

Trasplante de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica autólogo sin soporte transfusional. Programa nacional de TPH del adulto

Bárbara Puga^{1,2*}, Francisca Bass¹, Rafael Benavente^{1,2}, María Gabriela Proaño¹, Javiera Molina¹, Alejandro Andrade¹, Gladys Álvarez^a, Paola Asenjo^b, Katuska Núñez³, Sergio Astorga^c.

Autologous Stem-Cell Transplantation without Transfusion Support in Jehovah's Witness Patients. A case series

RESUMEN

El trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH) autólogo tiene probada eficacia en numerosas patologías malignas hematológicas. El mayor efecto antineoplásico logrado con quimioterapia intensificada se asocia a severa mielotoxicidad. La infusión de precursores hematopoyéticos autólogos y el soporte transfusional durante el período de aplasia permiten reducir el tiempo y la profundidad de las citopenias, controlando así, el riesgo de sangrados, anemia e infecciones con riesgo vital para el paciente. Con el uso de estimulantes de las tres principales series hematopoyéticas, ha sido posible extender este tratamiento a aquellos pacientes que rehúsan recibir transfusiones, como son los Testigos de Jehová (TJ). El presente artículo describe un protocolo local para implementar el TPH autólogo sin soporte transfusional y muestra nuestra experiencia de TPH autólogo sin soporte transfusional en 4 pacientes, dos con mieloma múltiple y dos con linfomas en recaída o refractarios. A pesar de valores críticos de hemoglobina y plaquetas observados, no se observaron complicaciones graves ni mortalidad relacionada al tratamiento. Al momento del reporte, todos los pacientes se encontraban vivos y sin progresión de sus neoplasias. El TPH autólogo sin soporte transfusional es factible en centros de experiencia y puede beneficiar a los TJ entre otras comunidades. **Palabras clave:** Dependencia de Transfusiones; Trasplante Autólogo.

¹Unidad Hematología Intensiva, Hospital del Salvador. Santiago, Chile.

²Departamento de Medicina Interna Oriente, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

³Unidad de Medicina Transfusional, Hospital del Salvador. Santiago, Chile.

^aEnfermera Universitaria, Unidad de Hematología Intensiva, Hospital del Salvador. Santiago, Chile.

^bTecnólogo Médico, Unidad de Medicina Transfusional, Hospital del Salvador. Santiago, Chile.

^cKinesiólogo, Servicio de Medicina física y Rehabilitación, Hospital del Salvador. Santiago, Chile.

*Correspondencia: Bárbara Puga / bpuga@hsalvador.cl

Unidad de Hematología Intensiva, Hospital del Salvador. Av. Salvador 364, Providencia. Santiago, Chile.

Financiamiento: Este trabajo no contó con apoyo financiero de ningún tipo.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido: 29 de enero de 2023.

Aceptado: 05 de junio de 2024.

ABSTRACT

Autologous Stem-Cell Transplantation (ASTC) has proven efficacy in several hematological malignancies. The greatest antineoplastic effect achieved with intensified chemotherapy is associated with severe myelotoxicity. The infusion of autologous hematopoietic precursors and transfusion support during the period of aplasia reduces the time and depth of cytopenias, decreasing the risk of bleeding, anemia and life-threatening infections. With the use of stimulants of the three main hematopoietic series, it has been possible to offer this treatment to patients who refuse to receive transfusions, such as Jehovah's Witnesses (JW). This article describes a local protocol to implement ASCT without transfusion support and shows our experience in four patients, two with multiple myeloma and two with relapsed/refractory lymphomas. Despite critical hemoglobin and platelet values observed, no serious complications or treatment-related mortality were observed. At the time of the report, all patients were alive and without progression of their neoplasms. Autologous stem-cell transplantation without transfusion support is feasible in centers with experience in this procedure and can benefit JW among other populations.

Keywords: *Autologous; Transfusion-Dependent; Transplantation.*

El trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH) autólogo ha demostrado eficacia en numerosas patologías malignas hematológicas. Consiste en el uso de quimioterapia en altas dosis, seguida de la infusión de células progenitoras hematopoyéticas autólogas previamente recolectadas. Debido a las altas dosis de citostáticos utilizadas, se produce una profunda aplasia antes de la recuperación de la hematopoyesis, que parecía exigir de forma ineludible el soporte transfusional de glóbulos rojos y plaquetas. Esta situación impidió por mucho tiempo ofrecer este tratamiento a pacientes que rechazan transfusiones, como los Testigos de Jehová (TJ). Hoy, dada la disponibilidad de estimulantes de las tres principales series hematopoyéticas mieloides, el TPH autólogo se vuelve posible aún sin soporte transfusional. A continuación, se presentan los resultados de un protocolo de TPH autólogo del Hospital del Salvador para pacientes adultos que rechazan el soporte transfusional, con el fin reportar su seguridad en pacientes seleccionados.

Material y métodos

Buscando respetar la autonomía de pacientes adultos TJ, garantizando la seguridad del procedimiento, se confeccionó un protocolo de TPH autólogo sin soporte transfusional (Tabla 1). De la revisión de la literatura, se seleccionaron tres estudios en base a los que se confeccionó el protocolo institucional^{1,2,3}.

Luego de su aprobación por el Comité Oncológico de TPH, fue socializado con los representantes de la comunidad TJ nacional.

La recomendación de TPH autólogo fue otorgada por el comité técnico ministerial en base a guía clínica. Al estudio pre-trasplante habitual se adicionó test de esfuerzo y evaluación cardiológica para descartar comorbilidad y reducir el riesgo de morbimortalidad asociada a anemia severa. Se utilizaron progenitores hematopoyéticos de sangre periférica movilizados con filgrastim y eventualmente plerixafor, y criopreservados en dimetilsulfóxido (DMSO) al 10%. La infusión fue definida en uno o dos días, para garantizar dosis máxima de DMSO

de 1 g/Kg/día. Se supeditó el TPH al estado de remisión de la enfermedad y a recolección de dosis altas de CD34 $\geq 5 \times 10^6$ /Kg. Como acondicionamiento se utilizó Melfalán 200 o BEAM según patología de base. Para evitar los requerimientos transfusionales se indicó estimulación precoz de las tres series y profilaxis antibiótica de amplio espectro para evitar cuadros infecciosos de riesgo. El alta fue otorgada una vez logrado el prendimiento de las tres series, resolución del cuadro infeccioso, la mucositis y cualquier complicación observada. Luego del alta hospitalaria, los pacientes fueron evaluados al menos en una oportunidad para certificar recuperación del hemograma antes de ser derivados a su hematólogo tratante con plan de profilaxis antibiótica y revacunación a partir del sexto mes. Todos los pacientes firmaron consentimiento informado previo al ingreso al protocolo. Esta publicación contó con la aprobación del comité de ética y calidad institucional.

Resultados

Entre 2020 y 2022, se realizaron en nuestro centro 145 TPH autólogos, de los cuales, cuatro pacientes recibieron este procedimiento sin soporte transfusional (Tabla 2). Dos de ellos fueron derivados por mieloma múltiple y dos por linfomas en remisión post 2ª línea de quimioterapia. La mediana de edad fue 53 años (rango 34-61).

Todos los pacientes cumplían requisito de hemoglobina >11 g/dL previo a la recolección. En un caso se administró hierro oral por presentar ferropenia sin anemia. Sólo un paciente requirió segunda movilización para lograr la meta de CD34. La instalación de CVC y acondicionamiento se llevó a cabo sin incidentes. La mediana de la celularidad infundida fue de $7,9 \times 10^6$ CD34/Kg (rango 5,4-9,7). Solo un paciente presentó bradicardia transitoria asintomática asociado a dimetilsulfóxido durante la infusión. La mediana de prendimiento fue 11 días (rango 9-12) para neutrófilos y 11 (rango 10-13) días para plaquetas.

Durante el período de aplasia, todos los

pacientes presentaron neutropenia febril de alto riesgo (NFAR) con buena respuesta a antibioterapia. Dos pacientes requirieron hierro intravenoso, según protocolo. Ningún paciente requirió traslado a unidad de paciente crítico y no se observó mortalidad relacionada a la aplasia. Un paciente presentó epistaxis bilateral escasa, controlada con cauterización y taponamiento anterior bilateral. Tres pacientes (75%) presentaron manifestaciones atribuidas a síndrome de implante, con buena respuesta a una dosis única de dexametasona 4 mg intravenosa. Al momento del control post alta, todos los pacientes se encontraban en buenas condiciones generales, con recuperación completa del hemograma; en un caso se observó rash atribuido a cotrimoxazol que se resolvió luego de su suspensión. Todos pudieron ser derivados a sus centros de origen sin inconvenientes. Al momento de este reporte, los cuatro pacientes se mantienen en buenas condiciones, con su enfermedad de base estable sin progresión.

Discusión

La experiencia médica en pacientes TJ publicada es vasta, aunque centrada fundamentalmente en el paciente quirúrgico. En Chile, en 2004, Cardemil, et al publican la primera experiencia nacional con 128 cirugías en pacientes TJ (1999-2002) con uso de eritropoyetina, hierro endovenoso, ácido tranexámico y autotransfusión en cirugías de alto riesgo⁴.

El primer TPH autólogo en TJ publicado data de 1997⁵. Posteriormente aparecen varias publicaciones que dan cuenta de su factibilidad sin apoyo transfusional con una mortalidad cercana al 10%^{6,7}. La revisión de Sloan y Ballen publicada el 2008, da cuenta de 82 TPH auto en pacientes con linfoma y mieloma, con nadir de plaquetas de 6.000/ μ l, Hb de 4,7 g/dl, destacando la hemorragia y anemia extremas como causas más importantes de mortalidad, por lo que recomiendan la selección adecuada del paciente y establecer un nivel inicial elevado de hemoglobina⁸.

En el año 2013, Al-Nawakil, et al. comparten su experiencia de 13 TPH auto en pacientes

COMUNICACIÓN BREVE / SHORT COMMUNICATION

Trasplante de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica autólogo sin soporte transfusional - B. Puga, et al.

Tabla 1. Protocolo de TPH autólogo sin soporte transfusional (en pacientes Testigos de Jehová).

1.	Previo a movilización
a.	Optimizar hemograma y disminuir riesgos de hemorragia
b.	Suprimir menstruación, si aplica
c.	Previo a recolección asegurar Hb >11 g/dL
i.	Uso de hierro E.V, si ferritina <100 mcg/ml, más
ii.	Eritropoyetina 150 U/Kg 3 veces x semana, si nivel <500 mcg/mL
d.	Previo a recolección asegurar plaquetas > a 150.000/mm ³
2.	Movilización
a.	Uso de estimulantes de colonias granulocíticas
b.	No realizar movilización asociada a quimioterapia (evitar pancitopenia)
c.	Meta de recolección: $\geq 5 \times 10^6$ /Kg para acelerar prendimiento
i.	Realizar segunda y tercera movilización hasta alcanzar meta
3.	Durante hospitalización
a.	Medidas para disminuir pérdida sanguínea
i.	Evitar uso de heparinas en profilaxis
•	Si alto riesgo trombótico uso de medias antiembólicas
ii.	Evitar uso de Aspirina o AINEs
iii.	Minimizar pérdidas sanguíneas por toma de muestras
•	Exámenes al ingreso y hemograma semanal
•	Si requiere hemocultivo, sólo 1 botella hemocultivo periférico
b.	Precauciones de caídas y sangrado
c.	Laxantes suaves para evitar valsalva
d.	Evitar procedimientos invasivos
e.	Profilaxis de úlcera gástrica con inhibidores de bomba de protones endovenosos
f.	Uso de suplementos
i.	Ac. Fólico diario
ii.	Vitamina B12 al ingreso una dosis
iii.	Vitamina K semanal
4.	Manejo durante período de aplasia
a.	Agranulocitosis
i.	Iniciar Filgrastim en día +1, hasta RAN >1000 x mm ³
ii.	Profilaxis con Levofloxacino 750 mg ev desde día +1
b.	Anemia
i.	Hb<11: considerar hierro E.V (si no se utilizó previamente)
ii.	Hb<9: mantener hierro E.V e iniciar EPO en esquema previo
iii.	Hb<6: reposo completo, O ₂ suplementario por cánula nasal con humidificador de aire, manteniendo medidas anteriores

...continuación tabla 1.

c.	Trombocitopenia
i.	Ac. Tranexámico 1 g cada 8 horas e.v. desde plaquetas <50.000/mm ³
ii.	Eltrombopag 150 mg vo x día desde día +2 hasta Plaquetas >100.000 x mm ³
iii.	Reposo completo, si plaquetas <20.000 x mm ³
5.	Manejo de sangrado activo
a.	Inhibidores de bomba de protones en dosis máximas (hemorragia digestiva)
b.	Ac. Tranexámico en dosis máxima: 4.5 g/día ev
c.	Crioprecipitado* 4 U e.v. cada 8 horas (independiente de fibrinógeno)
d.	DDAVP 20 mcg en 50 mL de Suero fisiológico cada 12 horas por 3 dosis totales
6.	Sangrado persistente (previo consentimiento informado)
a.	Concentrado de complejo protrombínico* o factor VIIa* 90 mcg/Kg E.V cada 3 horas

* Testigos de Jehová aprueban frecuentemente el uso de estos productos.

TJ considerando el uso de altas dosis de progenitores de sangre periférica, eritropoyetina y pegfilgrastim. Por primera vez se utiliza un agonista de TPO (romiplostim), pre y post trasplante con 0% de mortalidad¹.

Más tarde en el año 2015, Ford, et al. reportan 125 TPH auto en TJ con adecuada seguridad y mortalidad de 4.8%, por anemia, sepsis, falla multiorgánica y evento cardíaco, evidenciando la factibilidad del TPH autólogo sin soporte transfusional².

El protocolo propuesto, recogiendo las recomendaciones de la literatura y nuestra experiencia, contempla la indicación de TPH autólogo de manera restringida para pacientes sin comorbilidades de riesgo para TPH. Una buena educación, exponiendo potenciales beneficios y riesgos, el consentimiento informado por parte del paciente y familiar directo, no pueden faltar. En el estudio pre TPH, la medición de ferritina, vitB12 y Ac fólico, permite suplementación previa, mejorando la

recolección y tolerancia al TPH. El estudio de función cardíaca y pulmonar se complementa con TAC de tórax y test de esfuerzo para garantizar la mejor tolerancia a la anemia u otras complicaciones post TPH. Se plantea como un requisito contar con una recolección de células madres $\geq 5 \times 10^6/\text{kg}$, aunque se requiera para ello de más de una movilización. Durante la hospitalización se propone dar soporte con ácido fólico y vitB12, evitar todos los factores de riesgo para sangrado y tomar mínimos análisis de sangre. Para reducir las citopenias profundas se agrega estimulantes de las tres series hematopoyéticas precozmente. El paciente debe mantenerse en reposo absoluto durante la aplasia, para evitar caídas.

Cabe mencionar que el rechazo de productos sanguíneos por parte de TJ se refiere explícitamente a sangre total, glóbulos rojos, glóbulos blancos, plaquetas y plasma. La transfusión de componentes sanguíneos menores como albúmina, gamma globulinas, factores de

COMUNICACIÓN BREVE / SHORT COMMUNICATION

Trasplante de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica autólogo sin soporte transfusional - B. Puga, et al.

Tabla 2. Resumen de cuatro pacientes consecutivos sometidos a TPH autólogo sin soporte transfusional.

PACIENTE	nº1	nº2	nº3	nº4
Epidemiología	Mujer 61 años	Hombre 34 años	Mujer 60 años	Hombre 46 años
Diagnóstico	Mieloma Múltiple CL Kappa	Linfoma de Hodgkin clásico etapa IV refractario	Mieloma Múltiple IgG lambda	Linfoma no Hodgkin DCGB etapa II, recaída ganglionar y MO (IF LLC)
Tratamiento previo	CDT x6, CyBorD x4	ABVD x6, GemOx x2, ESHAP x3 y RT,	CyborD x5, VRD x4. Mantención talidomida	R-CHOP x6, R-ESHAP x3
Estado al trasplante	MBRP	RC1	MBRP	RC2
Acondicionamiento	MEL200	BEAM	MEL200	BEAM
CD34 infundidos	8.3x10 ⁶ /Kg	5.6x10 ⁶ /Kg	7.52x10 ⁶ /Kg	5.49x10 ⁶ /Kg
Neutropenia febril alto riesgo	Gastrointestinal	Gastrointestinal y rinosinusal	Gastrointestinal	Gastrointestinal, cutáneo
Otras complicaciones	No	Bradycardia durante infusión. Epistaxis bilateral con requerimiento de taponamiento	No	No
Prendimiento plaquetas (día)	+13	+12	+10	+10
Prendimiento neutrófilos (día)	+10	+9	+12	+12
Alta hospitalaria (día)	+13	+12	+12	+10
Alta programa (día)	+20	+21	+21	+31
Hemograma al alta	Hb 11.4 g/dl, GB 4.850/mm ³ , RAN 3.590/mm ³ , Pla _q 284.000/mm ³	Hb 11.4 g/dl, GB 9.050/mm ³ , RAN 3.430/mm ³ , Pla _q 284.000/mm ³	Hb 10.5 g/dl, GB 5.530/mm ³ , RAN 2.600/mm ³ , Pla _q 386.000/mm ³	Hb 11.5 g/dl, GB 14.210/mm ³ , RAN 3.880/mm ³ , Pla _q 192.000/mm ³ .

ABVD: doxorubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina. BEAM: carmustina, etopósido, citarabina, melfalán. CDT: ciclofosfamida, dexametasona, talidomida. CL: cadenas livianas. CyBorD: ciclofosfamida, bortezomib, dexametasona. DMSO: dimetilsulfóxido. DCGB: linfoma difuso de células grandes B. ESHAP: etopósido, metilprednisolona, citarabina, cisplatino. GemOx: Gemcitabina, Oxaliplatino. IF LLC: inmunofenotipo compatible con leucemia linfocítica crónica. LH: linfoma de Hodgkin. MBRP: muy buena respuesta parcial. MEL200: melfalán 200mg/m². MM: mieloma múltiple. RC: remisión completa. RT: radioterapia. VRD: bortezomib, lenalidomida, dexametasona.

coagulación, así como de células madre, al no estar especificada, depende de una decisión individual^{9,10}.

En nuestra unidad, se han realizado entre el 2010 y 2022, 845 TPH, de los cuales 566 corresponden a TPH autólogo, sin mortalidad asociada al procedimiento y con requerimiento de UPC en un único caso de neumonitis y miocarditis por virus parainfluenza (datos no publicados). Este estándar de seguridad observado fue concluyente en la decisión de llevar a cabo el primer TPH auto en paciente con contraindicación confesional de apoyo transfusional.

Conclusión

Presentamos un protocolo de TPH autólogo sin soporte transfusional y la primera experiencia nacional en 4 pacientes, aportando evidencia sobre la factibilidad de realización de un procedimiento de alta utilidad en linfoma y mieloma múltiple, en pacientes seleccionados, con contraindicación confesional, con un nivel aceptable de seguridad sin vulnerar la autonomía del paciente.

Referencias

1. Al-Nawakil C, Quarre MC, Heshmati F, Deau B, Park S, Dreyfus F, et al. Autologous stem cell transplantation in patients who object to a blood transfusion: Contribution of new pharmacological haematopoiesis support. *Br J Haematol.* 2013; 161(5): 738-740.
2. Ford PA, Grant SJ, Mick R, Keck G. Autologous Stem-Cell Transplantation Without Hematopoietic Support for the Treatment of Hematologic Malignancies in Jehovah's Witnesses. *J Clin Oncol.* 2015; 33(15): 1674-1679.
3. Coltoff A, Shreenivas A, Afshar S, Steinberg A. A single-institution experience of performing bloodless transplant in Jehovah's Witness patients. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2019; 12(1): 44-49.
4. Cardemil G, Rodríguez F, Baeza F, Reyes D, Escobar C, Hepp M. Resultados del programa de atención Médico-Quirúrgica sin uso de sangre ni hemoderivados del Hospital Clínico de la Universidad de Chile. *Rev Cirugía.* 2004; 56(3): 232-236.
5. Estrin JT, Ford PA, Henry DH, Stradden AP, Mason BA. Erythropoietin permits high-dose chemotherapy with peripheral blood stem-cell transplant for a Jehovah's Witness. *Am J Hematol.* 1997; 55(1): 51-52.
6. Ballen KK, Becker PS, Yeap BY, Matthews B, Henry DH, Ford PA. Autologous stem-cell transplantation can be performed safely without the use of blood-product support. *J Clin Oncol.* 2004; 22(20): 4087-4094.
7. Brown NM, Kim SY, Ford PA. Autologous stem cell transplants in Jehovah's Witnesses. *Bone Marrow Transplant.* 2009; 44(6): 391-392.
8. Sloan JM, Ballen K. SCT in Jehovah's Witnesses: The bloodless transplant. *Bone Marrow Transplant.* 2008; 41(10): 837-844.
9. Aguilera P. Transfusiones de sangre en Testigos de Jehová. *Rev Med Chil.* 1993; 121(4): 447-451.
10. Retamales P A Sr, Cardemil H G. Beneficios del ejercicio de la autonomía y consentimiento informado: Ejemplo de los Testigos de Jehová. *Rev Med Chil.* 2009; 137(10): 1388-1394.