

http://doi.org/10.24245/rev_hematol.v22i2.6595

Relación entre la cantidad de células hematopoyéticas infundidas y la recuperación hematológica en trasplante autólogo

Relationship between the amount of hematopoietic cells infused and hematological recovery in autologous transplantation.

Ana Laura Varela-Constantino, Gerardo Alexis De la Rosa-Flores, Fernando De la Garza-Salazar, Alan Contreras-Arce, Andrés Gómez-De León, Perla Colunga-Pedraza, Olga Cantú-Rodríguez, José Carlos Jaime-Pérez, David Gómez-Almaguer, Cesar Homero Gutiérrez-Aguirre

Resumen

OBJETIVO: Determinar si existe diferencia en tiempo de la recuperación hematológica en un grupo de pacientes con mieloma múltiple, linfoma de Hodgkin o linfoma no Hodgkin que recibieron un trasplante autólogo de células hematopoyéticas (auto-TCH), de acuerdo con la cantidad de células hematopoyéticas administradas.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio retrospectivo, descriptivo y observacional, efectuado en el Servicio de Hematología del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González de la Universidad Autónoma de Nuevo León, México, mediante el análisis de los expedientes clínicos de pacientes que recibieron un auto-TCH en el periodo de enero de 2018 a diciembre de 2020. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, mieloma múltiple u otras neoplasias de células plasmáticas.

RESULTADOS: Se incluyeron 72 pacientes, 36 de sexo femenino, con mediana de edad de 56 años. La mediana de tiempo para recuperación de neutrófilos fue de 12 días en los tres grupos de pacientes, sin diferencia significativa ($p = 0.78$), mientras que para la recuperación de plaquetas fue mayor en el grupo de pacientes que recibió $< 2 \times 10^6/\text{kg}$ células CD34+ (15 vs 12 días), pero sin diferencia significativa ($p = 0.15$).

CONCLUSIONES: A pesar de no haber diferencias significativas en el tiempo de recuperación hematológica postrasplante, existe asociación entre la mayor cantidad de células CD34+ infundidas y menor riesgo de neutropenia febril y necesidad de hospitalización en los pacientes que reciben un trasplante autólogo de células hematopoyéticas obtenidas de sangre periférica.

PALABRAS CLAVE: Linfoma de Hodgkin; linfoma no Hodgkin; mieloma múltiple; trasplante autólogo de células hematopoyéticas.

Abstract

OBJECTIVE: To determine if there is a difference in time of hematological recovery in a group of patients with multiple myeloma, Hodgkin lymphoma or non-Hodgkin lymphoma who received an autologous hematopoietic cell transplant (auto-HCT), according to the number of hematopoietic cells infused.

MATERIALS AND METHODS: A retrospective, descriptive and observational study, carried out in the Hematology Service of the Dr. Jose Eleuterio Gonzalez University Hospital

Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México.

Recibido: junio 2021

Aceptado: junio 2021

Correspondencia

Cesar Homero Gutiérrez-Aguirre
hematohu@yahoo.com

Este artículo debe citarse como: Varela-Constantino AL, De la Rosa-Flores GA, De la Garza-Salazar F, Contreras-Arce A, Gómez-De León A, Colunga-Pedraza P, Cantú-Rodríguez O, Jaime-Pérez JC, Gómez-Almaguer D, Gutiérrez-Aguirre CH. Relación entre la cantidad de células hematopoyéticas infundidas y la recuperación hematológica en trasplante autólogo. Hematol Méx. 2021 abril-junio; 22 (2): 80-87.

of the Autonomous University of Nuevo Leon, Mexico, by analyzing the clinical records of patients who received an auto-HCT in the period from January 2018 to December 2020. Patients older than 18 years with a diagnosis of Hodgkin lymphoma, non-Hodgkin lymphoma, multiple myeloma or other plasma cell neoplasms were included.

RESULTS: 72 patients were included, 36 female, with a median age of 56 years. The median time for neutrophil recovery was 12 days in the three groups of patients, without significant difference ($p = 0.78$), while for platelet recovery it was longer in the group of patients that received $< 2 \times 10^6/\text{kg}$ CD34+ cells (15 vs 12 days), but without significant difference ($p = 0.15$).

CONCLUSIONS: Despite there are not significant differences in post-transplant hematological recovery time, there is an association between the greater amount of CD34+ cells infused and a lower risk of febrile neutropenia and the need for hospitalization in patients who receive an autologous hematopoietic cell transplant obtained from peripherally blood.

KEYWORDS: Hodgkin lymphoma; Non-Hodgkin lymphoma; Multiple myeloma; Autologous hematopoietic cell transplant.

ANTECEDENTES

La administración de dosis altas de quimioterapia seguida de trasplante autólogo de células hematopoyéticas (auto-TCH) se ha prescrito en el tratamiento de pacientes con neoplasias hematológicas desde hace más de tres décadas; esta opción terapéutica actualmente se considera parte del estándar de tratamiento contra mieloma múltiple (MM), linfoma de Hodgkin y linfoma no Hodgkin en recaída o resistentes.^{1,2}

El éxito del auto-TCH depende, en parte, de la efectividad de la quimioterapia administrada como acondicionamiento, que además de su efecto citotóxico antitumoral causa toxicidad hematológica manifestada como pancitopenia que puede llegar a ser grave y prolongada. La infusión de una cantidad óptima de células hematopoyéticas CD34+ autólogas tiene como finalidad disminuir la duración de estas citopenias.³

En condiciones normales, las células hematopoyéticas se encuentran en sangre periférica en

pequeñas cantidades (0.1-0.01 células CD34+/ μL),⁴ por lo que se han propuesto diferentes métodos para su movilización desde la médula ósea y su obtención por aféresis, como el uso de quimioterapia, factores de crecimiento hematopoyéticos (o ambos) incluido el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), considerando que el mejor predictor para garantizar la recuperación hematológica postrasplante es la cantidad de células hematopoyéticas infundidas.⁵

La sangre periférica es la fuente preferida para la obtención de células hematopoyéticas para el auto-TCH desde hace muchos años, debido a que se ha demostrado una recuperación hematológica más rápida, además de que se evita la morbilidad y los costos asociados con la recolección de células de la médula ósea.⁶

El concepto que relaciona la cantidad de células hematopoyéticas CD34+ infundidas con la rapidez y calidad de la reconstitución hematológica se propuso desde 1964 con base en observa-

ciones de estudios caninos y desde entonces múltiples estudios en humanos han tratado de establecer cuál es el número de células hematopoyéticas apropiado para infundir.⁷

La mayoría de los autores concuerdan en que una dosis mínima de 2 a 2.5×10^6 células CD34+/kg de peso del paciente es apropiada para asegurar una recuperación hematológica no tardía,^{8,9} además, se ha observado que al infundir mayor cantidad de células (5×10^6 /kg de peso) el tiempo de recuperación hematológica es menor; sin embargo, el beneficio de infundir dosis aún mayores para minimizar la duración de las citopenias sigue siendo materia de debate.¹⁰

El objetivo de este estudio fue determinar si existe diferencia en tiempo de la recuperación hematológica en un grupo de pacientes con mieloma múltiple, linfoma de Hodgkin o linfoma no Hodgkin que recibieron un auto-TCH, de acuerdo con la cantidad de células hematopoyéticas administradas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, descriptivo y observacional, efectuado en el Servicio de Hematología del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González de la Universidad Autónoma de Nuevo León, México, mediante el análisis de los expedientes clínicos de pacientes que recibieron un auto-TCH en el periodo de enero de 2018 a diciembre de 2020. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, mieloma múltiple u otras neoplasias de células plasmáticas. Se excluyeron los pacientes que habían recibido previamente un trasplante de células hematopoyéticas y los expedientes clínicos que no tenían la información necesaria.

Las variables analizadas fueron las características demográficas y clínicas de los pacientes,

comorbilidades, cantidad de células hematopoyéticas CD34+ recolectadas e infundidas y día de recuperación hematológica.

Se definió como recuperación hematológica cuando se observó en sangre periférica una cuenta de neutrófilos $> 500/\mu\text{L}$ y de plaquetas $> 20,000/\mu\text{L}$ sin transfusiones, evidenciada en tres biometrías hemáticas continuas.¹⁰

El esquema de movilización celular utilizado fue mediante la administración subcutánea de G-CSF a $10 \mu\text{cr}/\text{kg}$ al día durante cuatro días, recolectando las células hematopoyéticas al quinto día mediante un procedimiento de aféresis en un separador celular Spectra Optia (Terumo), con el objetivo de obtener al menos $2 \times 10^6/\text{kg}$ de células CD34+. La cuantificación de células CD34+ recolectadas se realizó con un citómetro FACSCalibur de Becton Dickinson (BD Biosciences, San José, CA) utilizando un anticuerpo monoclonal anti-CD34.

Los esquemas de acondicionamiento administrados fueron ciclofosfamida $50 \text{ mg}/\text{kg}$ al día + etopósido $300 \text{ mg}/\text{m}^2$ al día durante tres días en los pacientes con linfomas y melfalan 140 o $200 \text{ mg}/\text{m}^2$ al día para pacientes con neoplasias de células plasmáticas.

Análisis estadístico

Se utilizó la prueba de Kolmogórov-Smirnov para demostrar la normalidad de las variables continuas. Las variables con distribución no normal se describieron con mediana y rango. Para la descripción de las variables categóricas se utilizaron frecuencias y porcentaje. Los pacientes se dividieron en tres grupos de acuerdo con la cantidad de células hematopoyéticas CD34+ infundidas: $< 2 \times 10^6$ células CD34+/kg, 2 a 5×10^6 células CD34+/kg y $> 5 \times 10^6$ células CD34+/kg. Para comparar los grupos en el análisis univariado se utilizó una prueba de Kruskal-Wallis

para variables continuas y χ^2 de Pearson para las categóricas. Se utilizó correlación bivariada de Spearman para determinar asociación entre el número de células trasplantadas y diversos factores. El valor de $p < 0.05$ se consideró significativo. El análisis estadístico se realizó en el programa SPSS Statistics v27.

RESULTADOS

Se incluyeron 72 pacientes, 36 de sexo femenino, con mediana de edad de 56 años (intervalo: 18 a 71). Los diagnósticos fueron mieloma múltiple en 41/72 pacientes, linfoma no Hodgkin en 18/72, linfoma de Hodgkin en 10/72 y otras neoplasias de células plasmáticas en 3/72 pacientes. Los subtipos histológicos de linfoma no Hodgkin fueron difuso de células B grandes (10/18), folicular (4/18), del manto (1/18), de células T (1/18), anaplásico (1/18) y de células NK (1/18). De los pacientes incluidos 32 de 72 tenían por lo menos una comorbilidad. Las características de los pacientes se muestran en el **Cuadro 1**.

La mediana de edad, el tipo de diagnóstico hematológico y la existencia de comorbilidad fue similar entre los tres grupos de pacientes. La mediana de células hematopoyéticas CD34+ recolectadas en el grupo total de pacientes fue de $4.79 \times 10^6/\text{kg}$ (intervalo: 1 a 16.2). Respecto a la cantidad de células CD34+ recolectadas e infundidas por grupo, se observó que en 8/72 pacientes fue menor a $2 \times 10^6/\text{kg}$, en 31/72 pacientes fue de 2 a $5 \times 10^6/\text{kg}$ y en 33/72 mayor de $5 \times 10^6/\text{kg}$ ($p = 0.0001$). **Cuadro 2**

La mediana de tiempo para recuperación de neutrófilos fue de 12 días en los tres grupos de pacientes, sin diferencia significativa ($p = 0.78$), mientras que para la recuperación de plaquetas fue mayor en el grupo de pacientes que recibió $< 2 \times 10^6/\text{kg}$ células CD34+ (15 vs 12 días), pero sin diferencia significativa ($p = 0.15$). Se observó

que una mayor proporción de los pacientes que recibieron $< 2 \times 10^6/\text{kg}$ células CD34+ requirieron hospitalización en comparación con los otros grupos (50 vs 29 y 24%), pero sin diferencia estadística ($p = 0.35$). Tampoco se encontró diferencia estadística en el número de días de hospitalización entre los tres grupos (**Cuadro 2**). La proporción de pacientes con neutropenia febril fue mayor en el grupo que recibió menor cantidad de células CD34+ (80 vs 43.5 y 20%, respectivamente, $p = 0.05$). En la mayor parte de los casos de neutropenia febril no se identificó el agente infeccioso (86%), en 5% de los casos la fiebre se asoció con aspergilosis invasiva.

Se observó una correlación negativa entre la cantidad de células recolectadas e infundidas con la existencia de comorbilidades ($r = -0.76$, $p = 0.54$) o realizar el trasplante en segunda remisión de la enfermedad ($r = -0.45$, $p = 0.0001$). No se observó relación entre la cantidad de células CD34+ infundidas y la cantidad de días para mostrar recuperación hematológica de neutrófilos ($r = -0.1$, $p = 0.4$) ni de plaquetas ($r = -0.2$, $p = 0.1$). **Cuadro 3**

DISCUSIÓN

En el campo del auto-TCH es de suma importancia la cantidad de células CD34+ que se infunden con el fin de garantizar la recuperación hematológica rápida y así disminuir los eventos adversos relacionados con citopenias. Estudios previos han demostrado que la cantidad óptima de células CD34+ es mayor de 5×10^6 , aceptando que 2×10^6 es la cantidad mínima para lograr la recuperación hematológica.¹¹

Además de la enfermedad hematológica de base, como linfoma o mieloma, se han identificado diferentes factores que afectan la movilización y recolección de células hematopoyéticas, entre los que se encuentran la administración previa de agentes antineoplási-

Cuadro 1. Características de los pacientes incluidos de acuerdo con la cantidad de células hematopoyéticas CD34+ recolectadas e infundidas

	Grupo total (n = 72)	Grupos de acuerdo con la cantidad de células CD34+ recolectadas e infundidas			Valor p
		< 2 x 10 ⁶ /kg (n = 8)	2 a 5 x 10 ⁶ /kg (n = 31)	> 5 x 10 ⁶ /kg (n = 33)	
Sexo					
Masculino	26	6	17	13	0.15
Femenino	36	2	14	20	
Diagnóstico					
Mieloma múltiple	41	3	17	21	0.77
Linfoma no Hodgkin	18	4	7	7	
Linfoma de Hodgkin	10	1	5	4	
Amiloidosis	2	0	1	1	
Síndrome POEMS	1	0	1	0	
Estado de la enfermedad al momento del trasplante					
Activa	20	2	15	3	0.011
Primera remisión	45	5	13	27	
Segunda remisión	7	1	3	3	
Comorbilidades					
Diabetes mellitus	32	4	13	15	0.73
Hipertensión arterial	5	0	2	3	
Obesidad	14	1	8	5	
Fragilidad	9	1	3	5	
Enfermedad renal crónica	6	0	5	0	
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	1	1	0	0	
Polineuropatía	1	0	0	1	
Anemia hemolítica autoinmunitaria	1	0	1	0	

cos, como melfalan, lenalidomida, fludarabina y clorambucil, edad del paciente, médula ósea hipocelular, diabetes mellitus, entre otros.^{11,12} Para solucionar este problema de recolección, se han utilizado diferentes esquemas de movilización celular, incluyendo la administración de G-CSF solo o combinado con quimioterapia, de plerixafor o, bien, la obtención de células hematopoyéticas directamente de la médula ósea con o sin estimulación previa con G-CSF.¹³

En este estudio se muestran los datos de los últimos tres años de un solo centro de trasplante, en el que se observó que en el grupo de pacientes con recolección < 2 x 10⁶/kg de células hematopoyéticas, el diagnóstico más frecuente fue linfoma no Hodgkin, y la recolección celular deficiente probablemente se relacionó con los esquemas de quimioterapia previamente recibidos, mientras que otros factores considerados de riesgo para la movilización celular, como la edad del paciente o la existencia de comorbi-

Cuadro 2. Recuperación hematológica y requerimiento de hospitalización de acuerdo con la cantidad de células CD34+ infundidas

	Grupo total n = 72	Grupo de acuerdo con la cantidad de células CD34+ recolectadas e infundidas			Valor p
		< 2 x 10 ⁶ /kg (n = 8)	2 a 5 x 10 ⁶ /kg (n = 31)	> 5 x 10 ⁶ /kg (n = 33)	
CD34+ infundidas x 10 ⁶ /kg, mediana (límites)	4.79 (1-16.2)	1.7 (1-1.97)	3.3 (2.1-4.9)	6.3 (5.1-16.2)	0.0001
Requirió dos recolecciones	7/72	5/8	2/31	0	0.0001
Recuperación neutrófilos (días), mediana (límites)	12 (8-23)	12 (10-19)	12 (10-19)	12 (8-23)	0.78
Recuperación plaquetas (días), mediana (límites)	12 (10-34)	15 (9-34)	12 (10-18)	12 (7-23)	0.15
Requirió hospitalización	21/72	4/8	9/31	8/33	0.35
Días de hospitalización, mediana (límites)	7 (2-16)	5.5 (4-15)	7 (2-11)	6 (4-16)	0.67
Fiebre y neutropenia	17/72	4 (80%)	10 (43.5%)	3 (20%)	0.05

Cuadro 3. Correlación de la cantidad de células CD34+ recolectadas e infundidas y las características del paciente, de la enfermedad y desenlace del trasplante

	Coefficiente de correlación de Spearman (r)	Valor p
Características del paciente		
Edad (años)	0.13	0.27
Sexo masculino	0.19	0.1
Diabetes mellitus	0.12	0.29
Hipertensión arterial	0.03	0.81
Obesidad	0.001	0.99
Fragilidad	-0.13	0.3
Enfermedad renal crónica	-0.19	0.1
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	0.09	0.46
Anemia hemolítica autoinmunitaria	-0.15	0.19
Tener al menos una comorbilidad	-0.76	0.54
Características de la enfermedad		
Trasplante en segunda remisión	-0.45	0.0001
Diagnóstico de linfoma no Hodgkin	-0.18	0.12
Características y desenlaces del autotrasplante		
Recuperación de neutrófilos en días	-0.1	0.4
Recuperación plaquetaria en días	-0.2	0.1
Fiebre y neutropenia	-0.29	0.05
Hospitalización (días)	0.12	0.6
Necesidad de hospitalización	-0.076	0.52

lidades, no se relacionaron con recolecciones no óptimas.

Con respecto a la relación entre la cantidad de células hematopoyéticas CD34+ administradas y el tiempo para recuperación hematológica, en el grupo de pacientes incluidos en este estudio no se observó correlación con el tiempo para la recuperación de neutrófilos ni de plaquetas ($r = -0.1$ y -0.2 , $p = 0.4$ y 0.1 , respectivamente); sin embargo, sí se observó una relación inversa entre la cantidad de células administradas y los eventos de fiebre y neutropenia ($r = -0.29$, $p = 0.05$); esta complicación fue más frecuente en el grupo que recibió $< 2 \times 10^6/\text{kg}$ de células hematopoyéticas (80 vs 43.5 y 20%, $p = 0.05$).

Los pacientes que tuvieron fiebre y neutropenia sin datos de sepsis y con tolerancia de la vía oral fueron tratados inicialmente de manera ambulatoria con antibióticos vía oral o con aplicación intravenosa de manera ambulatoria en la clínica de trasplante de células hematopoyéticas, siendo hospitalizados si no mostraban mejoría en 24 a 48 horas. Se observó que el requerimiento de hospitalización por fiebre y neutropenia fue mayor en el grupo que recibió $< 2 \times 10^6$ CD34+ que en los otros dos grupos (50 vs 29 y 24%, $p = 0.35$), y aunque en la mayor parte de los episodios de fiebre y neutropenia no se documentó un agente infeccioso (86%), los pacientes se mantuvieron hospitalizados con antibióticos de amplio espectro con mediana de 7 días, sin diferencia en la cantidad de días de hospitalización entre los tres grupos de pacientes.

Las limitaciones de este estudio fueron la cantidad reducida de pacientes que se incluyeron en el grupo de $< 2 \times 10^6$ CD34+ y su naturaleza retrospectiva; sin embargo, una fortaleza es que se analizó un grupo de pacientes relativamente homogéneo en cuanto a características de su enfermedad de base y tratamiento recibido.

CONCLUSIONES

A pesar de no haber diferencias significativas en el tiempo de recuperación hematológica postrasplante, existe asociación entre la mayor cantidad de células CD34+ infundidas y menor riesgo de neutropenia febril y necesidad de hospitalización en los pacientes que reciben un trasplante autólogo de células hematopoyéticas obtenidas de sangre periférica.

REFERENCIAS

1. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, 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 (23): 1540-1545. doi. 10.1056/nejm199512073332305.
2. Björkstrand B, Goldstone AH, Ljungman P, Brandt L, et al. Prognostic factors in autologous stem cell transplantation for multiple myeloma: An EBMT registry study. *Leuk Lymphoma* 1994; 15 (3-4): 265-272. doi. 10.3109/10428199409049723.
3. Pecora AL. Impact of stem cell dose on hematopoietic recovery in autologous blood stem cell recipients. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23: S7-S12. doi. 10.1038/sj.bmt.1701668.
4. Sutherland DR, Stewart AK, Keating A. CD34 Antigen: Molecular features and potential clinical applications. *Stem Cells* 1993; 11 Suppl 3: 50-7. doi. 10.1002/stem.5530110914.
5. Siena S, Bregni M, Brando B, Belli N, et al. Flow cytometry for clinical estimation of circulating hematopoietic progenitors for autologous transplantation in cancer patients. *Blood* 1991; 77 (2): 400-409. doi. 10.1182/blood.v77.2.400.400.
6. Chao NJ, Schriber JR, Grimes K, Long GD, et al. Granulocyte colony-stimulating factor "mobilized" peripheral blood progenitor cells accelerate granulocyte and platelet recovery after high-dose chemotherapy. *Blood* 1993; 81 (8): 2031-2035. doi. 10.1182/blood.v81.8.2031.blood-journal8182031.
7. Siena S, Schiavo R, Pedrazzoli P, Carlo-Stella C. Therapeutic relevance of CD34+ cell dose in blood cell transplantation for cancer therapy. *J Clin Oncol* 2000; 18 (6): 1360-1377. doi. 10.1200/JCO.2000.18.6.1360.
8. Haas R, Mohle R, Fruhauf S, Goldschmidt H, et al. Patient characteristics associated with successful mobilizing and autografting of peripheral blood progenitor cells in malignant lymphoma. *Blood* 1994; 83 (12): 3787-3794. doi. 10.1182/blood.v83.12.3787.3787.
9. Ketterer N, Salles G, Raba M, Espinouse D, et al. High CD34+ cell counts decrease hematologic toxicity of autologous

- peripheral blood progenitor cell transplantation. *Blood* 1998; 91 (9): 3148-3155. doi. 10.1182/blood.v91.9.3148.
10. Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editors. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies* [Internet]. 7th ed. Cham (CH): Springer; 2019.
 11. Hopman R, DiPersio J. *Advances in Stem Cell Mobilization*. *Blood Rev*. 2014; 28 (1): 31-40.
 12. Hosing C, Saliba RM, Ahlawat S, Korbling M, et al. Poor hematopoietic stem cell mobilizers: a single institution study of incidence and risk factors in patients with recurrent or relapsed lymphoma. *Am J Hematol* 2009; 84: 335-7. doi: 10.1002/ajh.21400.
 13. Gutiérrez-Aguirre C, De la Garza-Salazar F, Cantú-Rodríguez O, González-Llano O, et al. Comparación de la efectividad de la movilización de células hematopoyéticas con quimioterapia y filgrastim, o con filgrastim solo, para autotrasplante en pacientes con linfoma. *Gac Med Mex* 2016; 152: 57-65.