

## Eficacia y seguridad en la recolección de células hematopoyéticas de sangre periférica en donadores pediátricos utilizando un catéter central

César Homero Gutiérrez-Aguirre, Rosario Salazar-Riojas, Olga Cantú-Rodríguez, Óscar González-Llano, Josué Emmanuel Ríos-Solís, David Gómez-Almaguer

### RESUMEN

**Antecedentes:** la aféresis para obtención de células hematopoyéticas de sangre periférica está reemplazando paulatinamente al aspirado de médula ósea como fuente de obtención de células para trasplante. Por las ventajas que confiere se recomienda realizar este procedimiento en donadores pediátricos con un catéter central.

**Objetivo:** analizar el resultado de los procedimientos de aféresis realizados en donadores pediátricos mediante un acceso venoso a través de un catéter central yugular.

**Material y método:** estudio retrospectivo y análisis del resultado de los procedimientos de aféresis efectuados en donadores pediátricos con más de 20 kg de peso mediante un catéter central yugular 7.5 Fr de doble lumen colocado mediante apoyo de ultrasonido y fluoroscopia.

**Resultados:** se incluyeron 55 donadores: 36 para trasplante autólogo y 19 para trasplante alogénico. En los procedimientos para trasplante autólogo, la mediana de volumen de sangre procesada, duración de la aféresis y células CD34+ recolectadas por kilo de peso del receptor fue de 11,986 mL, 217 minutos y  $4.4 \times 10^6$ , respectivamente. En los procedimientos para trasplante alogénico, la mediana de volumen de sangre procesada, duración de la aféresis y células CD34+ recolectadas por kilo de peso del receptor fue de 15,014 mL, 230 minutos y  $7.6 \times 10^6$ , respectivamente. Durante su colocación, ni en el trascurso del procedimiento de recolección celular se observaron complicaciones relacionadas con el catéter central. Para recolectar el número de células CD34+ deseado, ocho pacientes requirieron dos procedimientos de aféresis.

**Conclusión:** el procedimiento de recolección celular mediante un catéter central guiado por ecografía y fluoroscopia es efectivo y seguro en donadores pediátricos.

**Palabras clave:** recolección de células hematopoyéticas, sangre periférica, donadores pediátricos, catéter central.

### ABSTRACT

**Background:** The apheresis procedure to obtain peripheral blood hematopoietic stem cells is gradually replacing the bone marrow harvest as the main procedure for obtaining cells for transplantation. In pediatric donors, it is recommended to use a central line for this procedure due to the advantages offered.

**Objective:** Analyze the results of procedures performed in pediatric apheresis donors by venous access via a jugular central catheter.

**Methods:** We retrospectively analyzed the outcome of apheresis procedures performed in pediatric donors of over 20 kg weight through a 7.5 Fr dual lumen central jugular catheter placed by ultrasound and fluoroscopy.

**Results:** Fifty-five donors were included, 36 for autologous transplant and 19 for allogeneic transplant. In autologous transplantation procedures, the median of blood volume processed, duration of apheresis and CD34+ cells collected per kilo of weight receptor was 11,986 mL, 217 minutes and  $4.4 \times 10^6$  respectively. In allogeneic transplantation procedures, the median of blood volume processed, duration of apheresis and CD34+ cells collected per kilo of weight receptor was 15,014 mL, 230 minutes, and  $7.6 \times 10^6$  respectively. No complications related to central catheter placement or during the cell collection procedure were observed. Eight patients required 2 apheresis procedures in order to collect the desired amount of CD34+.

**Conclusion:** The stem cell collection procedure using a central catheter guided by ultrasound and fluoroscopy is both effective and safe in pediatric donors.

**Key words:** Collection of hematopoietic cells, Peripheral blood, Pediatric donors, Central catheter

Servicio de Hematología del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey NL, México.

Correspondencia: Dr. David Gómez Almaguer. dgomezalmaguer@gmail.com

Recibido: septiembre 2013  
Aceptado: noviembre 2013

Este artículo debe citarse como: Gutiérrez-Aguirre CH, Salazar-Riojas R, Cantú-Rodríguez O, González-Llano O, Ríos-Solís JM, Gómez-Almaguer D. Eficacia y seguridad en la recolección de células hematopoyéticas de sangre periférica en donadores pediátricos utilizando un catéter central. Rev Hematol Mex 2013;4:173-177.

La aféresis para obtención de células hematopoyéticas de sangre periférica está reemplazando, paulatinamente, al aspirado de médula ósea como fuente de obtención de células para trasplante autólogo o alogénico. Entre las ventajas de utilizar células hematopoyéticas de sangre periférica están: que los procedimientos de aféresis se realizan sin necesidad de quirófano o anestesia, ocasionan menor molestia o dolor para el donador porque se evitan las múltiples punciones óseas, el costo del procedimiento es menor, el receptor del trasplante tiene una recuperación hematológica más rápida y requiere menor número de transfusiones, entre otras.<sup>1-5</sup> La recolección de células hematopoyéticas de sangre periférica se realiza mediante un proceso de aféresis en un separador celular después que el donador ha sido estimulado con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF). Cuando es posible, principalmente en donadores adultos, la aféresis se realiza mediante la punción de una vena periférica, para evitar el proceso de instalar un catéter central yugular o subclavio; sin embargo, en donadores pediátricos con frecuencia es difícil encontrar una vena periférica que tenga el calibre adecuado para puncionar y que proporcione el flujo de sangre necesario para la aféresis; además, puede ser difícil lograr que el donador pediátrico permanezca en la misma posición durante todo el procedimiento por lo que en este grupo de donadores se prefiere utilizar un catéter central.<sup>6</sup> De cualquier forma, al momento de elegir la vía por la que se obtendrán las células hematopoyéticas, el donador pediátrico siempre debe ser evaluado de manera individual, tomando en cuenta su edad, condición de sus venas periféricas y la posibilidad de su cooperación durante el procedimiento. Un factor que se debe considerar al momento de planear un trasplante alogénico es el número de recolecciones celulares necesarias para obtener la cantidad de células CD34+ deseadas según el peso del receptor. Cuando la diferencia de peso entre donador y receptor es importante, es muy probable que se requiera de más de un procedimiento de aféresis para obtener la cantidad de células hematopoyéticas necesarias para el trasplante, por lo que en estas circunstancias la instalación de un catéter central es la mejor opción.<sup>7,8,9</sup> Otro aspecto relevante que debe tenerse en cuenta cuando planeamos obtener células hematopoyéticas por aféresis de un donador pediátrico es el volumen sanguíneo del donador y el volumen que permanecerá en la circulación extracorporal durante el procedimiento de aféresis varía de 163 mL hasta 453 mL,

dependiendo del separador celular utilizado.<sup>10</sup> Esto representa un riesgo potencial para donadores pediátricos con menos de 30 kg, porque pueden manifestar datos clínicos de hipovolemia. Para minimizar este riesgo es necesario llenar el sistema del separador celular con eritrocitos compatibles con el donador, para evitar las complicaciones hemodinámicas durante la aféresis.<sup>11</sup>

En este estudio se analiza el resultado de las aféresis realizadas en donadores pediátricos mediante un acceso venoso a través de un catéter central yugular.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo de expedientes de los procedimientos de recolección de células hematopoyéticas de sangre periférica para trasplante autólogo o alogénico que se realizaron en el servicio de Hematología del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González en Monterrey NL, entre los meses de enero de 2006 a diciembre de 2012. Se incluyeron todos los procedimientos de aféresis realizados en donadores menores de 18 años de edad con más de 20 kg con acceso venoso a través de un catéter central.

### Movilización celular y colocación del catéter

La movilización de células hematopoyéticas a la sangre periférica para trasplante autólogo o alogénico se realizó con 10 µg/kg/día de filgrastim (G-CSF) administrado por vía subcutánea los cuatro días previos a la recolección celular. Se analizó un grupo de pacientes con diabetes tipo 1 tratados con trasplante autólogo, en ellos la estimulación celular se realizó con 1.5 g/m<sup>2</sup>/día/2 días de ciclofosfamida administrada por vía intravenosa seguida de filgrastim 10 µg/kg/día durante seis días.

En todos los donadores se instaló un catéter central de poliuretano flexible de 7.5 Fr de diámetro, de doble lumen, en una sala de fluoroscopia, con sedación a dosis bajas de midazolam, equipo quirúrgico para protección de infecciones y antisepsia local con polividona yodada al 10%. Como primera opción se eligió la vena yugular interna derecha. Con un equipo de ultrasonido antes de la punción se examinó el tamaño y la permeabilidad de la vena yugular interna. En el sitio de la punción se administró lidocaína al 1% subcutánea. Después de la colocación del catéter se verificó su funcionamiento y posición correcta en la aurícula derecha, mediante fluoroscopia para posteriormente efectuar la aféresis para recolección celular.

### Recolección celular

Los procedimientos de aféresis se realizaron en uno o dos días, de acuerdo con la cantidad de células CD34 obtenidas en cada procedimiento, utilizando un separador celular Baxter CS3000 PLUS® (Baxter Healthcare, Deerfield, Illinois, USA) o COBE SPECTRA® Apheresis System (Terumo BCT, Lakewood, Colorado, USA). El objetivo de la aféresis fue: procesar 10,000 mL/m<sup>2</sup> de sangre para obtener de 2 a 6 x 10<sup>6</sup> de células CD34+ por kilo de peso del receptor. La cuenta de células CD34+ se realizó por citometría en un clitómetro FACScalibur, utilizando un anticuerpo monoclonal anti-CD34 (Becton Dickinson, BD Biosciences, San Jose, California, USA). En todos los donadores que pesaron menos de 30 kg se utilizaron 285 mL de paquete globular reducido en leucocitos, ABO y Rh compatible, para llenar el sistema del separador celular antes de iniciar la aféresis. Antes de iniciar el protocolo de movilización y recolección celular todos los padres de los donadores firmaron un consentimiento informado del procedimiento.

### RESULTADOS

Se revisaron los expedientes de 62 donadores de células hematopoyéticas menores de 18 años de edad, con peso mayor de 20 kg; se excluyeron siete en los que la recolección celular se efectuó por punción de vena periférica y se incluyeron 55 en los que se utilizó un catéter central para el procedimiento de aféresis. En 36 casos la recolección de células hematopoyéticas se realizó para trasplante autólogo y en 19 casos para trasplante alogénico. Las características demográficas de los donadores incluidos en el estudio se muestran en el Cuadro 1. En el grupo de donadores para trasplante autólogo la mediana de la volemia calculada fue de 3,164 mL (rango: 1,851-5,589), la mediana de volumen de sangre procesada fue 11,986 mL (rango: 6,000-24,015), la mediana de duración de la aféresis fue de 217 minutos (rango: 144-385), la mediana de anticoagulante ACD-A (*Anticoagulant Citrate Dextrose-formula A*) administrado durante el procedimiento fue de 573 mL (rango 260-1,200 mL). En el grupo de donadores para trasplante alogénico la mediana de la volemia calculada fue de 3,489 mL (rango: 493-4,998), la mediana de volumen de sangre procesada fue de 15,014 mL (rango: 6,582-20,200), la mediana de duración de la aféresis fue de 230 minutos (rango: 150-390), la mediana de anticoagulante ACD-A administrado durante el procedimiento fue de 665 mL (rango 253-1200).

**Cuadro 1.** Características de los donadores de células hematopoyéticas y diagnóstico de los receptores de acuerdo al tipo de trasplante

	Trasplante autólogo	Trasplante alogénico
n=	36	19
Sexo m/f	25/11	10/9
Edad, mediana (rango)	13 años (7-17)	12 años (7-17)
Peso, mediana (rango)	47.5 kg (21-102)	58.8 kg (22-83)
Diagnósticos		
Linfoma Hodgkin	11	1
Linfoma no Hodgkin	4	0
Leucemia mieloblastica	0	5
Leucemia linfoblástica	2	7
Anemia aplásica	0	2
Mielodisplasia	0	2
Leucemia mieloide crónica	0	1
Neuroblastoma	3	0
Talasemia	0	1
Diabetes tipo 1	15	0
Lupus	1	0

En relación con la cuenta de células, la mediana de leucocitos totales en la biometría hemática del donador antes de la recolección de células hematopoyéticas fue de 22,050 K/uL (rango: 1.14-82.400) en autólogos y 46.00 K/uL (rango: 22.400-64.100) en alogénicos. La mediana de células CD34+ recolectadas por kilo de peso del receptor fue de 4.4 x 10<sup>6</sup> (rango: 0.1-29.1 x 10<sup>6</sup>) en autólogos y de 7.6 x 10<sup>6</sup> (rango: 2.0-29.5 x 10<sup>6</sup>) en alogénicos. Para lograr obtener al menos 2 x 10<sup>6</sup>/kg de peso de células CD34+ en cuatro donadores de cada grupo fue necesario realizar dos procedimientos de recolección de células hematopoyéticas. Para llenar el sistema del separador celular antes de iniciar el procedimiento de aféresis en cinco donadores (9%): tres para trasplante autólogo y dos para trasplante alogénico, fue necesario utilizar 285 mL de paquete globular reducido en leucocitos, ABO y Rh compatible.

No se observó toxicidad relacionada con la administración de filgrastim (G-CSF). En todos los casos los procedimientos de colocación del catéter y recolección celular se realizaron de manera ambulatoria. No se observaron complicaciones relacionadas con el catéter central durante su colocación ni durante el procedimiento de recolección celular.

## DISCUSIÓN

Las células hematopoyéticas obtenidas de sangre periférica, como fuente para trasplante, se utilizan cada vez con mayor frecuencia. En la actualidad 99% de los trasplantes autólogos y 71% de los alogénicos se realizan mediante la obtención de las células por aféresis.<sup>12,13</sup> En el Hospital Universitario de Monterrey más de 95% de las recolecciones celulares para trasplante se efectúan de esta forma. La elección de este método de recolección celular se debe a su menor costo, mayor cantidad de células CD34+ obtenidas y más rápida recuperación hematológica del receptor, por la infusión de gran cantidad de estas células.<sup>2,4</sup>

En este estudio las principales indicaciones para trasplante en pacientes con neoplasias hematológicas fueron: linfoma de Hodgkin en el grupo de trasplante autólogo y leucemia linfoblástica aguda en el grupo de trasplante alogénico. No encontramos diferencia significativa al comparar la edad, peso y volemia calculada entre los donadores de los grupos para trasplante autólogo o alogénico.

La cuenta de leucocitos totales alcanzada con el proceso de movilización celular, antes de la recolección de células, fue diferente en el grupo de trasplante autólogo (mediana: 22.050 K/uL) que en el grupo de trasplante alogénico (mediana: 46.00 K/uL). Esta diferencia es el resultado, en parte, de la exposición previa a la quimioterapia de la mayoría de los donadores en el grupo de trasplante autólogo, en contraste con los donadores sanos del grupo de trasplante alogénico.

El citrato es el anticoagulante base del ACD-A que se utiliza en los procedimientos de aféresis, tiene la capacidad de disminuir el calcio iónico y debido a esto puede ocasionar síntomas como parestesias y contracciones musculares en los donadores de células hematopoyéticas.<sup>10,14</sup> Durante la aféresis, todos los donadores de células de este estudio recibieron gluconato de calcio intravenoso para prevenir los síntomas relacionados con el ACD-A y en ninguno de ellos se observaron efectos secundarios graves relacionados con el anticoagulante. En relación con la utilización de un catéter central, se recurre a un protocolo de seguridad, que incluye el uso de fluoroscopia para guía en la colocación y al mismo grupo de cirujanos que ha acumulado experiencia con nuestros pacientes. Por eso en este proceso no hubo complicaciones.

La cantidad de células hematopoyéticas CD34+ recolectadas se relaciona con algunos factores: edad del donador, exposición previa a radiación o quimioterapia, donadores con médula hipocelular y el método de movilización celular utilizado.<sup>15</sup> Los métodos de movilización celular más frecuentemente aplicados son: administración de un factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y la combinación de quimioterapia con un G-CSF. Éste induce hiperplasia mieloide y liberación de células CD34+ hacia la circulación sanguínea. En donadores para trasplante autólogo la liberación de células CD34+ a la sangre periférica puede ser mayor utilizando quimioterapia combinada con G-CSF en el esquema de movilización.<sup>16</sup> En el grupo de donadores para trasplante autólogo de nuestro estudio utilizamos ambos esquemas de movilización, de acuerdo con la enfermedad de base del paciente. En estos dos grupos se observó que los donadores con enfermedades hematológicas que sólo se movilizaron con G-CSF tuvieron mayor elevación de leucocitos totales antes de la aféresis que los pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 1 que se movilizaron con quimioterapia-G-CSF (30.1 K/uL vs 13.0 K/uL); sin embargo, la cuenta de células CD34+ recolectadas fue mayor en el grupo de donadores con diabetes tipo 1 ( $7.6 \times 10^6$  vs  $3.5 \times 10^6$ ). Esto se explica por la exposición previa a la quimioterapia en pacientes con enfermedades hematológicas y por el esquema de movilización utilizado. La cantidad de células CD34+ suficientes para realizar el trasplante se obtuvo en un sólo procedimiento de recolección en 89% de los donadores autólogos y en 79% de los donadores alogénicos. La necesidad de realizar dos procedimientos de aféresis para obtener al menos  $2.0 \times 10^6$  células CD34+ fue más frecuente en el grupo de donadores para trasplante alogénico. Esta diferencia se explica por la distinta superficie corporal entre el donador y el receptor del trasplante.

En conclusión, en donadores pediátricos para trasplante autólogo y alogénico de células hematopoyéticas, los esquemas de movilización y el procedimiento de recolección celular mediante un catéter central colocado con el apoyo de ecografía y fluoroscopia fueron efectivos y seguros. Este procedimiento es útil, de bajo riesgo y muy eficaz, siempre y cuando se siga un protocolo riguroso dirigido a minimizar las complicaciones.

## REFERENCIAS

1. Moog R. Apheresis techniques for collection of peripheral blood progenitor cells. *Transfusion and apheresis science. Journal of the European Society for Haemapheresis* 2004;31:207-220.
2. Ottinger HD, Beelen DW, Scheulen B, Schaefer UW, Grosse-Wilde H. Improved immune reconstitution after allotransplantation of peripheral blood stem cells instead of bone marrow. *Blood* 1996;88:2775-2779.
3. Bensinger WI, Weaver C, Appelbaum F, et al. Transplantation of allogeneic peripheral blood stem cells mobilized by recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *Blood* 1995;85:1655-1658.
4. Korbiling M, Dörken B, Ho AD, Pezzutto A, Hunstein W, Fliedner TM. Autologous transplantation of blood-derived hemopoietic stem cells after myeloablative therapy in a patient with Burkitt's lymphoma. *Blood* 1986;67:529-532.
5. Korbiling M, Przepiorka D, Huth YO, et al. Allogeneic blood stem cell transplantation for refractory leukemia and lymphoma: potential advantage of blood over marrow allografts [see comments]. *Blood* 1995;85:1659-1665.
6. Hölig K, Blechschmidt M, Kramer M, et al. Peripheral blood stem cell collection in allogeneic donors: impact of venous access. *Transfusion* 2012;52:2600-2605.
7. Kalantari K. The choice of vascular access for therapeutic apheresis. *Journal of Clinical Apheresis* 2012;27:153-159.
8. Sadler DJ, Gordon AC, Klassen J, Saliken JC, So CB, Gray RR. Image-guided central venous catheters for apheresis. *Bone Marrow Transplant* 1999;23:179-182.
9. Hahn U, Goldschmidt H, Salwender H, Haas R, Hunstein W. Large-bore central venous catheters for the collection of peripheral blood stem cells. *J Clin Apher* 1995;10:12-16.
10. Moog R. Peripheral blood stem cell collection in children: Management, techniques and safety. *Transfusion and apheresis science. Journal of the European Society for Haemapheresis* 2010;43:203-205.
11. Galacki, D.M., An overview of therapeutic apheresis in pediatrics. *J Clin Apher* 1997;12:1-3.
12. Rinaldi C, Savignano C, Pasca S, et al. Efficacy and safety of peripheral blood stem cell mobilization and collection: a single-center experience in 190 allogeneic donors. *Transfusion* 2012;52:2387-2394.
13. Baldomero H, Gratwohl M, Tichelli A, et al. The EBMT activity survey 2009: trends over the past 5 years. *Bone Marrow Transplant* 2011;46:485-501.
14. Marson P, Petris MG, De Silvestro G. Collection of peripheral blood stem cells in pediatric patients: a concise review on technical aspects. *Bone Marrow Transplant* 1998 **22** Suppl 5:S7-11.
15. Han X, Ma L, Zhao L, et al. Predictive factors for inadequate stem cell mobilization in Chinese patients with NHL and HL: 14-year experience of a single-center study. *Journal of Clinical Apheresis* 2012;27:64-74.
16. Sung AD, Grima DT, Bernard LM, et al. Outcomes and costs of autologous stem cell mobilization with chemotherapy plus G-CSF vs G-CSF alone. *Bone Marrow Transplantation* 2013;48:1444-1449.