



*Better health through
laboratory medicine.*

CÁPSULAS EN MEDICINA DE LABORATORIO

Título: Recolección de células madre en sangre periférica

Ponente: Laura S. Connelly-Smith

Adscripción: Centro Médico de la Universidad de Washington/Alianza del Cuidado para el Cáncer de Seattle

DOI: 10.15428/CCTC.2017.281675



Recolección de células madre de sangre periférica (CMSP)

Las células madre hematopoyéticas son células madre pluripotentes que son responsables de la formación de células sanguíneas y se recolectan para trasplante. El trasplante de células madre hematopoyéticas a menudo se denomina trasplante de médula ósea y, más adecuadamente, trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (CPH).

Objetivos:

- ¿Por qué realizar la recolección de células madre de sangre periférica (CMSP)?
- ¿Cómo se realiza la recolección de CMSP?
- ¿Cuándo se realiza la recolección de CMSP?

Indicaciones para el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH)

El TCPH es una estrategia de tratamiento ampliamente aceptada para la mayoría de las neoplasias malignas hematológicas, determinadas neoplasias malignas no hematológicas y para varias enfermedades no malignas

El TCPH incluye TCPH alogénico y autólogo

- Mieloma múltiple/discrasia de células plasmáticas
- Linfoma no Hodgkin
- Leucemia mieloide aguda (LMA)
- Enfermedad de Hodgkin
- Leucemia linfocítica aguda (LLA)
- Síndrome mielodisplásico (SDM)
- /Trastornos mieloproliferativos (TMP)
- Leucemia linfocítica crónica (LLC)
- Leucemia mieloide crónica (LMC)
- Anemia aplásica
- Tumores sólidos, p. ej. Célula germinal, sarcoma de Ewing, neuroblastoma
- Hemoglobinopatías
- Síndromes de inmunodeficiencia
- Algunos trastornos de desregulación autoinmunitaria e inmunitaria



TCPH Autólogo vs. TCPH Alogénico

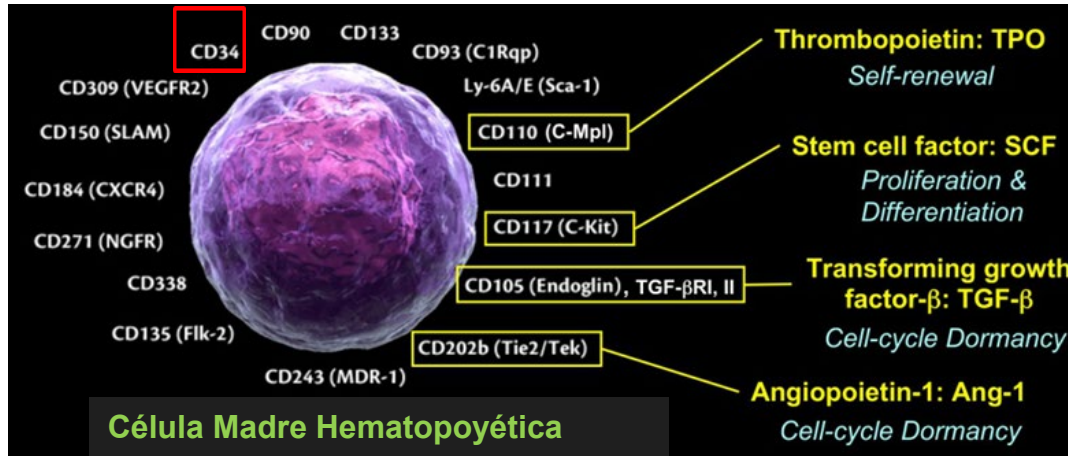
TCPH Autólogo

- Para permitir la recuperación de la médula ósea después de la administración de quimioterapia en dosis altas.
- Los regímenes no incluyen inmunosupresión
- Los pacientes se someten a recolección de CPH

TCPH Alogénico

- Para reemplazar la médula enferma con la médula ósea normal de un donante sano: para el efecto de injerto contra tumor a través de linfocitos T
- Los regímenes contienen inmunosupresión
- Donantes sanos emparentados o no emparentados se someten a la recolección de CPH

Células progenitoras humanas



CD34 es un marcador de CPH

Células CD34 +: predictor de injerto estable

Directrices de Consenso de la Sociedad Americana de Trasplante de Sangre y Médula (ASBMT) (2014):

- 2×10^6 CD34+células/kg aceptado como umbral mínimo, sin embargo
- 5×10^6 CD34+ células/kg peso óptimo del receptor para auto-TCPH
- 2×10^6 CD34+células/kg aceptado como umbral mínimo, sin embargo $4-5 \times 10^6$ CD34+ células/kg peso probablemente ideal del receptor para

alo-TCPH

Obtención de células madre



Recolección de células progenitoras de sangre periférica



Cultivo de medula ósea



Recolección de sangre del cordón umbilical

SP vs MO

Sangre Periférica (SP)

- Mayor número de células CD34 + y CD3 +
Menor duración de las citopenias
Reconstitución inmunológica mejorada
Morbilidad reducida

Sin embargo,

Aumento de la EICH (Enfermedad del Injerto contra Huésped) crónica

Puede requerir acceso venoso central

- Factores de crecimiento de efectos secundarios, quimioterapia, anticoagulante

Médula Ósea (MO)

- Procedimiento quirúrgico \square GA / espinal
- Dolo durante la recuperación
- EICH menos crónica

Mediana por kg	Médula Ósea	Sangre Periférica	Valor de P
Total de células nucleadas (TNC) x 10 ⁸	2.3	11.6	0.001
CD34 x 10 ⁶	2.4	7.3	0.001
CD x 10 ³	23.8	279	0.001
Volumen	12.2	4	0.001

Bensinger et al NEJM, 2001 344;175

Recolección de células progenitoras de sangre periférica

Informe de actividades de trasplantes del Centro para la Investigación Internacional de Trasplantes de Sangre y Médula Ósea que cubre el período 2010-2014

FUENTE CELULAR	TIPO DE DONANTE							
	Autólogo		Relacionado		No relacionado		Gran Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Médula ósea	172	<1	3,923	24	4,515	20	8,610	9
Sangre de cordón	521	1	90	1	4,100	18	4,711	5
Sangre periférica	52,076	97	12,244	75	14,429	63	78,749	85
Datos no disponibles	709	1	0	0	5	<1	714	1
Gran Total	53,478	100	16,257	100	23,049	100	92,784	100

Recuperación de HPC de sangre periférica

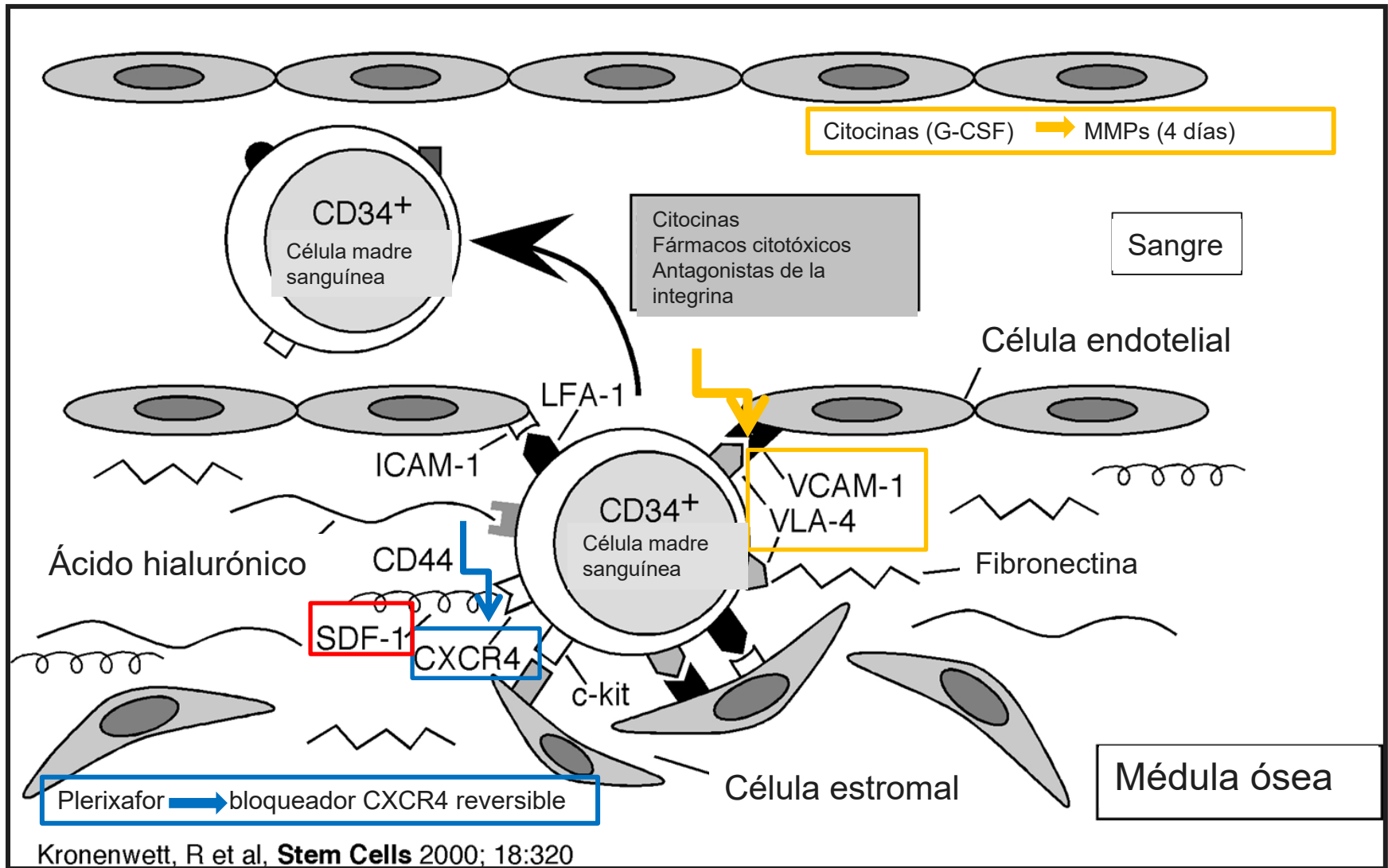
La recolección de HPC de sangre periférica resulta de la combinación de:

- Procedimientos efectivos de movilización
- Técnicas de aféresis eficientes

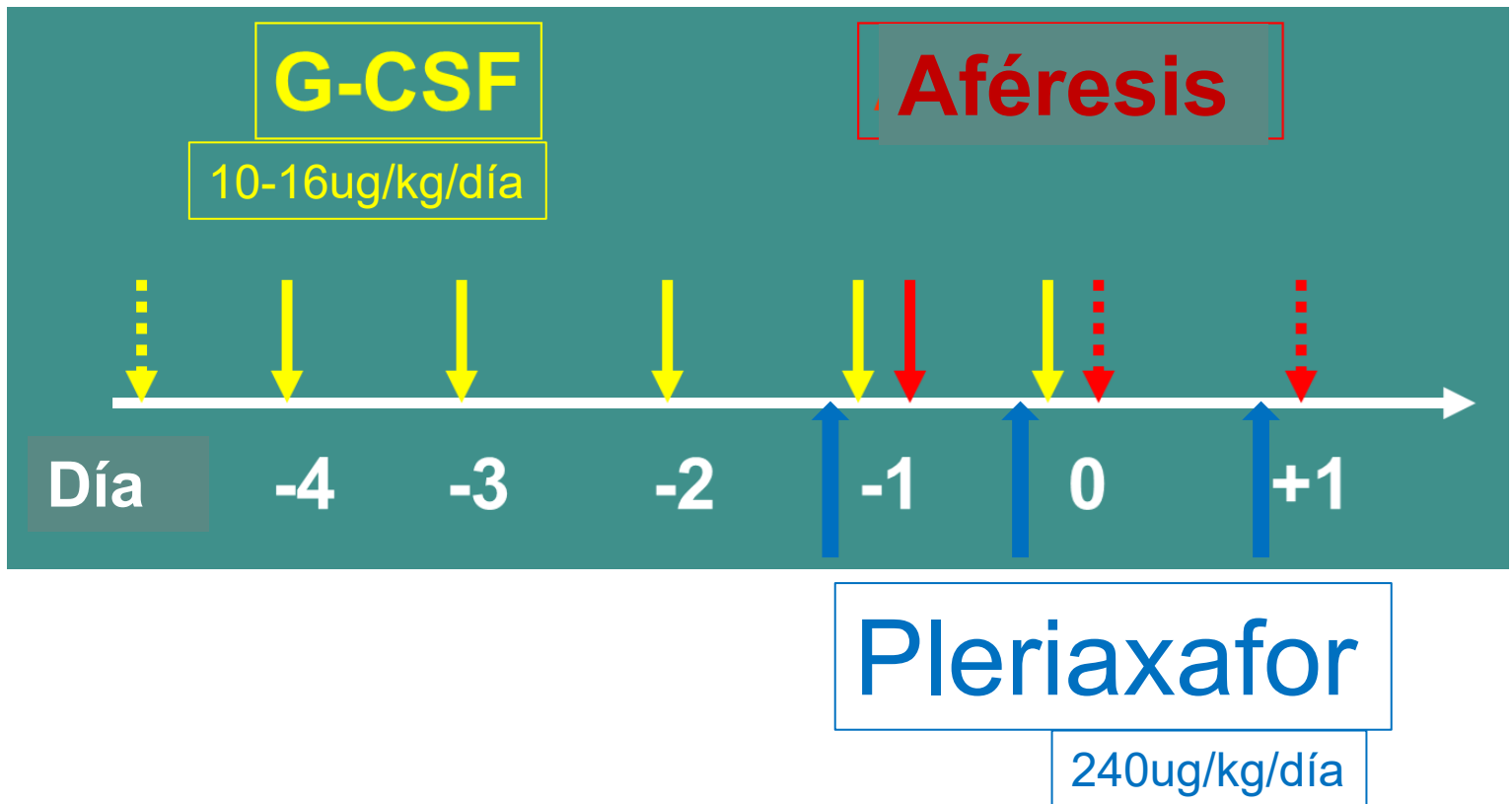
Regímenes de movilización

- Quimioterapia +/- G-CSF
- Citoquinas:
- Factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF)
- filgrastim/lenograstim GM-CSF sargramostim
- Agentes terapéuticos nuevos: Plerixafor (Mozobil®) +/- G-CSF





Movilización y aféresis de células madre de sangre periférica (CMSP)



Efectos secundarios de GCSF

Comúnes

Dolor musculoesquelético, "similar a la gripe", artralgia, dolor de cabeza

Náuseas

Malestar, fatiga

Esplenomegalia

Trombocitopenia leve

Incrementar LDH, Incrementar fosfatasa alcalina

Poco comúnes:

Fiebre, Erupción, Artritis

Raros:

Trombocitopenia severa,

Ruptura esplénica/sangrado

Trombosis



Recolección CD34 + en ensayos aleatorizados de G-CSF vs G-CSF y Plerixafor (Mozobil®)

- Los eventos adversos con Plerixafor incluyen trastornos gastrointestinales y reacciones en el sitio de la inyección.
- Estudios aleatorizados previos demostraron un porcentaje mayor de pacientes con mieloma que alcanzaron 6×10^6 células CD34 +/kg con Plerixafor y G-CSF en comparación con los pacientes movilizados con solo G-CSF. La mediana del número de días para alcanzar $\geq 6 \times 10^6$ células CD34 +/kg fue de un día frente a cuatro días solo para G-CSF.
- Un estudio aleatorizado adicional en linfoma no Hodgkin (LNH) demostró un porcentaje mayor de pacientes que alcanzaron 5×10^6 células CD34 +/kg usando Plerixafor y G-CSF en comparación con solo G-CSF.
- El costo es un factor limitante para el uso de Plerixafor.



Separadores de células sanguíneas por aféresis de uso común



COBE Spectra

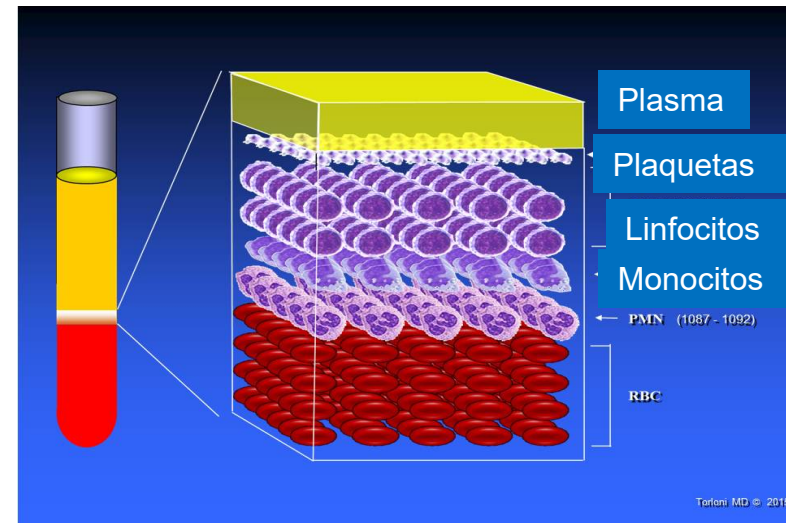


Spectra Optia



Amicus

Separación por centrifugación mediante la densidad de los componentes



Cortesía de Sergio Torloni, MD



Efectos secundarios del acceso venoso y la aféresis

Ensayo clínico prospectivo del Programa Nacional de Donantes de Médula
n=2408

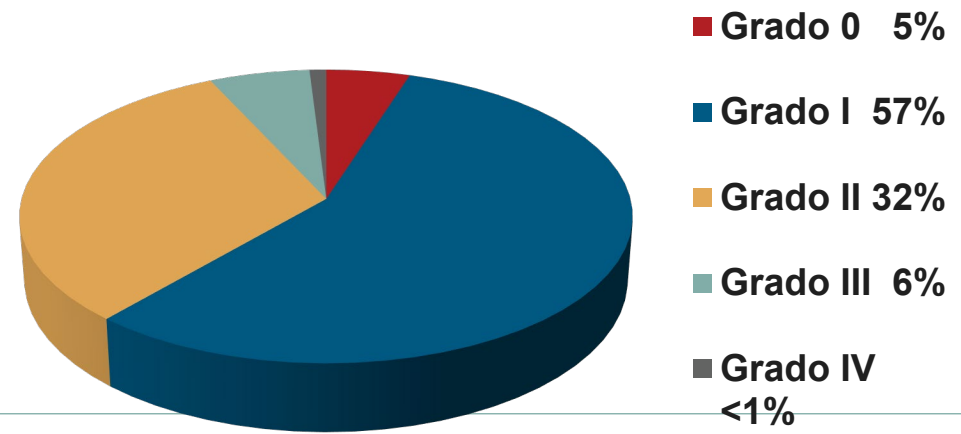
51% Toxicidad por hipocalcemia/citrato

20% Náuseas

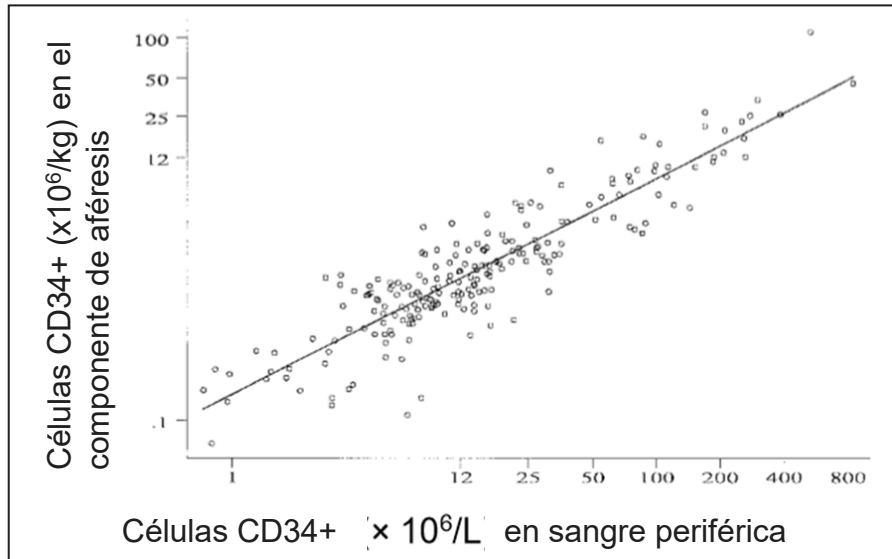
22% Problemas de acceso venoso (líneas intravenosas infiltradas, multiples intentos, hematomas, flujo deficiente)

1-6% Otros: dolor, escalofríos, hiper/hipotensión

Clasificación de efectos secundarios



El número de células CD34 + circulantes son predictivos del número de células CD34 + recopilados



Yu J et al, Transfusion, 1999

Eficiencia de recolección (ER) $\frac{\text{Células en bolsa de recolección}}{\text{Células a través del dispositivo de aféresis.}}$

La maximización de la recolección basada en la eficiencia del instrumento y los recuentos de células CD34 + periféricas del donante se puede realizar utilizando algoritmos predictivos

Algoritmos predictivos

Células CD34 + a recolectar por litro (L) = $\frac{\text{Células CD34+ en sangre periférica/L} \times \text{ER}}{\text{Peso corporal en kilogramos (kg)}}$
de sangre procesada

Justificación de las recolecciones basadas en CD34

- Práctica estándar de la industria en todo el mundo
- Capacidad para proyectar el rendimiento celular esperado
- Capacidad para reducir el tiempo de aféresis
- Se procesa menos volumen total de sangre (VTS) para recolectar la misma dosis de CD34 +

VTS para procesar (L) = $\frac{\text{Número objetivo de células CD34 a recolectar} \times \text{peso del receptor (kg)}}{\text{Células CD34+ en sangre periférica} \times 0.3^* \text{ (ER)}}$



1. Majhail NS, Farnia SH, Carpenter PA et al. Indications for autologous and allogeneic hematopoietic cell transplantation: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:1863-9.
2. Duong HK, Savani BN, Copelan E et al. Peripheral blood progenitor cell mobilization for autologous and allogeneic hematopoietic cell transplantation: guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20:1262-73.
3. Bensinger WI, Martin PJ, Storer B et al. Transplantation of bone marrow as compared with peripheral-blood cells from HLA-identical relatives in patients with hematologic cancers. *N Engl J Med* 2001;344:175-81.
4. https://bloodcell.transplant.hrsa.gov/research/transplant_data/transplant_activity_report/index.html
Accessed 20 August 2017.
5. Kronenwett R, Martin S, Haas R. The role of cytokines and adhesion molecules for mobilization of peripheral blood stem cells. *Stem Cells* 2000;18:320-30. Review,
6. Connelly-Smith L, Linenberger M. Chapter 28; 306-336. "Collection of Cellular Therapy Products by Apheresis". *Cellular Therapy: Principles, Methods and Regulations*. 2nd Edition AABB.
7. DiPersio JF, Stadtmauer EA, Nademanee A et al. Plerixafor and G-CSF versus placebo and G-CSF to mobilize hematopoietic stem cells for autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Blood* 2009; 113:5720-26.
8. DiPersio JF, Micallef IN, Stiff PJ et al. Phase III prospective randomized double-blind placebo-controlled trial of plerixafor plus granulocyte colony-stimulating factor compared with placebo plus granulocyte colony-stimulating factor for autologous stem-cell mobilization and transplantation for patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2009;27:4767-73.
9. Pulsipher MA, Chitphakdithai P, Miller JP et al. Adverse events among 2408 unrelated donors of peripheral blood stem cells: results of a prospective trial from the National Marrow Donor Program. *Blood*. 2009 ;113:3604-11.
10. Yu J, Leisenring W, Bensinger WI et al. The predictive value of white cell or CD34+ cell count in the peripheral blood for timing apheresis and maximizing yield. *Transfusion* 1999;39:442-450.

Declaraciones/Posibles Conflictos de Interés

Previa presentación de esta cápsula, el ponente completó el formulario de declaraciones de Clinical Chemistry. Declaraciones y/o posibles conflictos de interés:

- **Empleo o Liderazgo:** Ninguno declarado
- **Consultor o rol consultivo:** Ninguno declarado
- **Propiedad de acciones:** Ninguno declarado
- **Honorarios:** Ninguno declarado
- **Financiamiento para la investigación:** Ninguno declarado
- **Testimonio de Expertos:** Ninguno declarado
- **Patentes:** Ninguno declarado



Agradecemos su participación en esta Cápsula
en Medicina de Laboratorio Clínico del *Clinical
Chemistry* Trainee Council

Puede encontrar nuestras próximas Cápsulas y
más información del Trainee Council en:
www.traineecouncil.org

Descargue la app gratuita de *Clinical Chemistry*
en iTunes para obtener contenido adicional

Síguenos en:

