

Factores relacionados con la enfermedad:

- Estado de la enfermedad: Activa o refractaria.
- Tiempo desde el diagnóstico al trasplante: Posiblemente en relación a un mayor número de tratamientos previos que pueden producir daño medular o transfusiones que pueden generar anticuerpos.

Factores relacionados con la técnica del trasplante y sus complicaciones:

- Problemas con el proceso de criopreservación y/o transporte, pérdida de viabilidad de las CPH.
- Uso de fármacos mielotóxicos como el ganciclovir, cotrimoxazol, metotrexate, etc
- Infecciones víricas: citomegalovirus, parvovirus, virus herpes 8, etc, las cuales ocurren en un 5-10%.

Así pues, mejorando los factores anteriores y considerando otros como un acondicionamiento intensivo y factores de crecimiento adyuvantes (G-CSF), podemos evitar el FI. Si ocurriera un FI, y en caso de estar disponible, se podría realizar un back-up autólogo.

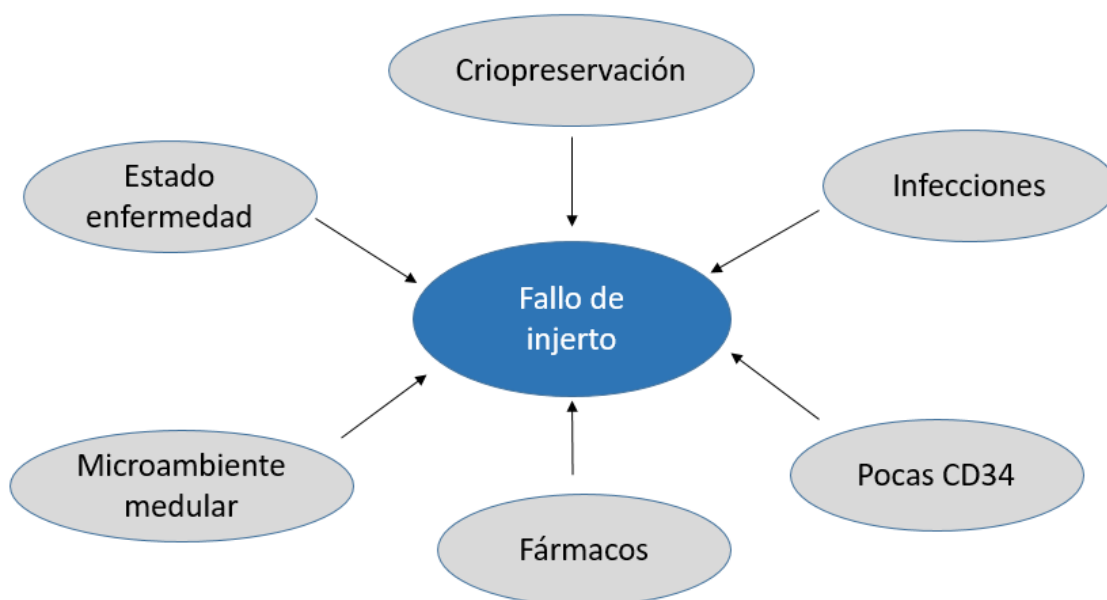


Figura 2. Factores relacionados con fallo del injerto

Problemas actuales

El uso de plerixafor ha mejorado la recogida de CPH en pacientes con factores de riesgo de mala movilización, brindando la posibilidad de poder someterse a auto-TPH. Además del beneficio clínico en la era del plerixafor, hemos demostrado recientemente en nuestro Servicio de Hematología que el protocolo consistente en dosis máximas de G-CSF ± plerixafor con leucoaféresis de grandes volúmenes supone un menor coste económico que protocolos previos utilizados.

Existen pocos estudios que valoren el injerto en pacientes en la era del plerixafor, algunos sostienen que la movilización con plerixafor afecta la composición de las células movilizadas sin saber cómo pudiera interferir en la reconstitución inmune y supervivencia de los pacientes^{12,13}.

2. Hipótesis

- Hipótesis conceptual: Los protocolos de movilización de CPH para aféresis implantados en nuestro centro que incluyen el uso de plerixafor 0,24 mg/kg/día SC preventivo o de rescate (protocolos 2 y 3) consiguen menor porcentaje de fallo de injerto que los que sólo incluyen G-CSF (protocolo 1).
- Hipótesis operativa: El anterior, sumado a los siguientes matices: los protocolos que incluyen plerixafor consiguen mayor número de CPH x 10⁶/kg, mayor porcentaje de viabilidad de las células madre, menor frecuencia de infecciones y menor uso de GCS-F adyuvante.
- Contraste de hipótesis: tras lo anterior podemos comparar los resultados entre los protocolos de movilización que incluyen plerixafor y los que no y formular una hipótesis nula (H₀): no existen diferencias entre ellos en cuanto al fallo de injerto; y una hipótesis alternativa donde sí que existen diferencias entre ellos, siendo el grupo de plerixafor superior.

3. Objetivos

Principal:

- Determinar si los protocolos de movilización de CPH para aféresis que incluyen plerixafor 0,24 mg/kg/día SC preventivo o de rescate tienen menos porcentaje de fallo de injerto, entendido como fallo de injerto primario o función de injerto pobre.

Secundarios:

- Comparar la cantidad de CPH x 10⁶/kg obtenidas.
- Comparar la viabilidad de las CPH obtenidas.
- Comparar las infecciones documentadas con estudios microbiológicos.
- Comparar el uso de G-CSG de rescate durante el trasplante.

4. Material y métodos

4.1. Diseño

Se trata de un estudio observacional, descriptivo-analítico, de cohortes retrospectivo, realizado en el Hospital General de Alicante entre febrero y junio de 2019, en el que se comparan desde el punto de vista analítico y clínico los protocolos de movilización que incluyen plerixafor y los que no empleados en la Unidad de Medicina Transfusional de forma sucesiva en el tiempo de cara al auto-TPH:

- 1) G-CSF 10 µg/kg/día SC x 4 días movilizandando 1-1,5 volemias (enero 2013 - octubre 2016).
- 2) G-CSF 10 µg/kg/día SC x 4 días + plerixafor 0,24 mg/kg/día SC preventivo o de rescate movilizandando 1-1,5 volemias (septiembre 2013- octubre 2016).

3) G-CSF 20 µg/kg/día SC x 4 días ± plerixafor 0,24 mg/kg/día SC preventivo o de rescate movilizando 3-4 volemias mediante leucoaféresis de grandes volemias (noviembre 2016- hasta la actualidad).

4.2. Sujetos

Se incluyen los pacientes diagnosticados de linfoma y mieloma movilizados con los 3 protocolos mencionados a los que se le realizó autotrasplante en Servicio Hematología y Hemoterapia de Hospital de Alicante, recogidos desde enero de 2013 hasta abril de 2019 y a los que pudimos acceder vía informática a las variables a estudio, por lo que no ha habido aleatorización de los mismos. Como criterios de exclusión establecimos todo paciente con leucemia mieloide o linfoide aguda, amiloidosis, síndrome de POEMS y aquellos movilizados con agentes quimioterápicos. En la figura 3 se muestran los pacientes incluidos.

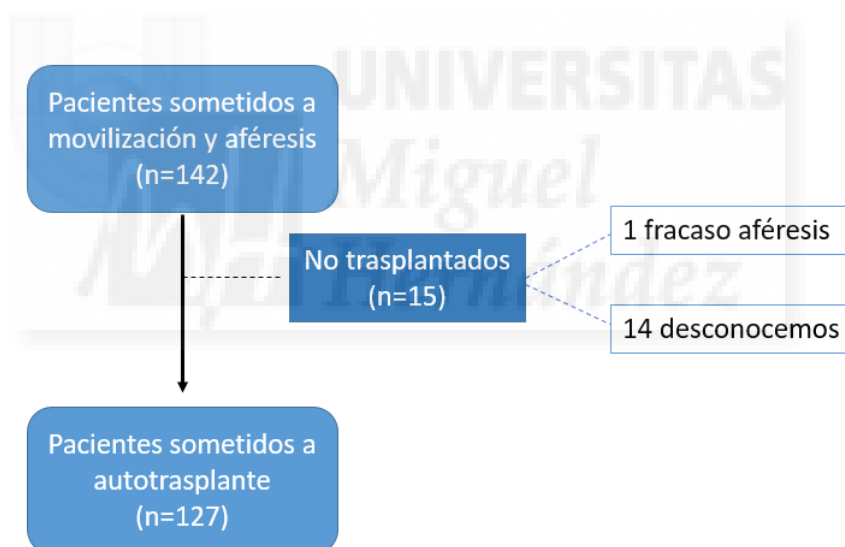


Figura 3. Diagrama de flujo de los pacientes incluidos.

Nota: Durante el periodo de tiempo considerado, se han realizado 500 autotrasplantes en nuestro centro, pero dentro de nuestros objetivos, sólo pudimos rescatar los pacientes arriba mencionados.

4.3. Procedimiento

Recogimos vía historia digital las características basales de los pacientes incluidos como la edad, sexo, diagnóstico, estadio de la enfermedad al trasplante, presencia o no de infecciones documentadas mediante estudio microbiológico durante su ingreso y uso de G-CSF adyuvante para conseguir el implante.

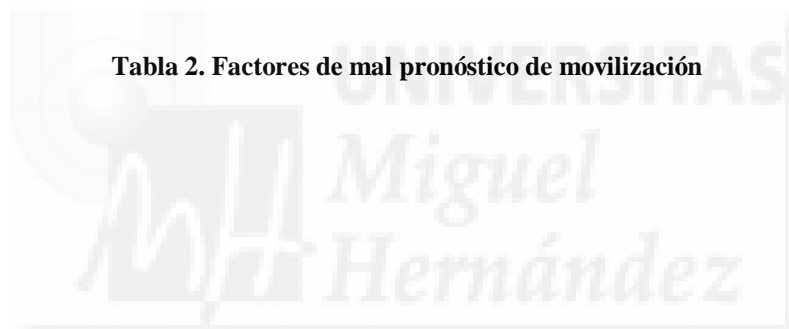
Posteriormente, recogimos los datos referentes a la movilización de células madre: protocolo asignado y número de células CD34+ $\times 10^6/\text{kg}$ recogidas junto con la viabilidad de las mismas (mediante el citómetro BD FACSCanto™ II).

En cuanto a los protocolos que incluían plerixafor, según la evaluación inicial del paciente y de los factores que pudieran contribuir a una mala movilización (véase Tabla 2), se decidió un tratamiento preventivo (desde el día 4) si cumplían un criterio de mal movilizador o, en caso de mal rendimiento, de rescate (durante el proceso de aféresis).

Finalmente, recogimos los datos relacionados con el injerto: tiempo en días para alcanzar el injerto de plaquetas y neutrófilos y clasificación del injerto según: buen injerto, función de injerto pobre y fallo de injerto primario. Además, en todo paciente clasificado como fallo de injerto, consultamos en el programa iGestlab los días en injertar la hemoglobina, para ratificar que se tratara de un fallo de implante primario o función de injerto pobre. Todas estas variables las comparamos entre los 3 protocolos utilizados a lo largo del tiempo en nuestro Hospital, especialmente entre los protocolos que incluían plerixafor (protocolos 2 y 3) y los que no (protocolo 1; véase Figura 4).

<p>Signos de agotamiento medular</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Datos de infiltración medular. • Radioterapia previa en zonas óseas hematopoyéticas. • Más de 2 líneas de tratamiento. • Tratamientos previos como bendamustina, fludarabina, melfalán, lenalidomida, pomalidomida o ciclofosfamida (> 7,5 g/m²). • Trombopenia (<120 x 10⁹/L) y/o neutropenia (<1,2 x 10⁹/L) basal.
<p>Otros</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Edad > 60 años. • Trasplante previo. • Sexo femenino. • Linfoma no Hodgkin. • Fracaso previo de movilización.

Tabla 2. Factores de mal pronóstico de movilización



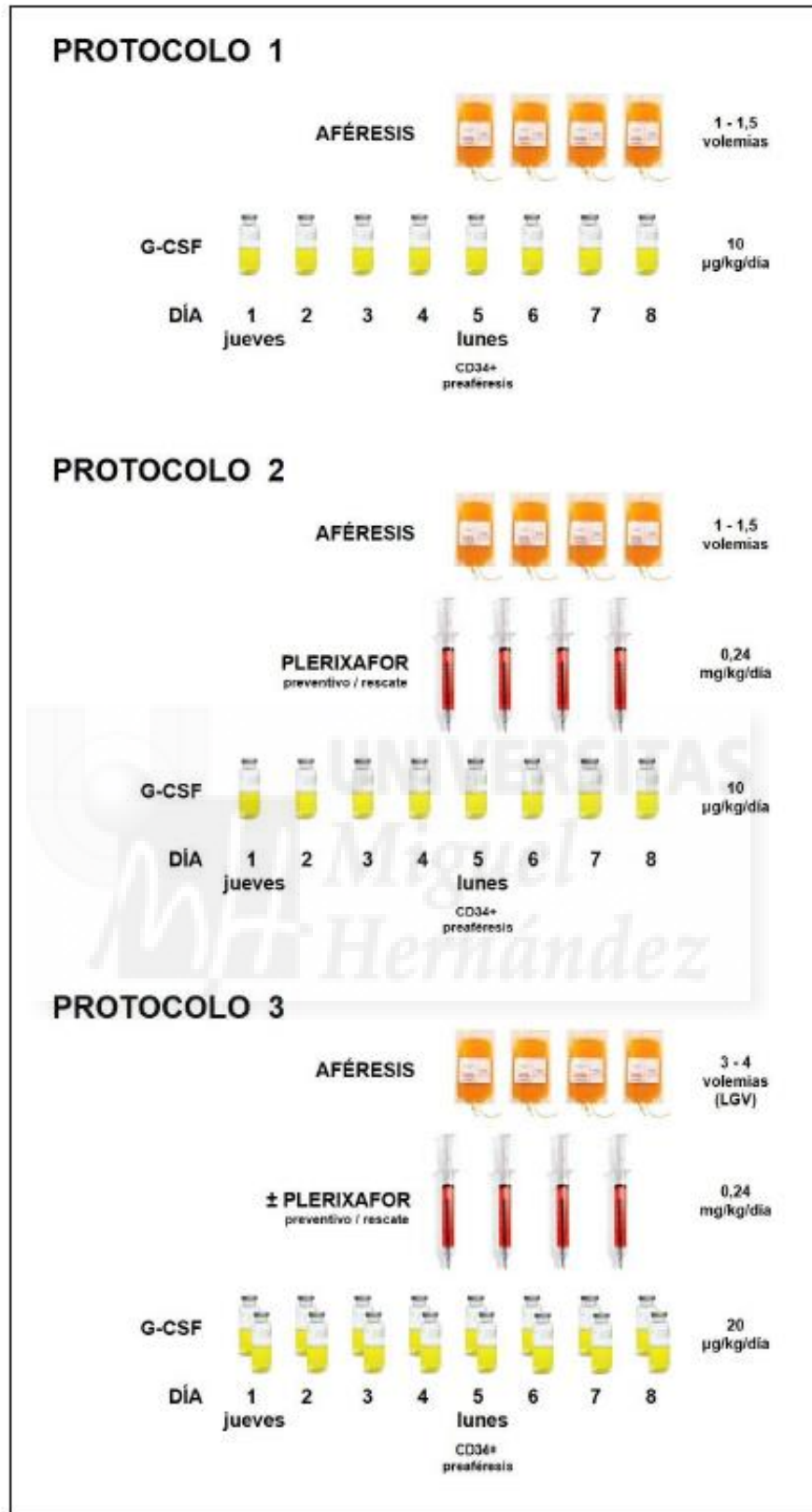


Figura 4. Protocolos de movilización utilizados

4.4. Variables a estudio

Variables resultado: Fallo o no de injerto (FI), cantidad de CPH x 10⁶/kg, viabilidad de las mismas, mediana de días en injertar plaquetas y neutrófilos, infecciones documentadas durante el ingreso con estudios microbiológicos y uso de G-CSF adyuvante.

Variable predictora: Protocolo de movilización de CPH para aféresis (con uso de plerixafor, en cuyo caso serían los protocolos 2 y 3 o sólo con G-CSF, que sería el protocolo 1).

Variables descriptivas (filiación): Sexo (mujer o varón), edad (años), diagnóstico (MM, LNH indolente o agresivo y LH) y estadio de la enfermedad al trasplante, en MM: Respuesta completa (RC), respuesta parcial muy buena (MBRP), respuesta parcial (RP) y enfermedad estable (EE); en linfomas: respuesta completa (RC), respuesta parcial (RP) y recaída.

Se consideran como fallos de implante un fallo de injerto primario como una función de injerto pobre, los cuales se definieron en la tabla 1.

4.5. Recogida de variables

Se recogieron los datos de las variables consideradas de los pacientes incluidos en el estudio mediante la revisión de sus historias clínicas digitales del Servicio de Hematología del Hospital General Universitario de Alicante, previa solicitud al Comité Ético del Hospital (el manejo de la muestra cumple en todo momento con las exigencias de la Ley Orgánica de Protección de Datos). Los datos recogidos (Anexo 1) fueron codificados y analizados mediante el programa estadístico SPSS.

4.6. Análisis de datos

El análisis estadístico se ha realizado con el software IBM®SPSS® 25.0. Las variables categóricas (protocolo, sexo, diagnóstico, estadio de la enfermedad al trasplante, tipo de injerto, uso de GCS-F durante el trasplante e infecciones documentadas) se expresan en forma de porcentaje, mientras que las numéricas (CPH, edad, días hasta el injerto de neutrófilos y plaquetas, viabilidad de CPH) se expresan como media (\bar{X}) y desviación

estándar (s) si su distribución es normal según la prueba de Kolmogorov-Smirnov ($p > 0,05$) o como mediana (Me) y rango intercuartílico (RIQ) si fuera lo contrario ($p < 0,05$).

Para comparar los tres protocolos y garantizar su comparabilidad en cuanto a sus variables descriptivas, para las variables categóricas hemos utilizado la prueba Chi cuadrado (χ^2), y en variables numéricas el análisis de la varianza o ANOVA (F) si siguen una distribución normal según la prueba de Kolmogorov-Smirnov ($p > 0,05$) o la prueba de Kruskal-Wallis (K) si no la sigue ($p < 0,05$).

Finalmente, para analizar la asociación estadística entre la variable predictora y las variables resultado se utilizan los test correspondientes, con un nivel de significación del 5% (error $\alpha = 0,05$): en el caso de la variable categórica, se emplea la prueba Chi cuadrado (χ^2) o el test exacto de Fisher (f) si alguna de las frecuencias < 5 superan el 20%; en las variables numéricas, se utiliza la prueba T de Student si siguen una distribución normal según la prueba de Kolmogorov-Smirnov ($p > 0,05$) o la prueba U de Mann-Whitney (U) si no lo hacen ($p < 0,05$). Así pues, para responder a nuestra pregunta de hipótesis, se compara el protocolo 1 con el protocolo 2 y 3 por separado.

5. Plan de trabajo

María Pérez Sala: investigadora principal, quien recogió los datos, los introdujo en la base de datos, los interpretó y redactó el manuscrito.

Pascual Fernández Abellán: tutor y supervisor del trabajo.

Luis Hernández Mateo: cotutor y supervisor del trabajo.

- 1) Febrero de 2019: Elaboración del protocolo de investigación.
- 2) Marzo y abril de 2019: Recogida de los datos e inclusión en la base de datos.
- 3) Mayo y junio de 2019: análisis de los datos, interpretación de los resultados y elaboración del manuscrito.

6. Aspectos éticos

Se trata de un estudio observacional y, por tanto, no implica ninguna intervención ni efecto adverso sobre los pacientes incluidos. Dado el carácter observacional y retrospectivo del estudio, basado en la revisión de historias clínicas digitales, y puesto que muchos de los pacientes no tienen un seguimiento en este hospital o han fallecido, no ha sido posible obtener el consentimiento informado. En todo momento, los procedimientos seguidos están de acuerdo con las normas éticas de la Declaración de Helsinki. Los datos fueron codificados para garantizar el anonimato de los pacientes y solo tuvieron acceso a ellos el investigador principal y colaboradores, el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital General Universitario de Alicante (HGUA) y las autoridades sanitarias. El trabajo ha sido sometido a revisión por el CEIC del HGUA, está pendiente de su resolución.

7. Aplicabilidad y utilidad de resultados

La finalidad del estudio es analizar los fallos de injerto primarios e injertos pobres en la era del plerixafor en los pacientes sometidos a auto-TPH, pues es el fármaco que más se está utilizando actualmente para movilizar los pacientes candidatos.

8. Presupuesto

Al tratarse de un estudio observacional sin intervenciones fuera de la práctica común habitual, el trabajo no tiene coste alguno, ni personal ni de ejecución.

9. Resultados

De los 127 pacientes analizados, 41 (32,3%) habían sido asignados al protocolo 1, 27 (21,3%) al protocolo 2 y 59 (46,4%) al protocolo 3. En la tabla 2 se pueden observar la distribución por edad, sexo, diagnóstico y estadio de la enfermedad cuando se sometieron al auto-TPH. En concreto, hubo un total de 63 (49,6%) varones y 64 (50,4%) mujeres de entre un mínimo de 19 años y un máximo de 69 años. De todos ellos, 64 (50,4%) pacientes fueron diagnosticados de MM, 8 (6,3%) de LNH indolente,

39 (30,7%) de LNH agresivo y 16 (12,6%) de LH. Ningún paciente de los incluidos estaba en recaída de la enfermedad al llegar al auto-TPH.

Pacientes (127)	P1 (41)	P2 (27)	P3 (59)	Test	p
Varones (63)	24 (58,5%)	12 (44,4%)	27 (45,8%)	$\chi^2 = 1,944$	> 0,05
Mujeres (64)	17 (41,5%)	15 (55,6%)	32 (54,5%)		
Edad Me (RIQ)	51 (18)	58 (15)	55 (13)	K = 0,843	> 0,05
MM (64)	22 (53,2%)	13 (48,1%)	29 (49,2%)	$\chi^2 = 5,619$	> 0,05
LNH indolente (8)	4 (9,8%)	3 (11,1%)	1 (1,7%)		
LNH agresivo (39)	9 (22%)	7 (26%)	23 (38,9%)		
LH (16)	6 (15%)	4 (14,8%)	6 (10,2%)		
Estadio enfermedad al auto-TPH	-RC: 16 (40%) -MBRP: 4 (10%) -RP: 20 (50%) -EE: 0 -Recaída: 0	-RC: 14 (58,3%) -MBRP: 1 (4,2%) -RP: 9 (37,5%) -EE: 0 -Recaída: 0	-RC: 33 (57,9%) -MBRP: 6 (10,5%) -RP: 16 (28,1%) -EE: 2 (3,5%) -Recaída: 0	$\chi^2 = 7,763$	> 0,05

Tabla 3. Características basales de los pacientes. Abreviaturas: P1 (protocolo 1), P2 (protocolo 2), P3 (protocolo 3), RIQ (rango intercuartílico), Me (mediana), MM (mieloma múltiple), LNH (linfoma no Hodgkin), LH (linfoma Hodgkin), RC (remisión completa), MBRP (respuesta parcial muy buena), RP (respuesta parcial), EE (enfermedad estable), K: Kruskal-Wallis, χ^2 : Chi cuadrado

Como podemos observar, el p valor en todas las variables es mayor de 0,05 por lo que se pueden considerar comparables.

En cuanto a los protocolos, los resultados se pueden observar en las tablas 4 y 5. Para las variables que analizaremos, se compara el protocolo 1 con el 2 y el 3 por separado.

Protocolo (n)	P1 (41)	P2 (27)	Test	p
Fallo injerto	3 (7,3%)	0	f = 2,067	> 0,05
Me x 10⁶ CD34+/kg (RIQ)	4,8 (2,55)	4,01 (2,98)	U = 365	>0,05
Me Viabilidad (RIQ) %	97 (7)	96 (4)	U = 503	> 0,05
Infecciones	20 (50%)	12 (44,4%)	$\chi^2 = 0,199$	> 0,05
Uso G-CSF	14 (36,8%)	6 (37,5%)	$\chi^2 = 0,002$	> 0,05
Me días injerto neutrófilos (RIQ)	15 (3)	15 (4)	U = 553	> 0,05
Me días injerto plaquetas (RIQ)	11 (6)	13 (7)	U = 541	> 0,05

Tabla 4. Resultados P1 vs P2. Abreviaturas: P1 (protocolo 1), P2 (protocolo 2), P3 (protocolo 3), RIQ (rango intercuartílico), Me (mediana), G-CSF (factores estimulantes de colonias granulocíticas), U: U de Mann-Whitney, χ^2 : Chi cuadrado, f: test exacto de Fisher

Protocolo (n)	P1 (41)	P3 (59)	Test	p
Fallo injerto	3 (7,3%)	6 (10,2%)	f = 0,733	> 0,05
Me x 10⁶ CD34+/kg (RIQ)	4,8 (2,55)	8 (8,04)	U = 645,5	< 0,05
Me Viabilidad (RIQ) %	97 (7)	99 (1)	U = 446	< 0,05
Infecciones	20 (50%)	21 (35,6%)	$\chi^2 = 2,039$	> 0,05
Uso G-CSF	14 (36,8%)	30 (50,8%)	$\chi^2 = 1,829$	> 0,05
Me Injerto neutrófilos (RIQ)	15 (3)	16 (6)	U = 1020	> 0,05
Me Injerto plaquetas (RIQ)	11 (6)	15 (7)	U = 865,5	>0,05

Tabla 5. Resultados P1 vs P3. Abreviaturas: P1 (protocolo 1), P2 (protocolo 2), P3 (protocolo 3), RIQ (rango intercuartílico), Me (mediana), G-CSF (factores estimulantes de colonias granulocíticas), U: U de Mann-Whitney, χ^2 : Chi cuadrado, f: test exacto de Fisher

Nuestro objetivo principal, el fallo de implante, es mayor según frecuencias (%) en el protocolo 3 que en el resto (10,2 vs 0 vs 7,3), siendo el 100% de los FI injertos pobres (ningún fallo de implante primario). El p valor es mayor de 0,05 por lo que no es estadísticamente significativa la diferencia y consecuentemente, no podemos rechazar la hipótesis nula que formulamos al inicio, es decir, no existen diferencias en cuanto a injerto entre los protocolos que utilizan plerixafor (protocolos 2 y 3) y los que no (protocolo 1). Como curiosidad mencionar que, de los 9 pacientes que presentaron FI, únicamente falleció uno (11%), estando vivos el 89% restante (8 pacientes).

En cuanto a las diferentes variables analizadas, no existen diferencias entre las infecciones, el uso de G-CSF, mediana de días para alcanzar el injerto de plaquetas y neutrófilos entre los diferentes protocolos.

Lo que sí es estadísticamente significativo es que el protocolo 3 consigue una mediana de células madre en mayor cuantía que el protocolo 1 ($p < 0,05$): 8×10^6 CD34+/kg vs 4,8. Además, ocurre lo mismo con la viabilidad de los progenitores hematopoyéticos, pese a que existe una diferencia mínima ($p < 0,05$): 99 vs 97%.

10. Discusión

Como mencionamos anteriormente, el efecto añadido del plerixafor a leucoaféresis de grandes volúmenes con dosis máximas de G-CSF ha supuesto un protocolo con mejor coste beneficio que los convencionales en nuestro centro (0% de fracasos de movilización vs 15,4% en protocolo 1 vs 21,6% en protocolo 3)¹⁰. De nuestros resultados, se puede ratificar lo anterior en que consigue mayor número de CPH y mejor viabilidad de las mismas ($p < 0,05$), de ahí que sea el protocolo actual que usamos en la gran mayoría de pacientes que se someten a aféresis. Decimos la gran mayoría porque muchos de los pacientes presentan un factor de mal pronóstico de movilización (los señalados en la tabla 2).

Estudios previos han demostrado que el plerixafor puede cambiar la composición inmune del producto de aféresis, pues se ha comprobado que aumenta la cantidad de linfocitos T y células natural killer en el injerto^{14,15}, lo que podría acelerar la reconstitución inmune y prevenir las complicaciones infecciosas¹⁶, por lo que nosotros hipotetizamos que esto podría conferir un mejor implante, con menos fallos de injerto, es decir, la superioridad del plerixafor + G-CSF vs sólo G-CSF.

No obstante, hemos concluido lo que otros estudios previamente habían hecho, es decir, no existen diferencias significativas en el injerto entre el uso sólo de G-CSF y el plerixafor sumado a G-CSF ($p > 0,05$), lo que nos queda por analizar es el injerto a largo plazo (el fallo de injerto secundario) y la supervivencia global acumulada de estos pacientes, aunque muchos estudios concluyen lo mismo^{17,18}.

Es decir, tanto en los pacientes buenos como malos movilizadores no existen diferencias en el injerto, presentan igual frecuencia de infecciones, uso adyuvante de G-CSF y mediana de días similares para alcanzar el injerto de plaquetas y neutrófilos.

Por ende, hemos respondido a nuestro objetivo principal y a los objetivos secundarios.

Dentro de las limitaciones del estudio, tenemos la limitación del cálculo idóneo de la muestra, ya que hemos recogido de forma retrospectiva los datos disponibles. De igual manera, no hemos podido asignar a los pacientes de forma aleatoria a los diferentes protocolos, dado que se han implantado en orden cronológico. Además, éticamente hablando, dada la ausencia de fracasos en la movilización con el nuevo protocolo, no podíamos dejar a un paciente mal movilizador a otra opción terapéutica menor. Respecto al injerto, no hemos podido obtener datos referentes a la criopreservación de las muestras, tanto las CPH como la viabilidad preinfusión, aun así hemos podido valorar el injerto en igualdad de condiciones entre todos los pacientes incluidos al estudio. Por último mencionar que, tal vez hemos utilizado unos criterios de FI más laxos que otros estudios, dado que no sólo hemos incluido el fallo de implante primario, sino también el injerto pobre, de ahí el gran porcentaje que hemos analizado (100% de los FI han sido injertos pobres, ningún fallo implante primario).

11. Conclusiones

El estudio realizado con 127 pacientes permite demostrar que los protocolos que incluyen plerixafor + G-CSF para pacientes malos movilizadores como aquellos que incluyen sólo G-CSF para los que no presentan criterios de fracaso en la movilización, no ofrecen diferencias en cuanto al injerto a corto plazo (fallos de implante 10,2% vs 7,3% respectivamente, p valor $> 0,05$). Hoy en día, en la era del plerixafor, muchos pacientes que antes no podían someterse a un trasplante, lo pueden hacer y alcanzar un buen injerto. Nos queda por determinar el injerto a largo plazo y su supervivencia.

12. Agradecimientos

Agradecemos a los pacientes incluidos y el Servicio de Hematología de Alicante.

Bibliografía

1. Duarte RF, Labopin M, Bader P, Basak GW, Bonini C, Chabannon C, et al. European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2019. Bone Marrow Transplant. 2019 Apr 5.
2. Nagler A, Shimoni A. Conditioning. En: Carreras E, editor. The EBMT Handbook. Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. 7th edition. Cham, Switzerland: Springer Nature Switzerland AG; 2019. p.99-104.
3. Conde E, Pérez JA. Trasplante de progenitores hematopoyéticos. En: Moraleda JM, editor. Pregrado de Hematología. 4ª ed. Madrid: Luzán 5; 2017. p. 511-57.
4. Lapidot T, Dar A, Kollet O. How do stem cells find their way home? Blood. 2005 Sep 15;106(6):1901-10.
5. Rowley SD. Hematopoietic stem cell cryopreservation: a review of current techniques. J Hematother. 1992;1:233-50.
6. Duong HK, Savani BN, Copelan E, Devine S, Costa LJ, Wingard JR, et al. Peripheral blood progenitor cell mobilization for autologous and allogeneic hematopoietic cell transplantation: guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2014 Sep;20(9):1262-73.
7. Mohty M, Hübel K, Kröger N, Aljurf M, Apperley J, Basak GW, et al. Autologous haematopoietic stem cell mobilisation in multiple myeloma and lymphoma patients: a position statement from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplant. 2014 Jul;49(7):865-72.

8. Douglas KW, Gilleece M, Hayden P, Hunter H, Johnson PRE, Kallmeyer C, et al. UK consensus statement on the use of plerixafor to facilitate autologous peripheral blood stem cell collection to support high-dose chemoradiotherapy for patients with malignancy. *J Clin Apher.* 2018 Feb;33(1):46-59.
9. Moreb JS, Salmasinia D, Hsu J, Hou W, Cline C, Rosenau E. Long-Term Outcome after Autologous Stem Cell Transplantation with Adequate Peripheral Blood Stem Cell Mobilization Using Plerixafor and G-CSF in Poor Mobilizer Lymphoma and Myeloma Patients. *Adv Hematol.* 2011;2011:517561.
10. López-Castaño F, Manresa P, Díaz V, Arranz E, López J, Pérez M, Alda O, Hernández L. Comparison and cost analysis of three protocols for mobilization and apheresis of haematopoietic progenitor cells. *J Clin Apher.* 2019 Feb 28.
11. Valcárcel E, Sureda A. Graft failure. En: Carreras E, editor. *The EBMT Handbook. Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies.* 7th edition. Cham, Switzerland: Springer Nature Switzerland AG; 2019. p.307-312.
12. Varmavuo V, Mäntymaa P, Kuittinen T, Nousiainen T, Jantunen E. Blood graft lymphocyte subsets after plerixafor injection in non-Hodgkin's lymphoma patients mobilizing poorly with chemotherapy plus granulocyte-colony-stimulating factor. *Transfusion.* 2012 Aug;52(8):1785-91.
13. Valtola J, Varmavuo V, Ropponen A, Nihtinen A, Partanen A, Vasala K, et al. Blood graft cellular composition and posttransplant recovery in non-Hodgkin's lymphoma patients mobilized with or without plerixafor: a prospective comparison. *Transfusion.* 2015 Oct;55(10):2358-68.
14. Gaugler B, Arbez J, Legouill S, Tiberghien P, Moreau P, Derenne S, et al. Characterization of peripheral blood stem cell grafts mobilized by granulocyte colony-stimulating factor and plerixafor compared with granulocyte colony-stimulating factor alone. *Cytotherapy.* 2013 Jul;15(7):861-8.

15. Saraceni F, Shem-Tov N, Olivieri A, Nagler A. Mobilized peripheral blood grafts include more than hematopoietic stem cells: the immunological perspective. *Bone Marrow Transplant*. 2015 Jul;50(7):886-91.
16. Visram A, Bredeson C, Allan D, Sabloff M, Huebsch L, Tay J, Kekre N, McDiarmid S, Mallick R, Tinmouth A, Martin L, Hamelin L, Maze D. Long-term graft function following autologous hematopoietic cell transplantation and the impact of preemptive plerixafor in predicted poor mobilizers. *Blood Cancer J*. 2018 Jan 29;8(1):14.
17. Moreb JS, Salmasinia D, Hsu J, Hou W, Cline C, Rosenau E. Long-Term Outcome after Autologous Stem Cell Transplantation with Adequate Peripheral Blood Stem Cell Mobilization Using Plerixafor and G-CSF in Poor Mobilizer Lymphoma and Myeloma Patients. *Adv Hematol*. 2011;2011:517561.
18. Varmavuo V, Rimpiläinen J, Kuitunen H, Nihtinen A, Vasala K, Mikkola M, Kutila A, Lehtonen P, Kuittinen T, Mäntymaa P, Nousiainen T, Kuittinen O, Jantunen E. Engraftment and outcome after autologous stem cell transplantation in plerixafor-mobilized non-Hodgkin's lymphoma patients. *Transfusion*. 2014 May;54(5):1243-50.

Anexo

Anexo 1: Hoja de recogida de datos

Paciente	Protocolo	Sexo	Edad	Diagnóstico	Estadio enfermedad	CD34+	Viabilidad	Infecciones	G-CSF	Día injerto plaquetas	Día injerto neutrófilos	Fallo implante
1												
2												
3												
4												
5												
6												
7												
8												
9												
10												
11												
12												
13												
14												
15												