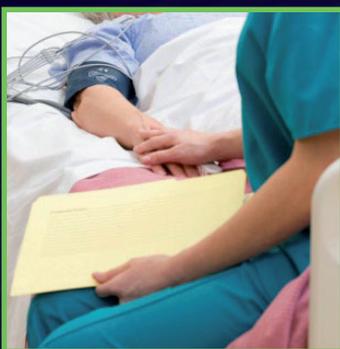


Movilización y aféresis de las células madre hematopoyéticas:



Guía práctica para el personal de enfermería y otros profesionales de la atención sanitaria relacionados

El grupo europeo de trasplante sanguíneo y de médula ósea agradece sinceramente a las siguientes personas su revisión crítica y sus contribuciones a esta guía:

Erik Aerts (RN) Suiza

Aleksandra Babic (RN) Italia

Hollie Devine (RN) Estados Unidos de Norteamérica

Francoise Kerache (RN) Alemania

Arno Mank (RN) Los Países Bajos

Harry Schouten (MD) Los Países Bajos

Nina Worel (MD) Austria

Mobilización y aféresis de las células madre hematopoyéticas:

Guía práctica para el personal de enfermería y otros profesionales de la atención sanitaria relacionados

Índice

Capítulo 1: Visión de conjunto del trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas.	1
Capítulo 2: Mobilización	5
Capítulo 3: Extracción de células madre (aféresis), almacenamiento y reinfusión	13
Capítulo 4: Cómo comentar los temas observados con los pacientes	19
Glosario	23
Referencias bibliográficas	24
Otros recursos	27
Notas	28

Capítulo 1: Visión de conjunto del trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas

Las estrategias generalmente aceptadas para el tratamiento del cáncer son la quimioterapia y la radioterapia. La razón para administrar dosis elevadas de quimioterapia o de radiación a pacientes con tumores sensibles al tratamiento es reducir la carga tumoral. La administración de estas terapias en dosis más elevadas e intensificadas suele estar limitada por las toxicidades de órgano (por ejemplo, médula ósea, corazón y pulmón) y la **pancitopenia**. Para salvar estas limitaciones de la dosis, ha evolucionado el **trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas** (TACMH), terapia con alta dosis respaldada por la infusión de células madre hematopoyéticas, como un procedimiento médico para permitir la administración de dosis farmacológicas intensas con una toxicidad hematopoyética y de órgano tolerable. La infusión de células madre **autólogas** después del tratamiento con dosis intensivas “rescata” la médula ósea mediante el restablecimiento de la **hematopoyesis** normal. Tras la regeneración de la función de la médula ósea, los pacientes pueden ser curados de su enfermedad o recibir tratamiento anticanceroso añadido.^{1,2}

El trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas es un procedimiento médico complejo que se ha utilizado para tratar y curar a los pacientes con varias enfermedades neoplásicas malignas y no malignas. La primera vez que se documentó el uso del trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas para tratar el cáncer se remonta a la década de 1890,³ pero no fue hasta 1978 cuando se documentó curación en pacientes con una neoplasia maligna después de un ensayo clínico llevado a cabo en los National Cancer Institute (Estados Unidos).⁴ Después de esta fecha se han realizado numerosos avances en el arte del trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas y millares de pacientes de todo el mundo han recibido tratamiento satisfactorio para su enfermedad mediante el uso de trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas.

La expresión “trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas” se utiliza a menudo de manera intercambiable con las expresiones trasplante autólogo de médula ósea (TaMO), trasplante autólogo de células madre de sangre periférica (TaCMSP) y trasplante autólogo de células hematopoyéticas (TACH).⁵ “Autólogo” significa que las células donantes utilizadas para el procedimiento proceden del propio paciente, en oposición a “**alotrasplante**”, que hace referencia a un donante celular distinto del paciente. En ciertas circunstancias alógenas, se utiliza el término “**singénico**” cuando el donante de células es un gemelo idéntico de un paciente. La fuente de extracción de las células madre se identifica por los términos “médula ósea” y “sangre periférica”. Las células para el paciente pueden recogerse o bien de las reservas de médula ósea del donante, como las almacenadas en la cresta iliaca de los huesos pélvicos, o de la sangre periférica del donante. Además, la sangre del cordón umbilical (SCU) encontrada en el cordón umbilical y la placenta después del parto, es otra fuente de células madre **progenitoras** utilizadas en la práctica clínica en el ámbito de los alotrasplantes.⁶ Cuando se realizan dos trasplantes autólogos de células madre de una manera secuencial programada, este proceso se conoce como “**trasplante autólogo en tándem de células madre**”.^{6,7}

En las más de tres décadas siguientes a la primera utilización satisfactoria del trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas se ha establecido bien la utilidad de este tratamiento para las neoplasias malignas y no malignas (Tabla 1).⁸ En el marco de las neoplasias malignas recidivantes, los regímenes quimioterápicos convencionales pueden producir tasas inaceptables de depresión de la médula ósea (**mielodepresión**), lo que provoca una baja cifra de leucocitos y de plaquetas, y anemia. Esto aumenta el riesgo de infecciones y hemorragias potencialmente mortales. Por consiguiente, después de la quimioterapia se le realiza al paciente un trasplante de células madre para regenerar la médula ósea dañada. Por tanto, la reinfusión de células madre autólogas se ha convertido en una modalidad terapéutica para reducir la mielodepresión prolongada.⁹⁻¹¹ Los datos demuestran que el tratamiento con dosis elevadas y el rescate con células madre tiene un efecto positivo sobre las tasas de respuesta de la enfermedad; sin embargo, en algunos pacientes no consigue mejorar la supervivencia global cuando se compara con las quimioterapias convencionales. Por tanto, sigue sin ser concluyente el papel definitivo del trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas en ciertas situaciones, como el tratamiento de linfoma de Hodgkin o la leucemia linfocítica crónica resistentes al tratamiento o recidivantes,¹²⁻¹⁵ y las indicaciones para el trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas siguen evolucionando.

Tabla 1. Indicaciones para el trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas en adultos⁸

Enfermedad	Tratamiento de referencia	Opcional basado en los riesgos y los beneficios	Experimental o con necesidad de más ensayos	No recomendado generalmente
Leucemia linfocítica aguda			RC1 (de riesgo normal, intermedio o elevado)	RC2 (recidiva incipiente) Enfermedad recidivante o resistente al tratamiento
Leucemia mieloide aguda	RC1 (riesgo intermedio) M3 (RC2 molecular)	RC1 (riesgo bajo o elevado) RC2		RC3 (recidiva incipiente) M3 (persistencia molecular) Enfermedad recidivante o resistente al tratamiento
Leucemia linfocítica crónica		Enfermedad de poco riesgo		
Leucemia mieloide crónica			Primero (FC), con fallo del imatinib Fase acelerada o > FC primera	Crisis blástica
Mielofibrosis				Primaria o secundaria con una puntuación Lille intermedia o elevada
Síndrome mielodisplásico		AREBt LMAs en RC1 o RC2		AR AREB Estadios más avanzados
LNH de células B grandes difuso	Recidiva quimiosensible; \geq RC2	RC1 (IPI intermedio o elevado en el diagnóstico)		Enfermedad resistente al tratamiento
Linfoma de las células del manto	RC1 Recidiva quimiosensible; \geq RC2			Enfermedad resistente al tratamiento
Linfoma linfoblástico y linfoma de Burkitt		RC1 Recidiva quimiosensible; \geq RC2		Enfermedad resistente al tratamiento
LNH de células B folicular	Recidiva quimiosensible; \geq RC2	RC1 (IPI intermedio o elevado en el diagnóstico)		Enfermedad resistente al tratamiento
LNH de células T		RC1	Recidiva quimiosensible; \geq RC2	Enfermedad resistente al tratamiento
Linfoma de Hodgkin	Recidiva quimiosensible; \geq RC2	Enfermedad resistente al tratamiento		RC1
Linfoma de Hodgkin nodular con predominio de linfocitos		Recidiva quimiosensible; \geq RC2 Enfermedad resistente al tratamiento		RC1
Mieloma múltiple	✓			
Amiloidosis		✓		
Anemia aplásica intensa				✓
Hemoglobinuria nocturna paroxística				✓
Cáncer de mama*		Enfermedad de riesgo elevado adyuvante Metastásica en remisión	Metastásica en remisión	
Tumores de células germinales	Resistente al tratamiento de tercera línea	Recidivas sensibles		
Cáncer de ovario			RC/ RP	Recidiva sensible al platino
Meduloblastoma*		Posquirúrgico	Posquirúrgico	
Cáncer de pulmón microcítico			Enfermedad limitada	
Carcinoma de células renales				Metastásico, resistente a citocinas
Sarcoma partes blandas			Metastásico, en remisión	
Inmunocitopenias		✓		
Esclerosis sistémica		✓		
Artritis reumatoide		✓		
Esclerosis múltiple		✓		
Lupus eritematoso sistémico		✓		
Enfermedad de Crohn		✓		
Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica			✓	

FC, fase crónica; RC1, 2, 3, primera, segunda o tercera remisión completa; RC/RP, respuesta completa/respuesta parcial; IPI, Índice de pronóstico internacional; LNH, linfoma no hodgkiniano; AR, anemia resistente al tratamiento; AREB, anemia resistente al tratamiento con exceso de blastos; AREBt, anemia resistente a tratamiento con exceso de blastos en transformación; LMAs, leucemia mielógena aguda secundaria; ✓ indica el uso de trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas con independencia del estadio.

* Para las pacientes con cáncer de mama metastásico en remisión o meduloblastoma, puede considerarse un trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas cuando los beneficios superen los riesgos, pero se necesitan más estudios.

Un trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas es un proceso complejo que requiere un enfoque multidisciplinario y la utilización de recursos. Históricamente este tratamiento se ofrecía sólo en los grandes centros médicos universitarios. Sin embargo, debido al avance médico y a nuestro conocimiento del procedimiento de trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas, los pacientes reciben ahora este tratamiento en entornos comunitarios. El proceso de trasplante de células madre puede resumirse en ocho fases distintas (Figura 1): (1) administración de agentes de **movilización**, (2) movilización, (3) extracción, (4) preparación del producto para su conservación, (5) **crioconservación**, (6) administración del régimen preparatorio, (7) trasplante de células madre y (8) **arraigo del injerto** y recuperación.^{1,2,6,16} En el Capítulo 3 encontrará una explicación más detallada de cada fase.

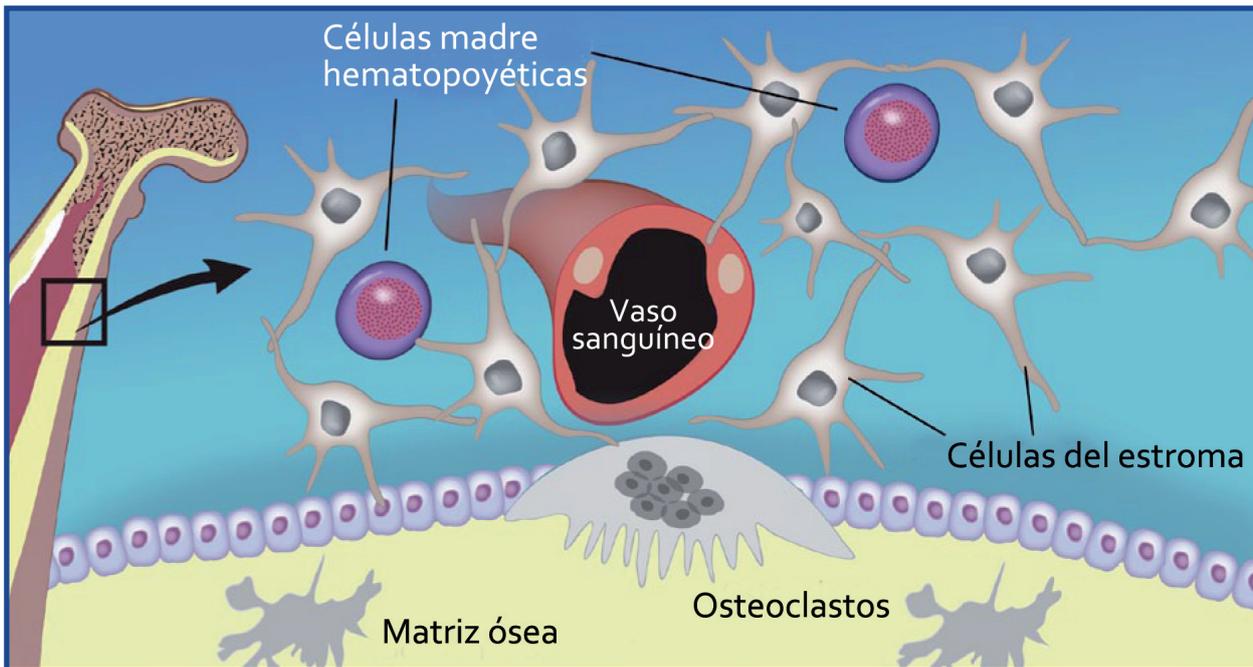
Figura 1. El proceso de trasplante de las células madre^{1, 2, 6,16}



Una vez que los pacientes son identificados como candidatos para un trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas, son sometidos a evaluaciones detalladas para asegurar que podrán tolerar el procedimiento. Se les administran agentes exógenos para estimular la migración de las células progenitoras desde la médula ósea hasta la sangre periférica. La obtención de esas células se consigue mediante **aféresis**. Al finalizar la aféresis, las células son procesadas y crioconservadas para su uso en el futuro. El tiempo de conservación del producto suele ser de unas pocas semanas a meses, aunque algunos investigadores han comunicado su conservación durante un máximo de 14 años sin pérdida de viabilidad del producto.¹⁷⁻¹⁹ Después de la aféresis, los pacientes pueden recibir quimioterapia añadida para tratar la enfermedad subyacente o pasar directamente a recibir un régimen preparatorio del trasplante (es decir, dosis elevadas de quimioterapia ± radioterapia) seguido de la infusión de las células madre previamente recogidas. Los primeros signos de arraigo del injerto, indicados por un aumento de las cifras de leucocitos, suelen producirse al cabo de dos a cuatro semanas después de la infusión de células madre autólogas.^{1,2}

La hematopoyesis es la producción de los componentes celulares de la sangre. Este proceso se produce de manera continua para mantener una función normal del sistema inmunitario y la **hemostasia**. En adultos, la hematopoyesis se produce fundamentalmente en la médula ósea contenida en la pelvis, el esternón, la columna vertebral y el cráneo.^{20,21} La producción de células sanguíneas maduras ocurre de manera específica en el microambiente de la médula ósea (Figura 2).²⁰⁻²²

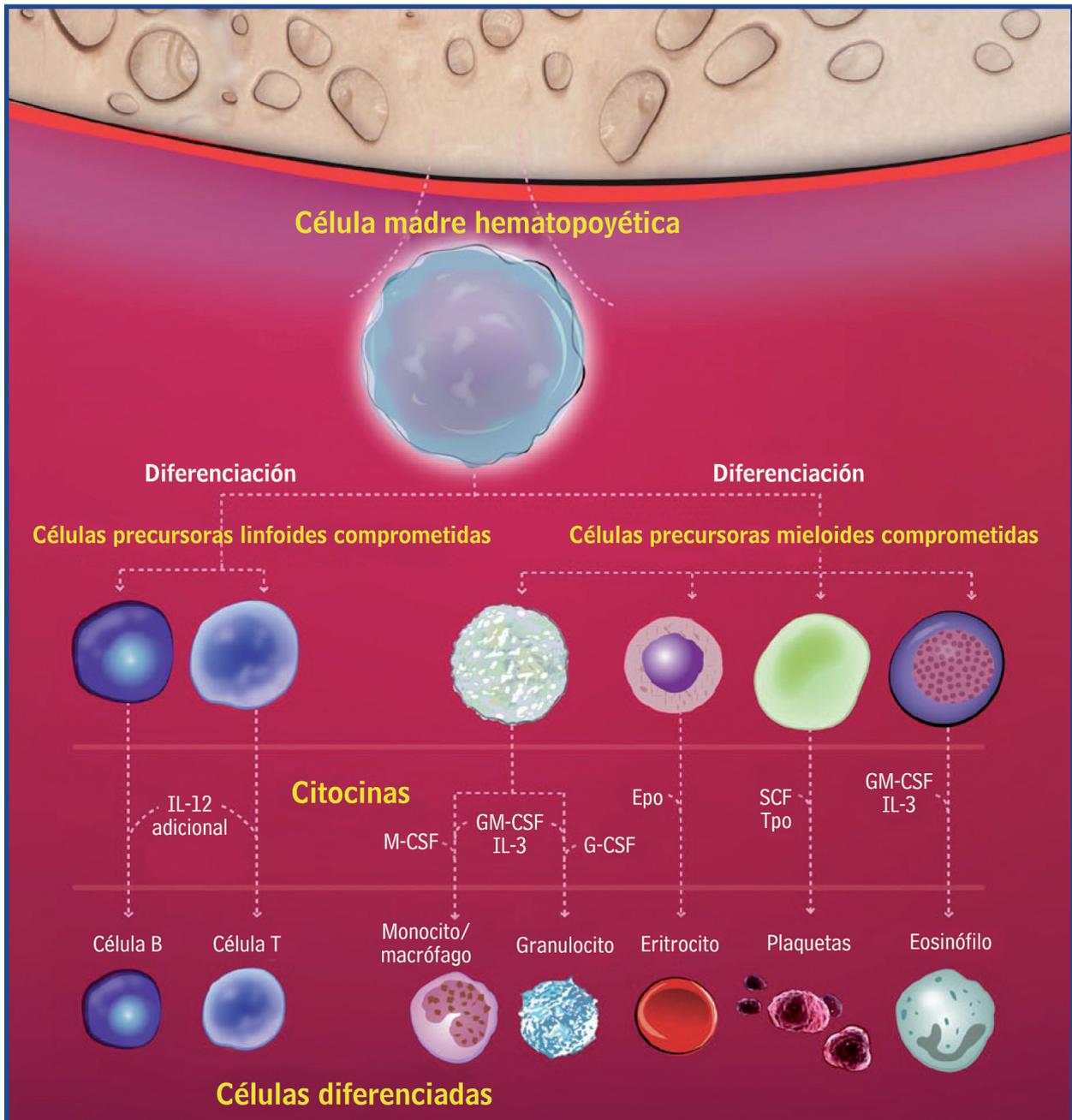
Figura 2. Microambiente de la médula ósea²⁰⁻²²



Todas las células sanguíneas proceden de las células madre progenitoras, también conocidas como células madre **pluripotentes**. Estas células tienen la capacidad de autorrenovación ilimitada y la posibilidad de diferenciarse en todos los tipos de células sanguíneas maduras. La célula madre pluripotente puede diferenciarse en uno de dos tipos de células progenitoras comunes, la progenitora mieloide común y la progenitora linfóide común. Estas células progenitoras comunes pueden diferenciarse luego en los componentes celulares comprometidos a través de una cascada intrincada de acontecimientos (Figura 3). El resultado final es la producción de células del linaje mieloide y del linaje linfóide. Las células del linaje mieloide, como los eritrocitos, las plaquetas, los macrófagos y los neutrófilos, son responsables de la nutrición y la oxigenación de los tejidos, la viscosidad sanguínea, la coagulación y la función inmunitaria, como la **inmunidad innata** y la **adquirida**. Los componentes del linaje linfóide, a saber las células T y B, constituyen el cimiento del sistema inmunitario adquirido.^{2, 20}

Las **citocinas** desempeñan un papel integral en la hematopoyesis. La exposición de las células progenitoras a las citocinas puede iniciar la cascada de maduración para producir componentes celulares sanguíneos maduros comprometidos. En la Figura 3 se muestran ejemplos de citocinas importantes. Estas citocinas son endógenas, aunque durante el proceso de extracción de las células madre, algunas suelen administrarse de manera exógena a los pacientes en un esfuerzo por potenciar la producción de células madre en poco tiempo.²¹⁻²⁵ Ejemplos de estas citocinas exógenas son el filgrastim (factor estimulante de colonias de granulocitos glucosilado [G-CSF]) y el lenograstim (G-CSF no glucosilado).

Figura 3. Cascada de maduración de las células madre^{2, 20}



Epo, eritropoyetina; G-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos; GM-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos; IL, interleucina; M-CSF, factor estimulante de colonias de macrófagos; SCF, factor de células madre; Tpo, trombopoyetina.

Las **quimiocinas** son un subgrupo de citocinas asociadas a un receptor único y que intervienen en el movimiento celular. Las células del **estroma** son capas de células que sustentan el microambiente de la médula ósea. Estas células producen la quimiocina factor derivado de las células madre- 1α (SDF- 1α). Esta quimiocina es una molécula de señalización importante que interviene en la proliferación, la migración y el arraigo del injerto de las células madre. Durante un tiempo determinado en su proceso de desarrollo, las células madre expresan el receptor de quimiocinas CXCR4. El CXCR4 es responsable del anclaje de las células madre al microambiente de la médula ósea. Cuando se unen el CXCR4 y el SDF- 1α , también se producen interacciones entre las integrinas y las moléculas de adhesión celular. El anclaje de las células madre dentro del microambiente de la médula ósea tiene lugar mediante la producción continua del SDF- 1α por las células del estroma. Es la pérdida de unión a las células del estroma, junto con la pérdida de actividad del SDF- 1α , lo que favorece la liberación de las células madre en la circulación periférica. El bloqueo de este receptor con un antagonista de quimiocinas (como el plerixafor) ha elevado las células madre hematopoyéticas circulantes y ayudado a la recogida de células madre en pacientes con mieloma múltiple y linfoma.²⁶⁻³¹

Las células madre pluripotentes expresan el antígeno marcador de superficie celular CD34. Este marcador es el indicador utilizado con más frecuencia en la práctica clínica para determinar la extensión y la eficacia de las extracciones de células madre de sangre periférica.²⁵ Aunque no constituye una medida completa de la cantidad y la calidad de las células recogidas, se ensayan muestras de sangre de las extracciones para determinar el número de células CD34+ presentes. Una vez extraída la cantidad específica de células deseada, se completan las extracciones y se conservan para su uso futuro. Las concentraciones deseadas habituales pueden variar de unos centros de tratamiento a otros y el objetivo específico para un paciente está relacionado con la enfermedad subyacente, el origen de las células madre y el tipo de trasplante que se vaya a realizar. En general, para un trasplante autólogo se considera mínima una concentración de 2×10^6 de células CD34+ /kg de peso corporal; y se consideran óptimas las concentraciones de $\geq 5 \times 10^6$ de células CD34+ /kg para un trasplante único y de $\geq 6 \times 10^6$ de células CD34+ /kg para un trasplante en tándem.^{23,25,32-36}

Históricamente la recogida de células madre autólogas precisaba la extracción de células de la médula ósea de la región de la cresta ilíaca posterior bilateral de un paciente (Figura 4) bajo anestesia general en un quirófano hospitalario. Sin embargo, debido a los avances acaecidos en la tecnología médica, la mayoría de las extracciones se realizan en la actualidad mediante aféresis (Figura 5). La obtención de células madre de sangre periférica se considera el método preferido de movilización previo al trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas por la comodidad del paciente, la menor morbilidad y el arraigo más rápido de los leucocitos y las plaquetas. En la Tabla 2 se resumen otras comparaciones entre la recogida de médula ósea y de la sangre periférica para el trasplante autólogo.^{1, 2, 27-40}

Figura 4. Obtención de médula ósea

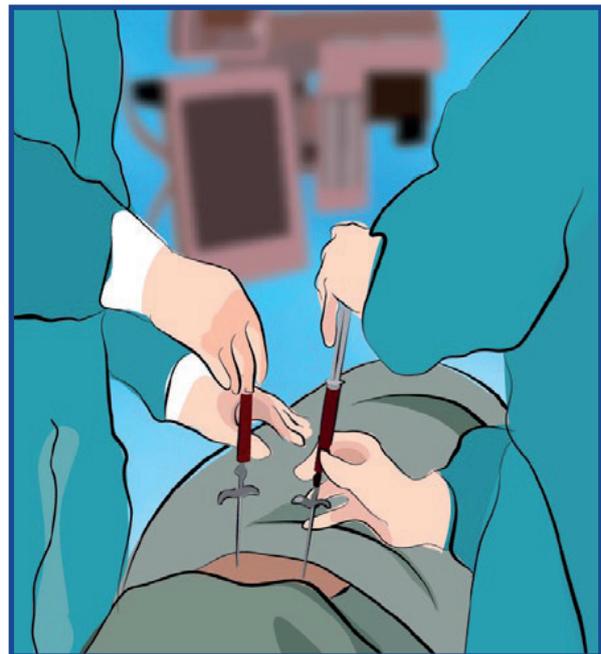


Tabla 2. Ventajas y desventajas de los métodos de obtención de células madre hematopoyéticas^{1,2,37-40}

Método de obtención	Ventajas	Desventajas
Médula ósea	<ul style="list-style-type: none"> Extracción única Sin necesidad de colocación de catéteres especiales No es necesario el uso de citocinas 	<ul style="list-style-type: none"> Se realiza en un entorno de atención de agudos ya que requiere anestesia general Arraigo más lento de los neutrófilos y las plaquetas Tasas más elevadas de morbilidad y mortalidad Mayor posibilidad de contaminación del producto con células tumorales
Sangre periférica	<ul style="list-style-type: none"> No se necesita anestesia general y puede realizarse de manera ambulatoria Arraigo más rápido de los neutrófilos y las plaquetas Asociado con menores tasas de morbilidad y mortalidad Menor posibilidad de contaminación del producto con células tumorales 	<ul style="list-style-type: none"> La extracción puede durar varios días A veces se necesita la colocación de catéteres de gran calibre y luz doble para la extracción Hemorragias, embolias e infecciones son contaminaciones posibles relacionadas con la inserción del catéter venoso central

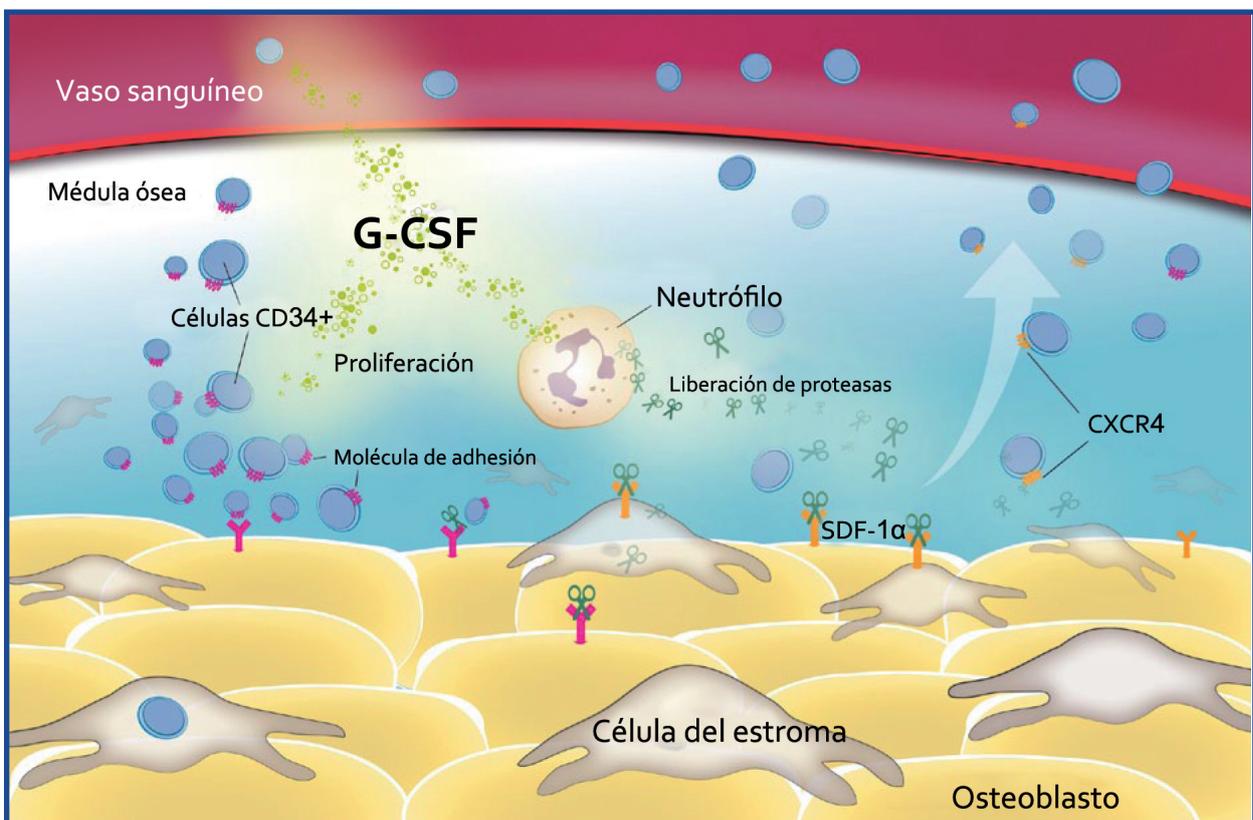
Figura 5. Donación de aféresis



Las concentraciones de células madre hematopoyéticas son de 10 a 100 veces superiores en la médula ósea, en comparación con la circulación periférica.¹ Por consiguiente, se necesitan métodos para incrementar las concentraciones circulantes de células madres hematopoyéticas con el fin de asegurar extracciones adecuadas y satisfactorias. Los agentes utilizados para movilizar las células madre hematopoyéticas son las citocinas con o sin quimioterapia previa a los períodos de extracción programados.

El filgrastim y el lenograstim utilizados como agentes movilizadores únicos están bien establecidos; se ha demostrado de manera fidedigna que ambos agentes aumentan las concentraciones de células madre hematopoyéticas circulantes.^{41,42} Se cree que el CSF estimula la movilización de las células madre hematopoyéticas mediante la disminución de la expresión del gen del SDF-1 α y de los niveles de proteínas a la vez que aumenta las proteasas que pueden romper las interacciones entre las células madre hematopoyéticas y el ambiente de la médula ósea.⁴³⁻⁴⁶ El mecanismo de acción del G-CSF se ilustra en la Figura 6.⁴³⁻⁴⁶ La dosis recomendada de filgrastim y lenograstim es de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ en forma de inyecciones subcutáneas durante muchos días.^{47,48} Sin embargo, estos factores de crecimiento suelen administrarse en una dosis diaria total de 3- 24 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$.²⁵ Los datos indican que dosis divididas del G-CSF (por ejemplo, 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lenograstim dos veces al día) son más eficaces que una dosis única (por ejemplo, 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lenograstim una vez al día) al producir una mayor cantidad de células CD34+ y por la necesidad de menos procedimientos de aféresis.⁴⁹⁻⁵¹ Sin embargo, la práctica clínica actual no favorece una pauta con respecto a la otra.

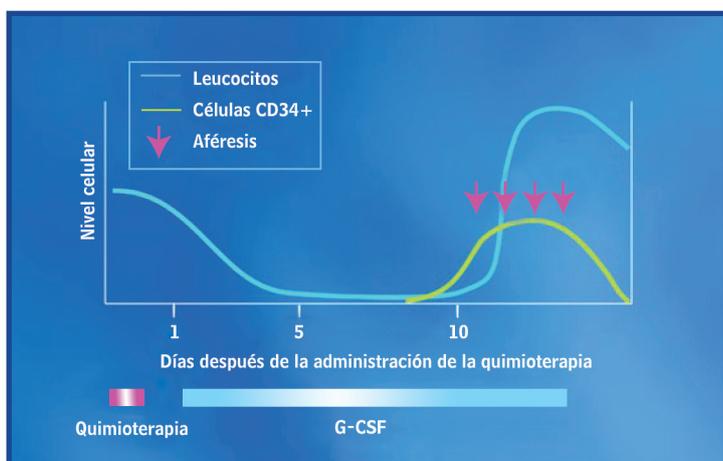
Figura 6. Mecanismo de acción del G-CSF⁴³⁻⁴⁶



CXCR4, receptor de quimiocina 4; G-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos; SDF-1 α , factor derivado de las células del estroma 1 α .

Dado que es frecuente observar un aumento de las células madre hematopoyéticas después de la recuperación de una quimioterapia mielodepresora, otro método de movilización de las células madre hematopoyéticas consiste en la administración de quimioterapia, normalmente con citocinas,^{22, 24, 25} lo que se conoce como “**quimioterapia de movilización**”. La quimioterapia y las citocinas actúan de manera sinérgica para movilizar las células madre hematopoyéticas, pero no se ha explicado por completo el mecanismo exacto de la movilización tras la quimioterapia. Los posibles mecanismos podrían deberse a los efectos de la quimioterapia sobre la expresión de moléculas de adhesión celular en la médula ósea y al daño inducido por la quimioterapia en las células del estroma medular. Ambos mecanismos inducen el aumento de las concentraciones circulantes de células madre hematopoyéticas debido a la alteración del microambiente de la médula ósea.²⁸ La cinética de producción de las células CD34+ y los leucocitos después de la administración de quimioterapia y de factor de crecimiento se ilustran en la Figura 7.

Figura 7. Cinética generalizada de la movilización de leucocitos y de células CD34+ en la sangre periférica después de quimioterapia y administración de citocinas



G-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos.

Los agentes quimioterápicos utilizados con más frecuencia para la movilización son dosis elevadas de ciclofosfamida y de etopósido.^{22, 25, 38} El filgrastim (5 µg/kg/día) puede utilizarse como el socio citocínico en la quimioterapia de movilización.⁴⁷ Dado que ningún régimen de quimioterapia de movilización ha demostrado superioridad sobre los demás, algunos médicos pueden elegir la movilización de los pacientes durante un ciclo de quimioterapia dirigida a la enfermedad. Ejemplos de los regímenes utilizados son: ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (CHOP) e ifosfamida, carboplatino y etopósido (ICE).²⁵ además, el uso de **rituximab** (un **anticuerpo monoclonal** dirigido a las células que expresan CD20) antes de la movilización

no ha demostrado producciones inferiores de células CD34+; de hecho, puede ayudar a disminuir la cantidad de contaminación tumoral en el producto extraído.^{52,53} En la Tabla 3 se enumeran los acontecimientos adversos asociados con los quimioterápicos utilizados habitualmente en los regímenes de movilización.^{54,55}

Tabla 3. Complicaciones* asociadas con los quimioterápicos utilizados habitualmente para movilización (como la ciclofosfamida o el etopósido)^{54,55}

Efectos secundarios a corto plazo	Efectos secundarios prolongados
<ul style="list-style-type: none"> • Malestar general (debilidad) • Esterilidad • Síntomas GI (diarrea, náuseas, vómitos, pérdida de apetito, malestar estomacal o dolor) • Efectos cutáneos y de las mucosas (exantema, cambio de textura de las uñas, alopecia, mucositis) • Mielodepresión (trombocitopenia, leucopenia) • Efectos secundarios relacionados con la infusión (hipotensión, sofocos, dolor torácico, fiebre, diaforesis, cianosis, urticaria, angioedema y broncoespasmo) • Reacción alérgica • Signos de infección, como escalofríos o fiebre • Sangre en la orina (puede ser un signo de lesión de la vejiga) • Sangre en las heces 	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución de la urinación (puede ser un signo de lesión renal) • Dificultad respiratoria o retención de agua (que pueden ser signos de insuficiencia cardíaca congestiva) • Neoplasias malignas secundarias (pueden aparecer como molas inusuales, heridas cutáneas que no cicatrizan o bultos inusuales)

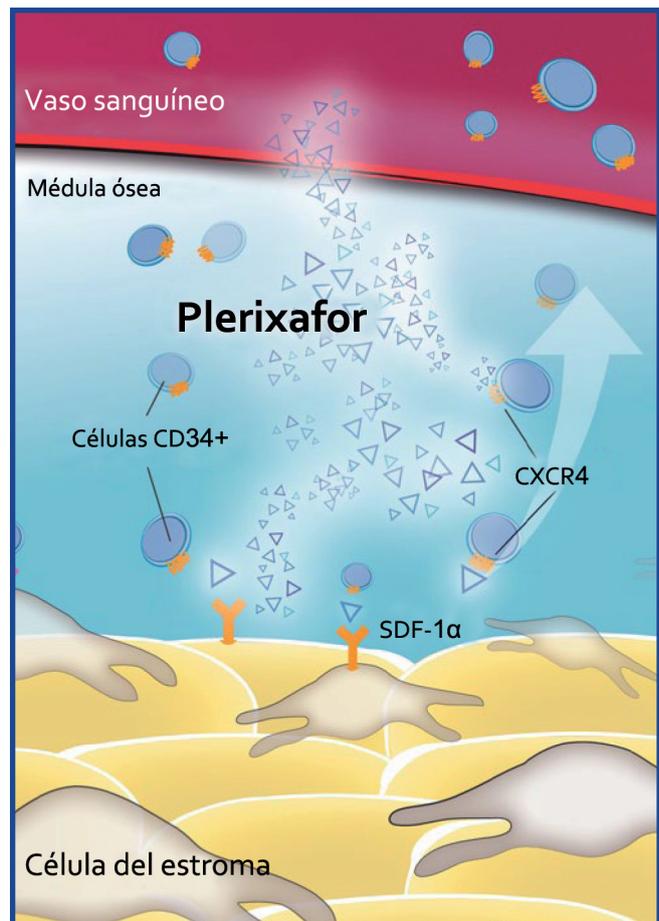
GI, gastrointestinal.

* Consulte la ficha técnica si desea una lista completa de las reacciones adversas.

El plerixafor es un agente nuevo que ha sido aprobado recientemente en la Unión Europea para su uso junto con el G-CSF en los pacientes con linfoma y mieloma múltiple cuyas células se movilizan poco, para movilizar las células madre de la médula ósea hacia la sangre periférica para su extracción y trasplante autólogo.⁵⁶ El plerixafor es una molécula pequeña antagonista del CXCR4 que inhibe de manera reversible la interacción entre el CXCR4 y el SDF-1 α (ver mecanismo de acción del plerixafor en la Figura 8).⁵⁷⁻⁶¹ Se ha demostrado que el uso de plerixafor en combinación con el G-CSF mejora las extracciones de células CD34+ en los pacientes con linfoma y mieloma múltiple, en comparación con el G-CSF solo.^{30,62,63} Las reacciones adversas muy frecuentes asociadas con el uso de filgrastim, lenograstim y plerixafor se enumeran en la Tabla 4.^{47,48,56,64}

Un resultado desafortunado después de las extracciones de células madre hematopoyéticas es una escasa producción de células madre. El factor de riesgo más importante para una movilización inadecuada es la cantidad de quimioterapia mielodepresora que un paciente haya recibido antes de la extracción. Los medicamentos que son tóxicos para las células madre, como la ciclofosfamida (dosis > 7,5 g/m²), el melfalán, la carmustina, la procarbina, la fudarabina, el gas mostaza o el clorambucilo son particularmente perjudiciales para los rendimientos de las extracciones de células madre. Otros factores de riesgo asociados con extracciones pequeñas de células CD34+ se indican en la Tabla 5.^{25,65-73}

Figura 8. Mecanismo de acción de plerixafor⁵⁷⁻⁶¹



CXCR4, receptor de quimiocina 4; SDF-1 α , factor derivado de las células del estroma - 1 α .

Tabla 4. Reacciones adversas muy frecuentes (> 10%)* asociadas con los agentes utilizados en la movilización de las células madre,^{48,56,64}

Agente	Acontecimientos adversos
Filgrastim	<ul style="list-style-type: none"> • Dolor musculoesquelético
Lenograstim	<ul style="list-style-type: none"> • Dolor óseo y de espalda • Leucocitosis y trombocitopenia • Aumentos transitorios en las pruebas de función hepática • LDH elevada • Cefalea y astenia
Plerixafor	<ul style="list-style-type: none"> • Diarrea y náuseas • Reacciones en el sitio de la inyección y de la infusión

LDH, lactato deshidrogenasa.

* Consulte los resúmenes de las características de los productos si desea una lista completa de las reacciones adversas.

Tabla 5. Factores de riesgo y características asociadas con una escasa movilización de células madre autólogas,^{25,65-73}

- Tipo y cantidad de quimioterapia administrada al paciente antes de la movilización
- Edad avanzada (> 60 años)
- Ciclos múltiples de quimioterapia previa para el tratamiento de la enfermedad subyacente
- Radioterapia
- Intervalo breve entre la quimioterapia y la movilización
- Enfermedad extensa
- Enfermedad resistente al tratamiento
- Infiltración tumoral de la médula ósea
- Uso previo de lenalidomida
- Pruebas de poca función medular (por ejemplo, baja cifra de plaquetas y de células sanguíneas CD34+) en el momento de la movilización

Existen pocas opciones para los pacientes con movilización escasa; el tratamiento convencional de estos pacientes sigue evolucionando y todavía permanece poco definido. Las estrategias actualmente aceptables de **removilización** consisten en el aumento de las dosis de los quimioterápicos o las citocinas, la utilización de una combinación de citocinas y la ampliación del tiempo transcurrido entre la quimioterapia para el tratamiento de la enfermedad y la aféresis. La opción de extraer médula ósea para obtener células es una estrategia alternativa. Sin embargo, se ha abandonado en favor de los métodos previamente mencionados debido al arraigo más lento, la mayor necesidad de utilización de recursos (una hospitalización más prolongada y tratamiento sintomático) y un mayor riesgo de mortalidad.^{25,35,65,66,74-76} Más prometedor es el empleo de los agentes más novedosos y recientemente aprobados (como el plerixafor) como parte de las técnicas de movilización establecidas para aumentar la producción de células madre durante las extracciones. En la Tabla 6 se presenta una comparación entre los métodos de movilización.^{22,24,25,28,37-39}

Tabla 6. Comparación de los métodos de movilización^{22,24,25,28,37-39,77-81}

Régimen de movilización	Características
Filgrastim o lenograstim	<ul style="list-style-type: none"> • Baja toxicidad • Administración ambulatoria • Pueden autoadministrarse • Eficacia razonable en la mayoría de los pacientes • Movilización predecible, que permite un régimen de aféresis fácil • Menor tiempo desde la administración hasta la recogida en comparación con factor de crecimiento + quimioterapia • Dolor óseo • Menor producción de células madre en comparación con factor de crecimiento + quimioterapia
Filgrastim o lenograstim + quimioterapia	<ul style="list-style-type: none"> • Mayor producción de células madre en comparación con el factor de crecimiento solo • Menores recogidas de células madre • Posibilidad de actividad anticancerosa • Pueden deteriorar la movilización futura de las células madre • Pueden necesitar hospitalización • Están asociados con un mayor número de efectos secundarios • Resultados no uniformes • Tiempo más prolongado desde la administración hasta la recogida en comparación con el factor de crecimiento • Poca predecibilidad del tiempo transcurrido hasta los mayores niveles de células CD34 + en sangre periférica
Filgrastim o lenograstim + plerixafor	<ul style="list-style-type: none"> • Baja toxicidad • Administración ambulatoria • Tasa de fracaso baja • Alta probabilidad de recoger un número óptimo de células CD34+ • Eficaz en los “malos movilizadores” • Movilización predecible que permite fáciles regímenes de aféresis • Menor tiempo desde la administración hasta la recogida en comparación con factor de crecimiento + quimioterapia • Efectos adversos gastrointestinales

Capítulo 3: Extracción de células madre (aféresis), almacenamiento y reinfusión

Antes de comenzar el proceso de extracción de las células madre, debe realizarse una evaluación exhaustiva de los pacientes y determinarse si son candidatos aceptables para el trasplante y capaces de tolerar todos los procedimientos necesarios. Algunas de las evaluaciones médicas, de enfermería y psicosociales pueden producirse antes de la primera visita del paciente o de su remisión a un servicio o clínica de trasplante. El oncólogo o hematólogo primario del paciente actúa a menudo como un primer contacto del paciente durante el proceso de trasplante. Todos los análisis, evaluaciones y educación necesarios para el trasplante de un paciente involucran a una miríada de profesionales de atención sanitaria que colaboran para orquestar este complejo procedimiento médico.

La preevaluación médica es el primer paso que un paciente debe completar cuando va a someterse a un trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas. Esto requiere que el oncólogo principal del paciente le remita a un centro o servicio de trasplantes. El médico proporciona al equipo de trasplantes información que normalmente incluye aspectos específicos relativos a la atención del paciente hasta ese momento concreto, como antecedentes médicos, estado del cáncer, resumen de los tratamientos anticancerosos y respuestas a dichos tratamientos, y complicaciones experimentadas durante la terapia. A esta información se acompaña cualquier radiografía y resultados de la analítica de que se disponga.

Después de revisar la información médica del paciente, el equipo de trasplante iniciará su propia batería de pruebas y evaluaciones para evaluar si el paciente es adecuado para proceder a la extracción y el trasplante de las células madre. Esto requiere volver a determinar el estadio del cáncer para verificar o establecer el estado actual de la enfermedad, averiguar la función de diversos órganos (por ejemplo, riñones, hígado y pulmones), documentar la ausencia de ciertas comorbilidades y enfermedades infecciosas (por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva y presencia del virus de la inmunodeficiencia humana) y evaluar el estado general del paciente y su situación psicosocial. En este momento, se iniciará un proceso de información al paciente y sus familiares o cuidadores. A menudo un miembro del personal de enfermería (enfermera clínica, educadora o coordinador de enfermería) coordinará el proceso formativo del paciente y las personas implicadas en su atención (ver Capítulo 4).

Una vez determinada la idoneidad del paciente para el trasplante, se procede a prepararlo para el proceso de extracción. El método preferido de acceso venoso es la colocación de un catéter periférico durante una sesión de aféresis (por ejemplo, inserción en la vena antecubital). En los pacientes en quienes no sea factible la colocación de una vía periférica, se realiza una selección del catéter adecuado y se programa su colocación venosa central (por ejemplo, en la vena yugular interna) antes de la primera recogida de células madre. Los catéteres utilizados para los procedimientos de aféresis deben tener la capacidad de tolerar grandes fluctuaciones en el volumen de sangre circulante. Por consiguiente, a menudo son catéteres de calibre grande y luz doble que pueden utilizarse transitoriamente durante las extracciones celulares o colocarse de manera permanente y utilizarse durante todo el proceso de trasplante. Como ocurre con la mayoría de los catéteres colocados en la zona de las extremidades superiores, los pacientes deberán ser monitorizados por si aparecieran signos y síntomas de hipotensión, disnea y disminución de los ruidos respiratorios ya que estos pueden ser indicativos de perforación de la pared venosa, hemotórax o neumotórax, todos los cuales constituyen complicaciones poco frecuentes, pero graves, que pueden ocurrir. En algunos casos, los catéteres para aféresis pueden colocarse centralmente en una vena femoral si los pacientes tienen un riesgo elevado de complicaciones tras la colocación de un catéter en la extremidad superior o en la pared torácica. En los casos de catéteres centrales, se utiliza evaluación radiográfica para verificar su colocación y su idoneidad de uso. Además, deben revisarse ampliamente con el paciente o sus cuidadores las instrucciones relativas al cuidado del catéter para evitar infecciones y mantener su integridad.^{1, 2, 16, 82,83}

Después de la evaluación previa al trasplante y la colocación del catéter se realiza la preparación para la extracción de las células madre en un centro o unidad de aféresis. Se asesorará y aconsejará a los pacientes sobre las terapias que van a recibir durante la movilización en lo referente a la pauta de administración y los efectos adversos previstos. Como se ha detallado previamente en el Capítulo 2, los agentes utilizados durante esta etapa del trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas normalmente consisten en citocinas individuales (como el filgrastim) que se

administran con o sin ciertos quimioterápicos, un ciclo diseñado de quimioterapia específica para la enfermedad o, más recientemente, la combinación de filgrastim o lenograstim con plerixafor. Una vez iniciado el régimen de movilización, cabe esperar que los pacientes sean sometidos a su primera sesión de aféresis en tan sólo cuatro o cinco días o, en algunos casos, dos a tres semanas después.^{1,16,83} La extensión de la movilización se averigua mediante evaluación de la cifra de leucocitos del paciente. Determinaciones seriadas de las cifras de leucocitos del paciente ayudarán al médico a determinar el momento adecuado para iniciar los procedimientos de extracción. Además, en los centros pueden utilizarse los niveles de células CD34+ en sangre periférica como sustituto para determinar el estado de movilización. Los umbrales establecidos para el comienzo de la aféresis pueden variar de unos centros a otros, pero normalmente oscilan entre 5 y 20 células CD34+ /microlitro. Aunque útiles para estimar la eficacia de la movilización, las cifras de células CD34+ en sangre periférica pueden ser variables dentro del mismo centro y de unos a otros.^{35, 84,85}

Figura 9.
Ejemplo de una máquina de aféresis



Una vez alcanzado el nivel óptimo de movilización, pueden programarse sesiones para el paciente en el centro de aféresis. Un técnico de aféresis con gran formación en la extracción de células madre será responsable del equipo utilizado en el proceso de recogida (Figura 9). El personal de enfermería clínica que trabaje en la unidad de aféresis será responsable de informar al paciente sobre el proceso de recogida de células madre y de la monitorización de los pacientes por si aparecieran reacciones adversas. Los pacientes son conectados a la máquina de aféresis a través de su catéter. Una luz del catéter se utiliza para extraer la sangre del paciente e introducirla en la máquina. En ésta la sangre es centrifugada a gran velocidad en una cámara de centrifugación alojada dentro de la máquina separadora de células. Las células madre deseadas se recogen durante todo el procedimiento, en ciclos o de manera continua, y el resto de componentes sanguíneos son devueltos al paciente a través de la segunda luz de su catéter. Esta segunda luz del catéter puede utilizarse además para administrar por vía intravenosa líquidos, electrolitos y medicamentos al paciente. Cada sesión de aféresis dura aproximadamente de dos a cinco horas, durante las cuales se procesan más de 30 litros

de sangre, o seis veces el volumen medio de sangre humana total. Las extracciones pueden realizarse a diario hasta alcanzar los niveles deseados de CD34+. El proceso de aféresis puede durar un máximo de cuatro días dependiendo de las características del paciente y del régimen de movilización utilizado.^{2, 16, 17, 82,86-88}

Los procedimientos de aféresis son relativamente seguros. La tasa de mortalidad es bastante baja, tres muertes estimadas por 10.000 procedimientos,⁸⁹ pero la aféresis está asociada con cierta morbilidad. El citrato es un anticoagulante utilizado durante el proceso de aféresis para evitar la coagulación de la sangre. Por tanto, uno de los efectos adversos más frecuentes observados durante este procedimiento es la toxicidad del citrato manifestada como hipocalcemia, que se produce por la unión del calcio sérico ionizado. En la Tabla 7 se describen con más detalle los signos y los síntomas de la toxicidad del citrato, así como su tratamiento. La supervisión de la concentración sérica de calcio antes y durante toda la aféresis puede disminuir la probabilidad de hipocalcemia.^{16, 82,90} Otros efectos adversos de la toxicidad del citrato son la hipomagnesemia, la hipopotasemia y la alcalosis metabólica. El magnesio, como el calcio, es un ion divalente que se une al citrato. Las disminuciones del magnesio sérico a menudo son más pronunciadas y tardan más en normalizarse que las alteraciones en las concentraciones de calcio. En la Tabla 7 se describen con más detalle los signos y los síntomas de la hipomagnesemia, la hipopotasemia y la alcalosis metabólica, así como su tratamiento.^{16, 82,90}

Tabla 7. Complicaciones comunes de la aféresis,^{16,82,90}

Efecto adverso	Causa	Signos y síntomas	Acción correctora
Toxicidad del citrato	Anticoagulante (citrato) administrado durante la aféresis	<u>Hipocalcemia</u> Comunes: mareos, hormigueo en torno a la boca, manos y pies Infrecuentes: escalofríos, temblores, calambres musculares y hormigueo, calambres abdominales, tetania, convulsiones, arritmia cardíaca	Reducir la velocidad de la aféresis; aumentar la proporción sangre:citrato; tratamiento de reposición del calcio
		<u>Hipomagnesemia</u> Comunes: espasmos o debilidad musculares Infrecuentes: disminución del tono vascular; arritmia cardíaca	Reducir la velocidad de la aféresis; aumentar la proporción sangre:citrato; tratamiento de reposición del magnesio
		<u>Hipopotasemia</u> Común: debilidad Infrecuentes: hipotonía y arritmia cardíaca	Reducir la velocidad de la aféresis; aumentar la proporción sangre:citrato; tratamiento de reposición del potasio
		<u>Alcalosis metabólica</u> Común: empeoramiento de la hipocalcemia Infrecuente: disminución de la frecuencia respiratoria	Reducir la velocidad de la aféresis; aumentar la proporción sangre:citrato
Trombocitopenia	Las plaquetas se adhieren a la superficie interna de la máquina de aféresis	Baja cifra de plaquetas, hematomas, hemorragias	Cebear la máquina de aféresis con productos sanguíneos en lugar de disolución salina normal; transfusión de plaquetas
Hipovolemia	Paciente intolerante a grandes cambios en el volumen de plasma y sangre extracorporal	Mareos, cansancio, aturdimiento, taquicardia, hipotensión, diaforesis, arritmia cardíaca	Reducir la velocidad de la sesión de aféresis o interrumpirla temporalmente; administrar bolos intravenosos de líquido
Mal funcionamiento del catéter	Se forman coágulos sanguíneos o el catéter no está bien colocado para permitir el flujo adecuado de la sangre	Sin posibilidad de limpiar el catéter, acumulación de líquido debajo de la piel en torno al punto de entrada del catéter; hinchazón del brazo, disminución del flujo sanguíneo	Recolocación del catéter; limpieza suave del catéter; tratamiento del coágulo sanguíneo
Infección	Los microorganismos patógenos entran en el torrente sanguíneo a través del catéter o del sitio de colocación del catéter	Fiebre, escalofríos, cansancio, piel roja y eritematosa en torno al catéter; hipotensión, cultivos sanguíneos positivos.	Administración de antibióticos; posiblemente retirada del catéter

Debido a las grandes fluctuaciones en el volumen sanguíneo durante la aféresis, los pacientes pueden experimentar hipovolemia. En la Tabla 7 se describen con más detalle los signos y los síntomas de la hipovolemia, así como su tratamiento.^{16,82,90} Antes de empezar la aféresis, se miden el pulso y la tensión arterial basales y se evalúan continuamente a intervalos regulares. Además, se recomienda también supervisar la hemoglobina y el hematocrito. Los pacientes que corren el riesgo de experimentar hipovolemia son los pacientes que tienen anemia, antecedentes previos de afectación cardiovascular y niños o adultos de constitución pequeña. Las medidas preventivas están orientadas a reducir al mínimo los cambios de volumen extracorporal mediante el cebamiento de la máquina de aféresis con eritrocitos y plasma fresco congelado en lugar de disolución salina normal. Otro posible problema derivado de la hipovolemia es la aparición de una arritmia cardíaca potencialmente mortal. Si ocurre, debe interrumpirse la aféresis y los síntomas deben remitir antes de proseguir con las extracciones.^{16, 82,90}

La trombocitopenia, las infecciones y el mal funcionamiento del catéter son otras complicaciones que pueden encontrarse durante la recogida de células madre. Cuando la sangre del paciente está en la máquina separadora de células, las plaquetas pueden adherirse a la centrífuga. Las disminuciones de las concentraciones de plaquetas pueden ser grandes y la obtención de las cifras de plaquetas antes de cada recogida es esencial. Si hay trombocitopenia antes de la aféresis, los pacientes quizá deban recibir transfusiones de plaquetas. El tratamiento añadido de la trombocitopenia durante la aféresis es el retorno al paciente del plasma rico en plaquetas recogido durante la aféresis a la conclusión de la sesión de aféresis.^{2, 16, 82, 90} Como ocurre con cualquier otro catéter, la manipulación frecuente en ausencia de un cuidado y mantenimiento adecuados del catéter puede predisponer el paciente a

infecciones o provocar el mal funcionamiento del catéter. Debe utilizarse una técnica estéril adecuada en todo momento para reducir el riesgo de contaminación con microorganismos patógenos que puedan inducir infecciones en el torrente sanguíneo. Además, el cuidado sistemático del catéter debe consistir en la administración de lavados para evitar la formación de coágulos sanguíneos. En la Tabla 7 se resumen las complicaciones habitualmente observadas durante la aféresis.^{1, 2, 16, 82, 83, 90}

Al finalizar la aféresis, se aíslan las células madre de los eritrocitos y los leucocitos y se colocan en bolsas de infusión en preparación para su crioconservación y almacenamiento. En muchos centros existen laboratorios de crioconservación que mantienen las células madre recogidas en nitrógeno líquido hasta el momento de su trasplante al paciente. Un **crioconservante** habitual utilizado es el dimetilsulfóxido (DMSO). El DMSO mantiene la viabilidad celular evitando la formación de cristal de hielo en el interior de las células durante su almacenamiento.^{2, 82, 91} Además, el producto recogido puede ser manipulado mediante un método farmacológico, inmunológico o físico para reducir la contaminación con células tumorales. Se realizan análisis de calidad para averiguar la contaminación con microorganismos, así como para determinar el número de células viables disponibles para trasplante. Una vez que el paciente ha alcanzado su objetivo de recogida de células CD34+, las sesiones de aféresis han llegado a su fin. Es importante alcanzar umbrales mínimos de cantidades de células CD34+, ya que la dosis celular parece mostrar una correlación positiva con el arraigo del injerto y el pronóstico.^{17, 22, 25, 32-36, 92}

La siguiente etapa del proceso de trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas es la preparación del paciente para el transplante en sí mismo. El personal de enfermería desempeña un papel importante en la preparación de los pacientes y sus cuidadores sobre los procesos y procedimientos del trasplante, así como el tiempo crucial que culmina en el arraigo del injerto y la recuperación. Mientras que en algunos pacientes cabe proceder al trasplante al cabo de días de la movilización, otros pacientes pueden ser sometidos al trasplante semanas después de la extracción de las células madre. Mientras tanto, puede administrarse más quimioterapia al paciente para ayudarle a mantener el estado de su enfermedad. Una vez programada la fecha del trasplante, aproximadamente una semana antes de dicha fecha los pacientes empiezan su régimen preparatorio en la unidad ambulatoria o interna del hospital. Los regímenes preparatorios pueden consistir en quimioterapia sola o en quimioterapia combinada con radioterapia. Los fármacos quimioterápicos seleccionados para usar durante este tiempo pueden ser diferentes de los utilizados durante los tratamientos anticancerosos previos y durante la movilización. A menudo, si se eligen productos similares, las dosis durante esta fase son superiores a las administradas previamente. A menudo el paciente experimenta **citorreducción** de su tumor después de esta fase de tratamiento. Como consecuencia de la intensidad del tratamiento, los pacientes experimentan destrucción de sus depósitos medulares, de ahí la necesidad de infusión de sus células previamente extraídas como tratamiento de “rescate”.^{1, 2, 16, 82} En la Tabla 8 se resumen otras secuelas previstas en la quimioterapia con dosis elevadas utilizada junto con el trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas.^{1, 2, 16, 82}

Tabla 8. Efectos consecutivos a la quimioterapia con dosis elevada utilizada en el TACMH^{1, 2, 16, 82}

Órgano	Efectos	Intervenciones
Sistema digestivo	Náuseas, vómitos, diarrea, anorexia, mucositis	Antieméticos, regímenes de cuidado bucal, analgésicos, complemento nutricional
Componentes sanguíneos	Pancitopenia	Antibióticos, transfusiones sanguíneas
Riñones	Cistitis hemorrágica	Mesna, líquidos intravenosos, analgésicos, irrigación de la vejiga
Hígado	Síndrome obstructivo sinusoidal (enfermedad venooclusiva)	Diuréticos, restricción de líquidos, tratamiento sintomático intensivo
Cerebro y sistema nervioso	Cefaleas, temblores, convulsiones	Analgésicos, tratamiento sintomático intensivo
Corazón	Edema, hipertensión	Restricción de líquidos, diuréticos, antihipertensores
Pulmones	Atelectasias	Limpieza pulmonar
Piel	Exantema, cambio de color	Emolientes tópicos, régimen de baños y cuidados cutáneos

TACMH, trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas.

Antes de administrar quimioterapia en dosis elevadas al paciente, se verifica la integridad de las células madre conservadas. El día de la infusión de las células madre se retira del depósito de nitrógeno líquido el producto previamente recogido (Figura 10), se descongela y se prepara para su administración al paciente.¹⁷ La propia infusión puede producirse en el ambulatorio o en el hospital. Antes de la infusión, el producto es rigurosamente inspeccionado y analizado mediante medidas de control de calidad, como el recuento de células CD34+ y la presencia de microorganismos. Diversos miembros del equipo sanitario se asegurarán también de que el producto corresponde a las células recogidas del paciente. El paciente es preparado para la infusión mediante la administración de medicinas previas (por ejemplo, un antihistamínico, un antipirético), haciendo que su vía intravenosa esté equipada para recibir las células y que esté conectado al equipo médico que monitorice sus constantes vitales durante el procedimiento. El momento real de infusión puede variar en función del paciente y el número de bolsas recogidas durante la aféresis, pero normalmente oscila entre 30 y 120 minutos. Durante la infusión, hay que vigilar frecuentemente a los pacientes por si aparecieran acontecimientos adversos que pudieran requerir el ajuste de la velocidad de infusión del producto. Debe tenerse a mano un equipo de reanimación por si se produjera una urgencia médica.^{1, 2, 16, 82} En la Tabla 9 se enumeran las reacciones frecuentemente encontradas durante las infusiones de células madre autólogas.^{1, 2, 16, 82}

Figura 10. Conservación de las células madre recogidas



Tabla 9. Complicaciones asociadas con la infusión de células madre autólogas^{1, 2, 16, 82}

Efecto adverso	Signos y síntomas	Acción correctora
Reacciones al DMSO	<u>Comunes</u> : náuseas, vómitos, calambres abdominales, cefalea, regusto a ajo <u>Poco frecuentes</u> : hipotensión, frecuencia cardiaca rápida, disnea, fiebre, complicaciones neurológicas	Tratamiento de los síntomas
Edema	Retención de líquidos, hinchazón, ganancia de peso, hipertensión	Diuréticos, restricción de líquidos
Contaminación de las células madre	Hipotensión, frecuencia cardiaca acelerada, disnea, fiebre, escalofríos, rigor, cultivo sanguíneo positivo para los microorganismos patógenos	Antibióticos, tratamiento sintomático intensivo

DMSO, dimetilsulfóxido

El último componente del trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas es el arraigo y la recuperación. Durante este tiempo crucial, las células madre infundidas retroceden al microambiente de la médula ósea y vuelven a poblar los depósitos medulares agotados. Se administran citocinas después del trasplante para intensificar la maduración de las células madre y volver a establecer los componentes celulares de la sangre. El primer signo de arraigo es la recuperación de linfocitos circulantes a una concentración suficiente definida como una cifra absoluta de neutrófilos (ANC) de $> 500/\text{mm}^3$ durante tres días consecutivos, lo que normalmente ocurre de siete a 14 días después de que se hayan infundido las células madre en el paciente.^{1, 2} El aumento de las plaquetas (sin transfusión) es otro indicador de recuperación y se produce en un momento posterior, como media de dos a tres semanas después del trasplante.^{1, 2} Hasta que se produzca el arraigo, los pacientes tienen un riesgo elevado de infecciones, de modo que deben tomarse precauciones para evitar la exposición a los microorganismos patógenos. Los pacientes a menudo necesitan estrategias y terapias de cuidado sintomático, entre ellas la administración de antieméticos, analgésicos, antibióticos y complementos nutricionales para aliviar las consecuencias del régimen quimioterápico preparatorio de dosis elevadas y el posterior periodo prolongado de pancitopenia.^{1, 2, 16, 82}



Algunas de las contribuciones más importantes del personal de enfermería durante todo el proceso de trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas son la educación del paciente y el respaldo psicosocial a los pacientes y sus familias. Las oportunidades educativas son muchas, desde la descripción de los protocolos de investigación hasta la explicación de los procedimientos médicos y las terapias; el personal de enfermería de una variedad de puestos tiene la experiencia para guiar a los pacientes durante todo el proceso. La formación relativa al trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas debe empezar antes de la remisión inicial para trasplante y continuar durante todo el periodo de seguimiento indicado después del trasplante. Impartir conocimiento a los pacientes y cuidadores no sólo libera miedos y preocupaciones (Tabla 10), sino que permite a las personas sentirse capacitadas para tomar

las mejores decisiones para ellos mismos y sus seres queridos. La formación dada a los pacientes puede llevarse a cabo mediante diversos métodos, entre ellos explicaciones y demostraciones, y a menudo se repite para asegurar su comprensión. Los medios para contribuir a la comprensión por parte del paciente y los cuidadores son materiales escritos, vídeos y ejercicios de formación en grupo. En la Tabla 11 se muestran los puntos de información principales sobre los que el personal de enfermería suele incidir al informar a los pacientes y sus cuidadores durante el proceso de trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas.^{1,2,16, 82,93}

Tabla 10. Motivos de preocupación experimentados por los pacientes y los cuidadores durante el trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas

- Capacidad del paciente para tolerar los procedimientos que rodean al TACMH
- Capacidad del paciente para proporcionar suficientes células madre para el trasplante
- Probabilidad de recidiva de la enfermedad después del TACMH
- Respuesta al tratamiento añadido en el ámbito de la recidiva de la enfermedad o de una escasa movilización
- Esperanza de vida del paciente
- Mantenimiento de citas regularmente programadas para la consulta y los procedimientos diagnósticos
- Complicaciones secundarias como consecuencia del trasplante y su tratamiento
- Cambios necesarios en el estilo de vida y su impacto
- Capacidad adquisitiva para pagar los procedimientos, tratamientos y gastos añadidos (por ejemplo, alojamiento temporal, transporte entre el domicilio y el centro de tratamiento, cuidado de los niños)
- Capacidad para mantener el empleo durante el tratamiento o reiniciar el empleo después del tratamiento
- Capacidad para mantener las relaciones sociales, físicas o emocionales con otras personas
- Bienestar psicológico de uno mismo y de los seres queridos

TACMH, trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas.

Tabla 11. Puntos fundamentales de información de las enfermeras que intervienen en el cuidado de los pacientes sometidos a TACMH^{1,2,16,82,93}

Etapa del TACMH	Oportunidades educativas
Antes y hasta el momento de remisión para el trasplante	<ul style="list-style-type: none"> • Visión general de todo el proceso de trasplante • Papel y responsabilidad de los cuidadores durante el procedimiento
Evaluación previa al trasplante	<ul style="list-style-type: none"> • Presentación de los miembros del equipo de trasplante y explicación de cada uno de sus papeles en la atención del paciente • Visión general de la clínica, incluyendo las horas de operación • Explicación de todos los análisis, gammagrafías o procedimientos necesarios para el estudio diagnóstico • Explicación detallada del procedimiento de trasplante, las complicaciones habituales inclusive • Recursos disponibles como respaldo psicosocial y mecanismos de afrontamiento para ayudar a los pacientes y los cuidadores • Colocación y cuidado del catéter durante el trasplante y la aféresis
Movilización y aféresis	<ul style="list-style-type: none"> • Cómo y cuándo administrar los agentes utilizados en el proceso de movilización • Régimen de quimioterapia utilizado en el proceso de movilización • Qué medicinas deberá tomar o no un paciente durante la movilización • Efectos adversos previstos y su tratamiento para todos los agentes utilizados en la movilización • Revisión del cuidado del catéter utilizado para la aféresis • Explicación del procedimiento de aféresis • Efectos adversos previstos del procedimiento de aféresis • Importancia del control analítico y cómo tratar los desequilibrios electrónicos • Concentración deseada de células madre extraídas • Opciones para los pacientes con escasa o nula movilización
Régimen preparatorio	<ul style="list-style-type: none"> • Plan de tratamiento y pauta de quimioterapia de acondicionamiento, efectos adversos previstos y cómo tratarlos inclusive • Revisión de las medicinas de tratamiento sintomático que pueden utilizarse durante este tiempo • Medidas preventivas de la aparición de infecciones
Infusión de células madre	<ul style="list-style-type: none"> • Proceso de descongelación e infusión de las células madre • Posibles complicaciones tras la infusión de las células y cómo se tratan estos efectos • Cómo se monitorizará al paciente durante la infusión y después
Arraigo del injerto y recuperación	<ul style="list-style-type: none"> • Variables de monitorización y analítica utilizada para evaluar el estado del paciente • Refuerzo de las precauciones contra la neutropenia • Signos y síntomas de infección y tratamientos disponibles • Importancia de las cifras sanguíneas y cómo se determina el prendimiento del injerto y la recuperación • Otras complicaciones previstas después del trasplante, y su tratamiento • Proceso de planificación del alta • Educación del tratamiento en el alta con respecto a cómo tomar las medicinas en casa y los efectos adversos previstos • Cualquier cambio de estilo de vida necesario
Supervisión y seguimiento	<ul style="list-style-type: none"> • Programa de citas para la consulta • Cómo supervisar el progreso en casa y cuándo es necesario contactar con un profesional sanitario • Secuelas prolongadas después del trasplante y complicaciones secundarias • Riesgo de recidivas y tratamiento

TACMH, trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas.

La educación inicial sobre el trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas empieza de manera ideal en el momento del diagnóstico inicial del cáncer u otra enfermedad. Algunos pacientes quizá no se sometan al trasplante, pero el poseer un conocimiento básico sobre los tratamientos de vanguardia durante todo el continuo de su cuidado les capacitará para tomar decisiones difíciles. El personal de enfermería de la unidad de hematología u oncología médica debe ayudar a los pacientes a entender el papel que podría tener, si tiene alguno, el trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas. Éste es el momento para introducir los conceptos básicos de los procedimientos de movilización, el trasplante de células madre y el período consecutivo al trasplante.

Una vez evaluado en un centro de trasplante, el paciente se relacionará con el personal de enfermería cuyos papeles en el programa de trasplante son diferentes. Por ejemplo, el coordinador de enfermería es responsable de dirigir la preparación previa al trasplante a través de la coordinación de los análisis y la evaluación médicos. El coordinador colabora con el personal de enfermería clínica para educar a los pacientes y sus familias, aportándoles una visión de conjunto de las operaciones clínicas y explicaciones detalladas de los procedimientos que rodean al proceso de trasplante. Cuando se ha aprobado el paciente para trasplante, el personal de enfermería de la clínica colaborará en la coordinación del cuidado con el centro de aféresis, entre otras cosas programando la colocación del catéter apropiado y proporcionando toda la información asociada. El personal de enfermería apoya en todo lo relativo a las necesidades psicosociales y hace remisiones a otros miembros del equipo en caso de ser necesario (por ejemplo, trabajadores sociales). El personal de enfermería también debe estimular a los pacientes y sus cuidadores para que alcancen sus propios objetivos educativos alentándoles a plantear al equipo médico todas las preguntas que puedan tener antes del comienzo de cualquiera de los procedimientos.

Durante la movilización y la aféresis, el personal de enfermería mantendrá un estrecho contacto con los pacientes y sus familias, comunicándoles la información relativa al seguimiento de los procedimientos de aféresis, las cifras CD34+ totales después de la aféresis y la siguiente fase del plan de tratamiento. Antes de comenzar la aféresis, se explican los efectos adversos de este procedimiento, así como el cuidado de los catéteres venosos centrales. Es importante que las enfermeras reconozcan a los pacientes con mayor riesgo de escasa movilización. En esos casos, el personal de enfermería debe poseer conocimientos básicos sobre las estrategias de removilización y cómo proceder con el tratamiento y, más aún, si el trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas será una acción de tratamiento. Si el personal de enfermería puede comentar en confidencialidad las posibles opciones, el paciente y sus familiares tendrán mayor confianza en que la enfermera es su defensora, reduciendo así los miedos y los factores de estrés añadidos.

La provisión de cuidado en torno al trasplante de células madre propiamente dicho, incluidos la administración del régimen preparatorio, la infusión de células madres y el apoyo del paciente durante el prendimiento del injerto y la recuperación dan al personal de enfermería oportunidades para proporcionar a los pacientes algunas de las informaciones más intensivas y extensivas durante los múltiples procesos implicados en el trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas. Durante este periodo se utilizan numerosos medicamentos, la mayoría de ellos con capacidad de provocar graves efectos adversos o interacciones medicamentosas. No es inusual que los pacientes experimenten momentos de extrema debilidad y agotamiento emocional. Cabe esperar que el personal de enfermería contribuya al tratamiento de los efectos adversos mediante mecanismos de terapia de apoyo y que esté atento a las preocupaciones y la ansiedad expresadas por los pacientes y los cuidadores. Tras la recuperación del trasplante, el personal de enfermería sigue dando apoyo a los pacientes a través del proceso de alta, preparándolos para la transición de la atención a domicilio.

Incluso después de que el paciente se ha recuperado del trasplante, el papel educativo del personal de enfermería continúa. Los pacientes siguen necesitando asesoramiento y guía con respecto a los cambios en el estilo de vida y cuando cabe esperar que sea posible el reinicio de las actividades previas al trasplante. El conocimiento de las visitas de seguimiento sistemáticas y la vigilancia médica son esenciales para los pronósticos positivos del paciente. Las secuelas prolongadas de la quimioterapia y otras modalidades de tratamiento deben ser una parte del proceso educativo durante el periodo posterior al trasplante. Es también prudente comentar la posibilidad de recidiva de la enfermedad con los pacientes y cómo se manejará el tratamiento de su enfermedad en caso de que esto ocurra. En general la educación de enfermería administrada al receptor de un trasplante es un proceso complejo y dinámico que debe estar personalizado a la enfermedad, el plan de tratamiento, el nivel cognitivo y las necesidades psicosociales del paciente.

Glosario

Aféresis: el proceso de extracción de sangre de una persona, separación de los componentes celulares y devolución de las partes restantes al donante

Alogénico: se refiere a dos personas diferentes que no comparten la misma composición genética

Anticuerpos monoclonales: tipo de anticuerpo producido a partir de un clon único de células inmunitarias

Autólogo: hace referencia a cuando uno es el donante y el receptor

Citocinas: pequeñas proteínas liberadas por las células que facilitan el comportamiento celular así como la comunicación y la interacción entre células

Citorreducción: reducción del número de células cancerosas

Crioconservación: proceso de conservación de células, tejidos u órganos mediante mecanismos de enfriamiento que mantienen la viabilidad del producto para un uso posterior

Crioconservante: también conocido como crioprotector; sustancia añadida a las células extraídas previo a su almacenamiento para evitar su deshidratación o la formación de cristales de hielo que puedan reducir la viabilidad del producto tras su descongelación. Un ejemplo es el dimetilsulfóxido (DMSO)

Estroma: entramado sustentador del tejido que normalmente está constituido por tejido conjuntivo

Hematopoyesis: proceso de producción de nuevos componentes celulares de la sangre

Hemostasia: regulación del sistema sanguíneo para mantener condiciones constantes y estables con respecto a la hemorragia y la coagulación

Inmunidad adquirida: función del sistema inmunitario que es muy específica y se adquiere mediante la exposición a antígenos específicos

Inmunidad innata: función del sistema inmunitario que es inespecífica, está presente de manera natural y no depende de la exposición previa a un antígeno

Mielodepresión: inhibición de la actividad de la médula ósea que a menudo provoca una disminución de la producción de los componentes sanguíneos

Movilización: proceso de aumento del número de células madre desde la médula ósea hasta la circulación periférica antes de la extracción

Pancitopenia: disminución de todos los tipos de células sanguíneas: leucocitos, eritrocitos y plaquetas

Pluripotente: describe las células que tienen la capacidad de autorreplicarse y el potencial de diferenciarse en tipos de células específicos

Prendimiento o arraigo del injerto: cuando las células madre infundidas empiezan a proliferar y a formar nuevos componentes celulares de la sangre. A menudo esto se define en relación a niveles mínimos de las cifras de neutrófilos y plaquetas

Progenitora: precursora o célula original que puede o no ser capaz de autorrenovarse

Quimiocinas: subconjunto de citocinas que actúan como quimioatrayentes para guiar la migración de las células

Quimioterapia de movilización: proceso de movilización de las células madre desde la médula ósea hasta la sangre periférica mediante el uso de quimioterapia junto con una o más citocinas, como el filgrastim

Removilización: proceso de movilización después del fracaso de un intento previo

Rituximab: anticuerpo monoclonal quimérico que se une a la proteína CD20 de la superficie de las células

Singénico: se refiere a dos personas diferentes con la composición genética exacta (por ejemplo, los gemelos idénticos)

Trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas: procedimiento médico que consiste en la extracción y conservación de las células madre sanguíneas de una persona seguido de la administración de dosis elevadas de quimioterapia o radioterapia y la posterior reinfusión de las células madre para restaurar la producción normal de células sanguíneas

Trasplante autólogo en tándem de células madre: proceso mediante el cual una persona recibe dos trasplantes secuenciales programados con sus propias células madre extraídas antes del primer trasplante

Referencias bibliográficas

1. Walker F, Roethke SK, Martin G. An overview of the rationale, process, and nursing implications of peripheral blood stem cell transplantation. *Cancer Nurs*. 1994;17(2):141-148.
2. Kapustay PM. Blood cell transplantation: concepts and concerns. *Semin Oncol Nurs*. 1997;13(3):151-163.
3. Quine WE. The remedial application of bone marrow. *JAMA*. 1896;26(21):1012-1013.
4. Appelbaum FR, Herzig GP, Ziegler JL, Graw RG, Levine AS, Deisseroth AB. Successful engraftment of cryopreserved autologous bone marrow in patients with malignant lymphoma. *Blood*. 1978;52(1):85-95.
5. Armitage JO. The history of autologous hematopoietic cell transplantation. In: Applebaum FR, Forman SJ, Negrin RS, Blume KG, eds. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation*. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2009:8-14.
6. National Cancer Institute. Bone marrow transplantation and peripheral blood stem cell transplantation fact sheet. Disponible en: <http://cancer.gov/cancertopics/factsheet/Therapy/bone-marrow-transplant>. Acceso el 7 de julio de 2009.
7. Attal M, Harousseau JL, Facon T, et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2003;349(26):2495-2502.
8. Ljungman P, Bregni M, Brune M, et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Transplant*. 2009 Jul 6. [Publicación electrónica antes de su impresión].
9. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, 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.
10. Barlogie B, Alexanian R, Smallwood L, et al. Prognostic factors with high-dose melphalan for refractory multiple myeloma. *Blood*. 1988;72(6):2015-2019.
11. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Francais du Myelome. *N Engl J Med*. 1996;335(2):91-97.
12. Linch DC, Winfield D, Goldstone AH, 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(8852):1051-1054.
13. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, et al. 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):2065-2071.
14. Rabinowe SN, Soiffer RJ, Gribben JG, et al. Autologous and allogeneic bone marrow transplantation for poor prognosis patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1993;82(4):1366-1376.
15. Khouri IF, Keating MJ, Vriesendorp HM, et al. Autologous and allogeneic bone marrow transplantation for chronic lymphocytic leukemia: preliminary results. *J Clin Oncol*. 1994;12(4):748-758.
16. Hooper PJ, Santas EJ. Peripheral blood stem cell transplantation. *Oncol Nurs Forum*. 1993;20(8): quiz 1222-3.
17. Bakken AM. Cryopreserving human peripheral blood progenitor cells. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2006;1(1):47-54.
18. Spurr EE, Wiggins NE, Marsden KA, Lowenthal RM, Ragg SJ. Cryopreserved human haematopoietic stem cells retain engraftment potential after extended (5-14 years) cryostorage. *Cryobiology*. 2002;44(3):210-217.
19. Liseth K, Ersvaer E, Abrahamsen JF, Nesthus I, Rynningen A, Bruserud O. Long-term cryopreservation of autologous stem cell grafts: a clinical and experimental study of hematopoietic and immunocompetent cells. *Transfusion*. 2009;Apr 20. [Publicación electrónica antes de su impresión].
20. Montiel MM. Bone marrow. In: Harmening D, ed. *Clinical Hematology and Fundamentals of Hemostasis*. Philadelphia, PA: F.A. Davis Company; 1997:40-53.
21. Bell A, Hughes V. Hematopoiesis: morphology of human blood and marrow cells. In: Harmening D, ed. *Clinical Hematology and Fundamentals of Hemostasis*. Philadelphia, PA: F.A. Davis Company; 1997:3-39.
22. Fu S, Liesveld J. Mobilization of hematopoietic stem cells. *Blood Rev*. 2000;14(4):205-218.
23. Li Z, Li L. Understanding hematopoietic stem-cell microenvironments. *Trends Biochem Sci*. 2006;31(10):589-595.
24. Nervi B, Link DC, DiPersio JF. Cytokines and hematopoietic stem cell mobilization. *J Cell Biochem*. 2006;99(3):690-705.
25. Shea TC, DiPersio JF. Mobilization of autologous peripheral blood hematopoietic cells for cellular therapy. In: Applebaum FR, Forman SJ, Negrin RS, Blume KG, eds. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation*. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2009:590-604.
26. Levesque JP, Winkler IG. Mobilization of hematopoietic stem cells: state of the art. *Curr Opin Organ Transplant*. 2008;13(1):53-58.
27. Uy GL, Rettig MP, Cashen AF. Plerixafor, a CXCR4 antagonist for the mobilization of hematopoietic stem cells. *Expert Opin Biol Ther*. 2008;8(11):1797-1804.
28. Bensinger W, DiPersio JF, McCarty JM. Improving stem cell mobilization strategies: future directions. *Bone Marrow Transplant*. 2009;43(3):181-195.
29. De Clercq E. The AMD3100 story: the path to the discovery of a stem cell mobilizer (Mozobil). *Biochem Pharmacol*. 2009;77(11):1655-1664.
30. Flomenberg N, Devine SM, DiPersio JF, et al. The use of AMD3100 plus G-CSF for autologous hematopoietic progenitor cell mobilization is superior to G-CSF alone. *Blood*. 2005;106(5):1867-1874.
31. Cashen A, Lopez S, Gao F, et al. A phase II study of plerixafor (AMD3100) plus G-CSF for autologous hematopoietic progenitor cell mobilization in patients with Hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14(11):1253-1261.

32. Perez-Simon JA, Martin A, Caballero D, et al. Clinical significance of CD34+ cell dose in long-term engraftment following autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1999;24(12):1279-1283.
33. Scheid C, Draube A, Reiser M, et al. Using at least 5x10(6)/kg CD34+ cells for autologous stem cell transplantation significantly reduces febrile complications and use of antibiotics after transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1999;23(11):1177-1181.
34. Montgomery M, Cottler-Fox M. Mobilization and collection of autologous hematopoietic progenitor/stem cells. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2007;5(2):127-136.
35. Pusic I, Jiang SY, Landua S, et al. Impact of mobilization and remobilization strategies on achieving sufficient stem cell yields for autologous transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008;14(9):1045-1056.
36. Giralt S, Stadtmauer EA, Harousseau JL, et al. International myeloma working group (IMWG) consensus statement and guidelines regarding the current status of stem cell collection and high-dose therapy for multiple myeloma and the role of plerixafor (AMD 3100) *Leukemia.* 2009; Jun 25 [Publicación electrónica antes de su impresión]
37. Jansen J, Thompson JM, Dugan MJ, et al. Peripheral blood progenitor cell transplantation. *Ther Apher.* 2002;6(1):5-14.
38. Jansen J, Hanks S, Thompson JM, Dugan MJ, Akard LP. Transplantation of hematopoietic stem cells from the peripheral blood. *J Cell Mol Med.* 2005;9(1):37-50.
39. Switzer GE, Goycoolea JM, Dew MA, Graeff EC, Hegland J. Donating stimulated peripheral blood stem cells vs bone marrow: do donors experience the procedures differently? *Bone Marrow Transplant.* 2001;27(9):917-923.
40. Damiani D, Fanin R, Silvestri F, et al. Randomized trial of autologous filgrastim-primed bone marrow transplantation versus filgrastim-mobilized peripheral blood stem cell transplantation in lymphoma patients. *Blood.* 1997;90(1):36-42.
41. Bishop MR, Anderson JR, Jackson JD, et al. High-dose therapy and peripheral blood progenitor cell transplantation: effects of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on the autograft. *Blood.* 1994;83(2):610-616.
42. Kopf B, De Giorgi U, Vertogen B, et al. A randomized study comparing filgrastim versus lenograstim versus molgramostim plus chemotherapy for peripheral blood progenitor cell mobilization. *Bone Marrow Transplant.* 2006;38(6):407-412.
43. Petit I, Szyper-Kravitz M, Nagler A, et al. G-CSF induces stem cell mobilization by decreasing bone marrow SDF-1 and up-regulating CXCR4. *Nat Immunol.* 2002;3(7):687-694.
44. Levesque JP, Hendy J, Takamatsu Y, Williams B, Winkler IG, Simmons PJ. Mobilization by either cyclophosphamide or granulocyte colony-stimulating factor transforms the bone marrow into a highly proteolytic environment. *Exp Hematol.* 2002;30(5):440-449.
45. Heissig B, Hattori K, Dias S, et al. Recruitment of stem and progenitor cells from the bone marrow niche requires MMP-9 mediated release of kit-ligand. *Cell.* 2002;109(5):625-637.
46. Levesque JP, Takamatsu Y, Nilsson SK, Haylock DN, Simmons PJ. Vascular cell adhesion molecule-1 (CD106) is cleaved by neutrophil proteases in the bone marrow following hematopoietic progenitor cell mobilization by granulocyte colony-stimulating factor. *Blood.* 2001;98(5):1289-1297.
47. Neupogen®(filgrastim) [resumen de las características del producto]. Cambridge, United Kingdom: Amgen Ltd; 2009. Consulte el resumen de las características del producto nacional pertinente.
48. Granocyte® (lenograstim) [resumen de las características del producto]. London, United Kingdom: Chugai Pharma UK Ltd; 2009. Consulte el resumen de las características del producto nacional pertinente.
49. Kroger N, Renges H, Kruger W, et al. A randomized comparison of once versus twice daily recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) for stem cell mobilization in healthy donors for allogeneic transplantation. *Br J Haematol.* 2000;111(3):761-765.
50. Kim S, Kim HJ, Park JS, et al. Prospective randomized comparative observation of single- vs split-dose lenograstim to mobilize peripheral blood progenitor cells following chemotherapy in patients with multiple myeloma or non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol.* 2005;84(11):742-747.
51. Komeno Y, Kanda Y, Hamaki T, et al. A randomized controlled trial to compare once- versus twice-daily filgrastim for mobilization of peripheral blood stem cells from healthy donors. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006;12(4):408-413.
52. Flinn IW, O'Donnell PV, Goodrich A, et al. Immunotherapy with rituximab during peripheral blood stem cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2000;6(6):628-632.
53. Naparstek E. The role of the anti-CD20 antibody rituximab in hematopoietic stem cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *Curr Hematol Rep.* 2005;4(4):276-283.
54. Cytosan®(inyección de ciclofosfamida) [información de prescripción]. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Company; 2005.
55. Inyección de etopósido [información de prescripción]. Bedford, OH: Bedford Laboratories; 2008.
56. Mozobil®(plerixafor) [resumen de las características del producto]. Naarden, The Netherlands: Genzyme Europe B.V.; 2009. Consulte el resumen de las características del producto nacional pertinente.
57. Martin C, Bridger GJ, Rankin SM. Structural analogues of AMD3100 mobilise haematopoietic progenitor cells from bone marrow in vivo according to their ability to inhibit CXCL12 binding to CXCR4 in vitro. *Br J Haematol.* 2006;134(3):326-329.
58. Hatse S, Princen K, Bridger G, De Clercq E, Schols D. Chemokine receptor inhibition by AMD3100 is strictly confined to CXCR4. *FEBS Lett.* 2002;527(1-3):255-262.
59. Fricker SP, Anastassov V, Cox J, et al. Characterization of the molecular pharmacology of AMD3100: a specific antagonist of the G-protein coupled chemokine receptor, CXCR4. *Biochem Pharmacol.* 2006;72(5):588-596.
60. Gerlach LO, Skerlj RT, Bridger GJ, Schwartz TW. Molecular interactions of cyclam and bicyclam non-peptide antagonists with the CXCR4 chemokine receptor. *J Biol Chem.* 2001;276(17):14153-14160.
61. Broxmeyer HE, Orschell CM, Clapp DW, et al. Rapid mobilization of murine and human hematopoietic stem and progenitor cells with AMD3100, a CXCR4 antagonist. *J Exp Med.* 2005;201(8):1307-1318.

62. Devine SM, Flomenberg N, Vesole DH, et al. Rapid mobilization of CD34+ cells following administration of the CXCR4 antagonist AMD3100 to patients with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2004;22(6):1095-1102.
63. Calandra G, McCarty J, McGuirk J, et al. AMD3100 plus G-CSF can successfully mobilize CD34+ cells from non-Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's disease and multiple myeloma patients previously failing mobilization with chemotherapy and/or cytokine treatment: compassionate use data. *Bone Marrow Transplant.* 2008;41(4):331-338.
64. Neupogen® (filgrastim) [prospecto]. Thousand Oaks, CA: Amgen Inc; 2007.
65. Stiff PJ. Management strategies for the hard-to-mobilize patient. *Bone Marrow Transplant.* 1999;23 Suppl 2:S29-33.
66. Micallef IN, Apostolidis J, Rohatiner AZ, et al. Factors which predict unsuccessful mobilisation of peripheral blood progenitor cells following G-CSF alone in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Hematol J.* 2000;1(6):367-373.
67. Bensinger W, Appelbaum F, Rowley S, et al. Factors that influence collection and engraftment of autologous peripheral-blood stem cells. *J Clin Oncol.* 1995;13(10):2547-2555.
68. Hosing C, Saliba R, Ahlawat S, 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(6):335-337.
69. Demirer T, Buckner CD, Gooley T, et al. Factors influencing collection of peripheral blood stem cells in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant.* 1996;17(6):937-941.
70. Paripati H, Stewart AK, Cabou S, et al. Compromised stem cell mobilization following induction therapy with lenalidomide in myeloma. *Leukemia.* 2008;22(6):1282-1284.
71. Popat U, Saliba R, Thandi R, et al. Impairment of filgrastim-induced stem cell mobilization after prior lenalidomide in patients with multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15(6):718-723.
72. Fruehauf S, Haas R, Conradt C, et al. Peripheral blood progenitor cell (PBPC) counts during steady-state hematopoiesis allow to estimate the yield of mobilized PBPC after filgrastim (R-metHuG-CSF)-supported cytotoxic chemotherapy. *Blood.* 1995;85(9):2619-2626.
73. Fruehauf S, Schmitt K, Veldwijk MR, et al. Peripheral blood progenitor cell (PBPC) counts during steady-state haemopoiesis enable the estimation of the yield of mobilized PBPC after granulocyte colony-stimulating factor supported cytotoxic chemotherapy: an update on 100 patients. *Br J Haematol.* 1999;105(3):786-794.
74. Gotteris R, Hernandez-Boluda JC, Teruel A, et al. Impact of different strategies of second-line stem cell harvest on the outcome of autologous transplantation in poor peripheral blood stem cell mobilizers. *Bone Marrow Transplant.* 2005;36(10):847-853.
75. Jantunen E, Kuitinen T. Blood stem cell mobilization and collection in patients with lymphoproliferative diseases: practical issues. *Eur J Haematol.* 2008;80(4):287-295.
76. Seshadri T, Al-Farsi K, Stakiw J, et al. G-CSF-stimulated BM progenitor cells supplement suboptimal peripheral blood hematopoietic progenitor cell collections for auto transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2008;42(11):733-737.
77. Hicks ML, Lonial S, Langston A, et al. Optimizing the timing of chemotherapy for mobilizing autologous blood hematopoietic progenitor cells. *Transfusion.* 2007;47(4):629-635.
78. Bargetzi MJ, Passweg J, Baertschi E, et al. Mobilization of peripheral blood progenitor cells with vinorelbine and granulocyte colony-stimulating factor in multiple myeloma patients is reliable and cost effective. *Bone Marrow Transplant.* 2003;31(2):99-103.
79. Seggewiss R, Buss EC, Herrmann D, Goldschmidt H, Ho AD, Fruehauf S. Kinetics of peripheral blood stem cell mobilization following G-CSF-supported chemotherapy. *Stem Cells.* 2003;21(5):568-574.
80. DiPersio JF, Micallef I, 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 in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2009;Aug 31[Publicación electrónica antes de su impresión].
81. 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(23):5720-5726.
82. Buchsel PC, Leum E, Randolph SR. Nursing care of the blood cell transplant recipient. *Semin Oncol Nurs.* 1997;13(3):172-183.
83. Reddy RL. Mobilization and collection of peripheral blood progenitor cells for transplantation. *Transfus Apher Sci.* 2005;32(1):63-72.
84. Perez-Simon JA, Caballero MD, Corral M, et al. Minimal number of circulating CD34+ cells to ensure successful leukapheresis and engraftment in autologous peripheral blood progenitor cell transplantation. *Transfusion.* 1998;38(4):385-391.
85. Basquiera AL, Abichain P, Damonte JC, et al. The number of CD34(+) cells in peripheral blood as a predictor of the CD34(+) yield in patients going to autologous stem cell transplantation. *J Clin Apher.* 2006;21(2):92-95.
86. Cassens U, Barth IM, Baumann C, et al. Factors affecting the efficacy of peripheral blood progenitor cells collections by large-volume leukaphereses with standardized processing volumes. *Transfusion.* 2004;44(11):1593-1602.
87. Gasova Z, Marinov I, Vodvarkova S, Bohmova M, Bhuyian-Ludvikova Z. PBPC collection techniques: standard versus large volume leukapheresis (LVL) in donors and in patients. *Transfus Apher Sci.* 2005;32(2):167-176.
88. Arslan O, Moog R. Mobilization of peripheral blood stem cells. *Transfus Apher Sci.* 2007;37(2):179-185.
89. Smith DM, Ness MJ, Landmark JD, Haire WW, Kessinger A. Recurrent neurologic symptoms during peripheral stem cell apheresis in two patients with intracranial metastases. *J Clin Apher.* 1990;5(2):70-73.
90. Winters JL. Complications of donor apheresis. *J Clin Apher.* 2006;21(2):132-141.
91. Gorlin J. Stem cell cryopreservation. *J Infus Chemother.* 1996;6(1):23-27.
92. Feugier P, Bensoussan D, Girard F, et al. Hematologic recovery after autologous PBPC transplantation: importance of the number of postthaw CD34+ cells. *Transfusion.* 2003;43(7):878-884.
93. Ford RC, Wickline MM. Nursing role in hematopoietic cell transplantation. In: Appelbaum F, Forman SJ, Negrin RS, Blume KG, eds. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation.* Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2009:461-477.

Otros recursos

- American Cancer Society: <http://www.cancer.org>
- American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT): <http://www.asbmt.org>
- American Society for Apheresis (ASFA): <http://www.apheresis.org>
- Blood and Marrow Transplant Information Network (BMT InfoNet): <http://www.bmtinfonet.org>
- Cancerworld: <http://www.cancerworld.org>
- Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR): <http://www.cibmtr.org>
- The European Group for Blood & Marrow Transplantation (EBMT): <http://www.ebmt.org>
- International Myeloma Foundation: <http://myeloma.org>
- LeukemiaNet: <http://www.leukemia-net.org>
- Leukemia and Lymphoma Society: <http://www.leukemia-lymphoma.org>
- Leukemia Research Foundation: <http://www.leukemia-research.org>
- Lymphomainfo.net: <http://www.lymphomainfo.net>
- Lymphoma Coalition: <http://www.lymphomacoalition.org>
- Lymphoma Forum and Lymphoma Association: <http://www.lymphoma.org.uk>
- Lymphoma Research Foundation: <http://www.lymphoma.org>
- Myeloma Euronet: <http://www.myeloma-euronet.org>
- Multiple Myeloma Research Foundation: <http://www.multiplemyeloma.org>
- National Bone Marrow Transplant Link (NBMT Link): <http://www.nbmtlink.org>
- National Cancer Institute: <http://www.cancer.gov>
- National Marrow Donor Program: <http://www.marrow.org>



Este folleto ha sido posible gracias
a la contribución económica de
Genzyme Europe B.V.

