.1002/cam4.879>
- Sarmiento M, Ramírez P, Parody R, Salas MQ, Beffermann N, Jara V, Bertín P, Pizarro I, Lorca C, Rivera E, Galleguillos M, Ocqueteau M, Sánchez-Ortega I, Patiño B, Sureda A. (2018). Advantages of non-cryopreserved autologous hematopoietic stem cell transplantation against a cryopreserved strategy. *Bone Marrow Transplant* **53**, 960–966 (2018). <https://doi.org/10.1038/s41409-018-0117-5>
- Singhal S, Saadeh SS, Durani U, Kansagra A, Alkhateeb HB, Shah MV, Mangaonkar A, Kenderian S, Hashmi S, Patnaik MV, Litzow MR, Hogan WJ. (2022). Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in the Outpatient Setting: The Mayo Clinic Experience. *Transplantation and cellular therapy*, **29**(3), 183.e1–183.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2022.12.016>
- Martino M, Pitino A, Tripepi G, Paviglianiti A, Russo L, Cusumano G, Rossetti A, Provenzano PF, Porto G, Meliambro N, Gallo S, Porcino D, Romeo V, Gangemi T, D'Arrigo G, Imbalzano L, Console G, Gori M. (2021). The Burden in Caregivers of Multiple Myeloma Patients Undergoing Outpatient Autologous Stem-Cell Transplantation Compared to Inpatient Transplantation *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia* **21**(4), e402–e409. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2020.11.011>