



Universidad Nacional
Federico Villarreal

Vicerrectorado de
INVESTIGACIÓN

FACULTAD DE TECNOLOGÍA MÉDICA

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA EFICIENCIA DE RECOLECCIÓN DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS POR AFÉRESIS EN INEN, 2012-2017.

**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN HEMOTERAPIA Y
BANCO DE SANGRE**

AUTORA

Munayco Coronado Silvana Elena

ASESOR

Prado Maggia Carlos Toribio

JURADOS

Cruz Esperanza Gloria Esperanza

Lagos Castillo Moraima Angelica

Rojas Hernández Bertha Aide

Lima – Perú

2020

DEDICATORIA

A Dios, por brindarme todas las herramientas necesarias para cumplir la meta

A mi hija Valeria, por ser mi motor y mucho más en mi vida

A mis padres, por enseñarme el camino correcto a seguir

A mis hermanos por dejarme contar con ellos cuando los necesito

AGRADECIMIENTOS

A todos mis asesores, profesores, amigos y toda persona que contribuyo moralmente, y materialmente, aunque sea con un granito de arena en hacer este esfuerzo en realidad.

ÍNDICE

RESUMEN	8
ABSTRACT.....	9
I. Introducción.....	10
1.1 Descripción y formulación del problema.....	11
1.2 Antecedentes	17
1.3 Objetivo.....	28
1.4 Justificación.....	29
1.5 Hipótesis.....	30
II. Marco teórico	31
2.1 Bases teóricas sobre el tema de investigación.....	31
III. Método	55
3.1 Tipo de investigación	55
3.2 Ámbito temporal y espacial.....	55
3.3 Variables.....	55
3.4 Población y Muestra.....	56
3.5 Instrumentos	57
3.6 Procedimientos	57
3.7 Análisis de datos.....	57
IV. Resultados.....	59
V. Discusión de resultados.....	73
VI. Conclusiones.....	82
VII. Recomendaciones	84
VIII. Referencias.....	86

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características de los actores demográficos, de diagnóstico, del protocolo y factores según parámetros pre, durante y post – procedimiento que influyen en la eficiencia de la recolección de células progenitoras hematopoyéticas por aféresis en INEN, 2012-2017.....	63
Tabla 2. Correlación entre los factores demográficos, de diagnóstico, del protocolo y factores según parámetros pre, durante y post – procedimiento; y la eficiencia de la recolección de células progenitoras hematopoyéticas por aféresis.....	65
Tabla 3. Características de los factores demográficos, de diagnóstico y factores según parámetros pre, durante y post – procedimiento que influyen en la eficiencia de la recolección de células progenitoras hematopoyéticas por aféresis, según protocolo utilizado.	67
Tabla 4. Correlación entre los factores demográficos, de diagnóstico, factores según parámetros pre, durante y post – procedimiento, y la eficiencia de la recolección de células progenitoras hematopoyéticas por aféresis, según protocolo utilizado. ...	68
Tabla 5. Factores que influyen en la eficiencia de recolección de células progenitoras hematopoyéticas por aféresis en el INEN, 2012-2017.	69
Tabla 6. Factores que influyen en la eficiencia de recolección de células progenitoras hematopoyéticas por aféresis en el INEN, 2012-2017, según el protocolo utilizado.	70
Tabla 7. Rango Intercuartílico de los factores que influyen en la eficiencia de recolección de células progenitoras hematopoyéticas por aféresis en el INEN, 2012-2017.	71
Tabla 8. Modelo lineal generalizable.....	72

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Diferencia de eficiencias de recolección entre los diferentes diagnósticos.....	66
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS

CMH	= Células Madres hematopoyéticas
CCMHSP	= Colecta de células madres hematopoyéticas de sangre periférica
CMN	= Células mononucleares
CMNC	= Continua de células mononucleares
CPH	= Células Progenitoras hematopoyéticas
ER	= Eficiencia de recolección
HTO	= Hematocrito
LH	= Linfoma de Hodgkin
LLA	= Leucemia Mieloide Aguda
LMA	= Leucemia Mieloide aguda
LNH	= Linfoma no Hodgkin
MM	= Mieloma Múltiple
TCG	= Tumor de células germinales
TCPH	= Trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas
VSP	= Volemia Sanguínea Procesada
VST	= Volumen sanguíneo total

RESUMEN

El estudio tuvo como objetivo determinar los factores que influyen en la eficiencia de la recolección (ER) de células progenitoras hematopoyéticas (CPH) por aféresis realizados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en Lima en el período 2012-2017. La metodología fue de tipo descriptivo, transversal, retrospectivo; a través de procedimientos de colecta de células progenitoras por aféresis. Las pruebas estadísticas utilizadas fueron la *rho* de Spearman (r_s o *rho*) para medir las correlaciones, la prueba de T – Student y la Prueba de Kruskal Wallis; se realizó la prueba de post hoc de Dunn´s para establecer las diferencias de la eficiencia entre las distintas patologías. En el análisis multivariado se realizó el modelo lineal para evaluar la relación entre la variable eficiencia y las variables como CD34+, plaquetas, leucocitos, CD34+ del producto y el tipo de patología, se hallaron los coeficientes y se generó un modelo para determinar la eficiencia a partir de los predictores. Los coeficientes hallados fueron: CD34+ (-0.16), plaquetas (-0.033), leucocitos (-0.13), CD34+ del producto (0.007), LMA (-2.86), LLA (-10.55), LNH (-0.09), MM (-7.79), TCG (-0.05). Los resultados encontraron predictores con significancia estadística ($p < 0.05$) de la eficiencia y permitieron elaborar una fórmula para calcular la eficiencia de recolección de células progenitoras hematopoyéticas al finalizar el procedimiento. Se estableció la ER como un parámetro de calidad que permite planificar el desempeño del procedimiento, disminuyendo el número de aféresis repetitivas, reduciendo costos y toxicidad del paciente relacionado a la anticoagulación. Se concluyó que la ER se encuentra influenciada por variables biológicas y la capacidad de recolección del separador celular utilizado. También se demostró que el recuento de Plaquetas, Leucocitos, CD34+ Pre-procedimiento y CD34+ del producto afectan la ER.

Palabras claves: Recolección, Eficiencia, Hematopoyéticas, Progenitoras, Células, Aféresis.

ABSTRACT

The objective of the study was to determine the factors that influence the collection efficiency (CE) of hematopoietic progenitor cells (HPC) by apheresis performed in the National Institute of Neoplastic Diseases of Lima in the period 2012-2017. The methodology was descriptive, transversal, and retrospective; through procedures of progenitor cell collection by apheresis. The statistical tests used were Spearman's rho (*r_s o rho*) to measure correlations, the T-Student test and the Kruskal Wallis test; Dunn's post hoc test was performed to establish the differences in efficiency between the different pathologies. In the multivariate analysis, the linear model was performed to evaluate the relationship between the efficiency variable and the variables such as CD34+, platelets, leukocytes, CD34+ of the product and the type of pathology, the coefficients were found and a model was generated to determine the efficiency from of the predictors. The coefficients found were: CD34+ (-0.16), platelets (-0.033), leukocytes (-0.13), product CD34+ (0.007), AML (-2.86), ALL (-10.55), NHL (-0.09), MM (-7.79), GCT (-0.05). The results found predictors with statistical significance ($p < 0.05$) of the efficiency and allowed to elaborate a formula to calculate the collection efficiency of hematopoietic progenitor cells at the end of the procedure. The ER was established as a quality parameter that allows planning the performance of the procedure, reducing the number of repetitive apheresis, reducing costs and toxicity of the patient related to anticoagulation. It was concluded that the ER is influenced by biological variables and the collection capacity of the cell separator used. It was also shown that Platelet count, WBC, Pre-procedure CD34+ and CD34+ of the product affect the CE.

Keys words: Collection, Efficiency, Hematopoietic, Progenitor, Cells, Apheresis.

I. INTRODUCCIÓN

El trasplante de sangre y médula es útil en el tratamiento de pacientes seleccionados con neoplasias hematológicas. En los últimos años, la movilización de células progenitoras hematopoyéticas (CPH) seguida de leucoaféresis casi ha suplantado a la extracción de médula ósea. Al menos en teoría, las colectas de CPH en sangre periférica en pacientes con enfermedades de la médula ósea también pueden estar menos contaminadas con células tumorales que las recolecciones de médula ósea. Los estudios también han demostrado que los trasplantes con CPH de sangre periférica están asociados con un injerto más rápido y costos más bajos que los respaldados por las cosechas de médula ósea. Estas ventajas del trasplante de células madre de sangre periférica dependen en parte del número de CPH infundidos, con la enumeración de células CD34+ emergiendo como la forma más útil de cuantificar la dosis de CPH. Si bien la leucoaféresis permite que se recolecte suficiente CPH en menos procedimientos y en un tiempo más corto, minimizando los costos y riesgos; pocos estudios se han centrado en identificar los factores que influyen en la eficiencia de la recolección de células progenitoras hematopoyéticas por aféresis. El procedimiento de aféresis para la recolección de CPH se realiza posterior a una movilización de estas, y que son producidas farmacológicamente para su paso de médula ósea a sangre periférica. Este efecto tiene acción limitada; por lo tanto, este número de células movilizadas debe de recolectarse eficientemente; por lo que, es menester identificar los factores que influyen en dicho procedimiento a fin de optimizar la recolección de células progenitoras hematopoyéticas por aféresis que permita recolectar el mayor número posible de dichas células para posteriormente dar lugar al trasplante; minimizando efectos adversos durante el procedimiento.

El propósito de este estudio será determinar los factores que influyen en la eficiencia de recolección de células progenitoras hematopoyéticas por aféresis en INEN, 2012-2017.

1.1 Descripción y formulación del problema

Según Barquinero (2009), el progresivo éxito del trasplante hematopoyético ha sido más de medio siglo el paradigma sobre la existencia de las células madre adultas. Hasta más de una década, hablar sobre células madre no embrionarias era referirse a la médula ósea o células madres hematopoyéticas (CMH), porque fueron las primeras en darse a conocer y aplicarse en el tratamiento de enfermedades humanas (p. 60). Asimismo, los supervivientes de trasplantes hematopoyéticos alogénicos que en casi medio siglo son la prueba más evidente de la existencia de células madres hematopoyéticas adultas, y concretamente el hecho de hallar en su sangre células de vida media corta (como los granulocitos) procedentes del donante, décadas después del trasplante (Barquinero, 2009, p. 71).

El uso de los trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) se incrementó desde los primeros trasplantes en 1957 a un estimado de 1 millón hasta diciembre del 2012, representado los TCPH alogénicos, 42% y los TCPH autólogos 58%, los TCPH alogénicos incrementaron en los últimos 35 años, según un estudio retrospectivo observacional realizado por *Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation (WBMT)*, entidad que colectó datos de 1516 centros de trasplantes de 75 países (Barquinero, 2009, p. 73).

El número de TCPH reportados según regiones de la Organización Mundial de la Salud, considera el número más alto de TCPH realizados a Europa 501 315 (52%), seguido de América, 296 754 (31%), Sudeste de Asia y Pacífico Este, 140 079 (15%) y Mediterráneo Este y África, 15 503 (2%). El espectro de TCPH alogénicos creció en todas las regiones excepto en América. Las proporciones de los trasplantes alogénicos para leucemias y

desórdenes linfoproliferativos no fueron diferentes en las Américas y Europa ($p = 0.93$). Sin embargo, hubo diferencias significativas entre las regiones respecto a las indicaciones para trasplante autólogos ($p < 0.0001$) (Gratwohl, Pasquini, Mahmoud, Atsuta, & otros, 2015).

Según, el Centro de Investigación Internacional de Trasplante de Sangre y Médula (CIBMTR) en EE. UU., el año 2014 se realizaron 19,862 trasplantes de células de hematopoyéticas. Del año 2010 al año 2014, se realizaron 92,784 trasplantes de células hematopoyéticas, el 57.6% fueron autólogos y el 42.4% fueron alogénicos. Del total de autólogos, el 97% fueron obtenidos de sangre periférica y del total de alogénicos el 67.8%. (Center for International Blood and Marrow Transplant Research, 2017).

Según, la Sociedad Europea para trasplantes de sangre y médula ósea, (EBMT), en el año 2015, según los reportes de 48 países colaboradores con esta organización, se realizaron 42,171 TCPH; 59% fueron trasplantes autólogos, 41% trasplantes alogénicos. Según la fuente de obtención de las células para el trasplante, el 89.7% fueron de sangre periférica movilizada, 9.2% de Médula ósea y 1.1% de Cordón Umbilical. (European Society for Blood and Marrow Transplantation, 2015, p. 476-82).

Los datos sobre trasplantes que usan donantes de médula no relacionados y unidades de sangre del cordón umbilical del registro de donantes del Programa de Trasplante de Células Bill Young (Programa), incluido el Inventario Nacional de Sangre del Cordón Umbilical, se informan anualmente. En el 2016, el 69.7% de trasplantes de células hematopoyéticas realizados tuvieron como fuente las células progenitoras de sangre periférica. (C.W. Bill Young Cell Transplantation Program, 2017).

En Latinoamérica, el primer trasplante se realizó el año 1970, desde entonces el número de TCPH realizado desde 1981 hasta 2013, según lo reportado al Centro de Investigación Internacional de Trasplante de Sangre y Médula (CIBMTR), América Latina excede 16 000 trasplantes, mostrando el mismo número de autotrasplantes ($N = 7847$) y

alotrasplantes (N = 8568); por ejemplo los autotrasplantes predominaron en Argentina, Colombia, Uruguay y Venezuela, mientras que los alotrasplantes predominaron en Brazil y México. (Gale, Seber, Bonfim, & Pasquini, 2016, p. 898–905). Los 900 autotrasplantes reportados en el 2012 para un estimado de 590 millones de personas en Latinoamérica (1.5 por millón) debería ser comparados con los 10 000 autotrasplantes que se realizaron en Norte América (EE. UU. y Canadá) con un estimado al año 2012 de 360 millones (28 por millón) indicando una tasa 20 veces menor de autotrasplante en Latinoamérica, para alotrasplantes la tasa es 40 veces menor. (Gale, Seber, Bonfim, & Pasquini, 2016, p. 898–905).

Según los datos, aproximadamente la mitad de los autotrasplantes en Latinoamérica del 2003 al 2012 fueron realizados en pacientes con mieloma de células plasmáticas y cerca de 40% en personas con linfomas; estas proporciones son similares que las reportadas en Norte América. Aproximadamente el 75% de los alotrasplantes, fueron realizados en leucemias, una proporción similar a la de Norte América.

La edad media de las personas que reciben alotrasplantes en América Latina, es 25 años, es sustancialmente menor que la mediana de las personas que reciben alotrasplantes en Europa y América del Norte, 46 años. Se encontró un cambio similar a los receptores de edad más jóvenes para los receptores de autotrasplante, las medianas de 45 versus 56 años.

Según la distribución de los tipos de injertos en América Latina en dos intervalos, 2003-2007 y 2008-2012; Aproximadamente el mismo número de TCPH de sangre periférica y médula ósea se realizaron en ambos intervalos con un ligero aumento en la proporción de TCPH de cordón umbilical. Esta situación difiere de Europa y América del Norte, donde se realizó una proporción mucho mayor TCPH de sangre periférica en el intervalo 2008-2012. Las causas de esta diferencia pueden ser la falta de centrifugas de células sanguíneas de flujo continuo en algunos centros y un software costoso. (Gale, Seber, Bonfim, & Pasquini, 2016, p. 898–905).

El Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), (2013) elaboró la Guía para el trasplante de progenitores hematopoyéticos, donde especifica pautas de alcance en la aféresis: en la actualidad se realiza el recuento de células CD34+ determinado por citometría de flujo como indicador del día de inicio de la aféresis. En la guía no se recomienda iniciar la aféresis si el recuento de CD34+ es inferior a 5 células/ul. En las pautas de movilización que se asocian a quimioterapia se aconseja la monitorización de células CD34+ coincidiendo con la recuperación hematológica, cuando el recuento de leucocitos supere la cifra de $1 \times 10^9/L$.

Tradicionalmente, el mínimo de células CD34+ a obtener se ha fijado sobre todo en lo que se refiere al Trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogos, en $\geq 2 \times 10^6/kg$. Aunque con frecuencia se utilizan dosis menores debido a los pobres resultados de la movilización.

La variabilidad por el uso de un determinado separador celular, de los parámetros hematológicos del donante o paciente hacen no predecible el tiempo que se llevará en el procedimiento y los eventos adversos relacionados a la duración del procedimiento.

Las CPH representan una fuente de progenitores hematopoyéticos cada vez más empleada en los procedimientos de trasplante. La colecta de CPH de la sangre periférica es realizada usando un equipo de aféresis acorde a las instrucciones de manufactura. Para la mayoría de los donadores alogénicos, el número suficiente de CPH puede ser obtenido con una o dos procedimientos de colecta. Hasta el 20% de donantes experimentan reacciones adversas relacionadas a la colecta por aféresis, tales como toxicidad por citrato, náuseas, fatiga, resfriado, hipertensión, hipotensión, reacciones alérgicas o síncope. Los donantes autólogos experimentan efectos similares relacionados a la colecta, lo cuál puede ser problemática en donantes que requieren múltiples procedimientos de aféresis debido a la pobre movilización. Dependiendo del escenario del donante, las técnicas de grandes volúmenes pueden ser usadas para limitar el número total de procedimientos.

Los estándares respecto al conteo sanguíneo completo recomiendan debe ser realizado dentro las 24 horas antes del procedimiento para todos los donantes movilizados y esto es especialmente importante para donantes autólogos debido a que los procedimientos de aféresis pueden depletar las plaquetas (Koepsell, Jacob, & McKenna, 2014, p. 71–720). El número de células CD34+ es de vital importancia para el éxito del trasplante, por lo que su determinación y cuantificación es un estándar obligado (Ponce, 2004, p. 302).

El grupo europeo de trasplante sanguíneo y de médula ósea (2013) mencionan que la extensión de la movilización se conoce a través de la evaluación de la cantidad de leucocitos del paciente. Las determinaciones seriadas de las cifras de leucocitos ayudarán al médico a calcular el momento preciso del inicio de los procedimientos de extracción. Además, en los centros de salud se puede utilizar los niveles de células CD34+ en sangre periférica como un sustituto para conocer el estado de la movilización.

Por lo tanto, los umbrales determinados para el inicio de la aféresis pueden diferenciarse de unos centros a otros, pero regularmente oscilan entre 5 y 20 células CD34+/ul. Aunque sean útiles para valorar 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. Las células madre deseadas se recogen durante todo el procedimiento, en ciclos o de manera continua, y el resto de los componentes sanguíneos son devueltos al paciente a través de la segunda luz de su catéter.

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.

Los procedimientos de aféresis son relativamente seguros. La tasa de mortalidad es bastante baja, tres muertes estimadas por 10.000 procedimientos, 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.

La supervisión de la concentración sérica de calcio antes y durante toda la aféresis puede disminuir la probabilidad de hipocalcemia. 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. Si existen grandes fluctuaciones en la cantidad de sangre en la aféresis, un paciente puede experimentar hipovolemia.

Las principales complicaciones en la recogida de células madre pueden ser la trombocitopenia, las infecciones y el mal funcionamiento del catéter. En las máquinas separadoras de células, las plaquetas pueden adherirse a la centrífuga. Las grandes disminuciones de plaquetas y la obtención de buenas cantidades de plaquetas son esenciales. Si se produce la trombocitopenia antes de la aféresis, tal vez se deberían de hacer transfusiones de plaquetas a los pacientes (European Society for Blood and Marrow Transplantation, 2009, p.13-15)

Según la Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación de España (2016), la unidad de hemovigilancia, reportó 1045 procedimientos de aféresis, el 31.7% presentó complicaciones relacionadas con el citrato. (Subdirección General de Promoción de la Salud y Vigilancia en Salud Pública Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación, 2016). Por tal razón en INEN se realizó el estudio titulado “Factores que influyen en la

eficiencia de recolección de células progenitoras hematopoyéticas por aféresis en INEN, 2012-2017”.

Formulación del problema

La colecta de CPH es un procedimiento que moviliza dentro de un equipo volúmenes de sangre en cantidades considerables, pueden llegar a procesar más de 30 litros, para el desarrollo de la separación de las células madres hematopoyéticas, para movilizar estos volúmenes de sangre se requiere el uso de anticoagulante, la movilización de sangre anticoagulada que luego retorna al paciente durante un tiempo aproximado de 2 a 5 horas conlleva a la aparición de reacciones adversas por citrato, causadas por una caída en los niveles de calcio ionizado, esto conduce a la hiperactividad neuromuscular. Si no se trata, los síntomas pueden progresar de entumecimiento u hormigueo de los labios, sensación de vibración, entumecimiento u hormigueo en los dedos, gusto metálico, aturdimiento, sensación de opresión, espasmos musculares, rápidos o pulso lento, dificultad para respirar a tetania y grave arritmias cardíacas, incluido paro cardíaco. Así también pueden presentarse cuadros de hipomagnesemia, hipopotasemia y alcalosis metabólica.

Por tanto, es necesario encontrar algún o algunos factores que puedan determinar en qué medida se ha realizado el uso óptimo de los recursos necesarios para el procedimiento tales como; citrato, tiempo, volumen de sangre movilizada, etc. A fin de conocer la eficiencia de la recolección de células progenitoras hematopoyéticas en sangre periférica, surge la siguiente pregunta de investigación: ¿Qué factores influyen en la eficiencia de recolección de células progenitoras hematopoyéticas por aféresis en INEN, 2012-2017?

1.2 Antecedentes

Para darle un mayor soporte científico a la investigación, se ha recurrido a la citación de investigaciones internacionales; en el ámbito nacional no se encontraron estudios similares.

Antecedentes Internacionales

Ford C, Greenwood J, Strupp A, Lehman C. (2002). “*Change in CD34+ cell concentration during peripheral blood progenitor cell collection: effects on collection efficiency and efficacy*”. EE. UU. Estudio de tipo Prospectivo. El objetivo fue encontrar los factores que afectan la eficiencia de colección de células progenitoras hematopoyéticas. Se realizaron en 29 pacientes, las siguientes mediciones, media de CD34+, determinado por el valor de CD34+ antes y después (2 horas) de la colecta, eficiencia total de colecta, en un subgrupo n = 9, se determinó, media serial de CD34+, de recuentos realizados después de 30 a 70 minutos de inicio de colecta y durante toda la colecta, tasa lineal de migración se obtuvo de las siguientes mediciones, conteo de CD34+, 2 horas, inmediatamente antes del inicio de colecta, 2 horas después de finalizada la colecta, eficiencia media serial, eficiencia media y eficiencia después de colecta. Se encontró en el subgrupo, una caída del $30 \pm 9\%$ (Media y Desviación Estándar) en los niveles de CD34+, en los primeros 30 a 70 minutos, manteniendo un equilibrio relativo durante la mayor parte del procedimiento, con unos pocos valores de CD34+ de donantes que se redujeron hacia el final de la colección. No se encontró relación estadísticamente significativa entre los valores de CD34+ entre la media serial y el valor de CD34+, justo al terminar la colecta ($p = 0.31$, $n = 8$). La regresión de la relación media serial de CD34+/media CD34+ sobre la volemia de sangre del paciente, fue; $r = 0.765$, $p = 0.016$, $n = 9$. La relación media de CD34+ sobre la volemia de sangre del paciente, fue; $r = 0.518$, $p < 0.01$, $n = 29$. La media de CD34+ sobreestima en 16 % el valor de CD34+ en el sistema ($p = 0.01$, $n = 8$); lo cual lleva a una subestimación importante de cálculo de la eficiencia. Los valores de eficiencia después de colecta no fueron significativamente diferentes de la eficiencia media serial ($p = 0.18$, $n = 8$), mientras que las medias de las eficiencias totales son significativamente más bajas que las eficiencias seriales ($p = 0.01$, $n = 8$). La relación entre media de CD34+ y la media de eficiencia de colecta; fue, $R^2 = 0.972$, $p <$

0.01, $n = 29$, la relación entre la media de CD34+ después de colecta y valor de eficiencia después de colecta; fue, $R^2 = 0.914$, $p < 0.01$, $n = 29$. Se demostró que la concentración de CD34+ o la medición de CD34+ tomada al finalizar la colecta se aproximan razonablemente a la concentración de CD34+ en sangre periférica durante el procedimiento. En este estudio los valores de CD34+ posterior y la eficiencia posterior se aproximaron a los valores medios seriales y a la eficiencia medias seriales.

Verlinden, Van de Velde, Verpooten, Janssen van Doorn (2013), realizaron la investigación titulada “*Determining Factors Predictive of CD34+ Cell Collection Efficiency in an Effort to Avoid Extended and Repeated Apheresis Sessions*”. Bélgica. El estudio será de tipo analítico - retrospectivo. El objetivo fue evaluar qué factores influyen en la ER de forma independiente para encontrar formas de mejorar la ER y, por lo tanto, minimizar los costos y riesgos de la leucoaféresis y el procesamiento de injertos. Se evaluaron un total de 206 procedimientos consecutivos realizados en 128 donantes/pacientes realizados en el separador celular *Cobe Spectra* protocolo de recolección de células mononucleares versión 6.1, entre noviembre 2007 y agosto 2012. Los resultados estadísticos demostraron que la mediana de EC encontrada fue 46% (7-138). La mediana de CD34+ del producto fue de 346×10^6 (rango 25-3,801), que corresponde a $5.9 \times 10^6/\text{kg}$ (rango: 0.4–44.2). En el análisis de correlación de ER no fueron significativamente asociadas con sexo, edad, peso, tipo de colecta, acceso venoso, hematocrito o CD34+ de sangre periférica. Cuatro factores correlacionaron significativamente con ER; factores de movilización, volemia sanguínea total procesada ($r = -0.146$; $p = 0.036$), recuento previo de plaquetas ($r = -0.419$; $p < 0.001$) y leucocitos ($r = -0.213$; $p = 0.002$). Se realizó un subgrupo de análisis para los procedimientos autólogos y alogénicos. En el grupo autólogo, se encontró una correlación inversa del recuento previo de leucocitos y volumen sanguíneo total procesado con ER ($r = -0.563$ con $P < 0.001$; $r = -0.198$ con $p = 0.020$, respectivamente). En el grupo alogénicos, desaparece la correlación inversa

entre recuento previo de leucocitos y volumen sanguíneo total procesado con ER. ($r = -0.035$ con $P = 0.781$; $r = -0.051$ con $P = 0.684$, respectivamente). La evolución de ER con el incremento de la cantidad de volumen sanguíneo total procesada se evaluó en los procedimientos autólogos. Encontrando un valor más alto de ER en el grupo con volumen sanguíneo total procesado más bajo, menor de 3 volemias del paciente (Mediana = 52%, rango = 10.0–131.2). Se realizó un análisis en el subgrupo de pobre movilizadores, ($CD34+ < 20$ células/mL); un total de 63 procedimientos, 56 autólogos y 7 alogénicos, los resultados fueron similares al grupo total, correlación inversa del volumen sanguíneo total procesado y recuento previo de leucocitos con la ER, ($r = -0.274$ con $P = 0.030$ y $r = -0.233$ con $P = 0.066$ respectivamente). El análisis de regresión múltiple mostró que el volumen sanguíneo total procesado es el mejor predictor de ER, acompañado del recuento previo de leucocitos. Cuando se analizó solo el grupo de autólogos, se observó que la correlación inversa fue más fuerte ($r = -0.300$ con $P = 0.025$ y $r = -0.372$ con $P = 0.005$ respectivamente). No se observa ninguna relación en pobres movilizadores alogénicos, del ER con VSP y leucocitos.

GwynnL, Waller, Gregurek, Tricot, Marschner, & Bill (2015), realizaron la investigación titulada “*Evaluation of the Spectra Optia Mononuclear Cell Collection Procedure in Multiple Myeloma Patients*”. EE. UU. Análisis comparativo-prospectivo. El objetivo fue evaluar la capacidad del sistema de aféresis Spectra Optia con protocolo CMN en pacientes que se sometieron a un primer trasplante de CPH de sangre periférica comparando la recuperación neutrófila cuando las CPH recolectadas por Spectra Optia fueron reinfundidas después de la terapia ablativa comparada con los controles históricos obtenidos de los procedimientos realizados con Cobe Spectra realizados de 2006 a 2009, este estudio multicéntrico evaluó 35 procedimientos de aféresis realizadas a 26 pacientes con Mieloma múltiple que realizaban por primera vez la CCMHSP. En los resultados secundarios de este estudio se consideraron la eficiencia de recolección de $CD34+$ y la pureza del producto,

hallando una ER de $54.5 \pm 11.6\%$ y un promedio de rendimiento de CD34+ por colecta de $8.4 \pm 7.2 \times 10^6/\text{kg}$.

Tiwari, Pandey, Subbaraman, Bhargava, Rawat, Madiraju, Bhargava (2016). “Autologous peripheral blood stem cell harvest: Collection efficiency and factors affecting it”. India. Análisis retrospectivo. El objetivo del estudio fue calcular la Eficiencia de Colecta en el separador ComTec (Fresenius Kabi, Germany) usando dos fórmulas diferentes (ER1 y ER2) y se analizaron varios factores del paciente y del procedimiento que pudieron afectarlo. Se evaluaron 101 procedimientos en 77 donantes autólogos realizados del 2010 al 2013. Varias características fueron evaluadas: género, edad, peso, estado de enfermedad, hematocrito, recuento total de leucocitos pre-procedimiento, recuento de células CD34+ pre-procedimiento, recuento celular absoluto de CD34+ y el efecto del volumen de aféresis procesados en la ER fueron evaluados. Se encontró la media de ER calculada usando la fórmula ER1 fue de $41.2 \pm 28.7\%$ y mediana de 36.8% (rango: 7.4–171.49%) en donantes autólogos. En 48 casos donde el ER2 fue calculado, la media de ER2 fue 49.1% (rango: 8.14–179.75), se observó que el valor de ER2 casi en todos los casos más que el valor correspondiente de ER1. Se encontró que ER no fue afectado por el día de colecta. De todos los factores analizados usando análisis de regresión lineal, solo el recuento absoluto de CD34+ mostró una relación significativa con ER1 ($P = 0.003$). La edad y el peso no mostraron significancia estadística ($P = 0.571$; $P = 0.805$, respectivamente), el hematocrito pre-procedimiento y volumen sanguíneo procesado tampoco mostraron significancia estadística ($P = 0.916$; $P = 0.197$, respectivamente). El valor de CD34+ pre-procedimiento estuvo fuertemente correlacionado con ambos valores de CD34+ tanto en el producto ($r = 0.83$) y el rendimiento por kilogramo de peso ($r = 0.34$).

Lisenko, Pavel, Bruckner, Puthenparambil, Hundemer, Schmitt, Witzens-Harig, Ho, y Wuchter (2017) “*Comparison between Intermittent and Continuous Spectra Optia*

Leukapheresis Systems for Autologous Peripheral Blood Stem Cell Collection". Alemania. Análisis retrospectivo. El objetivo del estudio fue comparar el desempeño de los dos sistemas de aféresis (Optia versión CMN 7.2, dos pasos y CMN 11.2, continuo, CMNC) con respecto a los parámetros de rendimiento específicos. Se evaluaron un total 150 pacientes, 88 pacientes con MM y 62 con otras patologías; de marzo de 2014 a mayo de 2015. En total se realizaron 116 procedimientos a pacientes con MM (61 dos pasos, 55 continuo); 76 a pacientes con otras entidades (37 dos pasos, 39 continuo). No se observó diferencia significativa en la cantidad de CD34+ previo entre pacientes con MM y otras patologías en ambos protocolos de recolección (pMM = 0.520, pOtras = 0.121). Para pacientes con MM, la mediana del rendimiento de recolección fue 6.2 y 6.0 CD34+ x10⁶/kg usando el protocolo de dos pasos y continuo, respectivamente. Para pacientes con otras patologías la mediana del rendimiento de recolección fue 5.2 y 5.4 x10⁶ CD34+/kg, usando protocolo de dos pasos y continuo, respectivamente. Entre los pacientes con MM y otras patologías, no se observó diferencia significativa en términos de rendimiento de recolección, para cada protocolo de colecta (pMM = 0.194, pOtras = 0.737). En los pacientes de MM bajo ambos protocolos, se observó una correlación positiva entre número de CD34+ previo y el número de CD34+ colectados ($R^2 = 0.610$); en el grupo de pacientes con otras patologías la correlación positiva entre número de CD34+ previo y el número de CD34+ colectados fue $R^2 = 0.610$, respectivamente. En ambos grupos de pacientes, no se encontró correlación entre el número de CD34+/kg y el volumen sanguíneo procesado, para ambos protocolos ($R^2 < 0.2$). Para los pacientes con MM se observaron ER casi idénticas en ambos protocolos, CMN = 49%; CMNC = 50% (P = 0.886), tampoco se observaron diferencias significativas entre ER en el grupo de pacientes con otras patologías, CMN = 43% CMNC = 39%, (P = 0.462). No se encontró correlación entre CD34+ previo y la ER CD34+ en ambos protocolos en grupo MM, CMN, $R^2 = 0.118$; CMNC, $R^2 = 0.001$). Entre las variables pre-aféresis, en el grupo MM, no

se observó diferencia estadísticamente significativa, entre leucocitos y protocolo de recolección, CMN = $20 \times 10^9/l$ (5–54), CMNC = $17 \times 10^9/l$ (5–113); $p = 0.711$; y entre CD34+ /ml previo y protocolo de recolección, CMN = 74 (12–433), CMNC = 69 (6–336); $p = 0.52$. En el grupo de otras patologías, se observaron resultados similares, entre leucocitos y protocolo de recolección, CMN = $20 \times 10^9/l$ (3–80), CMNC = $24 \times 10^9/l$ (6–69); $p = 0.416$. y entre CD34+ /ml y protocolo de recolección, CMN = 67 (6–214), CMNC = 57 (4–531); $p = 0.121$. En el grupo MM, no se encontró diferencia estadísticamente significativa, entre volumen sanguíneo procesado y ambos protocolos de recolección, CMN = 16 L (8–21), CMNC = 16 L (5–24); $p = 0.259$, entre ER CD34+ y ambos protocolos de recolección, CMN = 49% (22–116), CMNC = 50% (28–75); $p = 0.886$, Así también entre CD34+ $\times 10^6/kg$ y protocolos de recolección, (CMN= 6.2 (1.1–40.4), CMNC = 6.0 (0.7–16.8); $p = 0.194$. En el grupo de pacientes con otras patologías, no se encontró relación estadísticamente significativa entre volumen sanguíneo procesado y ambos protocolos de recolección, CMN = 15 L (7–22), CMNC = 14 L (5–23); $p = 0.23$, entre ER CD34+ y ambos protocolos de recolección, CMN = 43% (7–93) CMNC = 39% (8–87); 0.462, entre CD34+ $\times 10^6/kg$ y protocolos de recolección, CMN = 5.2 (0.5–22.5), CMNC = 5.4 (0.3–23.7); $p = 0.737$, ante lo encontrado se demostró la no inferioridad del protocolo de recolección CMNC.

Deney, Fabry, Van Hooydonk, Sonet, Andre, Bourgeois, Botson (2017). *“Efficiency of autologous stem cell collection: Comparison of three different cell separators”*. Bélgica. Prospectivo. El objetivo de este estudio fue evaluar el desempeño de los protocolos de aféresis de células mononucleares en el equipo ComTec (Fresenius Kabi) para colecta autóloga de células progenitoras de sangre periférica en pacientes adultos y compararlo con el equipo Amicus (Fenwall) y el sistema de aféresis Cobe Spectra en términos de eficiencia de colecta, composición del producto celular y pérdida de donantes de plaquetas y hemoglobina. Se evaluaron 83 procedimientos realizados en 48 pacientes elegibles para trasplante de

células progenitoras hematopoyéticas autólogas, 30 varones y 18 mujeres realizados de junio 2014 a diciembre de 2015. Se encontró el recuento de células CD34+ no fue estadísticamente diferente entre todos los grupos. La duración de colecta fue más larga en Amicus ($p < 0,0001$), el volumen de anticoagulante fue similar en todos los separadores celulares. La ER no fue estadísticamente diferente entre los tres equipos y cuantitativamente adecuado superior a 50% con todos los protocolos. No hubo diferencia en términos de eficiencia de colección en hombres y mujeres. La correlación entre el recuento pre - CD34+ y el conteo total de células CD34+ en el producto fue heterogéneo entre los tres dispositivos (COBE Spectra: R^2 : 0.96; Amicus: R^2 : 0.82; R^2 : 0.74). el volumen final del producto fue estadísticamente más bajo ($p < 0,01$) en Amicus, resultado en menor número de bolsas necesarias para criopreservación.

Sakashita, Kondo, Yokoyama, Lira, Bub, Souza, Chiattonne, (2018). *“The impact of preapheresis white blood cell count on autologous peripheral blood stem cell collection efficiency and HSC infusion side effect rate”*. Brasil. Estudio retrospectivo. El objetivo del estudio fue evaluar la correlación de las variables, conteo de granulocitos pre leucoaféresis en sangre periférica y las variables de la cosecha de la CCMHSP con el yield CD34+ y la eficiencia de recolección, y la aparición de efectos secundarios luego de la infusión HSC descongelado. Se evaluaron 361 pacientes que realizaron CCMHSP por aféresis desde 1999 al 2013. Se realizaron hemogramas completo y recuentos de CD34+ en sangre periférica Pre-aféresis y en el producto de aféresis. Se encontró fuerte correlación entre el valor de CD34+ en sangre periférica y el valor de CD34+ del producto ($r = 0.863$, $P < .0001$). La mediana de ER fue de 45% (34–60). La ER fue negativamente correlacionada con las siguientes variables de sangre periférica Pre-aféresis: recuento de leucocitos ($r = -0.442$, $P < .0001$), recuento plaquetario ($r = -0.283$, $P < .0001$) y el nivel de hemoglobina ($r = -0.220$, $P < .0001$), La ER no se encontró relacionada con el recuento de CD34+ pre-aféresis. ($r = -0.033$, $P .3932$).

Besson N, TopholmBruun M, Stauffer Larsen T, Nielsen C. (2018). *“Impact of apheresis automation on procedure quality and predictability of CD34+ cell yield”*. Dinamarca. Prospectivo. El objetivo del estudio fue evaluar cómo la automatización del sistema Spectra Optia está gestionando diferentes condiciones de pre-procedimiento y cuáles son los impactos en los resultados del procedimiento. Se evaluaron 62 procedimientos en 41 pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple (MM), n = 28 y linfoma, n = 13, de marzo de 2013 a enero de 2015, se utilizó el separador Spectra Optia protocolo CMN (versión 7.2). Se encontró la mediana de ER: 56.9% (48.8-65.2) , mediana de CD34+ pre aféresis: $41.7 \times 10^6/L$ (27.5-70.5) solo 9 procedimientos $<20 \times 10^6/L$ (14.5%), mediana de volumen sanguíneo procesado, 2.2L (2.0–2.3), mediana de volumen del producto: 180.0ml (144.0–220.0), mediana de rendimiento de células CD34+ $\times 10^6/kg$: 2.9 (2.0–6.0). Las variables del pre procedimiento del paciente: peso, hematocrito y plaquetas no estuvieron correlacionados con la eficiencia de colecta de CD34+ ($r_s = 0.00$, $R^2: 0.00$, $P = 0.28$; $r_s = 0.15$, $R^2: 0.022$, $P = 0.99$ y $r_s = 0.09$, $R^2: 0.081$, $P = 0.49$, respectivamente), La volemia sanguínea del paciente y el CD34+ Pre procedimiento, no estuvieron correlacionados ($r_s = -0.14$, $R^2: 0.0196$, $P = 0.28$; $r_s = -0.12$, $R^2: 0.0144$, $P = 0.34$), en contraste, el recuento de leucocitos, mostró una significativa relación inversa con la ER CD34+ ($r_s = -.47$; $R^2 = .2209$; $P < .001$). El volumen del producto no correlacionó con la ER CD34+ ($r_s = -0.19$, $R^2: 0.361$, $P = 0.14$), el volumen sanguíneo procesado no mostró correlación con la EC ($r_s = -0.16$, $R^2: 0.256$, $P = 0.23$).

Bartnik, Maciejewska, Farhan, Urbanowska, Król, Król, Feliksbrodt, Wiktor-Jędrzejczak, Snarski, (2018). *Continuous Mononuclear Cell Collection (CMNC) protocol impact on hematopoietic stem cell collections in donors with negative collection predictors”*. Polonia. Estudio retrospectivo. El objetivo del estudio fue comparar la eficacia del protocolo CMNC con un protocolo más antiguo: la recolección de células mononucleares (CMN) para la recolección de células CD34+ en donantes no relacionados con predictores de recolección

de células madre negativos: bajo conteo de CD34+ y desproporción peso donante y paciente. se evaluaron 258 procedimientos de colecta de células madre hematopoyéticas no relacionadas consecutivas (80 donantes recolectados con CMNC y 178 con CMN), realizados de diciembre de 2015 a abril de 2017. Se encontró la mediana de CD34+ previo: 104 células/ul (rango: 16–458) para CMNC y 102 células/ul (rango: 29-356) para CMN, ($p = 0.89$). Los donantes colectados con CMNC tuvieron un número de CD34+/kg más alto (7.63×10^6 CD34+/kg vs 6.82×10^6 CD34+/kg, $p = 0.027$). Ambos protocolos mostraron similares rendimientos de CD34+/kg del peso del paciente: CMNC 7.33×10^6 /kg vs CMN 8.61×10^6 /kg ($p = 0.09$). La ER fue similar en ambos protocolos 53% y 50% para CMN y CMNC, respectivamente. El volumen del producto fue más bajo en el grupo CMNC (CMNC = 261.3 ml vs CMN = 352.3 ml, $p < 0.001$). El tiempo de procedimiento fue similar (CMNC = 256 min vs CMN = 243 min, $p = 0.137$), el volumen sanguíneo procesado fue significativamente más alto en CMNC (CMNC = 10 921.57 ml vs CMN = 9587.38 ml, $p < 0.001$). Para los grupos de cohorte: con bajo recuento de CD34+, < de 100 células/ul, la media de CD34+ colectados por el peso del donante fue 5.9×10^6 CD34+/kg en el grupo CMNC fue similar a 5.2×10^6 CD34+/kg para el grupo CMN ($p = 0.057$), en este grupo una aféresis fue suficiente en 82% de los casos con CMNC y 78% de los casos con CMN, $p = 0.62$. La ER fue de 58% para CMNC y 64% para CMN ($p = 0.51$). Para el subgrupo de donantes con peso más bajo del paciente), un solo procedimiento fue suficiente en 84% de los casos con CMNC y 77% de los casos con CMN ($p = 0.34$). La ER fue de 52% para CMNC y 55% para CMN ($p = 0.33$). En el grupo con ambos factores predictivos negativos, el protocolo CMNC mostró una concentración más alta de CD34+ en el producto, $p = 0.01$. Sin embargo, el CMNC fue significativamente más alta en eficacia clínica, un solo procedimiento fue necesario en 83% de los casos y 58% de los casos con CMN, $p = 0.035$. La ER fue 61% para CMNC y 62% para CMN ($p = 0.77$).

Ito, Hayase, Watanabe, Uwatoko, Uozumi, Hayashi, Teshima, (2018).
“*Functional comparison between Spectra Optia MNC and CMNC Modes for Peripheral Blood Stem Cell Collection*”. Japón. Comparativo-Retrospectivo. El objetivo del estudio fue comparar el número de células CD34+ en los productos recolectados y la eficiencia de recolección de las células CD34+ entre el modo CMN y CMNC del Sistema Spectra Optia para colecta de células progenitoras de sangre periférica. Se evaluaron los registros de procedimientos realizados entre el año 2013 y 2018, un total de 257 procedimientos en 103 donantes autólogos y 130 donantes alogénicos, se realizaron en autólogos 117 procedimientos (CMN = 27, CMNC = 90) y en alogénicos 140 procedimientos (CMN = 45, CMNC = 95). Se observó una correlación negativa estadísticamente significativa entre la ER y el valor de CD34+ pre-procedimiento en el grupo CMNC tanto autólogo como alogénico, $R^2 = -0.271$, $P = 0.010$; $R^2 = -0.240$; $P = 0.013$, respectivamente. En alogénicos se observó el impacto del modo de recolección sobre la ER, $R^2 = 0.451$, $P < 0.001$, En autólogos, no se evidencia este efecto. En alogénicos, el recuento de plaquetas y la concentración de hemoglobina en sangre periférica fueron identificadas como los factores que influyen en la eficiencia de recolección de células CD34+, $R^2 = 0.259$, $P < 0.001$; $R^2 = -0.198$; $P = 0.008$, respectivamente. En el análisis entre los protocolos CMN y CMNC, en el grupo autólogos, no se encontró diferencia significativa en la ER (CMN = 48.4% y CMNC = 54.9%, $P = 0.480$), el valor de CD34+ del producto, (CMN = 195.7×10^6 y CMNC = 177.6×10^6 , $P = 0.756$), el rendimiento de colecta, (CMN = 4.0×10^6 /kg y CMNC = 3.4×10^6 /kg, $P = 0.707$), recuento de leucocitos pre ($p = 0.297$), valor de CD34+ Pre ($p = 0.979$), volumen sanguíneo procesado ($p = 0.403$), volumen del producto ($p = 0.069$), se encontró en este grupo diferencia estadísticamente significativa en el recuento de plaquetas ($p = 0.006$) mayor en CMNC y tiempo de procesamiento ($p = 0.003$) mayor en CMN, Sin embargo, en colectas alogénicas, el número de células CD34+ en el producto, el rendimiento de células CD34+/kg y la eficiencia de recolección en el grupo

CMNC fue significativamente más alto; CMN = 202.5×10^6 ; CMNC = 284.5×10^6 , $P = 0.001$
CMN = $3.8 \times 10^6/\text{kg}$; CMNC = $5.28 \times 10^6/\text{kg}$, $P = 0.041$; y CMN = 39.1%; CMNC = 56.1%,
 $P < 0.001$; respectivamente, también se encontró diferencia estadísticamente significativa en
tiempo de procesamiento (CMN = 163 min; CMNC = 139 min, $P = 0.017$) y volumen del
producto (CMN = 155 mL; CMNC = 127 mL, $P = < 0.001$), fueron más alta en CMN.
Además, se observó, que no hay diferencia estadísticamente significativa con el recuento de
leucocitos pre, valor de CD34+ previo, recuento de plaquetas previo, volumen sanguíneo
procesado.

Antecedentes Nacionales:

En el entorno nacional, no existen antecedentes relacionados con el estudio.

1.3 Objetivo

- Objetivo General

Determinar los factores que influyen en la eficiencia de recolección de células progenitoras hematopoyéticas por aféresis en INEN, 2012-2017.

- Objetivos Específicos

OE1. Determinar las características de los factores demográficos, de diagnóstico, del protocolo de recolección y factores según parámetros pre, durante y post – procedimiento que influyen en la eficiencia de recolección de células progenitoras hematopoyéticas por aféresis.

OE2. Determinar la correlación entre los factores demográficos, de diagnóstico, del protocolo de recolección, factores según parámetros pre, durante y post – procedimiento; y la eficiencia de recolección de células progenitoras hematopoyéticas por aféresis.

OE3. Determinar las características de los factores demográficos, de diagnóstico y factores según parámetros pre, durante y post – procedimiento que influyen en la

eficiencia de recolección de células progenitoras hematopoyéticas por aféresis, según protocolo de recolección.

OE4. Determinar la correlación entre los factores demográficos, de diagnóstico, factores según parámetros pre, durante y post – procedimiento; y la eficiencia de recolección de células progenitoras hematopoyéticas por aféresis, según protocolo de recolección.

OE5. Determinar el rango intercuartil de los factores que influyen en la eficiencia de recolección de células progenitoras hematopoyéticas por aféresis.

1.4 Justificación

El presente trabajo encuentra su justificación por el auge del procedimiento como alternativa al uso de CPH de médula ósea.

Debido a los múltiples factores que interactúan en la obtención por aféresis de CPH a partir de la sangre periférica, tales como edad del paciente, enfermedad de fondo, volemia, recuento de células CD34+, recuento de leucocitos, etc. Lo que conlleva a dificultar la estandarización del tiempo de colecta, en el caso de realizar procedimientos de colecta en tiempos prolongados, esto conllevaría a una anticoagulación excesiva del paciente. Asimismo, este tiempo destinado al procesamiento cuando es excesivo puede representar un riesgo al paciente por reacciones adversas al citrato, en tales casos esto conllevaría a una interrupción del procedimiento, así mismo representaría uso de recursos innecesarios tanto recursos materiales como humanos. Por tanto, se considera necesario conocer la eficiencia con la que se realiza este procedimiento a fin de corregir utilización de recursos y lograr estandarización de los tiempos de colecta en salvaguarda de la vida del paciente, según las variables a medir en este estudio.

A nivel teórico.

La ER de las CPH, es un parámetro de medición de la medida de recolección de células progenitoras, dentro de un volumen sanguíneo procesado, en un intervalo de tiempo. En la medida que logremos eficiencia de recolección de células progenitoras hematopoyéticas, evitaremos reacciones adversas por citrato ocasionado por tiempos prolongados de procesamiento, lo cual podría complicar la salud de los pacientes.

A nivel práctico

La evaluación de la ER de las CPH ha permitido identificar las variables que contribuyen de manera positiva y negativa en la eficiencia, lo cual permitió conocer y corregir su manejo en beneficio del paciente, contribuyendo también al uso racional de los elementos que forman parte de este proceso.

A nivel metodológico

Este estudio ha permitido determinar los factores que influyen en la ER de las CPH también sirve de punto de partida para futuras investigaciones con la finalidad de estandarizar el procedimiento de aféresis de células progenitoras hematopoyéticas.

1.5 Hipótesis

Debido a la naturaleza del estudio, la investigación no amerita establecer hipótesis a comprobar.

II. MARCO TEÓRICO

2.1 Bases teóricas sobre el tema de investigación

Eficiencia de recolección

Es definida como el porcentaje de algún grupo celular procesado por el sistema, que es colectada de un sujeto. La determinación de la ER depende de estimar el promedio de la concentración de células objetivo en la sangre del paciente. Debido a esto las células son continuamente removidas durante la colecta y están sometidas a un reemplazo variable de la médula ósea, la estimación no es precisa. Una subestimación de la concentración de células objetivo-procesadas pueden conducir a eficiencias de colectas superior al 100% (Evaluation of the Spectra Optia® s.f.).

En principio, la ER es el número de células que se recolecta del número total de células procesadas por la máquina de aféresis. Para simplificar esto, cuando por ejemplo la máquina procesa 100 células y 50 de 100 células se recogen en la bolsa de almacenamiento, tenemos una ER del 50% (Neyrick & Vrieling, 2014).

Existen 2 fórmulas para hallar la ER, asumiendo que el número de células es constante durante el procedimiento (Lisenko, Pavel, Bruckner, Puthenparambil, & Wuchter, 2017)

1° formula:

$$\frac{T \text{ producto}}{T \text{ pre} * (\text{Volumen procesado} - \text{volumen de anticoagulante})}$$

T = Recuento de plaquetas

Por supuesto, las mismas fórmulas se pueden usar para todas las células sanguíneas diferentes, por ejemplo, para células CD34+ (Neyrick & Vrieling, 2014).

2° Fórmula (*):

$$\frac{\text{Número de células CD34+ colectadas}}{\text{Número de células CD34+ pre-aféresis/ml x volumen sanguíneo procesado (ml)}} \times 100\%$$

* (Lisenko, Pavel, Bruckner, Puthenparmbil, & Wuchter, 2017)

Para su interpretación, al valor de eficiencia no se le atribuye un adjetivo calificativo, ej.: alto o muy eficiente, bajo o poco eficiente, medio o normal, etc. su valoración se realiza en comparación a los valores obtenidos en trabajos previos.

Células Progenitoras Hematopoyéticas

Son células capaces de repoblar a largo plazo todos los linajes hematopoyéticos cuando son trasplantadas a receptores sometidos a trasplantes mieloablativo que acceda a su injerto. En adultos, las CMH están ubicadas en la médula ósea, con frecuencia relativa de 1 entre 10^4 a 1 entre 10^5 células nucleadas. Aunque hay muchas lagunas por conocer, y aún no es posible su identificación ni aislamiento de forma prospectiva con una certeza o prueba absoluta. (Barquinero, 2009, p. 59-81).

En cuanto a sus aplicaciones, las CMH fueron las primeras en ser trasplantadas con éxito hace medio siglo. Al inicio sólo se obtenía desde la médula ósea, pero en la actualidad se consiguen a través de un proceso menos traumático (aféresis), tras ser llevadas a la sangre periférica o, últimamente, desde la sangre del cordón umbilical. Los trasplantes hematopoyéticos han salvado miles de vidas de pacientes con hemopatías malignas y enfermedades hereditarias. Otra aplicación es la inducción de tolerancia inmunológica. En conclusión, esto constituye una señal original para la terapia génica, y no es eventualidad que los dos primeros éxitos de esta disciplina se basen en CMH (Barquinero, 2009, p. 59-81).

Son las células madre a partir de las cuales se generan las líneas celulares sanguíneas. Los Trasplantes de Progenitores Hematopoyéticos pueden ser de tres distintas Fuentes de progenitores: médula ósea, sangre periférica y sangre de cordón umbilical.

Estudios retrospectivos y varios ensayos clínicos han comparado los resultados obtenidos en pacientes con donantes idénticos obteniendo los progenitores de sangre periférica o de la médula ósea. En todos ellos los progenitores hematopoyéticos de sangre periférica presentan mayor velocidad de prendimiento y menor estancia hospitalaria. En la mayoría de los estudios la incidencia y severidad de enfermedad injerto contra huésped (EICH) agudo ha sido similar con ambas fuentes.

Además, los datos a la actualidad sugieren que con regímenes de acondicionamiento estándar los resultados en pacientes de bajo riesgo podrían ser mejores con progenitores de médula ósea. Para pacientes con alto riesgo por el contrario los mejores resultados parecen darse con progenitores obtenidos de sangre periférica. (Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, 2016, p. 15)

Aféresis

Deriva del término griego “*aphairos*”, significa “*tomarlo de*”. Específicamente, la sangre total es separada en componentes durante la colección, el componente deseado es removido/modificado, y los componentes restantes son retornados al donante o paciente (Smith, 2014, p. 167).

Utiliza la técnica de centrifugación tiene como base usar las fuerzas G para separar la sangre de acuerdo con el grado de densidad (gravedad específica): plaquetas (1040), linfocitos (1070), granulocitos (1087 a 1092) y hematíes (1093 a 1096). (Anaya, 2005, p. 7)

El ACD-A (Solución Dextrosa-Ácido Citrato) es el anticoagulante más usado, aunque también el ACD junto con la heparina, es comúnmente usado particularmente en la leucoaféresis de grandes volúmenes, como la colecta de células progenitoras hematopoyéticas.

La hipocalcemia sintomática es el efecto adverso más común de la aféresis, dada la infusión de citrato con el retorno de la sangre, parestesia perioral o digital, náuseas, tetania, aunque es raro, arritmias cardíacas (Davenport, 2014, p.658).

Colecta de células progenitoras por aféresis

Las células progenitoras (autólogas o alogénicas) pueden ser recolectadas de la sangre periférica por aféresis. Este procedimiento es una alternativa efectiva a la aspiración de médula ósea y evita la necesidad de que el paciente o el donante se sometan a anestesia general.

Este procedimiento debe ser efectuado por un equipo especializado, debido a la cuidadosa planificación y coordinación necesarias para la preparación del paciente, la recolección de las células y los procedimientos de laboratorio para procesar, almacenar y preparar las células del paciente para reinfusión (Organización Mundial de la Salud, 2001, p. 135).

La colecta de células progenitoras hematopoyéticas (CPH) obtenidas por aféresis, también referidas como células progenitoras/madres de sangre periférica, son actualmente el tipo más común de injerto autólogo que se utiliza para trasplante hematopoyético autólogo, por su fácil obtención (American Association of Blood Banks, 2012, p. 939).

Debido a que requiere un solo acceso vascular, la mayoría de los procedimientos se realizan de manera ambulatoria, con efectos colaterales mínimos (Koepsell, Jacob, & McKenna, 2014, p. 719–720)

Los TCPH han mostrado un injerto rápido. (American Association of Blood Banks, 2012, p. 939).

Sin embargo, los donantes con pobre acceso vascular o quienes necesitan un número de procedimientos de aféresis para la colecta de un número suficiente de CPH pueden

requerir una colocación de catéter central, lo cual implica un riesgo adicional (Koepsell, Jacob & McKenna, 2014, p. 719–720)

Las CPH obtenidas por aféresis, son también comúnmente utilizadas para trasplantes singénico o alogénico de donantes emparentados o no.

Los injertos de CPH obtenidas por aféresis leucocitaria luego de la "movilización" de CPH de los nichos de células madres de la médula ósea, hacia la sangre periférica, mediante una variedad de métodos farmacológicos, incluyendo terapia mielosupresora, factores de crecimiento hematopoyético, bloqueo de receptores de adhesión. (American Association of Blood Banks. Asociación Argentina de Hemoterapia e Inmunohematología., 2012, p. 939).

Para la mayoría de los donantes sanos de CPH alogénicos. El número suficiente de CPH puede ser movilizado con la administración de factores de crecimiento hematopoyéticos, a menudo Factor Estimulante de Colonias – G (FEC-G). El FEC-G es administrado una vez por día en una dosis de 5 a 20 ug/kg. El recuento total de leucocitos y el de CD34+ pueden ser monitoreados a partir del día 3 o 4 después del tratamiento, para conocer el día óptimo de colecta. (Koepsell, Jacob, & McKenna, 2014, p. 719–720).

El umbral mínimo requerido para iniciar la colecta no ha sido consensuado pero varia de 5 a 20 células CD34+ por microlitro. (American Society of Blood and Marrow Transplantation, 2014, p. 1263).

“El contenido celular de los injertos de CPH obtenidas por aféresis incluye un número variable de CPH (medido por el número de células CD34+) y otros leucocitos”.

Los injertos de CPH normalmente necesitan un mínimo de procesamiento en laboratorio antes de la infusión, son normalmente reducidos en cantidades si los injertos serán criopreservados antes del trasplante.

El descongelamiento de las CPH y su infusión han sido examinadas. Las CPH obtenidas por aféresis pueden descongelarse (frecuentemente dentro de un envoltorio estéril

en caso de rotura de la bolsa) en un baño de agua termostaticado a 37° C antes de la infusión, al costado de la cama del paciente, o se puede descongelar y también se puede someter a un lavado en laboratorio y transportarse al costado de la cama del paciente para su infusión (American Association of Blood Banks, 2012, p. 939).

La ventaja del descongelamiento y lavado en el laboratorio es que se reduce la toxicidad por la infusión de dimetilsulfóxido (DMSO), aunque el descongelamiento y lavado de laboratorio requieren de una muy buena comunicación entre los profesionales de la salud para garantizar que las células descongeladas se infundan sin retraso injustificado y sin pérdida de la viabilidad celular. (American Association of Blood Banks, 2012, p. 939).

Factores de influencia

Diagnóstico

“La nosología es rama de la medicina que intenta nombrar, describir y clasificar a las enfermedades conforme a su etiología, patología, presentación clínica y evolución”. Su objetivo es enunciar la enfermedad, teniendo la ventaja de dar por hecho su origen y sus características (aunque algunas nosologías aceptadas que no cuentan con un fundamento causal claro).

El CIE-10 es el sistema de Clasificación Internacional de las Enfermedades (décima edición) en su contexto nosológico, elaborado por la Organización Mundial de la Salud. La clave fijada a cada enfermedad es una letra (la que hace referencia al capítulo al cual forma parte, como neumología, ginecología), un grupo de dos números (el tipo de enfermedad específica) y un número decimal (las variantes, principalmente referentes a la etiología, de la enfermedad en cuestión). Los diagnósticos CIE son obligatorios para las actas de defunción, de expedientes clínicos, registros epidemiológicos y para incapacidad laboral (Universidad Teletón, s.f.).

Recuento de plaquetas

Las plaquetas intervienen en la detención de las hemorragias. Para ello, actúan a nivel de la hemostasia primaria, a través de la formación del trombo blanco plaquetario, y la producción de factores participantes en etapas de la coagulación (García, Rubio, & Crespo, 2015).

El recuento de plaquetas es la determinación del número de trombocitos que existen en un volumen determinado de sangre (en 1 mm^3).

El recuento de plaquetas se puede realizar en forma aproximada, refiriendo los trombocitos en varios campos de extensión sanguínea vista en microscopio. Sin embargo, se puede realizar un recuento de plaquetas más exacto, con el empleo de una cámara de recuento o, con contadores electrónicos de células (Campal, García, & Carrasco, 2012, p. 278).

Recuento de plaquetas en el frotis sanguíneo

El recuento de plaquetas practicado a través del examen de un frotis sanguíneo nos permite, el estudio de la morfología de los trombocitos (Campal, García, & Carrasco, 2012).

Este es un método indirecto de recuento, con el recuento directo únicamente se puede informar de una trombocitopenia (García, Rubio, & Crespo, 2015).

Metódica

- Un microscopio
- Papel
- Un bolígrafo

Reactivos

- Líquido de inmersión

Muestra

- Una extensión de la sangre problema coloreada con un método de tinción habitual.

Técnica

1. Observar el frotis sanguíneo con el objetivo de inmersión del microscopio.
2. Elegir para su examen, una zona de la preparación sanguínea en la que las células no estén superpuestas y en la que se conserve la morfología de estas.
3. Contar el número de plaquetas presentes en 10 campos microscópicos.
4. Calcular la cifra media del número de plaquetas contadas en los 10 campos microscópicos.

Lectura de resultados

Para cuantificar el número de trombocitos comprendidos en 1mm³ de sangre aproximado se aplica la siguiente fórmula:

$$\text{PLT/mm}^3 = \text{PLT/C} \times 20.000$$

$$\text{PLT/mm}^3 = \text{Número de plaquetas por mm}^3 \text{ de sangre}$$

PLT/C = Media del número de plaquetas contadas en varios campos microscópicos (en este caso, en 10)

Según Campal, García, & Carrasco (2012) las causas de error de este tipo de recuentos tenemos: El método de Fonio que consiste en el conteo de las plaquetas por cada 1000 hematíes observados. Para los cálculos se hace un recuento previo de hematíes de la muestra, con una regla de tres.

Por ejemplo:

- En el recuento obtenemos $4,5 \times 10^6$ hematíes/mm³
- En el frotis observamos 90 plaquetas por 1000 hematíes.

$$\begin{array}{r} 1000 \text{ -----} 90 \\ 4,5 \times 10^6 \text{ -----} x \\ X = 405 \times 10^6 \text{ plaquetas/mm}^3 \end{array}$$

1. Superposición plaquetaria: las plaquetas pueden situarse sobre los hematíes y parecer inclusiones eritrocitarias. En el caso de las plaquetas, observamos un halo que no aparece en las inclusiones.
2. Agregado plaquetario: si las plaquetas forman agregados no podemos hacer un buen recuento y lo confundiremos con una trombocitopenia. (García, Rubio, & Crespo, 2015).

Interpretación clínica de los resultados obtenidos

Cuando se observa una extensión sanguínea con el objetivo de inmersión, en condiciones normales, debe haber 1 plaqueta por cada 10-20 hematíes. Esto equivale, aproximadamente, a la presencia, en una zona de frotis donde los eritrocitos no están superpuestos, de 5 a 25 trombocitos por campo (Campal, García, & Carrasco, 2012).

Cuando el número de plaquetas por mm³ de sangre es inferior a 130,000, se dice que hay una trombocitopenia o trombopenia o plaquetopenia y, cuando es superior a 400,000, se dice que hay una trombocitosis (Campal, García, & Carrasco, 2012).

Recuento de plaquetas con hemocitómetro

Fundamento

Para el recuento en cámara de plaquetas, se diluye la sangre problema en un líquido apropiado y, posteriormente, se deposita en la cámara de recuento, donde se cuentan las células presentes en algunos de los cuadrados de uno de los retículos.

Metódica

Material

- Un tubo de ensayo, preferentemente de plástico.
- Una pipeta diluidora de Thoma, para recuento de glóbulos rojos.
- Un tubo de goma con boquilla, adaptable a la pipeta diluidora.
- Gasas.
- Una cámara de recuento, con un retículo tipo Neubauer mejorado.

- Un cubreobjetos, preferentemente del tipo especialmente diseñado para su uso en recuentos con cámara.
- Un microscopio, preferentemente de fases.
- Una placa de Petri.
- Papel de filtro.

Reactivos

- Agua destilada o desionizada.
- Líquido de dilución. Este líquido rompe los hematíes, evita la agregación de las plaquetas entre sí y su adhesión a otros elementos, y facilita la visualización de las plaquetas al hacerlas refringente.

Muestra

- Sangre capilar o sangre venosa extraída recientemente y recogida en un tubo con EDTA-K₃

Técnica

1. Verter, en un tubo de ensayo, el volumen necesario de líquido de dilución para efectuar los ensayos requeridos (aproximadamente, 1 ml para cada determinación).
2. Con una pipeta diluidora de tipo Thoma, aspirar la muestra de sangre, adecuadamente homogenizada, hasta la señal de 1.
3. Limpiar, con una gasa, la sangre adherida al exterior de la pipeta.
4. Aspirar el líquido de dilución hasta la señal de 101 de la pipeta.
5. Agitar la pipeta, con movimientos de suave inversión, durante unos 5 minutos.
6. Desechar las 5 primeras gotas de dilución que salen de la pipeta.
7. Cargar, correctamente, una cámara de recuento, con la dilución de sangre que queda en la pipeta.
8. Colocar la cámara de recuento cargada, en el interior de una cámara húmeda.

9. Dejar reposar la cámara de recuento cargada, durante 15 minutos.
10. Colocar la cámara de recuento sobre la platina del microscopio.
11. Enfocar uno de los retículos de la cámara de recuento, con un objetivo de bajo aumento (con el de 10x).
Con este objetivo se observa la homogeneidad de la distribución celular, de forma que, si ésta no es satisfactoria, se efectúa una nueva dilución de la muestra.
12. Enfocar uno de los cuadrados grandes del retículo (por ejemplo, el central), con el objetivo de mediano aumento (con el de 40x). Si se utiliza un microscopio normal, las plaquetas se visualizan mejor situando el condensador ligeramente bajo.
13. Contar la totalidad de las plaquetas depositadas en ese cuadrado grande.

Lectura de resultados

Los trombocitos se observan como corpúsculos redondeados u ovalados, de tamaños muy pequeños y refringentes. Hay que procurar no confundirlos con leucocitos, restos eritrocitarios y, sobre todo, con partículas de polvo (Campal, García, & Carrasco, 2012).

Hematocrito

El término «hematocrito» se define en el *New International Dictionary, de Webster*, como «un instrumento que permite determinar las cantidades respectivas de plasma y corpúsculos de la sangre.

Se define el hematocrito como el volumen ocupado por los hematíes en un volumen dado de sangre y se suele expresar como volumen de hematíes por decilitro de sangre. El hematocrito de la sangre venosa se denomina hematocrito venoso; representa el hematocrito de la sangre periférica y no indica la proporción de hematíes en relación con el plasma de toda la circulación. La relación entre masa eritrocitaria total y volumen de sangre total es el hematocrito corporal y se calcula según un método distinto (Miale, 1985, p. 379).

Cuando se centrifuga la sangre, la fracción forme, que contiene los hematíes, se agrupa en el fondo del tubo, y el plasma queda en forma de sobrenadante».

El valor hematocrito (HTO) es la relación existente entre el volumen ocupado por los hematíes y el ocupado por la sangre total, expresada en forma de porcentaje.

Este valor no es exactamente igual en todas las zonas vasculares del organismo. Así pues, el HTO obtenido con sangre capilar es algo superior al logrado a partir de sangre venosa.

Metódica

El HTO puede determinarse por métodos manuales o por métodos automáticos.

Los métodos manuales consisten en la centrifugación de la sangre, aplicándola una fuerza de 2,000 a 5,000g (macrométodo) o de 12,000 a 15,000 (micrométodo).

Los métodos automáticos pueden basarse en 2 principios:

- El cálculo matemático del HTO a partir de los valores de hematíes y de volumen corpuscular medio, obtenidos electrónicamente con anterioridad.
- El análisis de la sombra que produce la población eritrocitaria, al reflejarse en un campo oscuro.

Con los métodos manuales también se cuentan, junto con el volumen de los hematíes, el volumen de los leucocitos, plaquetas y del plasma que queda atrapado entre los hematíes. Por ello, el valor de HTO conseguido con métodos automáticos es más exacto y suele ser 1 o 2 unidades más bajo que el logrado con métodos manuales (Campal, García, & Carrasco, 2012).

Interpretación clínica de los resultados obtenidos

El valor normal de HTO está comprendido entre el 37% y el 47% en las mujeres, y entre el 42% y el 52% en los varones.

Un valor bajo del HTO suele ser signo del padecimiento de una anemia. Sin embargo, hay falsos descensos del HTO ocasionados por hemodilución (por ejemplo, el de la hidremia en el embarazo).

Paradójicamente, el HTO suele ser normal en la fase más temprana de las hemorragias agudas, pues en esas se pierden células y plasma en la misma proporción.

Un valor alto del HTO suele ser signo del padecimiento de una poliglobulia. Sin embargo, también hay engañosos ascensos del HTO producidos por hemoconcentración (por ejemplo, en la deshidratación) (García, Rubio, & Crespo, 2015, p. 89).

Recuento de leucocitos

Al igual que en las técnicas de recuento de hematíes, son los contadores automáticos los que, en la actualidad, informan del número de leucocitos por unidad de volumen. El anticoagulante que se utiliza para el recuento de leucocitos es el EDTA, el mismo que para el recuento de hematíes (García, Rubio, & Crespo, 2015, p. 164).

El recuento de leucocitos es la determinación de la cantidad de leucocitos que se encuentran en un volumen determinado de sangre (generalmente en 1 mm^3) (García, Rubio, & Crespo, 2015, p. 159).

Las características propias de los leucocitos, como su tamaño y su núcleo, son dos de las propiedades que utilizan los autoanalizadores para diferenciarlos de los hematíes y plaquetas.

A diferencia de los hematíes, la concentración de leucocitos es igual en ambos sexos (García, Rubio, & Crespo, 2015, p. 164).

Interpretación clínica de los resultados obtenidos

Se considera normal un recuento comprendido entre 5000 y 11000/ mm^3 . Su disminución se produce en las leucopenias y su aumento se da en las leucocitosis (García, Rubio, & Crespo, 2015, p. 160).

Protocolo de recolección

Existen en los separadores celulares, protocolos de recolección, instrucciones que rigen los procedimientos que permiten la obtención de las células progenitoras hematopoyéticas.

CMN (Colecta de células mononucleares)

En este protocolo de recolección, mediante procedimientos de separación y colecta se pueden obtener como producto células mononucleares (CD34+, monocitos, linfocitos, incluyendo células dendríticas).

El sistema *Spectra Optia* recorre tres fases principales de operación durante un procedimiento de recolección de CMN, la fase de establecimiento de la interfaz, la fase de llenado de la cámara y la fase de recolección de CMN. Durante la fase de establecimiento de la interfaz, el sistema bombea la sangre del paciente al canal y hace girar la centrífuga a alta velocidad para establecer la interfaz de glóbulos. Durante la fase de llenado de la cámara, el sistema MAI (manejo automático de la interfase) controla la posición de la interfaz, de modo que la bomba recolectora puede bombear CMN y plaquetas desde el canal a la cámara. A medida que la cámara se llena con CMN, las plaquetas salen de la parte superior de la cámara y regresan al paciente. La fase de recolección de CMN comienza cuando el sistema determina que la cámara está llena de CMN. Esto ocurre cuando el detector de glóbulos rojos detecta CMN en la línea de recolección. Cuando comienza la fase, el sistema abre la válvula colectora, detiene la bomba de plasma, disminuye la velocidad de la centrífuga y aumenta el caudal de la bomba de recolección. Esto permite que la bomba recolectora bombee plasma desde el canal a través de la cámara para enjuagarla y empujar las CMN a la bolsa de recolección. El sistema repite estas fases varias veces durante el procedimiento. El número de colecciones de cámara depende de la duración del procedimiento y del conteo de leucocitos del paciente. (Terumo BCT, s.f.-a).

Los protocolos CMN incluyen un paso adicional mediante el cual se forma una capa con las células CD34+ en una cámara de colección para eliminar la contaminación de plaquetas.

Cuando la cámara está llena, la válvula canaliza su contenido a la colección. Luego el proceso entero es repetido hasta alcanzar el volumen de células deseadas.

El sistema utiliza los recuentos de leucocitos y de plaquetas que se han introducido en la pantalla de datos del paciente a fin de calcular la preferencia de recolección encargada de controlar la concentración de células que atraviesan el puerto de recolección, teniendo en cuenta que los recuentos de leucocitos y de plaquetas del paciente afectan al contenido de la recolección (Sistema de aféresis Spectra Optia, 2015, p.142).

CMNC (Colecta de células mononucleares continua)

El sistema Spectra Optia le permite realizar colecciones eficaces de células mononucleares (CMN). Con este procedimiento, puede recolectar CMN que incluyen monocitos, linfocitos, CD34+ y células dendríticas. Además, puede personalizar cada procedimiento para satisfacer las necesidades específicas de cada donante o paciente. (Terumo BCT, s.f.-c).

El protocolo CMNC es un procedimiento de una sola fase en el cuál las células blanco son continuamente enrasadas en un recipiente de colección.

El Sistema de colección CMNC (Spectra Optia versión 11.2), es la versión más reciente del sistema Spectra Optia, este sistema elimina la colecta intermedia en la cámara y permite que los leucocitos pueden ser continuamente colectados de la capa leucocitaria en la bolsa de colecta. Este nuevo sistema consume menos tiempo del operador. (Pandey & Cottler-Fox, 2018).

Debe tenerse en cuenta que los recuentos de leucocitos y de plaquetas del paciente afectan al contenido de la recolección:

- ✓ Utilice una preferencia de recolección baja para aumentar la concentración de células en el puerto de recolección. El sistema ajusta el flujo de la bomba de plasma para que realice la recolección a un nivel más profundo en la capa leucoplaquetaria. Esto maximiza el rendimiento de células deseadas, pero podría aumentar la contaminación de hematíes del producto recolectado.
- ✓ Utilice una preferencia de recolección alta para reducir la concentración de células en el puerto de recolección. El sistema ajusta el flujo de la bomba de plasma para que realice la recolección a un nivel menos profundo en la capa leucoplaquetaria. Esto ayuda a minimizar la contaminación de hematíes del producto recolectado, pero podría tener como resultado un rendimiento inferior de células deseadas. (Sistema de aféresis Spectra Optia, 2015, p. 146).

El protocolo CMNC demostró superioridad especialmente en donantes alogénicos, además consigue rendimientos más altos en relacionado al peso corporal con tiempos de colecta menor, así como pérdida reducida de plaquetas y hematocrito antes y después de la aféresis. (Spoerl, Wascher, Nagel, Peschel, Verbeek, Gotze, & Krackhardt, 2018)

También se comparó la contaminación de glóbulos rojos del producto expresado como hematocrito del producto por volumen del producto, se observó estadísticamente diferente a los dos equipos; Optia CMNC recolectó un producto más limpio que el COBE Spectra (media de contaminación de glóbulos rojos, 8.87 vs 11.79 ml, $p = 0.005$ (Pandey & Cottler-Fox, 2018).

Según, Krzysztof B., et al. Tiene similar eficacia al protocolo de CMN en donantes con predictores negativos para la recolección exitosa de células madre. En donantes con un bajo recuento de células CD34+ periféricas pre-aféresis y una desproporción sustancial del peso corporal entre el donante y el receptor, el CMNC permite colecta de células más

eficientes. (Bartnik, Maciejewska, Farhan, Urbanowska, Król, Feliksbrodt, Wiktor-Jędrzejczak, & Snarski, 2018)

Tiempo de procesamiento

Según Aguilar & Lormendez (2010), los procedimientos de recolección de CPH, abarcan períodos de tiempos prolongados (4-6 horas) y existe la posibilidad, sobre todo en donadores y/o pacientes en edad pediátrica, de realizarse varios procedimientos para alcanzar la dosis terapéutica.

Según, Zumbado, Rodríguez, Rojas, Rojas & Herrera (2014). En un estudio, donde evaluaron 52 procedimientos de colecta de CPH obtenidas por aféresis de 26 pacientes (linfoma de Hodgkin, 46%, linfomas no Hodgkin y mieloma múltiple, 27%), los procedimientos tuvieron un promedio 250,7 minutos, durante los cuales se procesaron aproximadamente 17 972ml por paciente, lo que permitió recolectar alrededor de 235,9 ml en cada aféresis, y obtener en este volumen, en promedio, $4,24 \times 10^8$ células mononucleares/kg de peso del paciente.

Volumen sanguíneo total (VST)

El volumen total de sangre circulante se llama volemia (García, Rubio, & Crespo, 2015, p. 3).

Se considera la sangre contenida en el aparato cardiovascular; su función primordial se relaciona con el gasto cardiaco y la oxigenación tisular (Rodríguez, 2004, p. 115).

La volemia circulante corresponde, aproximadamente, a un 6–8% del peso total corporal (entre 68 ml y 77 ml por kilogramo de peso corporal) (García, Rubio, & Crespo, 2015, p. 3)

En un adulto normal, la cantidad total de sangre es casi 5 L. Por término medio, 3 L son plasma (entre 25 y 45 ml/l/kg de peso corporal) y 2 L son células sanguíneas (principalmente eritrocitos) (Virus & Virus, 2001, p. 612).

El volumen sanguíneo total o volemia de una persona difiere por las condiciones de edad, sexo, peso, estatura (Zamudio, 2017, p. 15).

También existen diferencias según la composición del cuerpo y método de medición (Patton, 2016, p. 612).

En los individuos obesos debe tomarse en cuenta también la superficie corporal, ya que el tejido adiposo proporcionalmente tiene una irrigación menor que el músculo, lo que da como consecuencia una menor masa eritrocitaria en relación con el peso en kilogramos (Rodríguez, 2004, p. 114).

Según, Huff y Feller (1965) afirman que la cantidad de sangre asociada al tejido adiposo es aproximadamente los dos tercios de la que se asocia a los tejidos magros. (Miale, 1985, p. 389).

El volumen sanguíneo puede ser determinado por métodos directos e indirectos, los métodos directos pueden llevarse a cabo mediante la remoción del volumen sanguíneo total de un animal. En humanos, los métodos indirectos de medición utilizan “marcaje” de los hematíes o componentes del plasma con radioisótopos. El principio es introducir una cantidad conocida de radioisótopos en la circulación, permitiendo que el material se distribuya uniformemente en la sangre, y luego analiza su concentración en una muestra representativa de sangre (Viru & Viru, 2001, p. 612).

La sangre está formada por dos componentes: células sanguíneas y plasma. Puesto que el volumen ocupado normalmente por los leucocitos y las plaquetas es despreciable, es válido considerar sólo los dos componentes: la masa total de hematíes y el volumen del plasma. (Miale, 1985, p. 385).

Según Silver (1968) propone una metodología con el uso de una sustancia que, debido a su afinidad por el plasma, pero no por los hematíes, sirva para medir el volumen plasmático. Por ejemplo, el azul de Evans (T-1824), que hoy se suele reemplazar por

marcadores isotópicos: seroalbúmina yodada radiactiva (RISA), cloruro de cromo (III) marcado ($^{51}\text{CrCl}_3$) o albúmina sérica humana marcada con pertecnetato (Yant y cols., 1978).

El empleo de una sustancia que, debido a su afinidad por los hematíes, pero no por el plasma, sirva para medir la masa eritrocítica. Diversos núclidos radiactivos satisfacen este criterio, algunos de los cuales se combinan con los hematíes *in vivo* como parte de la actividad metabólica del hematíe (^{55}Fe , ^{59}Fe , ^{15}N , ^{14}C), mientras que otros se combinan fácilmente *in vitro* (^{32}P , ^{86}Rb , ^{42}K , ^{51}Cr en forma de cromato de sodio, $\text{Na}_2^{51}\text{CrO}_4$). (Miale, 1985, p. 386).

Los cálculos correspondientes consideran que la sangre total está dividida en dos grandes partes:

- Volumen plasmático = VP
- Volumen eritrocitario = VE

El volumen plasmático simboliza la cantidad de plasma del paciente, al considerarse el hematocrito, utiliza la siguiente fórmula:

$$\text{VP} = \text{volumen de sangre total} \times (1 - \text{hto}) = \text{VST} \times (1 - \text{Hto})$$

Ejemplo: paciente con 4,000 mL de volemia y hematocrito de 30%

$$\text{VP} = 4,000 \times (1 - 0.30) = 4,000 \times (0.70) = 2,800 \text{ mL}$$

$$\text{VP} = 2,800 \text{ mL}$$

El volumen eritrocitario pertenece a la cantidad de masa eritrocitaria, que se considera el hematocrito del paciente, con la siguiente fórmula:

$$\text{VE} = \text{volumen de sangre total} \times (\text{hto}) = \text{VST} \times \text{Hto}$$

Siguiendo con el ejemplo anterior tenemos:

$$\text{VE} = 4,000 \times (0.30) = 1,200 \text{ mL}$$

$$\text{VE} = 1,200 \text{ mL Cuadro}$$

Considerando que la volemia es la suma de ambos volúmenes tenemos los siguientes:

$$VST = VP + VE$$

Continuando con el ejemplo anterior:

$$VST = 2,800 \text{ mL} + 1,200 \text{ mL} = 4,000 \text{ mL} \text{ }^{(34)} \text{ (Zamudio, 2017, p. 16)}$$

Existe un estudio del Dr. Samuel B. Nadler que describe el estimado del volumen sanguíneo de un individuo de acuerdo con sexo, peso y talla.

Esta fórmula es la más aceptada por diversas especialidades médicas y en la actualidad es el algoritmo que utilizan algunas máquinas de aféresis para calcular la volemia.

Fórmula de Nadler

- Para varones = $(0.3669 \times \text{talla en m}^3) + (0.03219 \times \text{peso en kg}) + 0.6041$
- Para mujeres = $(0.3561 \times \text{talla en m}^3) + (0.03308 \times \text{peso en kg}) + 0.1833$

Según esta fórmula se expone el siguiente ejemplo:

- Masculino de 70 kg y 1.60 m de estatura.

Cálculo:

$$V = 0.3669 \times (1.6)^3 + 0.03219 \times (70) + 0.6041$$

$$V = 1.5028 + 2.2533 + 0.6041 = 4.3602 \text{ Volumen} = 4.3602 \text{ litros}$$

Existe otro método para calcular el volumen sanguíneo, cálculo de volemia de Gilcher que se basa en la complexión corporal del individuo, aunque es un cálculo subjetivo puede ser una guía para hacer un estimado general de la volemia de esa persona (Zamudio, 2017, pp. 15-16)

La disminución o aumento de la volemia altera la presión arterial. La hipovolemia surge por la pérdida neta de líquido corporal (se elimina más líquido del que se ingiere) y la presión arterial disminuye. La hipervolemia es el resultado del aumento de la retención de líquido (menor eliminación por el riñón), apareciendo edema y un aumento de la presión arterial (García, Rubio, & Crespo, 2015, p. 3).

Volemia Sanguínea Procesada (VSP)

El volumen sanguíneo procesado para aféresis de colecta de células progenitoras hematopoyéticas según la “Guía sobre el uso clínico de los procedimientos de aféresis para el tratamiento de pacientes y la recolección de productos de terapia celular”, recomienda considerar la aféresis de volumen mayor (procesamiento de 3 volúmenes de sangre o más) en pacientes autólogos con recuentos periféricos de CD34+ de menos de 20 μ l, esta guía fue elaborada por la sociedad británica para hematología (British Blood Transfusion Society, 2015, p. 64).

Según la Guía alemana para el trasplante de células madre de sangre periférica recomienda trasplantar un mínimo de 2×10^6 células CD34+ por kg de peso corporal en el entorno autólogo. Al mismo tiempo, estas pautas recomiendan un máximo de 4 volemias durante la aféresis (Bundesärztekam, 1997, p. 1588)

La leucoaféresis no está definida de manera estándar, pero en el uso general se refiere al procesamiento de más de dos o tres veces el volumen de sangre del paciente. Típicamente, la cantidad de sangre procesada es seis o más veces el volumen de sangre del paciente, a menudo de 25 a 36 L de sangre. La ventaja de la leucoaféresis es que reduce la cantidad de días de administración de citoquinas y de sesiones de aféresis, con los costos reducidos asociados de procesamiento y pruebas de laboratorio. Los riesgos de la leucoaféresis son el mayor tiempo requerido y el mayor riesgo de toxicidad por citrato (u otro anticoagulante). Los pacientes también incurrirán en una caída proporcional en el recuento de plaquetas y pueden volverse profundamente trombocitopénicos. La mayoría de los estudios de leucoaféresis describen la recolección de más células CD34+ de las que se calcula estaban presentes en la sangre periférica al inicio del procedimiento de aféresis. Lo más probable es que la liberación continua de células de la médula reemplaza las células eliminadas por aféresis (Hoffman, Silberstein, Heslop, Weitz, & Anastasi, 2013, p. 1482)

Sin embargo, un estudio realizado en Alemania fue muy útil para estimar las posibilidades y los riesgos de la leucoaféresis de grandes volúmenes con diferentes volúmenes de procesamiento. Los pacientes con 0 a 20 células CD34+ circulantes por ml tuvieron el mayor beneficio del procesamiento de 6 veces la volemia del paciente versus 4 veces la volemia del paciente. Además, entre 20 y 50 células CD34+ circulantes por ml, el procedimiento leucoaféresis ampliado (6 veces la volemia del paciente) aseguró una probabilidad del 100 por ciento de alcanzar los rendimientos solicitados, mientras que el procesamiento de 4 veces la volemia del paciente no podía garantizar esto (Cassens, Barth, Baumann, Fischer, Kienast, Vormoor, & Sibrowski, 2004)

Volumen de ACD

Cuando se realizan procedimientos de aféresis terapéuticas y colecta de progenitoras hematopoyéticas, un anticoagulante debe ser usado para evitar que la sangre del paciente se coagule en las tubuladuras del circuito del equipo de aféresis. El anticoagulante más comúnmente usado es la solución ácido citrato dextrosa (ACD), el cuál es una mixtura de ácido cítrico, citrato de sodio y dextrosa. Hay dos fórmulas de ACD: ACD-A y ACD-B. El ACD-A tiene aproximadamente dos veces más citrato por ml que ACD-B (20.6-22.8g a 12.4-13.7g) y es más comúnmente usado para aféresis (American society for apheresis, 2017, p. 16).

Los iones de citrato quelan los iones de calcio (y otros cationes divalentes como el magnesio), lo que hace que no estén disponibles para las reacciones metabólicas dependientes del calcio. El principal inconveniente es el riesgo de una disminución sintomática en el nivel de calcio ionizado (Hoffman, Silberstein, Heslop, Weitz, & Anastasi, 2013, p. 1482)

Si un paciente llega a presentar hipocalcemia, una variedad de síntomas que pueden ser menores (parestias orales) a severas (intervalos QT prolongados y arritmias) pueden ocurrir. Si hubiera hipocalcemia durante un procedimiento, se debe disminuir la proporción

de infusión del citrato. Sin embargo, a menudo no es suficiente (American society for apheresis, 2017, p. 16).

Por tanto, la anticoagulación se obtiene con una mezcla de sangre y ACD en una relación de 10: 1 a 15:1, dependiendo fundamentalmente del hematocrito del paciente. Los pacientes adultos reciben por procedimiento de aféresis de grandes volúmenes de 1 a 2 L de solución de ACD-A dependiendo de la volemia y de la cantidad de estas procesadas (Fernández, Fridma, & Koziner, 1999)

Rendimiento de recolección

No se ha identificado un umbral mínimo. Aunque 2×10^6 células CD34+/ kg, generalmente se acepta como la meta mínima, El trasplante exitoso se ha producido a dosis mucho más bajas. Sin embargo, con dosis más bajas, existe un mayor riesgo de injerto retrasado.

Varios estudios han demostrado que dosis más altas de infusiones de células CD34+ están asociadas con un injerto más rápido.

En el contexto de los trasplantes de donantes de hermanos compatibles, algunos estudios han demostrado un mayor riesgo de Enfermedad injerto contra huésped crónica extensa con dosis de células CD34+ superiores a 8×10^6 células/kg (American Society of Blood and Marrow Transplantation, 2014, p. 1264).

Volumen del producto

El volumen total del producto es la suma de los elementos que la componen; la capa leucoplaquetaria, leucocitos que incluyen las células mononucleadas. (Pérez, 2003), (Linfocitos y monocitos), células nucleadas. (Comisión Nacional de Trasplante Hematopoyético (CNT) Organización Nacional de Trasplantes (ONT) Registro de Donantes de Médula Ósea (REDMO), 2004).

En este volumen también están considerados las plaquetas, glóbulos rojos y plasma. El promedio de volúmenes recolectado en los diferentes separadores celulares COBE Spectra, Amicus, ComTec, según un estudio realizado por Deneys, Veronique et. al. fue de 217, 134, 191ml, Respectivamente. Existiendo un volumen más bajo estadísticamente significativo obtenido en el separador Amicus (Deneys, Fabry, Van Hooydonk, Sonet, André, Bourgeois, & Boston, 2017)

III. MÉTODO

3.1 Tipo de investigación

Es un estudio de tipo descriptivo, transversal, retrospectivo. Es de naturaleza descriptiva, Hernández, Fernández y Baptista (2014) señaló que “los estudios descriptivos pretenden medir o recoger información de manera independiente o conjunta sobre los conceptos o las variables los que se refieren” (p.102).

El estudio transversal se define como un tipo de investigación observacional que analiza datos de variables recopiladas en un periodo de tiempo sobre una población muestra o subconjunto predefinido (Hernández, Fernández y Baptista, 2014, p. 142).

También, el estudio es retrospectivo, debido a lo longitudinal en el tiempo que se analiza en el presente, pero con datos del pasado, en este caso del periodo 2012-2017.

3.2 Ámbito temporal y espacial

El presente estudio se realizó en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), durante los meses de marzo a agosto del año 2019.

3.3 Variables

Variable Independiente:

Factores de influencia.

- Factores demográficos: Edad, Talla, Peso y Sexo.
- Diagnóstico: LH, LMA, LLA, LNH, MM y TCG.
- Parámetros Pre-Procedimiento: Recuento de células CD34+, Recuento de plaquetas, Recuento de leucocitos, Hematocrito, Volumen sanguíneo total.
- Parámetros del Procedimiento: Volemia sanguínea procesada, Tiempo de procesamiento, Volumen de anticoagulante.

- Parámetros Post Procedimiento: Recuento de células CD34+ del producto, Rendimiento de recolección y Volumen del producto
- Protocolo de recolección: CMN, CMNC.

Variable Dependiente:

Eficiencia de la recolección de células progenitoras hematopoyéticas por aféresis.

3.4 Población y Muestra

Tamayo y Tamayo (2014) afirmaron que “la población está determinada por el conjunto de personas o elementos que poseen características en común, en algún lugar o momento determinado”. En este caso, los procedimientos de colecta de células progenitoras por aféresis realizados en el período de estudio (2012–2017).

Criterios de exclusión:

- Procedimientos de aféresis terapéutica de colectas de células progenitoras hematopoyéticas con registro de datos incompletos.
- Procedimientos de aféresis terapéutica de colectas de células progenitoras hematopoyéticas con registro de datos de parámetros analíticos pre-procedimiento que no se realizaron a la fecha de procedimiento.
- Procedimientos de aféresis terapéutica de colecta de células progenitoras hematopoyéticas que no culminaron en el tiempo previsto por problemas técnicos.
- Procedimientos de aféresis terapéutica de colecta de células progenitoras hematopoyéticas que no culminaron en el tiempo previsto por complicaciones del paciente.

Criterios de inclusión:

- Procedimientos de aféresis terapéutica de colecta de células progenitoras hematopoyéticas que se culminaron sin interrupciones de tiempo.

- Procedimientos de aféresis terapéutica de colectas de células progenitoras hematopoyéticas con registro de datos completos.
- Procedimientos de aféresis terapéutica de colectas de células progenitoras hematopoyéticas con registro de parámetros analíticos que corresponden a la fecha de procedimiento.

3.5 Instrumentos

El analizador hematológico utilizado fue Sysmex, XN 210 y el citómetro de flujo usado fue Facscanto II BD de 8 colores, siguiendo el protocolo ISAHGE de plataforma única. En los procedimientos de aféresis se utilizó el separador celular Spectra Optia versión 11, se evaluaron 2 tipos de protocolos de recolección de mononucleares: CMN y CMNC.

3.6 Procedimientos

Los datos obtenidos en el desarrollo de la investigación fueron procesados en el software estadístico Stata versión 14 y Medcalc versión 13.

3.7 Análisis de datos

En el análisis univariado se utilizaron frecuencias absolutas y relativas para las variables categóricas, mientras, para las variables numéricas se utilizó promedio \pm Desviación estándar

o mediana (p25–p75) de acuerdo con la distribución de la variable que fue evaluado por el histograma y la similitud entre promedio y mediana.

En el análisis bivariado, la variable dependiente fue eficiencia, para la evaluación de dos variables numéricas se utilizó la prueba de correlación de Spearman porque no cumplía el supuesto de linealidad, ni normalidad bivariada. Además, se calculó la rho de Spearman (Rs). Por otro lado, entre una variable numérica y una categórica se realizó la prueba de *T – Student* con igualdad de varianzas cuando la variable categórica fue dicotómica y la Prueba

de Kruskal Wallis si la variable categórica fue politómica y se realizó la prueba de *post hoc de Dunn's* para establecer las diferencias de la eficiencia entre las distintas patologías. Se consideró como estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

En el análisis multivariado se realizó el Modelo lineal generalizable para evaluar la relación entre la variable dependiente eficiencia y las variables predictoras como CD34+ previo, plaquetas, leucocitos, CD34+ del producto y el tipo patología, se hallaron los coeficientes y se generó un posible modelo para determinar la eficiencia a partir de los predictores.

IV. RESULTADOS

Se evaluaron 210 procedimientos realizados en 166 pacientes, 105 (63%) varones, 61(37%) mujeres, 77 (46%) con MM, 46 (26%) con LNH y grupos de pacientes con otros diagnósticos clínicos, todos los pacientes fueron estimulados siguiendo el esquema de quimioterapia y factor estimulante de colonias, el valor de CD34+ para inicio de colecta fue > 5 células/ul y la dosis para trasplante autólogo fue $2 \times 10^6/\text{kg}$, los procedimientos del estudio fueron realizados del año 2012 al 2017. En este período de tiempo se utilizó el separador celular Spectra Optia versión 11, se evaluaron 2 tipos de protocolos de recolección de mononucleares: CMN y CMNC, CMN=125 (59.52%), CMNC=85 (40.48%). El analizador hematológico utilizado fue Sysmex, XN 210 y el citómetro de flujo usado fue Facscanto II BD de 8 colores, siguiendo el protocolo ISAHGE de plataforma única.

El promedio de edad fue 43.76 ± 15.82 años (Tabla N°1), para el sexo femenino fue 43.91 ± 15.60 años, mientras en el sexo masculino el promedio de edad fue 43.67 ± 16.01 años. De las fichas recolectadas de 6 años de estudio, en relación con los parámetros pre-procedimiento, el promedio del recuento de leucocitos fue de $30.16 \pm 16.49 \times 10^9/\text{L}$; por otro lado, la mediana y rango intercuartílico del recuento de células CD34+ Pre procedimiento y CD34+ del producto fue de 29 células/ μl (17–73) y 968 células/ μl (598–2019), respectivamente.

El promedio de la eficiencia de recolección general fue $58.28 \pm 16.72\%$ y la mediana fue 57.95% (47.79–67.47).

En la Tabla N°1, se muestran las características de los factores demográficos, de diagnóstico, del protocolo de recolección y factores según parámetros pre, durante y post – procedimiento que influyen en la eficiencia de la recolección de células progenitoras hematopoyéticas por aféresis.

En el análisis bivariado, entre las variables cuantitativas y la ER, se encontró correlación con un $p < 0.05$ entre el recuento de células CD34+ Pre-procedimiento ($r_s = -0.15$), recuento de plaquetas Pre-procedimiento ($r_s = -0.28$), recuento de leucocitos Pre-procedimiento ($r_s = -0.32$) y recuento de células CD34+ del producto ($r_s = 0.14$) y la eficiencia de recolección. No se encontró correlación estadísticamente significativa entre la Eficiencia de recolección y las variables cuantitativas como: volumen sanguíneo procesado, volumen del producto y rendimiento de recolección. Se encontró que la mediana del grupo de diagnóstico de mieloma múltiple es menor respecto a los otros grupos diagnósticos, 52.40% (42.49–61.06) (Tabla N°2).

Por otro lado, se evidenció que los pacientes con mieloma múltiple tienen en promedio 7.79 % menor eficiencia en relación con los que tienen diagnóstico de linfoma Hodgkin; la mediana del grupo de mieloma múltiple es diferente a las medianas de los grupos linfoma Hodgkin, linfoma no Hodgkin y tumor de células germinales ($p < 0.05$) (Fig. 1).

Para conocer el impacto del protocolo de recolección utilizado, se dividieron los procedimientos recolectados con protocolo CMN y CMNC, no se observó diferencia estadísticamente significativa en la ER entre ambos protocolos, 57.79% y 59%, respectivamente ($p = 0.60$) (Tabla N°3). Para conocer los factores o variables que afectan la ER, según el protocolo de recolección utilizado, CMN ó CMNC, se realizó el análisis bivariado, se encontró correlación ($p < 0.05$) entre recuento de plaquetas Pre-procedimiento ($r_s = -0.26$, CMN; $r_s = -0.031$, CMNC), recuento de leucocitos Pre-procedimiento ($r_s = -0.36$, CMN; $r_s = -0.24$, CMNC), edad ($r_s = -0.22$, CMNC) y la eficiencia de recolección (Tabla N°4).

Los factores que influyen en la eficiencia de recolección de células progenitoras por aféresis, según el tipo de protocolo utilizado: CMN y CMNC, se resumen en la tabla 5.

En resumen, los factores que influyen en la eficiencia de recolección de las células progenitoras por aféresis, encontrados en este estudio son: el recuento de leucocitos Pre-procedimiento, recuento de plaquetas Pre-procedimiento, recuento de células CD34+ Pre-procedimiento, recuento de células CD34+ del producto y el grupo diagnóstico MM. (Tabla 6)

De los parámetros encontrados estadísticamente significativos que afectan la ER se dividieron en cuartiles, para discriminar los rangos del valor que afectan la eficiencia de recolección. El promedio de la eficiencia en el segundo cuartil de plaquetas es 5.70% menos en comparación con las plaquetas del primer cuartil, ajustado por leucocitos, CD34+ Pre-procedimiento y CD34+ del producto. El promedio de la eficiencia en el tercer cuartil de plaquetas es 8.91% menos en comparación con las plaquetas del primer cuartil, ajustado por leucocitos, CD34+ Pre-procedimiento y CD34+ del producto, siendo estadísticamente significativo ($p < 0.05$). El promedio de la eficiencia en el segundo cuartil de CD34+ del producto es 9.86% más en comparación con el CD34+ del producto del primer cuartil, ajustado por plaquetas, leucocitos, CD34+ en sangre periférica, siendo estadísticamente significativo ($p < 0.05$). (Tabla 7)

Se observó por cada 1 incremento de CD34+ Pre-procedimiento, la eficiencia en promedio disminuye 0.16% mientras en relación con el CD34+ del producto la eficiencia aumenta en 0.007%, ambos estadísticamente significativos. (Tabla 8)

Finalmente, el modelo lineal generalizable establecido que se ha logrado obtener en respuesta del objetivo general planteado fue el siguiente: Eficiencia (%) = $67.95 - 0.16$ (CD34+) - 0.033 (Plaquetas) - 0.13 (Leucocitos) + 0.007 (CD34+ del producto) - 2.86 LMA - 10.55 LLA - 0.09 LNH - 7.79 MM - 0.05 TCG. (Tabla 8)

En el análisis de la regresión lineal, para analizar la relación o dependencia que hay entre las variables o factores estudiados, se encontró como estadísticamente significativas

($p < 0.05$) : recuento de células CD34+ Pre-procedimiento, recuento de células CD34+ del producto y el grupo diagnóstico mieloma múltiple. (Tabla 8)

Tabla 1.

Características de los factores demográficos, de diagnóstico, del protocolo de recolección y factores según parámetros pre, durante y post-procedimiento que influyen en la eficiencia de recolección de células progenitoras hematopoyéticas por aféresis

Factores FIERCPH	X ± DS.
Factores demográficos	
Edad (años)	43.76 ± 15.82
Talla (cm)	161 ± 15.62
Peso (kg)	68.97 ± 14.17
	N (%)
Sexo	
Femenino	61 (36,75)
Masculino	105 (63.25)
Diagnóstico	
	22 (13.25)
LH (Linfoma de Hodgkin)	M: 12 (54.55) F: 10(45.45)
	6 (3.61)
LMA (Leucemia mieloide aguda)	M: 1 (16.67) F: 5(83.33)
	1 (0.60)
LLA (Leucemia linfoide aguda)	M: 0 F: 1(100)
	43 (25.90)
LNH (Linfoma no Hodgkin)	M: 22(51.16) F: 21(48.84)
	77 (46.39)
MM (Mieloma múltiple)	M: 26(33.77) F: 51(66.23)
	17 (10.24)
TCG (Tumor de células germinales)	M: 0 F:17(100)
	X ± DS.
Pre – procedimiento	
Recuento de células CD34+ (células/μl)	29 (17–73) ^a
Recuento de plaquetas (x10 ⁹ /L)	110.5 (88–133) ^a
Recuento de leucocitos (x10 ⁹ /L)	30.16 ± 16.49
Hematocrito (%)	32.60 ± 4.3
Volumen sanguíneo total (mL)	42.72 ± 782.36
Del Procedimiento	
Volemia sanguínea procesada (mL)	15742. 66 ± 4170.56
Tiempo de procesamiento (min)	268 ± 65.06
Volumen de anticoagulante (mL)	791.64 ± 211.18
Post Procedimiento	
Recuento de células CD34+ del producto (células/ μl)	968 (598–2019) ^a
Rendimiento de recolección (x10 ⁶ /kg)	4.14 (2.54– 9.76) ^a
Volumen del producto (mL)	299 ± 100.61

	N (%)
Protocolo de recolección	
CMN	125 (59.52)
CMNC	85 (40.48)

Nota. FIERCPH=Factores que influyen en la eficiencia de recolección de células progenitoras hematopoyéticas por aféresis. M= masculino, F= femenino.

^a Las variables sin distribución normal fueron expresadas en mediana (p25–p75).

Tabla 2.

Correlación entre los factores demográficos, de diagnóstico, del protocolo de recolección, factores según parámetros pre, durante y post – procedimiento; y la eficiencia de recolección de células progenitoras hematopoyéticas por aféresis

Factores FIERCPH	Eficiencia (rs)	p valor
Parámetros demográficos		
Edad (años)	-0.11	0.10
Peso (kg)	0.03	0.64
Talla (cm)	0.07	0.27
Parámetros Pre-Procedimiento		
CD34+ (células/ μ L)	-0.15	0.02*
Plaquetas ($\times 10^9$ /L)	-0.28	<0.05*
Leucocitos ($\times 10^9$ /L)	-0.32	<0.05*
Hematocrito (%)	-0.13	0.06
VST (mL)	0.05	0.43
Parámetros del Procedimiento		
VSP (mL)	0.01	0.84
Tiempo de procesamiento (min)	-0.01	0.84
Volumen de anticoagulante (mL)	-0.04	0.55
Parámetros Post Procedimiento		
Volumen del producto (mL)	-0.05	0.41
Rendimiento de recolección ($\times 10^6$ /kg)	0.12	0.07
CD34+ del producto (células/ μ L)	0.14	0.03*
	x \pm DS	p valor
Sexo		
Masculino	59.03 \pm 17.14 %	
Femenino	56.93 \pm 15.96 %	0.38 ^a
Diagnóstico		
LH	62.65 (51.39–73.22)	
LMA	54.59 (48.53–69.25)	
LLA	62.06	<0.05 ^b
LNH	61.51 (50.28–68.76)	
MM	52.40 (42.49–61.06)	
TCG	58.80 (50.62–70.70)	
Protocolo de recolección		
CMN	57.79 \pm 17.40	
CMNC	59 \pm 15.74	0.60 ^a

Nota. FIERCPH=Factores que influyen en la eficiencia de recolección de células progenitoras hematopoyéticas por aféresis. r_s = Correlación de Spearman.

^a Prueba de T Student con igualdad de varianzas ^b Prueba de Kruskal Wallis

* Estadísticamente significativo, $p < 0.05$

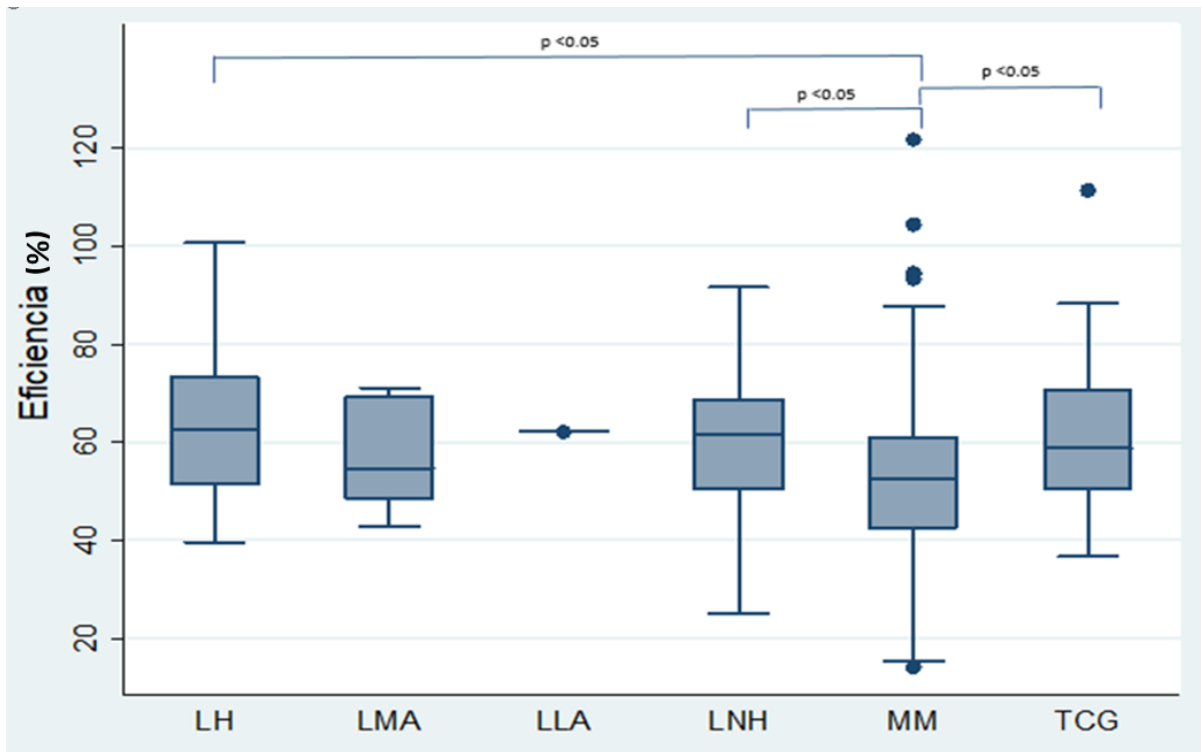


Figura 1. Diferencia de eficiencias de recolección entre los diferentes grupos diagnósticos.

Tabla 3.

Características de los factores demográficos, de diagnóstico y factores según parámetros pre, durante y post – procedimiento que influyen en la eficiencia de recolección de células progenitoras hematopoyéticas por aféresis, según protocolo de recolección

Factores	Protocolo		<i>p</i> valor		
	CMN X ± DS	CMNC X ± DS			
Parámetros demográficos					
Edad(años)	47 (29–56) ^a	50 (28–56) ^a	0.72		
Peso(kg)	67.37± 15.66	71.32 ± 11.32	0.03*		
Talla(cm)	160 ± 18.15	162.6 ± 10.80	0.44		
Parámetros Pre-Procedimiento					
CD34+ (células/μL)	40 (19–21) ^a	21 (17–44) ^a	<0.05*		
Plaquetas(x10 ⁹ /L)	109 (86–135)	113 (89–132)	0.77		
Leucocitos(x10 ⁹ /L)	31.11 ± 16.08	28.76 ± 17.07	0.31		
Hematocrito (%)	32.69 ± 4.60	32.48 ± 17.07	0.72		
VST (mL)	4296 (3626–4727) ^a	4468 (3800–4953) ^a	0.05		
Parámetros del Procedimiento					
VSP (mL)	14773.41 ± 3579.19	17168.04 ± 4354.57	<0.05*		
Tiempo de procesamiento (min)	291.59 ± 62.06	235.35 ± 54.22	<0.05*		
Volumen de anticoagulante (mL)	811.09 ± 206.25	763.16 ± 216.28	0.10		
Parámetros Post Procedimiento					
Volumen del producto (mL)	343.23 ± 102.15	235.11 ± 52.36	<0.05*		
Rendimiento de recolección (x10 ⁶ /kg)	5.13 (2.80–10.63) ^a	3.52 (2.24–6.35) ^a	<0.05*		
CD34+ del producto (células/μL)	924 (538–2121) ^a	1032 (707–1822) ^a	0.51		
Eficiencia (%)	57.79 ± 17.40	59 ± 15.74	0.60		
	N	%	N	%	<i>p</i> valor
Sexo					
Femenino	51	68	24	32	0.062 ^b
Masculino	74	54.81	61	45.19	
Diagnóstico					
LH	15	51.72	14	48.28	0.49 ^c
LMA	4	40	6	60	
LLA	0	0	1	100	
LNH	34	62.96	20	37.04	
MM	58	61.70	36	38.30	
TCG	14	63.64	8	36.36	

Nota. ^a Las variables sin distribución normal fueron expresadas en mediana (p25 – p75) ^b Prueba de T Student con igualdad de varianzas ^c Prueba de Kruskal Wallis

* Estadísticamente significativo, *p* <0.05

Tabla 4.

Correlación entre los factores demográficos, de diagnóstico, factores según parámetros pre, durante y post – procedimiento, y la eficiencia de recolección de células progenitoras hematopoyéticas por aféresis, según protocolo de recolección

Factores	CMN		CMNC	
	Eficiencia (rs)	p valor	Eficiencia (rs)	p valor
Parámetros demográficos				
Edad (años)	-0.05	0.51	-0.22	0.03*
Peso (kg)	-0.02	0.75	0.13	0.20
Talla (cm)	0.08	0.36	0.05	0.64
Parámetros Pre-Procedimiento				
CD34+ (células/ μ L)	-0.16	0.06	-0.13	0.21
Plaquetas($\times 10^9$ /L)	-0.26	<0.05*	-0.031	<0.05*
Leucocitos($\times 10^9$ /L)	-0.36	<0.05*	-0.24	<0.05*
Hematocrito (%)	-0.15	0.08	-0.09	0.39
VST (ml)	0.032	0.39	0.12	0.26
Parámetros del procedimiento				
VSP (mL)	-0.01	0.87	0.01	0.90
Tiempo de procesamiento (min)	0.02	0.75	0.02	0.84
Volumen de anticoagulante (mL)	-0.05	0.58	-0.01	0.88
Parámetros Post Procedimiento				
Volumen del producto (mL)	-0.06	0.47	0.009	0.92
Rendimiento de recolección ($\times 10^6$ /kg)	0.11	0.20	0.15	0.15
CD34+ del Producto (células/ μ L)	0.13	0.14	0.17	0.11
	Eficiencia	p valor	Eficiencia	p valor
Sexo				
Femenino	58.76 \pm 2.19		59.35 \pm 3.67	
Masculino	56.39 \pm 2.11	0.45 ^a	58.09 \pm 1.9	0.74 ^a
Diagnóstico				
LH	61.10 \pm 15.51		67.73 \pm 15.57	
LMA	54.04 \pm 10.42		59.94 \pm 11.86	
LLA	0	0.14 ^b	62.06	0.15 ^b
LNH	62.56 \pm 16.16		58.28 \pm 11.17	
MM	53.72 \pm 17.84		54.66 \pm 18.04	
TCG	60.60 \pm 19.66		63.91 \pm 13.24	

Nota. r_s = Correlación de Spearman.

^a Prueba de T Student con igualdad de varianzas ^b Prueba de Kruskal Wallis.

* Estadísticamente significativo, $p < 0.05$

Tabla 5.

Factores que influyen en la eficiencia de recolección de células progenitoras hematopoyéticas por aféresis, según el protocolo de recolección

Factores	CMN		CMNC	
	Eficiencia (r_s)	<i>p</i> valor	Eficiencia (r_s)	<i>p</i> valor
Edad (años)	-0.05	0.51	-0.22	0.03*
Plaquetas($\times 10^9/L$)	-0.26	<0.05*	-0.031	<0.05*
Leucocitos($\times 10^9/L$)	-0.36	<0.05*	-0.24	<0.05*

Nota. r_s = Correlación de Spearman.

* Estadísticamente significativo, $p < 0.05$

Tabla 6.

Factores que influyen en la eficiencia de recolección de células progenitoras hematopoyéticas por aféresis

Factores	Eficiencia (r_s)	p valor
CD34+ (células/ μ L)	-0.15	0.02
Plaquetas ($\times 10^9$ /L)	-0.28	<0.05
Leucocitos ($\times 10^9$ /L)	-0.32	<0.05
CD34+ del producto (células/ μ L)	0.14	0.03
Diagnóstico		
LH	62.65 (51.39–3.22)	
LMA	54.59 (48.53–69.25)	
LLA	62.06	
LNH	61.51 (50.28–68.76)	
MM	52.40 (42.49–61.06)	<0.05
TCG	58.80 (50.62–70.70)	

Nota. r_s = Correlación de Spearman.

* Estadísticamente significativo, $p < 0.05$

Tabla 7.

Rango Intercuartílico de los factores que influyen en la eficiencia de recolección de células progenitoras hematopoyéticas por aféresis

Factores	Eficiencia (r_s)	p valor
Plaquetas ($\times 10^9/L$)		
2 cuartil (89-110)	-5.70	0.053
3 cuartil (111-33)	-8.91	0.05*
4 cuartil (135-301)	-8.50	0.05*
Leucocitos ($\times 10^9/L$)		
2 cuartil (18-28)	4.10	0.156
3 cuartil (29-40)	-2.01	0.503
4 cuartil (41-79)	-3.59	0.264
CD34+ (células/μL)		
2 cuartil (18-29)	-3.13	0.326
3 cuartil (30-73)	-18.25	<0.05*
4 cuartil (76-432)	-26.82	<0.05*
CD34+ del producto (células/μL)		
2 cuartil (600-962)	9.86	<0.05*
3 cuartil (975-2019)	21.53	<0.05*
4 cuartil (2047-10049)	30.25	<0.05*

Nota. r_s = Correlación de Spearman.

* Estadísticamente significativo, $p < 0.05$

Tabla 8.

Modelo lineal generalizable

Factores	Eficiencia (β)	p valor
CD34+(células/ μ L)	-0.16	<0.05*
Plaquetas ($\times 10^9$ /L)	-0.033	0.14
Leucocitos ($\times 10^9$ /L)	-0.13	0.052
CD34+ del producto (células/ μ L)	0.007	<0.05*
<u>Diagnóstico</u>		
LMA	-2.86	0.59
LLA	-10.55	0.47
LNH	-0.09	0.97
MM	-7.79	0.01*
TCG	-0.05	0.99
Constante	67.95	<0.05

Nota. β = coeficiente de regresión

* Estadísticamente significativo, $p < 0.05$

V. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El objetivo de la presente investigación ha sido determinar los factores que influyen en la eficiencia de la recolección de células progenitoras hematopoyéticas por aféresis en INEN, en el período correspondiente del 2012-2017. Los resultados de la estadística descriptiva encontraron que la mediana de ER fue: 57.95% (47.79–67.47), lo encontrado es coherente con el hallazgo de Besson et al. 56.9% y superior a lo encontrado por Verlinden et al. 46%, por Tiwari et al. 36.8%, y Sakashita et al. 45%. El promedio de ER encontrado fue de $58.28 \pm 16.72\%$, es similar a lo reportado por Gwynn et al. $54.5 \pm 11.6\%$ y superior a lo reportado por Tiwari et al. $41.2 \pm 28.7\%$.

En el presente estudio la ER fue determinada usando el valor de CD34+ Pre-procedimiento de aféresis, asumiendo que el valor de CD34+ Pre-procedimiento es constante durante el tiempo que dura el procedimiento, dado que existe la evidencia de la caída del valor de células CD34+ inicial en los primeros 30 a 70 minutos del procedimiento y luego se evidencia el equilibrio del valor de CD34+ que se mantiene durante el resto del procedimiento. En este estudio se calculó la ER que asume el valor de CD34+ de forma constante por motivos logísticos ya que no se realiza en el centro de estudio el recuento de células CD34+ al final o en otro momento durante el procedimiento.

En la fórmula utilizada para calcular la ER utilizando el recuento de células CD34+ de sangre periférica Pre-procedimiento se plantean 2 maneras de cálculo para hallar el número de células procesadas : 1) Número de células CD34+ en el producto (volumen del producto)/número de células CD34+ en sangre periférica Pre-procedimiento x (volumen sanguíneo procesado); 2) Número de células CD34+ en el producto (volumen del producto)/número de células CD34+ en sangre periférica Pre-procedimiento x (volumen sanguíneo procesado – volumen de anticoagulante utilizado), para el presente estudio se utilizó la primera fórmula descrita, pero para poder comparar mis resultados con algunos

estudios previos que utilizaron la segunda fórmula se recalculó la ER de este estudio con la segunda fórmula para hallar si existe diferencia estadísticamente significativa, se encontró una correlación muy fuerte entre ambas, R de Pearson: 0.99 ($p < 0.05$) por tanto, los resultados de este estudio usando la fórmula inicial fueron comparados con los trabajos previos que utilizaron la segunda fórmula por ser altamente comparables.

La población de estudio más frecuente fue de pacientes con diagnóstico de MM, 77 (46.39%), esta frecuencia también se encontró en los trabajos de Tiwari et al. 64 (83.11%), Lisenko et al. 88 (58.66%), Sakashita et al. 105 (29.1%), Besson et al. 28 (68.29%); seguido de LNH, 43 (25.9%), LH, 22 (13.25%).

En este estudio los valores de CD34+ Pre-procedimiento tuvo fuerte correlación con el valor de CD34+ del producto ($r = 0.87$, $p < 0.05$). Este resultado fue similar a lo reportado en estudios previos por Ford et al., Deneys et al., Tiwari et al. y Lisenko et al.

En el análisis bivariado se determinaron los factores que influyen en la ER, objetivo principal de este estudio. La ER fue negativamente relacionada con las siguientes variables ($p < 0.05$): recuento de células CD34+ Pre-procedimiento ($r_s = -0.15$), recuento de plaquetas ($r_s = -0.28$), recuento de leucocitos ($r_s = -0.32$) y positivamente relacionada con el recuento de CD34+ del producto ($r = 0.14$), además se encontró diferencia estadísticamente significativa en la ER entre el grupo de diagnóstico de MM y LNH, MM y LH y MM y TCG.

La ER fue negativamente correlacionada con el recuento de células CD34+ Pre-procedimiento ($r_s = -0.15$), lo encontrado es diferente a lo observado por Tiwari et al. reportó una relación positiva con el recuento de células CD34+ en sangre periférica Pre-procedimiento ($p < 0.05$). Otros autores no encontraron ninguna relación entre la ER y el recuento de células CD34+ en sangre periférica Pre-procedimiento esto fue lo reportado en estudios realizados por Verlinden et al., Lisenko et al., Sakashita et al. y Besson et al.; Sin embargo, el manual del usuario del separador celular utilizado menciona que los leucocitos y

las plaquetas afectan el contenido de la recolección, un mayor número de células en el puerto de recolección podría dificultar la discriminación de células mononucleares, el proveedor sugiere ante recuentos altos de leucocitos aumentar el flujo de la bomba de recolección entre 1,0 y 1,5 ml/min. (Sistema de aféresis Spectra Optia, 2015, p. 162).

La ER fue negativamente correlacionada con el recuento de plaquetas ($r_s = -0.28$), este hallazgo fue similar a lo encontrado en estudios previos realizados por Verlinden et al. y Sakashita et al. Besson et al. reportó que no hay relación entre la eficiencia de recolección y el recuento de plaquetas. Sin embargo; el manual del usuario del separador celular utilizado menciona que los leucocitos y las plaquetas afectan el contenido de la recolección. (Sistema de aféresis Spectra Optia, 2015, p. 161), un mayor número de células en el puerto de recolección podría dificultar la discriminación de células mononucleares.

La ER fue negativamente correlacionada con el recuento de leucocitos ($r_s = -0.32$), este hallazgo fue similar en estudios previos realizados por Verlinden et al., sakashita et al. y Besson et al.; Verlinden et al. sugiere que este hallazgo puede sugerir la necesidad de adaptar la volemia sanguínea total a procesar con el recuento de leucocitos a fin de evitar la necesidad de múltiples sesiones de aféresis.

Este hallazgo es coherente con las pautas descritas en el manual del proveedor del separador celular utilizado en este estudio (Terumo BCT), en el apartado Optimización del proceso tanto para procedimientos con protocolo CMN y CMNC especifica que los recuentos de leucocitos y de plaquetas del paciente afectan al contenido de la recolección debido a que a partir de estos recuentos celulares se calcula la preferencia de recolección la cual determina la concentración de células que deben atravesar el puerto de recolección.

Con estos datos se sugiere que el proceso de separación de las células CD34+ de la capa leucoplaquetaria por parte del separador celular es un proceso complejo de separación de las células de interés que se encuentran sumergidas entre otros tipos de leucocitos

mononucleares, linfocitos, monocitos e incluso el trabajo adicional de separación de la capa plaquetaria para que estas retornen al paciente. Terumo BCT. (s.f.-c). Esta complejidad determina que factores Pre-Procedimiento o preanalíticos como, leucocitos y plaquetas puedan influir negativamente en la eficiencia de recolección de células CD34+, es decir una cierta cantidad de células CD34+ están siendo devueltas al paciente según lo descrito por Verlinden et al., sakashita et al. y Besson et al.; Sin embargo, Tiwari et al. reportó no haber relación entre ER y leucocitos.

La ER fue positivamente correlacionada con el recuento de células CD34+ del producto ($r_s = 0.14$) este hallazgo no ha sido reportado en estudios previos revisados.

Entre los parámetros analizados en este estudio que se encontraron no correlacionados con la eficiencia de recolección fueron: edad y peso, hallazgo similar reportó Verlinden et al. y solo el peso reportó Besson et al. el hematocrito y el volumen sanguíneo procesado tampoco estuvieron relacionados con la eficiencia de recolección, similar hallazgo reportó Tiwari et al. y Besson et al. el volumen sanguíneo total y volumen del producto no correlacionaron con la ER igual a lo reportado por Besson et al.

Para precisar los valores de las variables que mostraron correlación con la ER, se realizó el estudio por cuartiles, evidenciándose para la variable recuento de plaquetas, recuento de células CD34 Pre-procedimiento + y CD34+ producto que existen valores que afectan en cierta medida la ER ($p < 0.05$), los valores de plaquetas del segundo cuartil (89–110 $\times 10^9/L$) disminuye la ER en -5.70% respecto al primer cuartil (45–8 $\times 10^9/L$). Los valores de CD34+ Pre-procedimiento del segundo cuartil (18–29 células/ul) disminuye la ER en -3.13% y en el tercer cuartil (30–73 células/ul) disminuye en -18.25%, en ambos casos respecto al primer cuartil (5–17 células/ul). Los valores de CD34+ del producto en el segundo cuartil (600–962 células/ul) aumenta la ER en 9.86%, respecto al primer cuartil (130–598 células/ul), mientras que los valores de leucocitos en ningún cuartil tiene un comportamiento

específico frente a la ER, lo hallado es contrario a lo sugerido por Besson et al. que sostuvo que cuantos más leucocitos circulantes, más rápido se llenará la cámara y se recogerán más cámaras en el protocolo CMN, mientras el equipo enjuaga la cámara, las células no son recolectadas y estarán siendo devueltas al paciente, afectando la ER.

No se ha encontrado reporte de estudios anteriores que hayan analizado cuartiles para precisar que rango del valor de la variable influye en la variable dependiente.

En el análisis de la relación de pacientes con patologías diversas y la ER, se encontró al MM con la eficiencia más baja, 52.4% respecto a las otras patologías. Lisenko et al. reportó similar hallazgo para un grupo de pacientes con MM evaluando diferentes protocolos de recolección (CMN= 49% y CMNC= 50%).

Entre las posibles razones de este hallazgo podemos mencionar la presencia de la proteína M, la cual forma parte de los criterios diagnósticos para el MM (British Society for Haematology, 2011, p. 34)

Según la Sociedad Británica de Hematología, la presencia de la proteína M puede mantenerse en los pacientes candidatos a TCPH que no alcanzan remisión completa y que son sometidos a TCPH encontrándose en remisión parcial (2011, p. 48)

El grupo internacional de trabajo del Mieloma brinda dentro de los criterios para la definición parcial, las concentraciones de proteína M, tales como $\geq 50\%$ de reducción de proteína M sérica y reducción de la proteína M en orina de 24 horas en $\geq 90\%$ ó < 200 mg/24 h. (Durie, 2006, p.1470).

Esta proteína M es la responsable de la mayor viscosidad del plasma, según lo describen en trabajos previos, Fernández et al., Lewis et al., Rodríguez et al. y Jaime et al.

La proteína M podría ser la causante de la menor capacidad de separación de la capa leucoplaquearia mediante la centrifugación en el separador celular (interfase) debido a la

influencia de la viscosidad sanguínea en la agregación eritrocitaria, como ocurre durante la formación de pilas de moneda, el aumento de la viscosidad interna de los glóbulos rojos y la reducción de la flexibilidad o deformabilidad de los eritrocitos. (Jaime, 2012)

Los eritrocitos intervienen en la formación de la interfase celular para lograr la separación de las células de interés (células mononucleares). La viscosidad sanguínea depende también del nivel de las proteínas y viscosidad intrínseca de las proteínas, existiendo interacción entre proteínas y células. (Jaime, 2012)

En el análisis bivariado se determinó en los grupos diagnósticos que existe una diferencia estadísticamente significativa entre MM y LNH, MM y LH y MM y TCG y la eficiencia de recolección.

Como análisis secundario, a fin de encontrar si la variable protocolo de recolección está relacionada con la eficiencia de recolección, primero, se dividió las variables según el protocolo utilizado, CMN y CMNC, para evaluar el desempeño de las variables y segundo, se relacionó las variables por separado según el protocolo con la eficiencia de recolección.

Los parámetros como: peso, recuento de CD34+ Pre-procedimiento, volumen sanguíneo procesado, rendimiento de recolección, volumen del producto fueron diferentes entre los protocolos de recolección ($p < 0.05$).

El peso se encontró, es mayor en el protocolo CMNC, mientras que Bartnik et al. encontró el peso mayor en el protocolo CMN, pero Ito et al. no encontró diferencias en el peso entre ambos protocolos; esto se explica por el volumen extracorpóreo diseñado según el protocolo a utilizar, para CMN es 147ml y un pico máximo de 191ml y para el protocolo CMNC es 253 ml y un pico máximo de 297 ml. (Sistema de aféresis Spectra Optia, 2015, p.254)

Dado que el peso es utilizado en el cálculo para hallar el volumen sanguíneo total del paciente es una variable para considerar al momento de elegir con que protocolo se va a

ejecutar el procedimiento a fin de que el volumen extracorpóreo sanguíneo no supere el 15% de la volemia total del paciente para evitar hipovolemia según lo describe Rojas et. al. y Marmolejo et al., por tanto, los pacientes de menor peso en la institución fueron elegidos para el protocolo de recolección CMN y los de mayor peso se designaron al protocolo CMNC.

El recuento de CD34+ Pre-procedimiento, se encontró fue mayor en protocolo CMN, este hallazgo no fue reproducido en estudios previos por Lisenko et al, Bartnik et al. e Ito et al. no hallaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos protocolos; en mi estudio este hallazgo podría explicarse porque la elección de uno u otro protocolo estaba bajo la evidencia de estudios previos que sostienen que el producto de la colecta con protocolo CMNC es un producto con menor hematocrito, menor número de plaquetas y granulocitos (Spoerl et al. y Godbey et al.), por tanto; este hecho podría incrementar la concentración de las células de interés al demostrar más pureza del producto; por tal razón los pacientes con recuentos celulares < 20 células/ul, el día de inicio de colecta fueron sometidos al protocolo CMNC y los de mayor recuento de células CD34+ Pre-procedimiento al protocolo CMN, para favorecer la mayor concentración de células de CD34+.

El volumen sanguíneo procesado se encontró fue mayor en CMNC que en CMN, este hallazgo es similar a lo encontrado por Bartnik et al. Sin embargo, Lisenko et al. e Ito et al. no hallaron diferencias entre ambos protocolos. Este hecho sugiere que el protocolo CMNC puede procesar mayor volemia sanguínea dado que el protocolo CMNC no cuenta con la cámara como es el caso del protocolo CMN, donde se lleva a cabo la fase de recolección de las células de interés esta comienza cuando el sistema determina que la cámara está llena de mononucleares y esto se repite varias veces durante el procedimiento (Terumo BCT, s.f.-a). La primera fase de recolección toma más tiempo dado que la cámara está vacía al inicio del procedimiento, una vez llena el sistema transfiere aproximadamente el 80% de las células a la bolsa de recolección, las fases de recolección subsecuentes ya contienen un 20% de células

por tanto la cámara se llena en menos tiempo, según describe Lisenko et al. esto conlleva necesariamente a mayor tiempo de procesamiento comparada con el protocolo CMNC que es un protocolo de una sola fase en el cuál las células blanco son continuamente enviadas a la bolsa de colección (Terumo BCT, s.f.-a).

El rendimiento de recolección encontrado fue mayor en el protocolo CMN, este hallazgo no fue confirmado por los estudios realizados por Lisenko et al. este autor no encontró diferencias estadísticamente significativas entre protocolos; Ito et al. encontró que el rendimiento de recolección fue mayor en el protocolo CMNC en población alogénica.

El volumen del producto encontrado fue mayor en el protocolo CMN, este hallazgo es similar a lo reportado por Bartnik et al. e Ito et al. ambos en población alogénica. Este hecho puede explicarse por la realización de una purga secundaria realizada con plasma como lo describe Lisenko et al. en el protocolo CMN que permite la descarga en la bolsa de recolección de las células que quedan en la línea de recolección (Sistema de aféresis Spectra Optia, 2015), esta purga puede realizarse con el valor predeterminado de plasma de 2 ml, en el INEN esta purga secundaria está configurada en 4ml. Esta purga se realiza en cada fase de recolección (máximo 50) (Sistema de aféresis Spectra Optia, 2015, p.137).

El tiempo de procesamiento fue mayor en CMN, este hallazgo fue similar a lo encontrado por Ito et al. En población autóloga, y no confirma lo encontrado por Bartnik et al. quien halló diferencias estadísticamente significativas entre protocolos, este hecho puede ser explicado por las mismas razones expuestas para mayor volumen sanguíneo procesado en el CMNC.

La ER estuvo negativamente relacionada con el recuento de plaquetas y leucocitos en ambos protocolos, esto hallazgo reproduce lo encontrado en la evaluación general de variables independientes y la eficiencia, evidenciando que la ER esta negativamente correlacionado con el recuento de plaquetas y leucocitos, independientemente del protocolo

que se utilice. Este hallazgo tiene estrecha relación con lo descrito en el manual de proveedor señalando que el recuento de plaquetas y leucocitos afectan el contenido celular.

Finalmente, la ER se encontró negativamente correlacionada con la edad en el protocolo CMNC, este hallazgo no ha sido reportado en estudios previos.

VI. CONCLUSIONES

1. Se ha establecido que la ER se encuentra influenciada por variables biológicas y la capacidad de recolección del separador celular utilizado. En este estudio se encontró que el recuento de Plaquetas, Leucocitos, CD34+ Pre-procedimiento y CD34+ del producto afectan la ER.
2. Se ha establecido que los parámetros Pre-procedimiento como recuento de plaquetas, Leucocitos, CD34+ influyen negativamente en la ER.
3. Se ha establecido que el único parámetro Post procedimiento que influye en la ER, es el recuento de CD34+ del producto, influye positivamente.
4. El análisis de los rangos de valores agrupados en cuartiles de los factores que influyen en la ER evidencia grupos de valores de estos factores que influyen en diferente medida en la ER estadísticamente significativa, como: recuento de plaquetas, recuento de CD34+ Pre-procedimiento y el recuento de CD34+ del producto, excepto el recuento de leucocitos.
5. El recuento de plaquetas influye negativamente en la ER a partir del tercer y cuarto cuartil.
6. El recuento de CD34+ Pre-procedimiento influye negativamente en la ER a partir del tercer y cuarto cuartil.
7. El recuento de CD34+ del producto influye positivamente en todos los grupos de valores.
8. En el análisis de las variables cualitativas, se estableció que procedimientos realizados en pacientes con MM mostraron la mediana de ER más baja del estudio, 52.40%, se evidenció diferencia estadísticamente significativa entre los grupos diagnósticos MM y LH, MM y LNH y MM y TCG. En el análisis del modelo lineal generalizable

evidenció al grupo MM como variable estadísticamente significativa que influye sobre la ER ($p= 0.01$).

9. En el análisis de las variables cuantitativas se estableció que existen diferencias estadísticamente significativas entre los protocolos CMN y CMNC, algunas provienen de ciertos parámetros como resultado de la elección no aleatoria entre un protocolo u otro (Peso; $p = 0.03$, recuento del CD34+ Pre-procedimiento; $p<0.05$, rendimiento de recolección; $p<0.05$), otras derivan de la configuración y mecanismo de separación celular propias de cada protocolo (tiempo de procesamiento, $p<0.05$; volumen Sanguíneo Procesado, $p <0.05$; volumen del producto, $p <0.05$).
10. Las variables cuantitativas encontradas que influyen en la ER, según el protocolo utilizado, son: edad, recuento de plaquetas y leucocitos.
11. El recuento de plaquetas y leucocitos influyen de manera negativa en la ER, tanto en el protocolo CMN y CMNC.
12. El recuento de plaquetas y leucocitos se encuentran relacionados a la ER, influyendo de forma negativa tanto en el análisis total del estudio como en el análisis por separado de los protocolos de recolección.
13. La edad influye negativamente en la ER solo cuando se utiliza el protocolo CMNC.
14. Se estableció a partir de las variables o factores que influyen en la ER un modelo lineal generalizable.

VII. RECOMENDACIONES

1. Monitorear los rendimientos de recolección mediante el cálculo de la eficiencia de recolección, es un importante parámetro de calidad, su conocimiento y aplicación aportaría en la toma de decisiones médicas.
2. Identificar los factores que afectan la Eficiencia de recolección a fin de promover su optimización, ya que permite el manejo de las variables relacionadas con la ER como las encontradas en este estudio, permitiendo basar la práctica clínica en la Medicina basada en evidencia, en los tratamientos terapéuticos de aféresis.
3. Precisar los grupos de valores de las variables que influyen en la ER a fin de prever probables escenarios médicos que garanticen alcanzar la dosis establecida de manera eficiente.
4. Integrar el uso del cálculo de la Eficiencia de recolección al finalizar los procedimientos de aféresis en los protocolos de trabajo, contribuyendo al análisis de causas y medidas correctivas para futuras sesiones de aféresis.
5. Diseñar una formula generalizable como la planteada en este estudio, a fin de calcular la Eficiencia de recolección basada en parámetros que influyen en la población de interés de cada institución.
6. Validar el desempeño analítico de los métodos de recuento de plaquetas y leucocitos realizado en analizadores hematológicos, debido a la influencia de las variables biológicas en la ER.
7. Validar el desempeño analítico de los métodos de recuento de CD34+ Pre-procedimiento y CD34+ del producto realizado en citómetros de flujo, debido a la influencia de ambas variables en la ER.

8. Investigar sobre protocolos de recolección satisfactorios en grupo de pacientes con diagnóstico de MM, en busca de evitar sesiones de aféresis repetitivas logrando minimizar costos, previniendo reacciones adversas en el paciente y promoviendo la gestión del recurso humano.

VIII. REFERENCIAS

- Aguilar, D. & Lordmendez, D. (2010). Recolección de células progenitoras en niños. *Revista Mexicana de Medicina Transfusional*, 3, S71-S74.
- American Association of Blood Banks. (2012). Manual Técnico. *Asociación Argentina de Hemoterapia e Inmunohematología*, 939.
- American society for apheresis,. (2017). *Principles of Apheresis Technology* (6 ed.). Vancouver: American society for apheresis.
- American Society of Blood and Marrow Transplantation. (2014). Peripheral Blood Progenitor Cell Mobilization for Autologous and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. . *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 20, 1262- 1273. Obtenido de https://higherlogicdownload.s3.amazonaws.com/ASBMT/43a1f41f-55cb-4c97-9e78-c03e867db505/UploadedImages/Guideline_2014_-_PBPC_Mobili.pdf
- Anaya, F. (2005). *Aféresis Terapéutica*. Madrid: Ediciones Norma-Capitel
- Barquinero, J. (2009). *Células Madres Hematopoyéticas*. España: Fiora de Pablo Dávila, María Cascales Angosto.
- Bartnik, K., Maciejewska, M., Farhan, R., Urbanowska, E., Król, M., Feliksbro, M., Wiktor, W., & Snarski, E. (2018). Continuous Mononuclear Cell Collection (cMNC) protocol impact on hematopoietic stem cell collections in donors with negative collection predictors. *Transfusion and Apheresis Science*, 57, 401-405.
- Besson, N., Bruun, M., Larsen, T. & Nielsen, C. (2017). Impact of apheresis automation on procedure quality and predictability of CD34+ cell yield. . *Journal of Clinical Apheresis*, 33, 494-504. doi:10.1002/jca.21625
- Brecher, M. (2005). Cell Therapy and Cellular Product Transplantation. *Technical Manual* , 582.

- British Blood Transfusion Society. (2015). Guideline on the clinical use of apheresis procedures for the treatment of patients and collection of cellular therapy products. *Transfusion Medicine*, 25, 57-78. doi:British Blood Transfusion Society
- British Society for Haematology. (2011, Mayo 14). Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2011. *British Journal of Haematology*, 154, 32–75. doi:10.1111/j.1365-2141.2011.08573.x
- Buckley, J., Krawczyk, J., Ni Chonchubhair, F., Besson, N., Tarpey, M., Murray, M., O'Dwyer, M. C., & Hayat, A. (2014). A Single Centre Analysis of Spectra Optia Stem Cell Collection Data from Multiple Myeloma and Lymphoma Patients, with and without Plerixafor. *Blood*, 124(21), 3848. Obtenido de <http://www.bloodjournal.org/content/124/21/3848>.
- C.W. Bill Young Cell Transplantation Program. (2017). *Donor Registry Transplant Data*. Obtenido de Health Resources and Services Administration: https://bloodcell.transplant.hrsa.gov/research/citation_guidelines/index.html
- Campal, F., García, B., & Carrasco. M. . (2012). *Fundamentos y Técnicas de Análisis Hematológicos y Citológicos*. España: Paraninfo S.A.
- Cassens, U., Barth, I. M., Baumann, C., Fischer, R.-J., Kienast, J., Vormoor, J., & Sibrowski, W. (2004). *Protocolo de obtención de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica en el donante no emparentado* (Vol. 14). Obtenido de Docplayer.es/19843411-Protocolo-de-obtencion-de-progenitores-hematopoyeticos-de-sangre-periferica-en-el-donante-no-empar
- Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR). (2017). *Transplant Activity Report. 2018*, de Health Resources & Services Administration. Obtenido de

https://bloodcell.transplant.hrsa.gov/research/transplant_data/transplant_activity_report/index

Center for International Blood & Marrow Transplant Research. (2014, Agosto 22). CIBMTR Forms Manual: Plasma Cell Disorders Pre-HCT Data Form 2016. © 2013 National Marrow Donor Program ® and The Medical College of Wisconsin. Retrieved Agosto 15, 2019, from https://www.cibmtr.org/DataManagement/TrainingReference/Manuals/DataManagement/Documents/CIBMTR%202016%20Pre-HCT%20PCD%20Form_v2.5.pdf

ClinicalTrials.gov, Evaluation of the Spectra Optia® Mononuclear Cell Collection Procedure - Full Text View -. (s.f.). Recuperado el 5 de mayo de 2018, de <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01292486>

Comisión Nacional de Trasplante Hematopoyético (CNT) Organización Nacional de Trasplantes (ONT) Registro de Donantes de Médula Ósea (REDMO). . (s.f.).

Custodio, J. (2009). *CIE 10 - Código Internacional de Enfermedades*. Universidad Católica Santo Toribio de Mogrovejo. Obtenido de <http://cie10.tiddlyspot.com/>

Davenport, R. (2014). Therapeutic Apheresis. En M. G. Fung, *AA BB Technical manual* (p. 658). EE.UU.

Deneys, V., Fabry, A., Van Hooydonk, M., Sonet, A., André, M., Bourgeois, M., & Botson, F. (2017). Efficiency of autologous stem cell collection: Comparison of three different cell separators. *Transfusion and Apheresis Science*, 56(1), 35-38.

Durie, B., Harousseau, J.-L., Miguel, J., Bladé, J., Barlogie, J., Anderson, K., . . . Rajkumar, S. (2006). International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*, 20, 1467–1473.

- European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). (2015). Hematopoietic SCT in Europe 2013: recent trends in the use of alternative donors showing more haploidentical donors but fewer cord blood transplants. *Bone Marrow Transplant*, 50.
- European Society for Blood and Marrow Transplantation. (2009). Movilización y aféresis de las células madre hematopoyéticas: Guía práctica para el personal de enfermería y otros profesionales de la atención sanitaria relacionados.
- Fernández, J., Fridman, S., & Koziner, B. (1999). Recolección de células hematopoyéticas de sangre periférica. *Hematología*, 3, 16-23.
- Fernández, J., Alvarado, C., Guzmeli, V., Godoy, S., & Valencia, L. (2014). Paraproteína. *Revista Médica Hondureña*, 82, 73-77.
- Ford, C. D., Greenwood, J., Strupp, A., & Lehman, C. M. (2002). Change in CD34+ cell concentration during peripheral blood progenitor cell collection: effects on collection efficiency and efficacy. *Hemapheresis*, 42, 904-911.
- Gale, R., Seber, A., Bonfim, C., Pasquini, M. (2016). Haematopoietic cell transplants in Latin America. *Bone Marrow Transplantation*, 51, 898–905.
- García B., Rubio, F. & Crespo, M. (2015). *Técnicas de análisis hematológico*. España: Paraninfo S.A.
- Godbey, E., Dormesy, S., Gowda, L., Nandi, V., Paradiso, S., Sachais, B. S., & Shi, P. A. (). (2019). A dual strategy to optimize hematopoietic progenitor cell collections: validation of a simple prediction algorithm and use of collect flow rates guided by mononuclear cell count. *Cellular Therapies*, 659-670. doi:10.1111/trf.15034
- Gratwohl, A., Pasquini, M., Mahmoud A., Atsuta Y., y otros. (2015). One million haemopoietic stem-cell transplants: a retrospective observational study. *Lancet Haematol.* Obtenido de https://www.wbmt.org/fileadmin/pdf/11_WBMT-Survey/Gratwohl_1_million_Lancet_Heamtol.pdf

- Hoffman, R., Benz, Jr, E. J., Silberstein, L., Heslop, H., Weitz, J., & Anastasi, J. (2013). *Hemalogy. Basis principles and practice* (6 ed.). Philadelphia: Elsevier. Obtenido de https://books.google.com.pe/books?id=M5fD7gZSDYMC&pg=PA1482&lpg=PA1482&dq=Apheresis+needs+processed+blood+volume&source=bl&ots=DBSVWhvHe9&sig=ACfU3U31A44_9FOwRd12RtCbUhJNGD6tNQ&hl=es-419&sa=X&ved=2ahUKEwi0gNGEsfvjAhUO2VkKHTCUAR44KBD0ATAIegQICBAB#v=onepage
- Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. (2016). Guía de Práctica Clínica para el Trasplante de Precursores Hematopoyéticos. Obtenido de http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/normas_legales/NUEVA_Resoluciones_Jefaturales/2016/RJ%20022-20160121.pdf
- Ito, M. H. (2018). Funcional comparison between Spectra Optia®MNC AND CMNC modes for peripheral blood stem cell collection. *Japanese Journal of Transfusion and Cellular Therapies*, 64, 742-751.
- Jaime, J., Arencibia, A., Gutiérrez, A., Ramón, L., Díaz, C., Serrano, J., . . . Pavón, V. (2012). Urgencias en Hematología: alteraciones metabólicas y leucocitarias. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 28, 30-32.
- Koepsell, S., Jacob, E., & McKenna, D. (2014). The Collection and Processing of Hematopoietic Stem Cells. En M. G. Fung. EE.UU.
- Leberfinger, D., Badman, K., Roig, J., & Loos, T. . (2017). Improved planning of leukapheresis endpoint with customized prediction algorithm: minimizing collection days, volume of blood processed, procedure time, and citrate toxicity. *Transfusion*, 5.
- Lewis, M., Hendrickson, A., & Moynihan, T. (2011). Oncologic Emergencies: Pathophysiology, Presentation,Diagnosis, and Treatment. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 61, 287–314.

- Lisenko, K., Pavel, P., Bruckner, T., Puthenparambi, J., Hundermer, M., Schmitt, A., . . . Wuchter, P. (2017). Comparison Between Intermittent and Continuous Spectra Optia Leukapheresis Systems for Autologous Peripheral Blood Stem Cell Collection. *Journal of Clinical Apheresis*, 32, 27-34. doi:10.1002/jca.21463
- Long, G., Waller, E. K., Gregurek, S., Tricot, G., Marschner, S., & Bill, J. (2015). Evaluation of the Spectra optia Mononuclear cell collection procedure in multiple myeloma patients. *Journal of clinical apheresis*(30), 1-7. doi:10.1002/jca.21341
- Marmolejo, M. (2010). Cuidados de enfermería en aféresis. *Asociación Mexicana de Medicina Transfusional*, 3, S7-S13.
- Miale, J. (1985). *Hematología Medicina de Laboratorio*. Florida: Reverté S.A.
- Neyrinck, M. & Vrielink, H. (2015). Calculations in Apheresis. *Journal of Clinical Apheresis*, 30, 38-42. doi: 10.1002/jca.21347
- Neyrinck, M. M., & Vrielink, H. (2015). Calculations in Apheresis. *Journal of Clinical Apheresis*, 30, 38-42. doi:Calculations in ApheresisMarleen M. Neyrinck1and Hans Vrielink2*; on behalf of the Joint Task Forcefor Education and Certification
- Organización Mundial de la Salud (OMS). (2001). El Uso Clínico de la Sangre en Medicina General Obstetricia Pediatría y Neonatología Cirugía y Anestesia Trauma y Quemaduras. 135.
- Pandey, S. &.-F. (2018). *Optia continuous mononuclear collection (CMNC) system is a safe and efficient system for hematopoietic progenitor cells-apheresis (HPC-a) collection and yields a lower product hematocrit (HCT%) than the COBE spectra sys.*
- Patton, K. (2016). *Anatomy and Physiology*. Estados Unidos: Elsevier.
- Paul-Ehrlich-Institutes., Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer unter Mitwirkung des. (1997). Guidelines for the transplantation of peripheral blood stem cells. *Deutsches Ärzteblatt*, 94, 1584-92.

- Pérez, J. (2003). *Factores que influyen sobre el injerto en el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica*. Tesis doctoral, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España.
- Ponce, L. (2009). *Influencia de la demora de transporte en muestras de sangre de cordón umbilical, respecto a su viabilidad y número de CD34+*. Documento presentado en 20 Congreso Nacional de la SETS. Valencia, España. Obtenido de <http://www.sets.es/index.php/cursos/biblioteca-virtual/congresos-1/congreso-2009/220-comunicaciones-poster/file>
- Rodríguez, H. (2004). *El banco de sangre y la medicina transfusional*. México: Editorial Médica Panamericana.
- Rodríguez, L., Avila, O., Izquierdo, L., Espinosa, E., González, L., Quintero, Y., . . . Hernández, C. (2013). Síndrome de hiperviscosidad en pacientes con mieloma. *Revista Cubana Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 3, :259-271.
- Rojas, E., & Medina, M. (2005). Papel de la enfermera en la aféresis. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 43, 53-56.
- Sakashita, A. M., Kondo, A. T., Yokoyama, A. P., Lira, S. M., Bub, C. B., Souza, A. M., . . . Chiattonne, C. S. (2018). The impact of preapheresis white blood cell count on autologous peripheral blood stem cell collection efficiency and HSC infusion side effect rate. *Journal of Clinical Apheresis*, 33, 331-341. doi:10.1002/jca.21614
- Smith, J. (2014). Blood Component Collection by Apheresis. En M. G. Fung. EE.UU.
- Spoerl, S., Wascher, D., Nagel, S., Peschel, C., Verbeek, M., Gotze, K., & Krackhardt, A. M. (2018). Evaluation of the new continuous mononuclear cell collection protocol versus an older version on two different apheresis machines., 58,. *Hemapheresis*, 1772-1780. doi:10.1111/trf.14644

- Subdirección General de Promoción de la Salud y Vigilancia en Salud Pública Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación. (2016). *Hemovigilancia. Abril, 12, 2018*. Obtenido de Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales: <http://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/medicinaTransfusional/hemovigilancia/docs/Informe2016.pdf>
- Terumo BCT. (2012). Mononuclear Cell Collection—u.s. Advancing Therapeutic Apheresis and Cell collections to the Next Level of Patient Care. *Folleto*.
- Terumo BCT. (2015). Sistema de aféresis Spectra Optia. *Manual del usuario*. Colorado-EEUU.
- Terumo BCT. (2016). Spectra Optia CMNC & MNC Collections. *Documento presentado en Spectra Optia CMNC & MNC Collections Council Meeting*. Minneapolis, Estados Unidos. Obtenido de https://nmdp.learnercentral.com/p/3408310731/DocumentViewRouter.ashx?Cust=34083&DocumentID=16bf9748-9976-4308-b786-2ccd5f30bcc4&Popped=True&InitialPage=/story_html5.html&v=1&
- Terumo BCT. (s.f.). *Spectra Optia Apheresis System Protocols*. Obtenido de <https://www.terumobct.com/spectra-optia/protocols>
- Terumo BCT. (s.f.). *Spectra Optia® Apheresis System Service Manual*. Obtenido de http://www.frankshospitalworkshop.com/equipment/documents/dialysis_units/service_manuals/Caridian%20BCT%20Spectra%20Optia%20Apheresis%20System%20-%20Se
- Tiwari, A., Pandey, P., Subbaraman, H., Bhargava, R., Rawat, G., Madiraju, S., Bhargava, R. (2016). Autologous peripheral blood stem cell harvest: Collection efficiency and factors affecting it. *Asian Journal of Transfusion Science*, 10(1), 93–97. Obtenido de <http://doi.org/10.4103/0973-6247.164273>

- Universidad Teletón. (2018). *Unidad 10: Historia clínica. Tipos de diagnóstico*. Obtenido de http://gc.initelabs.com/recursos/files/r161r/w18964w/handout_s10.pdf
- Verlinden, A., Van de Velde, A., Verpooten, G. A., & Jansen Van Doorn, K. (2013). Determining Factors Predictive of CD34+ cell collection efficiency in an effort to avoid extend and repeated apheresis sessions. *Journal of clinical apheresis*, 28, 404-410.
- Viru, A. & Viru, M. (2001). *Análisis y Control del rendimiento deportivo*. España:: Editorial Paidotribio.
- Zamudio, L. (2017). Cálculos del volumen sanguíneo. *Revista Mexicana de Medicina Transfusional*, 10, 14-17.
- Zumbado-Salas, G., Rodríguez-Pineda, M., Rojas-Camacho, X., Rojas-Solano, C., & Herrera-Álvarez, H. (2014). Recolección de células madre en sangre periférica mediante aféresis de grandes volúmenes. *Acta Médica Costarricense*, 56(2), 65-70.

IX. ANEXOS

ANEXO No 1

MATRIZ DE CONSISTENCIA

**TÍTULO: “FACTORES QUE INFLUYEN EN LA EFICIENCIA DE RECOLECCIÓN DE CÉLULAS PROGENITORAS
HEMATOPOYÉTICAS POR AFÉRESIS EN INEN, 2012-2017”**

Título	Problemas	Objetivos	Variable	Indicadores	Métodos
<p>“Factores que influyen en la eficiencia de recolección de células progenitoras hematopoyéticas por aféresis en INEN, 2012-2017”</p>	<p>Pregunta general: ¿Qué factores influyen en la eficiencia de recolección de células progenitoras hematopoyéticas por aféresis en INEN, 2012-2017?</p>	<p>Objetivo general: Determinar los factores que influyen en la eficiencia de recolección de células progenitoras hematopoyéticas por aféresis en INEN, 2012-2017.</p> <p>Objetivos específicos: OE1. Determinar las características de los factores demográficos, de diagnóstico, del protocolo de recolección y factores según parámetros pre, durante y post – procedimiento que influyen en la eficiencia de recolección de células progenitoras hematopoyéticas por aféresis. OE2. Determinar la correlación entre los factores demográficos, de</p>	<p>Variable Independiente: Factores de influencia.</p> <p>Variable Dependiente: Eficiencia de recolección de células progenitoras hematopoyéticas por aféresis.</p>	<p>Edad</p> <p>Sexo</p> <p>Mieloma Múltiple</p> <p>Linfoma no Hodgkin</p> <p>Linfoma de Hodgkin</p> <p>Leucemia linfática aguda</p> <p>Leucemia mieloide aguda</p> <p>Tumor de células germinales</p> <p>Recuento de células CD34+</p> <p>Recuento de plaquetas</p>	<p>Tipo y diseño de estudio: Descriptivo, transversal, retrospectivo</p> <p>Población en estudio: Todos los procedimientos de aféresis terapéutica de colecta de células progenitoras hematopoyéticas realizados en INEN, 2012 – 2017.</p>

		<p>diagnóstico, del protocolo de recolección, factores según parámetros pre, durante y post – procedimiento; y la eficiencia de recolección de células progenitoras hematopoyéticas por aféresis.</p> <p>OE3. Determinar las características de los factores demográficos, de diagnóstico y factores según parámetros pre, durante y post – procedimiento que influyen en la eficiencia de recolección de células progenitoras hematopoyéticas por aféresis, según protocolo de recolección.</p> <p>OE4. Determinar la correlación entre los factores demográficos, de diagnóstico, factores según parámetros pre, durante y post – procedimiento, y la eficiencia de recolección de células progenitoras hematopoyéticas por aféresis, según protocolo de recolección.</p> <p>OE5. Determinar el rango intercuartil de los factores que influyen en la eficiencia de recolección de células progenitoras hematopoyéticas por aféresis.</p>		<p>Recuento de leucocitos</p> <p>Hematocrito</p> <p>Volumen sanguíneo total</p> <p>Volemia sanguínea procesada</p> <p>Tiempo de procesamiento</p> <p>Protocolo de recolección</p> <p>Volumen de anticoagulante</p> <p>Protocolo de recolección</p> <p>Recuento de células CD34+ del producto</p> <p>Rendimiento de recolección</p> <p>Volumen del producto</p> <p>Eficiencia (%)</p>	
--	--	---	--	--	--

ANEXO No 2

OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Escala de Medición	Forma de Registro
Factores de influencia EDAD	Tiempo de vida de las personas en años	Ficha de recolección de datos	Números naturales	<ul style="list-style-type: none"> • Edad cronológica en años cumplidos del paciente.
TALLA	Estatura de una persona	Ficha de recolección de datos	Centímetros	<ul style="list-style-type: none"> • cm
PESO	Propiedad característica de un cuerpo o sujeto	Ficha de recolección de datos	Kilogramos	<ul style="list-style-type: none"> • kg
SEXO	Es lo que nos distingue como hombre o como mujer.	Ficha de recolección de datos	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Masculino • Femenino
DIAGNÓSTICO	Es la identificación o conocimiento de la enfermedad	Ficha de recolección de datos	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Mieloma múltiple • Linfoma no Hodgkin • Linfoma Hodgkin • Leucemia linfática aguda • Leucemia mieloide aguda • Tumor de células germinales
RECuento DE CÉLULAS CD34+	Recuento en sangre periférica previo al procedimiento de aféresis	Ficha de recolección de datos	Células por microlitro	<ul style="list-style-type: none"> • Células/ul
RECuento DE PLAQUETAS	Número de plaquetas que una persona tiene en la sangre	Ficha de recolección de datos	Número de células por 10 ⁹ por litro	<ul style="list-style-type: none"> • 10⁹/L
RECuento DE LEUCOCITOS	totalidad de los leucocitos, sin distinguir tipos	Ficha de recolección de datos	Número de células por 10 ⁹ por litro	<ul style="list-style-type: none"> • 10⁹/L
HEMATOCRITO	Fracción que comprende a glóbulos rojos, respecto al volumen total de la muestra de sangre venosa o capilar (INS)	Ficha de recolección de datos	Porcentaje	<ul style="list-style-type: none"> • Nivel porcentual (%)
VOLUMEN SANGUÍNEO TOTAL	sangre contenida en el aparato cardiovascular	Ficha de recolección de datos	Mililitros	<ul style="list-style-type: none"> • ml

VOLEMIA SANGUÍNEA PROCESADA	Volumen total de Sangre que movilizó el equipo	Ficha recolección de datos	Mililitros	• ml
TIEMPO DE PROCESAMIENTO	Duración del procedimiento de aféresis realizado	Ficha recolección de datos	Minutos	• min
VOLUMEN DE ANTICOAGULANTE	Volumen de anticoagulante usado en el procedimiento de aféresis	Ficha recolección de datos	Mililitros	• ml
PROTOCOLO DE RECOLECCIÓN	Establece forma de recolección; continua o intermitente.	Ficha recolección de datos	Nominal	• CMN • CMNC
RECuento DE CÉLULAS CD34+ DEL PRODUCTO	Recuento en producto de aféresis al finalizar procedimiento de aféresis	Ficha recolección de datos	Células por microlitro	• Células/ul
RENDIMIENTO DE RECOLECCIÓN	Cosecha final de células por kilogramo de peso del paciente	Ficha recolección de datos	Número de células por 10^6 por kilogramo de peso	• 10^6 /kg peso
VOLUMEN DEL PRODUCTO	Volumen recolectado al finalizar el procedimiento	Ficha recolección de datos	Mililitros	• ml
<u>Eficiencia de Recolección</u>	Es el número de células procesadas en la máquina que son colectadas en la bolsa de producto.	Ficha recolección de datos	Porcentaje	• Nivel porcentual (%)

ANEXO No 3. BASE DE DATOS

A	B	C	D	E	F	G	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W
N°	Procec	Añ	ED	PES	TALLA	SEXO	DIAGNOST	CD34	PLAQ	LEUCOC	HCTC	VST	VSP	TIEMP	Volumen A	PROTOCOL	CD34 PRODU	IENTO DE RE	VOL PRODU	EFCIENCIA
1	1	2012	23	61	165	Masculino	LH	15	52	26	33	4300	11806	227	725	cmn	580	1.711475	180	59
2	1	2013	29	78	167	Masculino	LH	24	92	15.38	32.4	4824	20344	355	1053	cmn	624	2.88	360	46
3	2	2013	29	79	167	Masculino	LH	10	73	18.27	30.9	4625	19425	332	1037	cmn	314	1.589873	420	68
4	3	2013	31	65	177	Masculino	TCG	244	289	46.5	26.8	4763	19163	332	980	cmn	3016	33.408	720	46
5	4	2013	61	84	162	Masculino	MM	14	180	33	41	4868	19473	340	1048	cmn	527	3.387857	540	104
6	5	2013	23	83	185	Masculino	LNH	18	102	12	29	5598	20865	385	1131	cmn	633	3.660723	480	81
7	6	2013	33	66	175	Masculino	TCG	231	127	49	30	4695	14086	260	748	cmn	3133	18.03848	380	37
8	7	2013	14	47	171	Masculino	TCG	59	107	40	33	3952	16653	296	844	cmn	847	8.289787	460	40
9	8	2013	28	86	170	Masculino	LMA	38	194	37	48	5177	20708	358	1101	cmn	1048	6.336744	520	69
10	9	2013	50	85	165	Masculino	MM	15	133	31	41	5408	12481	450	1009	cmn	130	0.338	221	15
11	10	2013	50	85	165	Masculino	MM	15	78	45	43	4988	19921	310	1076	cmn	130	0.489412	320	14
12	12	2013	16	58	161	Femenino	LMA	15	108	49	36	3588	13956	282	719	cmn	254	1.751724	400	49
13	13	2013	62	89	156	Masculino	MM	19	139	29	39	4862	19449	308	1117	cmn	538	1.692584	280	41
14	14	2013	56	90	168	Masculino	MM	114	276	31	43	5241	21420	335	1257	cmn	1657	9.942	540	37
15	15	2013	50	83	165	Masculino	MM	57	109	18	37	4924	8931	215	491	cmn	2364	5.126747	180	84
16	16	2013	53	64	165	Masculino	LNH	95	56	24	37	4312	17335	305	1042	cmn	1746	12.44025	456	48
17	17	2013	16	58	161	Femenino	LMA	44	120	54	28	3555	14220	252	859	cmn	904	4.987586	320	46
18	18	2013	66	68	144	Femenino	MM	72.5	172	42	37	3496	13984	295	725	cmn	2341	8.950882	260	60
19	19	2013	62	87	156	Masculino	MM	53.9	118	28	38	4898	19287	346	1173	cmn	1276	5.28	360	44
20	20	2013	34	79	170	Masculino	LNH	80.56	74	17	27	4950	19801	355	1061	cmn	1894	10.06937	420	50
21	22	2013	56	85	174	Masculino	LNH	79	66	32	36	5273	21115	428	1134	cmn	2019	13.30165	560	68
22	23	2013	54	50	150	Femenino	MM	16	153	7.8	39	2907	11237	241	677	cmn	217.6	0.69632	160	19
23	1	2014	32	63	167	Masculino	TCG	167	108	55	31	4273	13693	288	786	cmn	2894	18.3746	400	51
24	2	2014	38	67	155	Femenino	LNH	22	296	60	28	3726	13446	297	576	cmn	366	3.146507	576	71

A	B	C	D	E	F	G	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W
25	3	2014	62	64	162	Masculino	MM	49	133	29	30	3864	17682	307	908	cmn	962	5.711875	380	42
26	4	2014	54	68	159	Femenino	MM	174	133	56	33	3864	13571	266	737	cmn	2808	14.86588	360	43
27	5	2014	52	53	158	Femenino	MM	76.8	133	22.7	26.7	3341	13081	257	710	cmn	1767.2	10	300	53
28	6	2014	54	80	160	Masculino	MM	60	153	37	35	4682	16170	255	878	cmn	924	3.234	280	27
29	7	2014	53	55	149	Femenino	MM	22.7	160	31	39	3015	12230	251	663	cmn	619	2.9	260	58
30	8	2014	53	55	149	Femenino	MM	16.9	88	33	41	6015	12082	279	651	cmn	455	2.1	260	58
31	9	2014	56	64	155	Masculino	MM	86	139	29	33	4031	13547	291	734	cmn	1073	7.041563	420	39
32	10	2014	23	58	158	Femenino	LNH	59	79	24	29	3410	13254	325	717	cmn	1921	11.92345	360	88
33	11	2014	64	69	172	Masculino	MM	89	107	48	41	4692	18010	325	1093	cmn	1568	10.45333	460	45
34	12	2014	32	67	175	Masculino	TCG	111	72	16	36	4727	18224	366	987	cmn	3042	17.25313	380	57
35	13	2014	51	56	162	Masculino	MM	24	292	71	32	3967	14132	291	762	cmn	410	2.635714	360	44
36	14	2014	51	56	162	Masculino	MM	15	162	73	30	3697	13187	266	757	cmn	431	1.539286	200	44
37	15	2014	55	65	154	Femenino	LNH	21	166	36	36	3634	14784	379	870	cmn	876	3.504	260	73
38	16	2014	57	83	153	Masculino	LNH	115	49	9	32	4654	16845	360	905	cmn	2808	14.20916	420	61
39	17	2014	45	59	150	Femenino	MM	50	124	16	35	3370	15243	294	717	cmn	1115	6.80339	360	53
40	18	2014	36	68	160	Masculino	LMA	29	120	31	29	4296	17024	353	1154	cmn	805	3.788235	320	52
41	19	2014	48	54	148	Femenino	MM	25	301	53	34	3124	12597	261	680	cmn	393	3.056667	420	52
42	20	2014	50	72	149	Femenino	LNH	29	122	48	34	3743	13132	255	780	cmn	659	2.928889	320	55
43	21	2014	21	53	154	Femenino	LH	18	70	37	26	3237	12836	268	723	cmn	405	2.957264	387	68
44	22	2014	21	53	154	Femenino	LH	14	45	39	27	3388	9823	215	545	cmn	494	2.609811	280	101
45	23	2014	45	64	168	Masculino	MM	42	142	14	37	4404	17201	306	921	cmn	1176	7.4235	404	66
46	24	2014	27	50	157	Femenino	LNH	16	51	17	32	3215	12860	279	746	cmn	393	2.5152	320	61
47	25	2014	27	50	157	Femenino	LNH	16	95	43	33	3215	12708	254	677	cmn	281	1.7984	320	44
48	26	2014	58	66	140	Femenino	MM	26	142	18	26	3508	14163	265	762	cmn	665	2.821212	280	51
49	1	2015	51	74	158	Femenino	LNH	24	301	51	35	4336	11585	386	617	cmn	241	1.559986	479	42

A	B	C	D	E	F	G	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W
50	2	2015	47	73	170	Masculino	MM	135	58	40	32	4757	14586	296	759	cmn	2047	12.8989	460	48
51	5	2015	24	64	160	Femenino	LNH	27	122	45	36	3754	14638	304	1071	cmn	534	3.654563	438	59
52	6	2015	52	63	150	Femenino	MM	19	124	25	30	3469	12302	266	872	cmn	363	1.382857	240	37
53	7	2015	62	52	160	Femenino	MM	107	104	39	33	3662	13925	247	723	cmn	1522	10.53692	360	37
54	8	2015	20	50	151	Femenino	LNH	26	132	23	32	3062	12252	265	815	cmn	890	4.272	240	67
55	9	2015	20	50	151	Femenino	LNH	15	77	15	31	3039	12194	269	712	cmn	212	1.1024	260	30
56	10	2015	51	64	153	Femenino	LNH	16	95	35	31	3626	10879	242	607	cmn	286	1.514906	339	56
57	11	2015	40	72	168	Masculino	LNH	36	159	30	38	4661	17802	337	951	cmn	1175	6.511458	399	73
58	12	2015	40	72	168	Masculino	LNH	22	83	23	34	4661	13869	311	927	cmn	884	3.683333	300	87
59	13	2015	15	49	158	Masculino	TCG	114	93	39	34	3629	14433	324	792	cmn	2121	17.31429	400	52
60	14	2015	43	65	164	Masculino	MM	22	177	52.8	32	4347	17389	364	987	cmn	342	2.415046	459	41
61	15	2015	43	65	164	Masculino	MM	10	62	60	31	4315	16539	341	938	cmn	279	1.716923	400	67
62	16	2015	56	67	167	Masculino	MM	334	186	56	40	4479	9143	201	701	cmn	4642	19.33012	279	42
63	17	2015	61	77	170	Masculino	MM	37	105	26	29	4886	19339	405	751	cmn	986	5.877584	459	63
64	18	2015	61	77	170	Masculino	MM	23	100	28	28	4817	14751	287	724	cmn	720	2.805195	300	64
65	19	2015	52	65	154	Femenino	LNH	19	110	18	23	3634	13844	270	743	cmn	567	2.782662	319	69
66	20	2015	61	63	147	Femenino	MM	326	112	22	36	3422	10066	206	557	cmn	6071	26.88586	279	52
67	21	2015	57	73	160	Masculino	LNH	104	81	9	24	4457	8326	187	715	cmn	3839	8.414247	160	71
68	22	2015	52	88	164	Masculino	MM	106	89	16	38	5055	20221	285	277	cmnc	5544	18.144	288	74
69	23	2015	18	55	1.78	Masculino	TCG	15	114	8	30	4379	17516	338	947	cmn	683	3.608302	280	73
70	24	2015	60	111	174	Masculino	MM	40	111	7	31	6110	19292	353	1035	cmn	975	3.337838	460	48
71	25	2015	31	64	168	Masculino	TCG	60	100	24	30	4404	18317	302	1045	cmn	1607	10.52083	419	61
72	26	2015	70	46	170	Masculino	LNH	18	124	38	23	3454	13622	334	1245	cmn	631	4.883391	356	92
73	27	2015	60	109	175	Masculino	MM	22	86	9	30	6079	21440	364	1341	cmn	581	2.553202	469	59
74	28	2015	60	109	175	Masculino	MM	17	90	21	29	6079	23939	508	1277	cmn	514	2.254055	478	60

A	B	C	D	E	F	G	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W
75	29	2015	18	55	178	Masculino	TCG	15	197	42	31	4444	17776	343	915	cmn	390	2.836364	400	59
76	30	2015	18	55	178	Masculino	TCG	14	135	53	30	4476	17904	395	956	cmn	533	4.021727	415	88
77	31	2015	50	72	155	Femenino	MM	155	98	26	33	3841	12047	244	703	cmn	4317	16.72838	279	65
78	32	2015	47	81	160	Femenino	LNH	68	240	39	41	4321	17795	334	903	cmn	923	5.002432	439	33
79	33	2015	42	64	163	Masculino	LNH	17	213	43	40	4253	17929	228	917	cmnc	869	3.218016	237	68
80	34	2015	42	64	163	Masculino	LNH	15	88	36	39	4253	17013	227	894	cmn	595	2.23125	240	56
81	35	2015	38	55	159	Femenino	LNH	17	51	21	29	3434	13736	192	727	cmnc	598	2.120182	195	50
82	36	2015	38	54	159	Femenino	LNH	10	81	27	27	3401	13226	244	746	cmn	392	1.887407	280	77
83	37	2015	25	82	178	Masculino	TCG	91	125	39	36	4983	19599	367	1048	cmn	1751	10.99713	515	51
84	38	2015	15	51	163	Femenino	LNH	30	171	22	28	3413	12941	271	695	cmn	796	4.978902	319	65
85	39	2015	60	64	145	Masculino	MM	147	139	18	34	3783	13958	250	750	cmn	4597	17.23875	240	54
86	1	2016	33	78	165	Masculino	MM	432	112	37	34	4763	9000	217	545	cmn	5667	24.62965	339	49
87	2	2016	48	73	150	Femenino	MM	16	114	6	25	3800	15200	240	817	cmnc	1050	3.106849	216	93
88	3	2016	48	79	150	Femenino	MM	40	58	9	21.9	3998	15993	263	1005	cmnc	510	1.639747	254	20
89	4	2016	37	70	174	Masculino	LNH	73	97	55	34	4790	18728	255	1047	cmn	1542	8.7894	399	45
90	5	2016	53	65	169	Masculino	MM	32	65	19	29	4467	16697	289	930	cmn	870	4.537385	339	55
91	6	2016	53	65	169	Masculino	MM	19	52	28	28	4467	17869	278	952	cmnc	1497	6.356492	276	122
92	7	2016	62	80	160	Masculino	MM	142	115	17	33	4682	17612	373	1082	cmn	3471	20.78261	479	66
93	8	2016	52	69	165	Masculino	MM	61	113	17	35	4473	16850	334	902	cmn	1713	9.905609	399	66
94	9	2016	51	53	159	Masculino	MM	105	120	15	36	4010	11721	224	636	cmn	2569	13.5236	279	58
95	10	2016	69	43	165	Masculino	LNH	27	86	11	24	3733	15971	333	900	cmn	917	8.508907	399	90
96	11	2016	67	87	152	Femenino	MM	73	99	56	23	4345	17452	330	900	cmn	905	5.398793	519	37
97	12	2016	17	71	164	Masculino	LMA	19	150	44	34	4508	18033	295	1508	cmnc	826	3.39707	292	70
98	13	2016	17	71	164	Masculino	LMA	16	81	55	31	4508	18032	269	959	cmnc	446	1.740028	277	43
99	14	2016	66	63	156	Femenino	MM	29	78	17	30	3619	12724	267	687	cmn	830	3.952381	300	67

A	B	C	D	E	F	G	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W
100	15	2016	66	63	156	Femenino	MM	19	109	23	30	3619	13128	282	705	cmn	568	2.344127	260	59
101	16	2016	26	60	170	Masculino	TCG	173	122	28	33	4338	8676	321	629	cmn	7602	27.874	220	111
102	17	2016	22	46	162	Femenino	LH	20	148	50	30	3219	12877	198	711	cmnc	571	2.420543	195	43
103	18	2016	23	79	153	Femenino	LH	48	127	56	33	4082	12981	262	754	cmn	1341	5.431899	320	69
104	19	2016	22	46	162	Femenino	LH	15	111	53	29	3219	12750	253	754	cmn	385	2.335109	279	56
105	20	2016	36	70	160	Femenino	LNH	31	158	36	33	3957	15753	300	255	cmn	738	3.373714	320	48
106	21	2016	36	70	160	Femenino	LNH	18	80	47	33	3957	12897	179	759	cmn	600	2.228571	260	67
107	22	2016	24	59	166	Femenino	LH	32	150	17	31	3764	15057	317	821	cmn	798	4.044102	299	50
108	23	2016	24	59	166	Femenino	LH	14	97	19	30	3764	14703	259	978	cmn	471	2.554576	320	73
109	24	2016	5	18	107	Femenino	LNH	40	270	64	28	1179	4716	324	428	cmn	516	4.586667	160	44
110	25	2016	63	80	170	Masculino	LNH	6	126	55	39	4982	19929	443	1184	cmnc	145	0.627125	346	42
111	26	2016	66	68	156	Masculino	MM	243	116	72	43	4186	13050	211	699	cmnc	6903	22.33324	220	48
112	27	2016	50	65	150	Femenino	LNH	73	133	32	31	3535	11805	215	633	cmnc	1997	6.759077	220	51
113	28	2016	43	65	160	Masculino	MM	283	96	33	38	4199	11857	192	635	cmnc	10049	30.92	200	60
114	29	2016	4	21	110	Masculino	TCG	90	79	22	32	1768	5096	309	232	cmn	2115	14.1	140	65
115	30	2016	40	67	148	Masculino	MM	99	70	4	37	3886	8205	168	479	cmn	3582	10.63907	199	88
116	31	2016	57	93	167	Masculino	MM	65	51	6	35	5307	21229	272	1137	cmnc	3729	11.02661	275	74
117	32	2016	56	58	163	Masculino	MM	109	56	8	31	4119	16477	193	882	cmn	4157	22.93517	320	74
118	33	2016	44	100	162	Masculino	MM	50	131	31	37	5383	16567	284	710	cmn	1432	5.42728	379	66
119	34	2016	44	100	162	Masculino	MM	14	79	37	39	5383	24533	224	917	cmnc	870	2.0271	233	59
120	35	2016	54	75	154	Femenino	LH	81	133	8	32	3965	11896	231	511	cmn	2676	9.95472	279	77
121	36	2016	56	56	146	Femenino	LNH	65	64	13	29	3144	9681	143	419	cmnc	2656	7.114286	150	63
122	37	2016	19	62	174	Masculino	LH	10	59	15	38	4533	15988	247	677	cmnc	371	1.615645	270	63
123	38	2016	45	97	165	Femenino	MM	79	154	18	30	4959	19307	334	1005	cmn	1898	8.218144	420	52
124	39	2016	18	85	186	Masculino	LMA	27	150	42	30	5701	22805	292	973	cmnc	1198	4.129576	293	57

A	B	C	D	E	F	G	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W
125	40	2016	18	85	185	Masculino	LMA	13	100	50	30	5663	22653	306	952	cmnc	678	2.464729	309	71
126	41	2016	45	97	165	Femenino	MM	29	87	20	31	4988	15722	276	685	cmn	1165	2.642268	220	56
127	42	2016	51	73	168	Masculino	MM	76	96	23	35	4964	18777	326	792	cmn	3543	18.44301	380	94
128	43	2016	50	86	178	Masculino	LNH	17	127	14	33	5442	21769	279	921	cmnc	840	2.764186	283	64
129	44	2016	50	86	178	Masculino	LNH	12	88	25	30	5442	9587	156	415	cmnc	429	0.82807	166	62
130	45	2016	50	86	178	Masculino	LNH	9	77	32	28	5442	21768	288	923	cmnc	507	1.750919	297	77
131	46	2016	58	64	178	Masculino	LNH	29	66	4	27	4631	18524	298	708	cmn	1114	5.500375	316	73
132	47	2016	43	76	170	Masculino	MM	11	138	31	31	4917	16937	259	727	cmnc	298	1.023395	261	42
133	48	2016	55	84	165	Masculino	MM	173	104	17	38	4956	8974	156	396	cmn	4770	12.49286	220	68
134	49	2016	62	75	165	Masculino	LH	19	143	15	34	4822	18033	210	765	cmnc	1062	2.98776	211	65
135	50	2016	62	75	165	Masculino	LH	13	115	24	33	4599	17237	241	730	cmnc	646	2.11888	246	71
136	51	2016	34	66	161	Masculino	LNH	40	115	12	34	4260	17041	249	737	cmnc	1590	6.167273	256	60
137	52	2016	30	68	161	Masculino	TCG	125	100	33	30	4324	12972	252	563	cmn	3685	14.09353	260	59
138	53	2016	32	58	163	Masculino	LH	67	210	22	36	4060	16241	245	702	cmnc	2429	10.13479	242	54
139	54	2016	59	64	169	Masculino	MM	208	197	68	29	4435	8614	288	387	cmn	2616	9.769125	239	35
140	55	2016	19	101	187	Masculino	LH	406	69	10	39	6284	7541	198	592	cmn	7790	15.42574	200	51
141	56	2016	45	61	154	Masculino	LNH	118	102	27	38	3908	10943	278	472	cmn	3426	13.47934	240	64
142	1	2017	52	86	169	Masculino	MM	196	118	21	34	5111	14280	203	611	cmnc	7717	17.94651	200	55
143	2	2017	49	65	136	Femenino	LNH	23	148	60	30	3229	12916	241	568	cmnc	621	3.057231	320	67
144	3	2017	49	65	136	Femenino	LNH	13	130	45	30	3229	12916	276	550	cmnc	433	1.299	195	50
145	4	2017	49	51	161	Femenino	LNH	62	117	12	30	3356	14238	271	637	cmn	2075	12.97892	319	75
146	5	2017	25	64	174	Femenino	LH	53	80	18	29	4176	16705	219	708	cmn	2436	8.449875	222	61
147	6	2017	50	71	169	Masculino	MM	106	80	34	32	4661	13784	252	626	cmnc	3354	10.72335	227	52
148	7	2017	58	44	150	Femenino	MM	14	106	29	30	2841	11403	220	489	cmn	395	2.154545	240	59
149	8	2017	58	44	150	Femenino	MM	18	69	33	27	2841	11365	161	234	cmnc	924	3.507	167	75

A	B	C	D	E	F	G	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W
150	9	2017	55	95	170	Masculino	MM	128	141	41	37	5465	12881	237	569	cmn	2855	9.616842	320	55
151	10	2017	65	92	184	Masculino	MM	97	86	23	39	5851	14144	265	642	cmn	4051	14.09043	320	94
152	11	2017	20	69	168	Masculino	LH	62	121	15	39	4565	13696	176	631	cmnc	2636	7.029333	184	57
153	12	2017	24	86	166	Masculino	LH	34	87	10	31	5051	20205	250	921	cmnc	1822	5.423628	256	89
154	13	2017	54	90	149	Femenino	LH	28	107	13	29	4338	18103	254	750	cmnc	1303	3.764222	260	67
155	14	2017	54	89	149	Femenino	LH	22	100	24	28	4329	14305	276	609	cmnc	1310	2.94382	200	83
156	15	2017	53	53	163	Masculino	LH	15	97	28	26	4543	26252	491	1117	cmn	365	3.574245	519	48
157	16	2017	15	74	179	Masculino	LNH	17	63	38	31	5123	20361	246	867	cmnc	756	2.543838	249	54
158	17	2017	16	74	163	Masculino	LH	16	100	36	32	4543	18300	251	781	cmnc	1035	3.538581	253	89
159	18	2017	53	74	179	Masculino	LNH	14	83	38	33	5123	20493	227	885	cmnc	824	2.549946	229	66
160	19	2017	56	79	172	Masculino	LNH	17	166	58	34	5014	20057	240	750	cmnc	779	2.356722	239	58
161	20	2017	53	66	154	Femenino	MM	31	82	6	29.5	3650	14668	249	639	cmnc	1419	4.8375	225	70
162	21	2017	24	54	162	Masculino	TCG	35	99	6	30.2	3656	14625	253	628	cmnc	1244	5.137259	223	54
163	22	2017	56	79	172	Masculino	LNH	12	99	58	33	4982	19929	226	750	cmnc	707	2.048487	226	67
164	23	2017	60	70	170	Masculino	MM	16	130	79	33.2	4824	19297	277	818	cmnc	326	1.331943	286	30
165	24	2017	20	51	154	Femenino	LH	38	100	14	29	3171	13407	227	937	cmn	986	5.007333	259	50
166	25	2017	54	73	152	Masculino	MM	24	148	11	32	4242	19090	249	830	cmnc	1032	3.548384	251	57
167	26	2017	54	73	152	Masculino	MM	24	89	32	33	4242	16958	257	708	cmn	636	2.439452	280	45
168	27	2017	25	73	177	Masculino	TCG	44	116	11	37	4989	19957	238	853	cmnc	2167	6.708795	226	56
169	28	2017	25	73	177	Masculino	TCG	19	77	16	36	4989	14189	190	614	cmnc	821	2.249315	200	61
170	29	2017	26	71	159	Femenino	LH	19	91	7	29	3963	15853	254	681	cmnc	777	2.593648	237	61
171	30	2017	26	73	159	Femenino	LH	25	89	21	29	3963	15853	225	735	cmnc	764	2.312932	221	43
172	31	2017	56	69	168	Masculino	MM	30	114	43	38	4565	22826	300	957	cmnc	861	3.643652	292	37
173	32	2017	24	55	154	Masculino	TCG	30	54	10	32	3715	14861	189	627	cmnc	1704	5.731636	185	71
174	33	2017	57	83	158	Masculino	MM	21	89	18	40	4523	18893	210	802	cmnc	779	2.08359	222	44

A	B	C	D	E	F	G	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W
175	34	2017	57	83	158	Masculino	MM	13	101	30	36	4723	18842	204	807	cmnc	590	1.514096	213	51
176	35	2017	60	70	170	Masculino	MM	5	102	67	30	4692	23461	298	996	cmnc	131	0.640029	342	38
177	36	2017	54	73	152	Masculino	MM	11	87	17	29	4242	16969	193	727	cmnc	594	1.61926	199	63
178	39	2017	45	72	162	Masculino	LNH	192	83	35	36	4482	11305	210	493	cmn	2892	12.85333	320	43
179	40	2017	45	60	150	Femenino	MM	173	132	29	31	3370	10052	184	441	cmn	3354	12.298	220	42
180	41	2017	25	56	155	Femenino	LH	57	81	72	31	3362	10868	216	477	cmn	771	5.507143	400	39
181	42	2017	36	92	167	Femenino	LH	122	107	54	36	4885	14657	209	638	cmnc	7280	16.06348	203	83
182	43	2017	19	56	156	Femenino	LH	29	104	16	32	3388	13552	218	579	cmnc	1467	5.632232	215	80
183	44	2017	35	71	161	Masculino	MM	81	193	39	34	4389	16962	240	724	cmnc	2880	10.14085	250	52
184	46	2017	67	82	167	Masculino	MM	44	106	9	37	4953	19988	301	859	cmnc	1852	6.549756	290	61
185	47	2017	61	74	176	Masculino	LNH	17	147	36	32	4986	28693	295	1218	cmnc	881	3.571622	300	54
186	48	2017	54	51	156	Femenino	MM	72	120	24	31	3111	12888	180	562	cmnc	2956	10.60682	183	58
187	49	2017	38	69	166	Masculino	LMA	20	118	10	33	4504	24478	271	1041	cmnc	901	3.525652	270	50
188	50	2017	38	69	166	Masculino	LMA	16	112	18	27	4504	16311	171	702	cmnc	1048	2.582029	170	68
189	51	2017	57	67	166	Masculino	MM	153	115	30	30	4439	11098	172	483	cmnc	3700	9.995522	181	39
190	52	2017	57	67	166	Masculino	MM	69	96	40	29	4405	6608	96	293	cmnc	1944	3.046567	105	45
191	53	2017	56	92	170	Masculino	MM	84	149	32.6	35	5368	21473	229	421	cmnc	3618	8.651739	220	44
192	54	2017	62	70	158	Masculino	MM	17	132	14	33	4305	24640	310	1042	cmnc	738	3.373714	320	56
193	55	2017	25	66	177	Masculino	LLA	70	152	35	38	4763	11865	123	517	cmnc	3682	7.810303	140	62
194	56	2017	60	65	155	Femenino	MM	170	140	20	31	3660	9070	119	391	cmnc	8006	12.31692	100	52
195	57	2017	35	60	151	Masculino	MM	29	130	17	26	3799	18996	259	812	cmnc	1030	4.085667	238	48
196	58	2017	55	58	156	Femenino	LNH	29	98	5	30	3454	17137	210	740	cmnc	1538	5.701207	215	67
197	59	2017	35	60	151	Masculino	MM	20	151	24.6	27	3799	18996	234	971	cmnc	935	4.145167	266	52
198	60	2017	51	65	168	Masculino	LNH	17	144	44	30	4436	23837	338	1144	cmnc	723	3.781846	340	61
199	61	2017	51	65	168	Masculino	LNH	12	91	47	31	4468	17282	222	712	cmnc	548	1.854769	220	61

A	B	C	D	E	F	G	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W
200	62	2017	66	60	156	Femenino	MM	47	113	29	28	3520	14249	194	613	cmnc	1614	5.38	200	48
201	64	2017	55	61	137	Femenino	MM	21	161	11	31	3117	12468	198	536	cmnc	652	1.817049	170	42
202	65	2017	55	61	137	Femenino	MM	18	129	18	33	3117	15285	213	737	cmnc	661	2.654836	245	59
203	66	2017	59	62	154	Femenino	MM	13	208	58	32	3535	17323	213	737	cmnc	435	1.543548	220	42
204	67	2017	20	79	178	Masculino	TCG	34	95	21	35	5216	20864	245	911	cmnc	1420	4.547595	253	44
205	68	2017	20	79	178	Masculino	TCG	17	118	27	31	5216	25782	328	1094	cmnc	1068	4.326076	320	78
206	69	2017	45	84	162	Masculino	MM	57	118	42	36	4868	24889	290	1062	cmnc	1995	7.125	300	42
207	70	2017	45	84	162	Masculino	MM	18	96	34	34	4868	16001	195	696	cmnc	840	2.06	206	60
208	71	2017	57	62	150	Femenino	LNH	97	171	31	36	3379	13266	173	570	cmnc	1797	5.217097	180	25
209	72	2017	28	61	160	Masculino	TCG	36	117	13	36	4071	20355	308	866	cmnc	1460	7.587213	317	63
210	73	2017	28	61	160	Masculino	TCG	25	58	19	35	4071	8143	123	403	cmnc	1522	2.819443	113	84

