

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA



**EFFECTIVIDAD DE DOSIS BAJAS DE PLERIXAFOR EN LA
MOVILIZACIÓN DE CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS
PARA TRASPLANTE AUTÓLOGO**

Por

DRA. DALILA MARISOL ALVARADO NAVARRO

Como requisito para obtener el Grado de:

MAESTRÍA en Laboratorio de Hematología

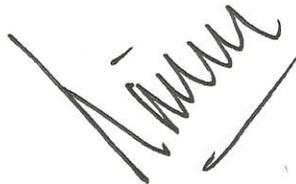
Agosto 2018

EFFECTIVIDAD DE DOSIS BAJAS DE PLERIXAFOR EN LA
MOVILIZACIÓN DE CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS
PARA TRASPLANTE AUTÓLOGO

Aprobación de la tesis:



Dr. Cesar Homero Gutiérrez Aguirre
Director de Tesis



Dr. med. José Carlos Jaime Pérez
Miembro de comisión



Dr. David Gómez Almaguer
Miembro de la comisión



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

**EFFECTIVIDAD DE DOSIS BAJAS DE PLERIXAFOR EN LA
MOVILIZACIÓN DE CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS
PARA TRASPLANTE AUTÓLOGO**

Presentado por: Dra. Dalila Marisol Alvarado Navarro

Este trabajo se realizó en el Servicio de Hematología del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" de la Universidad Autónoma de Nuevo León, bajo la dirección del Dr. Cesar Homero Gutiérrez Aguirre.



Dr. Cesar Homero Gutiérrez Aguirre

Director de Tesis

TABLA DE CONTENIDO

	PÁGINA
CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 EPIDEMIOLOGÍA.....	2
1.2 TRASPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS	3
1.3 INDICACIONES PARA TRASPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS.....	4
1.4 FUENTE DE OBTENCIÓN DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS.....	4
1.5 MICROAMBIENTE DE MÉDULA ÓSEA.....	5
1.6 MOVILIZACIÓN DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS.....	6
1.7 POBRES MOVILIZADORES.....	7
1.8 ALTERNATIVAS PARA POBRES MOVILIZADORES.....	8
CAPÍTULO II. JUSTIFICACIÓN.....	11
CAPÍTULO III. HIPÓTESIS.....	12
CAPÍTULO IV. OBJETIVOS.....	13

4.1 OBJETIVO GENERAL.....	13
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	13
CAPÍTULO V. MATERIAL Y MÉTODOS.....	14
5.1 TIPO DE ESTUDIO	14
5.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO	14
5.3 CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	14
5.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	15
5.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	16
5.6 METODOLOGÍA DEL ESTUDIO	16
5.6.1 MOVILIZACIÓN CELULAR.....	16
5.6.2 RECOLECCIÓN DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS.....	17
5.6.3 DETERMINACIONES ANALÍTICAS.....	17
5.6.4 SEGUIMIENTO DE PARTICIPANTES.....	18
5.6.5 COSTO ESTIMADO DE ESTIMULACIÓN.....	18
5.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	18
CAPÍTULO VI. RESULTADOS	20
6.1 RESULTADOS DE PACIENTES QUE RECIBIERON DOSIS BAJA DE PLERIXAFOR	20

6.2 RESULTADOS GLOBALES.....	23
CAPÍTULO VII. DISCUSIÓN.....	27
CAPÍTULO VIII. CONCLUSIÓN.....	31
CAPÍTULO IX. ANEXOS.....	32
CAPÍTULO X. BIBLIOGRAFÍA.....	50

LISTA DE TABLAS

TABLA		PÁGINA
1	INDICACIÓN DE AUTO-TCH EN MAYORES DE 18 AÑOS.....	32
2	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES DE DOSIS REDUCIDA DE PLERIXAFOR.....	33
3	RESULTADOS DE MOVILIZACIÓN CELULAR CON DOSIS REDUCIDA DE PLERIXAFOR.....	34
4	DATOS DE AFÉRESIS DE CPH DE PACIENTES QUE RECIBIERON DOSIS REDUCIDA DE PLERIXAFOR.....	35
5	RESULTADOS DE PRODUCTO OBTENIDO DE AFÉRESIS DE CPH DE PACIENTES DE DOSIS REDUCIDA DE PLERIXAFOR.....	36
6	SEGUIMIENTO DE PACIENTES DE DOSIS REDUCIDA DE PLERIXAFOR.....	37
7	COSTO ESTIMADO DE MOVILIZACIÓN CELULAR CON DOSIS REDUCIDA DE PLERIXAFOR.....	38
8	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS SUJETOS.....	39
9	RESULTADOS DE BIOMETRÍA HEMÁTICA PREVIO A LA ESTIMULACIÓN.....	40
10	RESULTADOS DE MOVILIZACIÓN CELULAR (DÍA 5 DE ESTIMULACIÓN).....	41

LISTA DE TABLAS (Continúa)

11	EFFECTOS SECUNDARIOS DE LA MOVILIZACIÓN CELULAR.....	41
12	DATOS DE AFÉRESIS DE CPH.....	42
13	RESULTADOS DE PRODUCTO OBTENIDO DE LA AFÉRESIS DE CPH..	43
14	COSECHA > 2 CD34+ x10 ⁶ /kg EN UNA SOLA AFÉRESIS.....	43
15	RECUPERACIÓN HEMATOLÓGICA.....	44
16	REQUERIMIENTO TRANSFUSIONAL.....	44
17	COSTO ESTIMADO DE MOVILIZACIÓN CELULAR.....	45

LISTA DE FIGURAS

FIGURA		PÁGINA
1	MICROAMBIENTE DE LA MÉDULA ÓSEA.....	46
2	ESQUEMA DE MOVILIZACIÓN CELULAR Y DETERMINACIONES ANALÍTICAS.....	47
3	PREDICCIÓN DE COSECHA EXITOSA EN RELACIÓN A LA CONCENTRACIÓN DE CD34+/ μ L AL DÍA 4 DE ESTIMULACIÓN, UTILIZANDO DOSIS REDUCIDA DE PLERIXAFOR.....	48
4	ALGORITMO PARA EL USO DE PLERIXAFOR.....	49

LISTA DE ABREVIATURAS

ASBMT	Del inglés American Society for Blood and Marrow Transplantation, Sociedad Americana de Trasplante de Sangre y Médula Ósea
Auto-TCH	Autotrasplante de células hematopoyéticas
AVP	Acceso venoso periférico
BH	Biometría hemática
CD	Cluster de diferenciación
CIBMTR	Del inglés Center for International Blood and Marrow Transplantation Research, Centro para la Investigación Internacional de Trasplantes de Sangre y Médula
CPH	Células progenitoras hematopoyéticas
CTCAE	Criterios de terminología de eventos adversos
CVC	Catéter venoso central
CXCR4	Receptor de quimiocina tipo 4
DMSO	Dimetilsulfóxido
DCP	Dosis completa de plerixafor
DRP	Dosis reducida de plerixafor

ECOG	Del inglés Eastern Cooperative Oncology Group, Grupo Cooperativo de Oncología del Este
EP4	Receptor de prostaglandina E2, 4
G-CSF	Del inglés granulocyte colony-stimulating factor, factor estimulante de colonia de granulocitos
HCT-CI	Del inglés hematopoietic cell transplant-comorbidity index, índice de comorbilidad del trasplante
HIV	Virus de inmunodeficiencia humana
HSPCs	Del inglés hematopoietic stem and progenitor cells, células progenitoras hematopoyéticas
HSPG	Del inglés heparan sulfate proteoglycans, proteoglicano heparan sulfato
HLA	Del inglés human leucocyte antigen, antígeno leucocitario humano
LH	Linfoma de Hodgkin
LNH	Linfoma no Hodgkin
MM	Mieloma múltiple
MMP	Metaloproteasas
MO	Médula ósea
MXN	Peso mexicano
NSAIDs	Del inglés nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiinflamatorios no esteroideos

PGE2	Prostaglandina E2
PTH	Hormona paratiroidea
ROC	Del inglés receiver oprating characteristic, característica operativa del receptor
RPH	Recolección de progenitores hematopoyéticos
SH	Servicio de Hematología
S1P	Esfingosina 1 fosfato
SC	Subcutáneo
SCU	Sangre de cordón umbilical
SDF-1	Factor derivado del estroma 1a
SP	Sangre periférica
SPM	Sangre periférica movilizada
TMO	Trasplante de médula ósea
TPH	Trasplante de progenitores hematopoyéticos
USD	Dólar estadounidense
VCAM	Moléculas de adhesión celular vascular
VLA-4	Del inglés very late antigen-4, antígeno de activación tardía 4

LISTA SÍMBOLOS

μg	Microgramo
mg	Miligramo
kg	Kilogramo
μL	Microlitro
mL	Mililitro
L	Litro
%	Porcentaje
\$	Símbolo monetario

RESUMEN

Dra. Dalila Marisol Alvarado Navarro. Fecha de graduación: Agosto 2018

Universidad Autónoma de Nuevo León

Facultad de Medicina

Título del estudio: EFECTIVIDAD DE DOSIS BAJA DE PLERIXAFOR EN LA MOVILIZACIÓN DE CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS PARA TRASPLANTE AUTÓLOGO

Número de páginas: 54 Candidato para el grado de Maestría en Laboratorio de Hematología

Área de estudio: Hematología Clínica

“Propósito y método del estudio”: El fracaso de movilización de células progenitoras hematopoyéticas (CPH) se presenta 10-30% de pacientes con mieloma múltiple (MM) o linfomas, Hodgkin o no Hodgkin (LH y LNH), candidatos a autotrasplante (auto-TCH). Existen diversos métodos para movilizar CPH en estos pacientes, uno de estos es la combinación de factor estimulante de colonia de granulocitos (G-CSF) con plerixafor (0.24 mg/kg), sin embargo el uso es limitado por su costo elevado. Se evaluó la efectividad de utilizar dosis reducida de plerixafor (DRP) para la movilización de CPH. Se estudiaron prospectivamente 22 pacientes en el que la movilización celular consistió en G-CSF y DRP (0.12 mg/kg). Retrospectivamente se incluyeron 13 pacientes que se estimularon con G-CSF más dosis completa de plerixafor (DCP) y 29 pacientes que solamente recibieron G-CSF.

“Contribuciones y Conclusiones”: No se observó diferencia significativa en las características demográficas de los 3 grupos. La mediana de CD34+ antes y después de la DRP fue 9.0/ μ L y 39.8/ μ L respectivamente. La incidencia de efectos secundarios a DRP fue 22.7% entre los más frecuentes diarrea y dolor en el sitio de aplicación. La recolección exitosa de CPH ($>2 \times 10^6$ /kg) fue en 86.4% de los pacientes de DRP, 84.6% de DCP y 69% de solo G-CSF ($p=0.270$). Más del 90% de los pacientes de DRP, tuvieron recuperación hematológica entre el día 12 y 13. Se observó disminución significativa en el costo de la movilización celular con DRP ($p=0.0001$). Como conclusión la DRP fue eficaz para la mayoría de los pacientes, representando una estrategia de menor costo para garantizar la movilización celular.

Dr. Cesar Homero Gutiérrez Aguirre
Director de Tesis

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) es utilizado para tratamiento de diferentes neoplasias hematológicas; principalmente leucemia, linfoma y mieloma. La estrategia básica es administrar dosis alta de quimioterapia para erradicar la neoplasia, seguido de infusión de células progenitoras hematopoyéticas (CPH) para restaurar la función hematopoyética.¹ El TPH en alguna época también se conoció como trasplante de médula ósea (TMO), ya que preferentemente se obtenían de este sitio.² Durante los últimos 20 años, se han identificado fuentes de CPH alternas a la médula ósea (MO), como la sangre periférica movilizada (SPM) y sangre de cordón umbilical (SCU), las cuales han mostrado tener amplia utilidad clínica y una reconstitución inmunológica adecuada. Actualmente ha incrementado el uso de SPM, puesto que ofrece ventajas como recolección rápida, menor costo, sin la necesidad de anestesia general, reconstitución hematológica más rápida, así como poder realizar el procedimiento de manera ambulatoria; debido a estos motivos se ha sustituido a la MO como fuente de CPH.³ Por otro lado, existen diferentes tipos de trasplante de acuerdo a la relación donador-receptor; 1) Alotrasplante: donante HLA (antígeno leucocitario humano) idéntico o parcialmente idéntico. 2) Autotrasplante: las CPH son obtenidas del propio paciente. Las recomendaciones para cada una de las opciones de tratamiento dependen del tipo y estatus de la enfermedad.⁴

1.1 Epidemiología

Anualmente se realizan más de 30 000 trasplantes autólogos de células hematopoyéticas (auto-TCH) en todo el mundo, alrededor de dos tercios son para pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple (MM) o linfoma.⁵ El auto-TCH representa el 58% de los trasplantes en Europa; de los cuales 47% son realizados para MM, 30% para linfoma no Hodgkin (LNH), 11% para linfoma de Hodgkin (LH) y 3% para leucemia.^{5,6} La actividad del auto-TCH es estimada por medio de la presentación de informes voluntarios al Centro Internacional de Investigación de Trasplante de Medula ósea (por sus siglas en inglés Center for International Blood and Marrow Transplantation Research CIBMTR), en dicha organización están registrados 462 centros de trasplantes de 50 países, de los cuales 9 son latinoamericanos (Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Panamá, Perú, Uruguay, Venezuela y México).¹ Dichos datos demuestran que la práctica del auto-TCH incrementó desde 2010, ya que ha formado parte del estándar de atención. En 2016 se observó una tendencia a aumentar su uso en pacientes mayores de 70 años (12%), cabe destacar que más del 50% de los pacientes fueron mayores de 60 años. En el caso de pacientes con MM dicha práctica incrementó significativamente; puesto que en 2010 se llevaron a cabo 5621 trasplantes, en comparación de 2016 se realizaron 8776. Por otro lado, en pacientes con linfoma disminuyó su empleo después de un aumento constante desde 2007, esto pudiera justificarse a la disponibilidad de opciones terapéuticas sin trasplante en ciertos casos.⁷ Los auto-TCH reportados a CIBMTR en América latina de 1981-2013 fueron 7847. La relación de autotrasplante y alotrasplante es significativamente menor en América latina en comparación con Norteamérica; puesto que en 2012 se reportaron 900 auto-TCH para una población estimada 590 millones de personas en América latina (1.5 por millón) en comparación con 10 000 auto-TCH realizados en Norteamérica con una población estimada de 360 millones (28 por millón), lo que indica una tasa de auto-TCH 20 veces menor reportada en Latinoamérica.¹

1.2 Trasplante Autólogo de Células Hematopoyéticas.

El fundamento del auto-TCH se basa en la administración de dosis alta de quimioterapia con el objetivo de erradicar la enfermedad subyacente, y posteriormente la infusión de CPH. Antes de recolectar las CPH en sangre periférica, es necesario movilizarlas desde la médula ósea con la administración de factores estimuladores de colonias de granulocitos. Las CPH circulantes son identificadas y recolectadas a través de un separador celular; después son almacenadas de alguna de las siguientes alternativas: 1) Criopreservadas y almacenadas a -80°C para posteriormente ser descongeladas e infundidas; o 2) Almacenarlas en refrigeración a 4°C e infundirlas a corto plazo.^{8,9} El objetivo de la criopreservación es garantizar almacenamiento durante el tiempo que sea necesario sin pérdida de capacidades de autorregeneración y diferenciación de las células; aunque tiene algunas desventajas, entre ellas costo elevado y toxicidad por el agente crioprotector dimetilsulfóxido (DMSO). Los crioprotectores son aditivos necesarios para el proceso de criopreservación, ya que inhibe la formación de cristales intra y extra celular y por ende la muerte celular; el DMSO es universalmente utilizado para mantener la viabilidad celular; no obstante, afecta la diferenciación celular e interacción de citoquinas. Los efectos secundarios que se han reportado en la mayoría de los casos son: náuseas, vómito, dolor abdominal y otros con menor frecuencia pero potencialmente graves: arritmia cardíaca, depresión respiratoria, crisis hipertensiva, entre otros.⁹ Por otro lado, la criopreservación requiere equipo costoso y personal capacitado, en un análisis de costo reveló el costo por una unidad criopreservada fue \$ 1 300.00 dólares, a diferencia de una unidad sin criopreservación \$ 300.00 dólares,¹⁰ por lo que resulta limitante en países en vías de desarrollo. Anteriormente, los protocolos de trasplante exigían que prácticamente la mayoría de los TPH se sometieran a criopreservación.¹¹ Actualmente se ha desarrollado una estrategia de trasplante a corto plazo sin criopreservación; es decir las CPH son almacenadas en refrigeración a 4°C hasta el día de trasplante (hasta 48 – 72 horas posterior a su obtención); es un modo menos costoso, en el que los resultados de trasplante son injerto más rápido, menor incidencia de neutropenia febril y menor estancia hospitalaria post trasplante. Estos aspectos son relevantes para países en vías de desarrollo.^{8, 10}

1.3 Indicaciones para Trasplante Autólogo de Células Hematopoyéticas.

Las indicaciones de auto-TCH son establecidas por ASBMT (por sus siglas en inglés American Society for Blood And Marrow Transplantation) y estas se clasifican como: 1) Estándar de atención (S): la indicación del TPH está bien definida y respaldada por evidencia; 2) Estándar de atención, evidencia clínica disponible (C): no dispone de grandes estudios clínicos y estudios observacionales, pero el TPH demostró ser una terapia efectiva; 3) Estándar de atención, indicación rara (R): para enfermedades raras donde el TPH ha demostrado efectividad, pero los ensayos clínicos y observacionales no son factibles; 4) Desarrollo (D): incluye enfermedades que cuentan con ensayos preclínicos en la que el TPH es una opción de tratamiento prometedora; 5) No recomendada (N): la evidencia disponible no justifica el uso rutinario de TPH. De acuerdo a las indicaciones ya descritas el auto-TCH es una opción terapéutica (ver tabla 1), ya sea como consolidación de tratamiento en pacientes de alto riesgo de recaída o como rescate en MM, LNH y LH.^{4, 5} Hasta la fecha, los beneficios de los pacientes que son sometidos oportunamente al auto-TCH demuestran aumento en la supervivencia libre de progresión y supervivencia global. Sin embargo las indicaciones actuales pueden cambiar al surgir nuevas terapias farmacológicas.¹²

1.4 Fuente de Obtención de Progenitores Hematopoyéticos

Anteriormente el TPH era denominado trasplante de médula ósea (TMO) ya que las CPH se obtenían a partir de MO, sin embargo su uso ha disminuido, de manera que ha sido sustituido por la SPM.² El uso de CPH a partir de MO, se efectúa bajo anestesia general, se realiza mediante agujas de punción medular (calibre 8 a 11), a través de 1 a 2 puntos cutáneos a lo largo de la cresta ilíaca posterior, con punciones variando la dirección y profundidad. Se aspiran hasta 1.5 L de MO del paciente (no más de 20 mL de MO por kilogramo de peso del donante).¹³ Por lo general las complicaciones son menores y varían del 6 al 20% (estas incluyen hipotensión, síncope, dolor intenso, infecciones menores por mencionar algunas), aunque está reportado complicaciones mayores desde 0.3% a 3% (incluyen, bradicardia,

hipotensión severa, anafilaxia con la anestesia, lesiones mecánicas, osteomielitis, entre otras).

¹⁴ Por otro lado, una fuente alterna de CPH es la SPM.¹³ Hoy en día, es posible la obtención de CPH a partir de sangre periférica (SP) gracias al uso de agentes para movilización celular. El proceso de recolección de progenitores hematopoyéticos (RPH) se realiza a través de dispositivos de aféresis, que permiten obtener las CPH y resto de la sangre retornarlo al donador. Este se puede realizar como un procedimiento estándar de bajo volumen. Algunas de las ventajas son: menor costo dado que se trata de un procedimiento ambulatorio, que no requiere anestesia y uso de quirófano; el volumen y celularidad es mayor, por consiguiente la velocidad de injerto es rápida y el efecto antitumoral es mayor.¹³ No obstante, todos los procedimientos de aféresis requieren de un acceso vascular adecuado, por lo que en muchas ocasiones es necesario la colocación de un catéter venoso central rígido.¹⁵ Los efectos adversos al procedimiento son reacciones vágales, intoxicación por citrato, hematomas en el sitio de venopunción u ocasionados por la colocación del acceso vascular (hemorragias y neumotórax).¹⁴

1.5 Microambiente de Médula Ósea

El microambiente de la MO es altamente organizado de modo que se anclan las CPH y regula la autorenovación, proliferación y liberación a SP. De manera estructural, la MO está formada por dos compartimientos: hematopoyético y vascular, por consiguiente las células que participan en la interacción directa con las CPH proporcionan señalizaciones que apoyan la supervivencia.¹⁶ En el compartimiento hematopoyético, se encuentran células del estroma, que secretan factor derivado del estroma 1a (SDF-1a) o también conocido como CXCL-12; esta quimiocina es una molécula de señalización importante que interviene en la proliferación, migración y arraigo de las CPH. Por otro lado, las CPH expresan el receptor de quimiocina tipo 4 (CXCR4), que es responsable del anclaje de las CPH al microambiente de la MO. La interacción de SDF-1a a su receptor CXCR4 produce un papel clave en la retención de las CPH dentro de la MO. El anclaje de las CPH dentro de la MO tiene lugar mediante la producción

continua de SDF-1a por las células del estroma; por lo tanto la pérdida de unión de las células del estroma, junto con la pérdida de la actividad del SDF-1a favorece la liberación de CPH a SP.¹³ Dentro del compartimiento vascular, las células endoteliales y células mesenquimales expresan moléculas de adhesión celular vascular 1 (VCAM-1), que se une al receptor de la integrina VLA-4 (por sus siglas en inglés very late antigen-4) en la CPH. Al mismo tiempo, en el compartimiento vascular las fibras adrenérgicas del sistema nervioso simpático liberan neurotransmisores e inducen la expresión y actividad de metaloproteasas (MMP-2) que luego median la escisión de CXCR4, VLA-4, VCAM-1 y VLA-4, favoreciendo la liberación de CPH a SP (Ver Figura 1).¹⁶

1.6 Movilización de Células Progenitoras Hematopoyéticas.

El auto-TCH con SP como fuente de CPH se realiza cada vez con mayor frecuencia; sin embargo, requiere movilización previa de la MO.^{4,6} Dicho de otra manera, para la obtención de las CPH mediante aféresis, es necesario la distribución de dichas células de la MO a SP; puesto que en condiciones normales CPH son escasas en circulación, cerca del 0.05% de los leucocitos circulantes son CPH, es decir células mononucleares que expresan el antígeno CD34+ (cluster de diferenciación).¹⁷ Para lograr una recolección exitosa es importante lograr una movilización celular adecuada de la MO a SP. El éxito de la movilización de las CPH depende del antecedente de radiación, la dosis total y tipo de quimioterapia antes de la RPH. El proceso de movilización celular puede lograrse a través de la administración al paciente de diversas citocinas solas o combinación con quimioterapia.^{6,16,17,18}

1.6.1 Movilización Celular con Factor Estimulante de Colonia de Granulocitos.

El factor estimulante de colonia de granulocitos (G-CSF) es el agente más utilizado y juega un papel fundamental para la movilización de CPH a SP. Se han propuesto varios mecanismos para explicar cómo esta citocina afecta los cambios funcionales dentro de la MO,

entre ellos: 1) Expansión de granulocitos y alteración de las moléculas de adhesión con alteración del eje SDF-1a y CXCR4; 2) Liberación de enzimas proteolíticas, como elastasa de neutrófilos y catepsina G, se ha demostrado que estas enzimas escinden varias moléculas responsables de la retención de CPH en la MO incluyendo VCAM-1, SDF-1a y CXCR4. 3) Reducción de la expresión de ARNm de SDF-1a e inhibe la actividad de los osteoblastos, lo que conlleva a la disminución de los niveles de SDF-1a.^{13,16} El régimen de dosificación es de 5 a 15 µg por kilogramo de peso, vía subcutánea por día, por 5 días (lo que resulta tedioso para algunos pacientes) y al día 5 se realiza la RPH. Los efectos secundarios con mayor frecuencia reportados son artralgias e insomnio.¹⁶

1.6.2 Movilización Celular con G-CSF y Quimioterapia

La quimioterapia en conjunto con G-CSF se usa comúnmente para la movilización de CPH para auto-TCH. Los agentes específicos elegidos se usan para disminuir la carga tumoral como para mejorar la movilización celular. El agente quimioterapéutico utilizado con mayor frecuencia es la ciclofosfamida a dosis altas (3-7 g/m²), ya que está asociado a recolecciones exitosas; la desventaja es que repercute negativamente en el costo y la toxicidad.^{6, 16} Existen otros esquemas de quimioterapia para la movilización de CPH, entre ellos el uso de ciclofosfamida en combinación con etopósido, o bien las combinaciones de ifosfamida con gemcitabina y vinorelbina (IGEV), o ciclofosfamida con gemcitabina y vinorelbina (CGEV), entre otros.¹⁸

1.7 Pobres Movilizadores

El fracaso de la movilización celular se produce alrededor de 10-40% con las estrategias tradicionales, y por lo general conduce a prácticas de baja eficiencia, pérdida de recursos y retraso en la intervención del tratamiento. Lograr una movilización celular exitosa depende de diversos factores; como edad, patología, tratamientos previos, entre otros.^{19,20,21}

Se ha demostrado que los recuentos de células CD34+ en SP pueden predecir la movilización celular deficiente. Es decir, aquellos pacientes que reciben G-CSF (a dosis 10µg/kg/día) y en el día 4 y 5 de estimulación obtienen recuento <10 células CD34+/µL y/o <20 células CD34+/µL (respectivamente), indican pobre movilización celular; por consiguiente conlleva a un rendimiento inadecuado de la aféresis de CPH.^{22,19} En concreto la movilización celular óptima es aquella que requiere menos días de G-CSF, con menor número de aféresis, con el objetivo de obtener productos con celularidad mínima de 2×10^6 CD34+/kg (óptimo $> 5 \times 10^6$ CD34+/kg), esto es para garantizar la recuperación hematológica posterior al auto-TCH. Al trasplantar células en cantidades menores a las recomendadas, ocasiona que la recuperación hematológica se retrase, aumentando el riesgo de infecciones, requerimientos transfusionales y hospitalización.^{6,23}

1.8 Alternativas para Pobres Movilizadores

Está descrito que hasta 35% de los pacientes sometidos a auto-TCH son incapaces de movilizar cantidad suficiente de CPH para asegurar injerto exitoso y recuperación hematopoyética sostenida.¹⁶ Una reserva de la MO limitada, como lo indica el recuento bajo de plaquetas antes de la movilización celular, celularidad baja en MO, recuento bajo de CD34+, edad avanzada, tratamiento con quimioterapia y radiación previa, son factores que influyen en la movilización celular.^{16,19,23,20} Existen diversas alternativas para aumentar el rendimiento de la RPH, tales como: procesar mayor volumen sanguíneo durante la aféresis de CPH, re-movilización celular, recolección de MO y uso de plerixafor.¹⁹

1.8.1 Recomendaciones para Recolección de Progenitores Hematopoyéticos

Aún no se ha recomendado un régimen óptimo para las RPH, pero se considera como estándar el procesamiento de 2 a 3 volúmenes de sangre total del donante. El procesamiento de mayor volumen durante la aféresis de CPH (es decir 3 a 6 volúmenes de sangre total), resulta útil para

obtener mayor rendimiento de CD34+ en la cosecha, debido a la movilización continua de CPH durante el procedimiento de aféresis, de manera que se minimiza el número de procedimientos para obtener una cosecha exitosa.⁶ En efecto, diversos autores reportan rendimientos más altos en pacientes con mayor volumen de procesamiento y recuentos previos de CD34+ < 20/ μ L.^{24, 25} Sin embargo, al procesar volúmenes mayores durante la aféresis de CPH se debe tener en consideración el aumento de efectos adversos como intoxicación por citrato, disminución de la cuenta plaquetaria, alteraciones hidroelectrolíticas por mencionar algunos.²⁴

1.8.2 Removilización Celular

En casos de movilización celular fallida, la removilización celular puede realizarse después de un intervalo mínimo de cuatro semanas para permitir la recuperación medular. Se puede realizar mediante abordaje de citocinas como dosis elevada de G-CSF, combinación de citocinas con quimioterapia.²⁰ El uso de dosis alta de G-CSF a 40 μ g/kg/día demostró ser efectivo, pero con mayor toxicidad y costo elevado. En general la removilización celular en monoterapia con G-CSF o en combinación con quimioterapia resulta ser inefectiva de 73.5% a 81.6% de los casos respectivamente.¹⁹ No obstante, la tasa de fracaso fue de 27.8% en pacientes con removilización celular en combinación de G-CSF con plerixafor.^{19,20}

1.8.3 Recolección de Médula Ósea

La recolección de MO puede seguir siendo una opción para algunos pacientes pobres movilizadores, a pesar del uso de nuevos agentes debido a la falta de disponibilidad. La administración de G-CSF previo a la recolección de la MO, está recomendado para mejorar el rendimiento de las CPH y la calidad del injerto.¹⁹

1.8.4 Uso de Plerixafor

El plerixafor es un agente movilizador de CPH altamente efectivo, puesto que actúa sinérgicamente con G-CSF, triplicando la cantidad de células CD34+ en comparación con los regímenes de movilización celular convencionales.^{26,27, 28, 29} Su mecanismo de acción se basa en la inhibición reversible de la unión del SDF-1a a su receptor CXCR4; esta última quimiocina es responsable del anclaje de las CPH al microambiente de la MO. Por lo tanto al ser bloqueado dicho receptor, moviliza CPH de MO a SP.²⁹ Las estrategias de uso de plerixafor incluyen: 1) Retraso en la movilización celular: después de movilización celular fallida con G-CSF; 2) Preventivo: cuando se predice que el procedimiento de movilización celular fracasará; 3) Adelantado: como primera línea planificada.²³ El plerixafor ha demostrado ser efectivo para la movilización de CPH en pacientes con LH, LNH y MM puesto que afectó positivamente el rendimiento de la RPH.^{21, 30, 31} Se considera un medicamento seguro, ya que los eventos adversos asociados al uso del mismo son transitorios y tolerables por los pacientes, los eventos adversos reportados con mayor frecuencia son desórdenes gastrointestinales (diarrea, náusea, dolor abdominal), cefalea y dolor en el sitio de aplicación.^{21,29,32} A pesar de que plerixafor es un medicamento altamente efectivo, su elevado costo limita el uso de manera rutinaria (\$ 7 500.00 USD por ampolla). La dosis recomendada de plerixafor es de 0.24mg/kg vía subcutánea al cuarto día de estimulación con G-CSF (11 horas previo a la aféresis de CPH).³³ Sin embargo, no existe información en la literatura sobre la efectividad de utilizar dosis reducida de plerixafor (DRP) para la movilización de CPH en pacientes que recibirán auto-TCH.

CAPÍTULO II

JUSTIFICACIÓN

Plerixafor es un medicamento altamente efectivo para la movilización de células hematopoyéticas de la médula ósea hacia la sangre periférica, no obstante su elevado costo limita utilizarlo rutinariamente. Hasta el momento no existe información sobre la efectividad de utilizar dosis reducida de plerixafor en la movilización de células hematopoyéticas con el fin de reducir el costo.

CAPÍTULO III

HIPÓTESIS

H1

Una dosis reducida de plerixafor de 0.12mg/kg es suficiente para movilizar células hematopoyéticas a la sangre periférica.

H0

Una dosis reducida de plerixafor de 0.12mg/kg no es suficiente para movilizar células hematopoyéticas a la sangre periférica.

CAPÍTULO IV

OBJETIVOS

4.1 Objetivo General

Demostrar que el uso de una dosis reducida de plerixafor (0.12mg/kg) es efectivo para la movilización de células hematopoyéticas.

4.2 Objetivos Específico

4.2.1 Demostrar la efectividad de las células hematopoyéticas recolectadas mediante la administración de una dosis reducida de plerixafor (0.12mg/kg) al observar recuperación hematológica en los pacientes que reciben el trasplante.

4.2.2 Demostrar la reducción del costo de la movilización celular al reducir la cantidad de plerixafor utilizado.

CAPÍTULO V

MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 Tipo de Estudio

Se realizó un estudio ambispectivo, longitudinal, experimental. Llevado a cabo en el Servicio de Hematología (SH) del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”. Durante el período de Marzo 2017 a Julio 2018.

5.2 Población de Estudio

Pacientes con diagnóstico de linfoma Hodgkin, no Hodgkin o mieloma múltiple que acudieron al SH para someterse a auto-TCH durante el período de tiempo mencionado, que hayan aceptado y firmado el consentimiento informado para participar en el estudio.

5.3 Cálculo del Tamaño de la Muestra

Para el cálculo del tamaño de la muestra se utilizó fórmula para proporciones en poblaciones finitas, esperando lograr una recolección exitosa en 84% de los pacientes que reciben plerixafor (literatura menciona 85-90% con dosis habitual), con precisión del 0.05 y un intervalo de confianza del 95%. Se obtuvo muestra de 23 sujetos a estudiar.

Fórmula para poblaciones finitas:

$$n = \frac{NZ^2PQ}{d^2(N - 1) + Z^2PQ}$$

Donde:

N= Estimado de recolección exitosa en 84% de los pacientes que reciben plerixafor (25 Pacientes)

Z= Intervalo de confianza (95% = 1.96)

P= Proporción de observaciones que se espera (0.5)

Q= Contraparte de % de observaciones que se espera obtener de una variable nominal (1-P)

d= Margen de error deseado (0.05)

Por lo que:

$$\frac{(25)(1.96)^2(0.5)(1 - .5)}{(0.05)^2(25 - 1) + (1.96)^2(0.5)(1 - 0.5)}$$

$$n = 23$$

NOTA: Se consideró a conveniencia del investigador debido al elevado costo del plerixafor.

5.4 Criterios de Inclusión

Pacientes con diagnóstico de linfoma Hodgkin, no Hodgkin o mieloma múltiple, mayores de 18 años de edad, ECOG \leq 2 (Eastern Cooperative Oncology Group) y biometría hemática con datos de función hematopoyética adecuada (leucocitos totales \geq 3000/ μ L; neutrófilos \geq 1500/ μ L; hemoglobina \geq 7 g/dL y plaquetas \geq 100,000/ μ L).

5.5 Criterios de Exclusión

Pacientes con estado clínico disfuncional con funcionamiento hepático con hipertransaminasemia y/o bilirrubina total ≥ 2.5 veces el valor superior normal; creatinina sérica ≥ 2.2 mg/dL; proceso infeccioso activo, infección activa por virus de inmunodeficiencia humana (HIV) hepatitis B, C o datos clínicos de insuficiencia cardíaca comprobada con fracción de eyección $< 40\%$, mujeres embarazadas o lactando, sujetos que no entiendan español.

5.6 Metodología del Estudio

De manera prospectiva se incluyeron pacientes sometidos a auto-TCH (que cumplieran con los criterios de inclusión ya mencionados) que fueron estimulados con G-CSF y DRP (0.12 mg/kg). Además se analizaron retrospectivamente pacientes que recibieron solo G-CSF (G-CSF), y sujetos que fueron estimulados con G-CSF y dosis completa de plerixafor (DCP), es decir 0.24 mg/kg.

5.6.1 Movilización Celular

El esquema de acondicionamiento para trasplante que recibieron los pacientes no sufrió ninguna modificación ya que se utilizó el esquema establecido por el SH. De igual forma se utilizó el esquema de movilización celular empleado de manera rutinaria en el SH (G-CSF 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}/4$ días) solo agregando una dosis de plerixafor el cuarto día. La dosis de plerixafor se calculó al 50% de la dosis recomendada por el fabricante, de tal forma que los participantes recibieron un esquema de movilización celular con G-CSF acompañado de dosis reducida de plerixafor de la siguiente manera (ver figura 2): los días 1 a 4 se administró G-CSF 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ mediante vía subcutánea; en el día 4 se aplicó plerixafor 0.12 mg/kg dosis única administrada en la noche. Los pacientes de los 2 grupos retrospectivos la movilización celular se llevó a cabo

de acuerdo a directrices institucionales, uno recibió G-CSF (10µg/kg/día/4 días) más dosis completa de plerixafor (0.24 mg/kg) y el segundo solamente G-CSF.

5.6.2 Recolección de Progenitores Hematopoyéticos

Las CPH fueron obtenidas por aféresis a partir de SPM, en el día 5 de estimulación, es decir 10 a 11 horas después de la aplicación DRP. Los separadores celulares empleados fueron COBE Spectra, Spectra Optia (Terumo BCT) y Amicus (FRESENIUS KABI). El sistema de COBE Spectra es dependiente operador ya que requiere manipulación de la bomba de plasma, y para ello se toma como referencia un colograma para obtener el hematocrito entre 2-5%.³⁴ En base a esta plataforma fue desarrollado el sistema Spectra Optia que incluye una interfaz automatizada y recolección continua de CMN.³⁵ Otro separador celular utilizado fue Amicus (FRESENIUS KABI) el cual contiene interfaz automatizada para recolección de CPH a intervalos.³⁶

5.6.3 Determinaciones Analíticas

Se realizó biometría hemática previo a iniciar la estimulación, en el día 4 y 5 de estimulación (es decir, antes y después de la aplicación de plerixafor), y al producto de CPH obtenido por aféresis. El contador hematológico empleado fue Sysmex xs-1000i. Se cuantificaron las células CD34+ en sangre periférica el día 4 y 5 de estimulación y a la cosecha de CPH. El conteo de células CD34+ se realizó de acuerdo a los lineamientos ISHAGE, en ensayo de plataforma única, con BD Stem Cell Enumeration Kit (BD Biosciences), y el citómetro de flujo utilizado fue BD FACS Canto II³⁷. La eficacia del medicamento a DRP se evaluó de acuerdo al conteo de células hematopoyéticas CD34+ del producto CPH obtenido por aféresis.

5.6.4 Seguimiento de Participantes

El propósito del seguimiento a los pacientes fue para observar la presencia de eventos adversos relacionados al uso de DRP así como determinar la efectividad de las CPH recolectadas (mediante una biometría hemática para registrar la recuperación hematológica). La participación del paciente en el estudio terminó al observar recuperación hematológica.

5.6.5 Costo Estimado de Estimulación

Para el análisis del costo estimado de estimulación, se solicitó al departamento de almacén el precio unitario de cada ampolla de G-CSF y Plerixafor. Inicialmente se calculó el costo por μg y mg de cada medicamento y posteriormente se calculó el costo estimado de la estimulación de acuerdo a la dosis aplicada a cada individuo.

5.7 Análisis Estadístico

Se realizó mediante el programa estadístico SPSS v. 20. Se elaboró estadística descriptiva para medidas de tendencia central y dispersión. Se evaluó la normalidad de las variables con Kolmogorov Smirnov y Shapiro Wilk. En muestras paramétricas se empleó T de Student para muestras no relacionadas con el objetivo de determinar diferencias entre dos grupos, y Anova de un factor para estimar la diferencia entre tres grupos. En el caso de muestras no paramétricas se analizó con U. de Mann Whitney para demostrar la heterogeneidad de dos grupos, y Kruskal Wallis para calcular diferencia entre tres grupos. Con el propósito de evaluar si el incremento de células CD34+ posterior a la aplicación de plerixafor (Grupo 0.12 mg/kg) fue estadísticamente significativo, se empleó el test de Wilcoxon. Se realizó un análisis de ROC (del inglés receiver operating characteristic) para establecer un punto de corte de células CD34+ al día 4 de estimulación, que aseguré la dosis mínima para el auto-

TCH. Para las variables categóricas se calculó porcentaje y frecuencia; la comparación de estas variables fue mediante χ^2 . El valor de p se consideró significativo < 0.05 .

El estudio fue revisado y aprobado por el Comité de Ética de esta institución. Previo al inicio del esquema de movilización celular, se obtuvo el consentimiento informado por escrito de los participantes.

CAPÍTULO VI

RESULTADOS

6.1 Resultados Pacientes que Recibieron Dosis Reducida de Plerixafor

6.1.1 Características Basales de los Pacientes

Se incluyeron 22 pacientes que fueron estimulados con DRP (ver Tabla 2) de los cuales 15 (68.2%) fueron del género femenino y 7 (31.8%) masculino, con una mediana de 56 años de edad (rango 24 años a 71 años), el 63.6% tenía score de 0 conforme al índice de comorbilidad del trasplante (HCT-CI). La enfermedad con mayor prevalencia fue MM (50.0%), seguida de LNH y LH (36.4% y 13.6% respectivamente). Con relación a la terapéutica empleada, todos los pacientes recibieron una a dos líneas de tratamiento previo al sometimiento del auto-TCH, y tres de ellos contaban con el antecedente de radioterapia. En lo que respecta al motivo del trasplante en 18 pacientes (81.8%) fue consolidación de respuesta y en 4 sujetos (18.2%) se empleó como terapia de rescate. Otro aspecto evaluado fue el estado basal de la función hematopoyética de acuerdo a datos de la biometría hemática, en el que la mediana de hemoglobina fue 11.7 g/dL (rango 8.0 g/dL a 15.2 g/dL), leucocitos 5.4 k/ μ L (rango 1.4 k/ μ L-9.8 k/ μ L) y plaquetas 248 k/ μ L (rango 126 k/ μ L a 431 k/ μ L).

6.1.2 Resultado de Movilización Celular.

En cuanto a los resultados de la movilización celular, la mediana de células CD34+/ μ L en sangre periférica en el día 4 fue 9.0/ μ L (rango 2.2/ μ L a 168.8/ μ L) y posterior a la aplicación de 0.12 mg/kg de plerixafor, la mediana en el recuento de CD34+ en SP fue 39.8/ μ L (rango 8.2/ μ L a 360.7/ μ L), (ver tabla 3). La incidencia de eventos adversos a la movilización celular fue del 45% (tabla 3), de los cuales la mitad correspondían a efectos secundarios de DRP; 2 (9.1%) pacientes presentaron diarrea, 2 (9.1%) dolor en el sitio de la aplicación y 1 (4.5%) cefalea; todos los eventos adversos fueron clasificados en grado 1 de acuerdo a los Criterios de Terminología de Eventos Adversos (CTCAE versión 5).

6.1.3 Recolección de Progenitores Hematopoyéticos.

En el día 5 de movilización celular se realizó el procedimiento de aféresis de CPH. La RPH se llevó a cabo bajo condiciones similares en los pacientes (tabla 4). En 6 pacientes fue posible realizar la RPH por un acceso venoso periférico y 16 pacientes requirieron la colocación de catéter venoso central. Con respecto al separador celular empleado, fueron 12 pacientes conectados a Spectra Optia, 7 en COBE Spectra y 3 en Amicus. La mediana del volumen procesado fue 17.8 L (rango 13.1 L a 35.7 L); y en cuanto al volumen sanguíneo total procesado (volemias) la mediana fue 4.0 volemias (rango 4.0 volemias a 5.0 volemias). En relación a las células CD34+ obtenidas en una sola aféresis la mediana fue 4.6 $\times 10^6$ /kg (rango 1.27 CD34+ $\times 10^6$ /kg a 24.5 CD34+ $\times 10^6$ /kg) (tabla 5), de manera que 19 pacientes (84.6%) obtuvieron una cosecha exitosa (> 2 células CD34+ $\times 10^6$ /kg). El 15.4% de los pacientes que no consiguieron la dosis mínima de células CD34+, estos obtuvieron 1.40 células CD34+ $\times 10^6$ /kg, 1.27 CD34+ $\times 10^6$ /kg y 1.70 CD34+ $\times 10^6$ /kg; mismos que al día 4 de movilización celular el recuento de células CD34+ en SP fue menor a 4.4/ μ L. En concreto, para la predicción de la efectividad de DRP, en el análisis de ROC el punto de cohorte de células CD34+ al día 4 de estimulación fue 4.4/ μ L, con sensibilidad 89% y especificidad 99% (figura 3).

6.1.4 Seguimiento Auto-TCH.

La efectividad de las CPH recolectadas se comprobó en el momento que el paciente tuvo recuperación hematológica (tabla 6). La mediana de tiempo de prendimiento neutrófilos y plaquetas fue de 12 días (rango 9 días a 18 días), cabe señalar que un paciente no logró la recuperación hematológica. En relación al requerimiento transfusional 18 pacientes (81.8%) tuvieron demanda de transfusión de plaquetas, la mediana de transfusión de plaquetas fue 1 transfusión (rango 0 transfusiones a 3 transfusiones), así mismo 3 pacientes (86%) requirieron transfusión de hematíes. Con respecto a la incidencia de complicaciones al día 15 post trasplante se registró 50%, del cual 11 pacientes (36.4%) fue de tipo infeccioso, 1 (4.5%) falla de prendimiento y 2 (9.1%) fueron no relacionados al trasplante (1 defunción secundaria a evento trombótico y 1 paciente con hematoma en sitio de punción para colocación de catéter).

6.1.4 Costo Estimado de Movilización Celular.

El costo unitario de cada ampolla de G-CSF es de \$ 650.00 MXN; y contiene 300 µg de dicho medicamento, por lo tanto el costo de cada µg de G-CSF es de \$ 2.16 MXN; al multiplicar esta cantidad por la dosis total de G-CSF administrada en cada individuo, obtenemos el costo total estimado de G-CSF (tabla 7), del cual la mediana fue \$ 6 131.67 MXN (rango \$ 4 680.00 a 14 083.33 MXN). De la misma manera se estimó el costo total de estimulación con plerixafor, del cual el costo unitario de la ampolla es de \$ 132 000.00 MXN y el contenido es de 24 mg, de modo que el costo por cada mg de plerixafor es de \$ 5 500.00 MXN; al multiplicar este valor por la dosis total de plerixafor administrada a cada paciente, obtenemos el costo total estimado de plerixafor; en el que la mediana fue \$ 48 950.00 MXN (rango \$ 35 640.00 a \$ 60 500.00 MXN). Así mismo la mediana del costo total de movilización celular fue \$ 55 320.00 MXN (rango \$ 40 320.00 a \$ 69 083.30 MXN).

6.2 Resultados Globales

6.2.1 Características de los Pacientes.

El total de pacientes estudiados durante 2016 a 2018 fueron 64. De los cuales 22 pertenecían al grupo de estudio, es decir sujetos que recibieron G-CSF más dosis de 0.12 mg/kg de plerixafor. Los grupos control fueron pacientes estimulados con G-CSF más dosis de 0.24 mg/kg de plerixafor o solo con G-CSF (13 y 29 individuos respectivamente); dichos datos fueron analizados retrospectivamente. Las características clínicas de los pacientes se muestran en la tabla 8. La mediana de edad fue de 54.5 años (rango 19 años a 71 años) ($p= 0.731$). El 53.1% de los pacientes fueron del género femenino y 46.9% masculino ($p= 0.217$). El diagnóstico por el cual el paciente recibió un auto-TCH fue en 33 pacientes mieloma múltiple (51.6%), en 24 LNH (37.5%) y en 7 LH (10.9%) ($p= 0.989$). La mayoría de los pacientes (70%) tenía un índice de comorbilidad de trasplante de 0, 12 pacientes (20%) con score de 1, 2 pacientes (3.3%) y 4 pacientes (6.7%) puntaje de 2 y 4 respectivamente ($p=0.386$). De acuerdo al antecedente de radioterapia, se observó una diferencia estadísticamente significativa ($p= 0.026$), en el que 5 pacientes (41.7%) pertenecían al grupo de DCP, a diferencia del grupo de DRP fueron 3 sujetos (13.6%) y del grupo de solo G-CSF 2 pacientes (7.4%). Otro aspecto evaluado fue el estado basal de la función hematológica de acuerdo a datos de la biometría hemática; en el que la mediana de hemoglobina obtenida fue 12.5 g/dL ($p= 0.274$); leucocitos 5.9 k/ μ L ($p= 0.270$) y plaquetas 226 k/ μ L ($p= 0.183$) (tabla 9).

6.2.2 Movilización Celular.

De acuerdo a los resultados de la movilización celular al día 5 (tabla 10), es decir previo a la RPH; la mediana de leucocitos fue de 29.7 k/ μ L, rango 1.9 k/ μ L - 109.8 k/ μ L ($p= 0.164$); células mononucleares 7.4 k/ μ L (rango 0.78/ μ L – 22.9/ μ L) del cual el grupo de DRP obtuvo 10.3 CMN/ μ L, grupo DCP y grupo de solo G-CSF 7.4 y 6.6 / μ L respectivamente ($p=0.021$). La cuantificación de CD34+ al día 5 de estimulación se realizó en 54 de los 64 pacientes sometidos

a movilización celular, de los cuales 18 (33.3%) movilizaron inadecuadamente (recuento de células CD34+ < 20/ μ L). La mediana de células CD34+ en SP fue 31.4/ μ L (rango 2.30/ μ L – 360.7/ μ L) (p= 0.079); de manera que el grupo DRP obtuvo la mayor cantidad de células CD34+ (mediana 39.8/ μ L, rango 8.2/ μ L – 360.7/ μ L), el grupo DCP logró mediana de 21.3/ μ L (rango 9.75/ μ L – 150.3/ μ L) y el grupo de solo G-CSF 22.3/ μ L (rango 2.3/ μ L – 239.2/ μ L). Al comparar el grupo de pacientes que recibieron DRP contra los que recibieron DCP, no se demostró diferencia estadísticamente significativa (p= 0.273). Se encontró diferencia significativa al comparar el grupo DRP, contra el grupo que recibió solo G-CSF (p= 0.028). La incidencia de efectos secundarios a la movilización celular fue 48.4% (p=0.891) (tabla 11). Los pacientes de los grupos con DRP y DCP, presentaron efectos secundarios a plerixafor en 7 (20%) casos, observando diarrea en 4 pacientes (11.4%), dolor en el sitio de la aplicación en 2 (5.7%) y cefalea en un paciente (2.9%).

6.2.3 Recolección de Progenitores Hematopoyéticos.

La recolección de progenitores hematopoyéticos se llevó a cabo bajo condiciones similares en los tres grupos (tabla 12). El 68.8 % (44 pacientes) utilizó catéter central como vía de acceso, el resto fue vía periférica (valor p=0.859). En relación al separador celular empleado, fueron 26 pacientes (40.6%) conectados a Spectra Optia, 19 (29.7%) a COBE Spectra y 19 (29.7%) a Amicus (valor p=0.241). La mediana del volumen procesado fue 4.4 L (rangos 2.8 – 7.1 L) (p= 0.405); sin embargo de acuerdo a las volemias procesadas (volumen sanguíneo total del paciente) se observó diferencia estadísticamente significativa (p=0.017), la mediana de volemias procesadas fue 5 (rango 3 volemias – 6 volemias), los grupos DCP y G-CSF procesaron 5 volemias y el grupo DRP 4 volemias. Con respecto a los resultados de la RPH, 50 pacientes (78.1%) obtuvieron cosecha exitosa (p= 0.270), es decir CD34+ >2 x10⁶ /kg (tabla 13 y 14), la mediana de células CD34+ fue 3.9 x10⁶/kg (rango 0.5 CD34+ x 10⁶/kg – 24.5 CD34+ x 10⁶/kg) (p=0.319); el grupo DRP consiguió la mayor cantidad de células CD34+ (mediana de 4.6

CD34+ x10⁶/kg, rango 1.27 – 24.5 CD34+ x 10⁶/kg), seguido del grupo DCP (mediana 4.2 CD34+ x10⁶/kg, rango 1.5 – 15.6 CD34+ x 10⁶/kg), al analizar ambos grupos no se observó diferencia estadísticamente significativa (p= 0.918), por otro lado el grupo G-CSF obtuvo mediana 3.0 CD34+ x10⁶/kg (rango 0.5 – 13.6 CD34+ x 10⁶/kg) y al compararlo con el grupo DRP no demostró diferencia estadísticamente significativa (p= 0.203).

6.2.4 Seguimiento Auto-TCH.

En todos los pacientes se evaluó la recuperación hematológica (tabla 15), 54 pacientes (98.2%) tuvieron recuperación mieloide; la mediana de prendimiento fue 13 días (rango 9 días – 22 días); en el que el grupo DRP fue 12 días y los grupos DCP y grupo solo G-CSF 13 días (p=0.086). Así mismo, 54 pacientes (96.4%) tuvieron recuperación plaquetaria, la mediana de prendimiento fue 13 días (rango 9 días a 19 días), del grupo DRP 12 días, 13 días para los grupos DCP y grupo G-CSF (p= 0.107). Por lo que se refiere al requerimiento transfusional (tabla 16), 45 pacientes lo tuvieron (p=0.754), siendo eritrocitos y plaquetas los hemocomponentes infundidos. Del total de pacientes, el 60.3% (35 pacientes) tuvo requerimiento transfusional de plaquetas por lo menos una vez; del grupo DRP fueron 14 pacientes (63.6%) que recibieron una transfusión de plaquetas, 4 pacientes (40%) del grupo DCP y 17 pacientes (65.4%) del grupo G-CSF, sin una diferencia estadísticamente significativa (p= 0.434).

6.2.5 Costo Estimado de Movilización Celular.

En base al cálculo del costo estimado total de estimulación con G-CSF (tabla 17), la mediana fue \$ 6 586.66 MXN, rango \$ 4 593.33 - \$ 14 083.33 MXN (p= 0.167). En relación al costo total estimado de plerixafor; la mediana del grupo DRP fue \$ 48 950.00 MXN (rango \$ 35 640.00 - \$ 60 500.00 MXN) y del grupo DCP fue \$ 99 000.00 MXN, rango \$ 66 000.00 - \$ 125

400.00 MXN ($p= 0.0001$). En cuanto al costo total estimado de la movilización celular, es decir costo total de G-CSF más costo total de plerixafor (cuando aplique) la mediana fue \$ 41 758.33 MXN (rango \$ 4 593.33 – \$ 133 633.30 MXN) de tal forma que el menor costo de estimulación fue del grupo de G-CSF con una mediana de \$ 6 760.00 MXN, rango \$ 4 593.33 – \$ 13 260.00 MXN; seguido del grupo DRP (mediana \$ 55 320.00 MXN, rango \$ 40 320.00 – \$ 69 083.30 MXN) y por ende el costo mayor fue en el grupo DCP (mediana \$ 105 500.00 MXN, rango \$ 70 766.70 – \$ 133 633.30 MXN), ($p=0.0001$).

CAPÍTULO VII

DISCUSIÓN

El auto-TCH es la terapéutica de elección para pacientes con LH, LNH o MM.⁴ No obstante, estos pacientes tienen alto riesgo de fracaso en la movilización celular, debido a múltiples factores como edad, antecedente de radiación, agentes quimioterapéuticos previos, entre otros.^{19,20} Actualmente se han desarrollado diferentes esquemas de movilización celular, sin embargo aún no está determinado el método ideal para la movilización de células progenitoras hematopoyéticas (CPH) debido a la escasez de ensayos controlados aleatorios que comparen diversas estrategias de movilización celular para maximizar los rendimientos de auto-TCH y minimizar los costos asociados con la recolección.⁶ Una de las alternativas para los pobres movilizadores es el uso de plerixafor,¹⁹ que anteriormente ha sido evaluado su eficacia para la movilización de CPH en pacientes con LH, LNH y MM.^{21, 30, 31} A pesar de ser un medicamento altamente efectivo su uso está limitado por el elevado costo del mismo. Está descrito que una dosis única de plerixafor incrementa hasta 6 veces la concentración de células CD34+.³⁸ Actualmente, no existe información en la literatura sobre la efectividad de utilizar dosis reducida de plerixafor para la movilización de CPH en pacientes que recibirán auto-TCH. El presente estudio se realizó para investigar la eficacia y seguridad de utilizar plerixafor a dosis de 0.12 mg/kg para la movilización celular en pacientes sometidos a auto-TCH con diagnóstico de LH, LNH o MM.

De acuerdo a los resultados de la movilización celular, los pacientes del grupo de dosis reducida de plerixafor lograron incrementar 4.4 veces la concentración de células CD34+ en sangre periférica; esto fue demostrado al observar que la mediana de células CD34+ en el día 4 de la estimulación (es decir antes de la aplicación de plerixafor) fue 9.0// μL , mientras que en el día 5 (11 horas posterior a la aplicación de plerixafor) fue de 39.8/ μL ($p=0.0001$) (tabla 3). Esto permitió que en el 86.4% de los pacientes se lograra el objetivo de recolectar el número de células CD34+ requerido para el auto-TCH.

Al comparar el número de células CD34+ en sangre periférica previo a la aféresis de CPH, el grupo de dosis reducida de plerixafor presentó mayor efectividad de movilización celular, puesto que en el 81.8% de los pacientes la cuenta de células CD34+ fue $> 20/\mu\text{L}$ con una mediana de células CD34+ de 39.8/ μL , a diferencia de los grupos control (tabla 10) quienes tuvieron recuentos de células CD34+ de 21.3/ μL y 22.3/ μL (grupo con DCP y solo G-CSF respectivamente). El recuento de células CD34+ en SP al día 5 de estimulación en el grupo de DCP, fue inferior de acuerdo a lo reportado en la literatura.^{21, 39} Uno de los factores que influyó negativamente en los grupos control, es que 10 de 42 pacientes no contaban con recuento de células CD34+ en SP previo a la aféresis de CPH.

Con respecto a la aféresis de CPH, las condiciones que difirieron fue el volumen sanguíneo procesado y por consiguiente la duración del procedimiento. Conviene subrayar que el grupo de DRP procesó un volumen sanguíneo menor y por ende el tiempo de recolección fue menor. El volumen sanguíneo procesado en los tres grupos, es mayor a lo reportado en la literatura en pacientes que reciben plerixafor; ^{19, 31} esto es debido a que la mayoría de las veces no se cuenta con las posibilidades económicas para realizar una segunda recolección, por tal motivo se procesaron hasta 5 volemias, siempre y cuando las condiciones del paciente lo permitiera.

La proporción de pacientes que lograron obtener $> 2 \times 10^6/\text{kg}$ de CD34+ fue mayor en el grupo de DRP, seguido del grupo de DCP y del grupo G-CSF solo (tabla 14). El 31% del grupo de G-CSF no obtuvo la cantidad mínima de células requeridas para el auto-TCH; por otro lado la tasa de falla de movilización celular disminuyó a 14.5 % con el uso de plerixafor (grupo 0.12 y 0.24) así como la necesidad de realizar una segunda aféresis de CPH. La incidencia de falla, se considera aceptables de acuerdo a lo documentado en la literatura.^{20, 40} Por otra parte, no es factible comparar con otros autores el número de aféresis necesarias para obtener la dosis deseada de células CD34+, puesto que algunos de los pacientes incluidos en el estudio requerían más de una sesión de aféresis y por cuestiones económicas esta no se llevó a cabo a diferencia de otros servicios de trasplante que realizan más de una sesión de aféresis de CPH hasta lograr la dosis deseada de células CD34+.^{21,26}

Se demostró que el uso de DRP es seguro y bien tolerado, la incidencia de efectos secundarios fue 22.7%, todos categorizados en grado leve de acuerdo a CTCAE versión 5.0 y estos fueron afecciones gastrointestinales y dolor en el sitio de aplicación. No hubo diferencia significativa en relación con el grupo control, además que fue similar a lo reportado en la literatura.^{21, 29, 30, 32}

Uno de los aspectos a considerar respecto al uso de DRP, es que la concentración de CD34+ al día 4 de la estimulación debe ser al menos $4.4/\mu\text{L}$ para obtener una cantidad la cantidad mínima de células para el auto-TCH. Es decir, aquellos pacientes con recuento menor a lo mencionado en el día 4 de estimulación, no lograron obtener $> 2 \times 10^6/\text{kg}$ CD34+, en concreto no fue suficiente 0.12 mg/kg de plerixafor (figura 3). De acuerdo al comportamiento observado en la población de estudio, se propone el siguiente algoritmo: 1) Iniciar movilización celular con $10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ de G-CSF. 2) Al 4 día de estimulación realizar recuento de CD34+ en SP. Si se encuentra $< 4.4/\mu\text{L}$ es conveniente añadir 0.24 mg/kg de plerixafor 11 horas previo a

RPH. Si es $> 4.4/\mu\text{L}$ pero $< 10/\mu\text{L}$ se sugiere añadir 0.12 mg/kg de plerixafor 11 horas previas a la aféresis de CPH. Si es $> 10/\mu\text{L}$ se continua solamente con G-CSF. 3) En el día 5 se lleva a cabo la RPH (figura 4). El propósito de esto, es desarrollar una vía de gestión para optimizar el uso de plerixafor, que sea de acuerdo a las necesidades del servicio de trasplante. ^{22, 19,23,26}

Más del 90% de los pacientes estudiados, tuvieron recuperación hematológica entre el día 12 y 13. Por consiguiente se valida la efectividad de las células recolectadas. No obstante, en esta investigación no se observó correlación entre la dosis de CD34+ para el auto-TCH y la recuperación hematológica, tal como lo describe Wang y asociados. ⁴⁰

El análisis del costo estimado de la estimulación celular se llevó a cabo teniendo en cuenta la dosis utilizada y los costos directos de G-CSF y plerixafor. Varios estudios han publicado resultados con respecto al costo adicional relacionado con el uso de plerixafor. Sin embargo esto depende de las tarifas y precios locales. La mayoría de los estudios concluyeron que el uso de plerixafor llevó un costo adicional pero aceptable, dado a la respuesta clínica del paciente. ^{26, 31} El presente estudio probó que al utilizar DRP, el costo estimado de la estimulación disminuye significativamente (tabla 17) y los resultados clínicos son favorables.

Las características de los pacientes al inicio de la estimulación fueron similares entre el grupo de estudio y los grupos control, a excepción del antecedente de radioterapia que fue mayor en el grupo DCP ($p=0.0001$). Esto justifica que a pesar de haber recibido dosis plena de plerixafor (0.24mg/kg), la proporción de pacientes que logró movilizar $> 2 \times 10^6/\text{kg}$ CD34+ fue menor, a diferencia del grupo de estudio (DRP). Por lo tanto se considera una de las limitaciones del estudio, puesto que se parte de un análisis retrospectivo en los grupos control.

CAPÍTULO VIII

CONCLUSIÓN

Aún no se ha determinado el método ideal para la movilización de células progenitoras hematopoyéticas (CPH) debido a la escasez de ensayos controlados aleatorios que comparen diversas estrategias de movilización celular para maximizar los rendimientos de auto-TCH y minimizar los costos asociados con la recolección.

El presente estudio demostró que la dosis reducida de plerixafor es efectiva, debido a que el 86.4% movilizó $> 2 \times 10^6/\text{kg}$ de CD34+. Las células hematopoyéticas recolectadas son efectivas, puesto que la recuperación hematológica se llevó al día 12 en el 90% de los pacientes. El uso de plerixafor es seguro, ya que la frecuencia de efectos secundarios fue 22.7% y todos clasificados en grado I. Además se demostró la reducción del costo de la movilización celular (la estimación del costo disminuyó de \$105 500.00 MXN a \$55 320.00 MXN).

CAPÍTULO IX

ANEXOS

Tabla 1. Indicación de auto-TCH en mayores de 18 años	
Indicación y estatus de Enfermedad	Indicación
<i>Trastorno de células plasmáticas</i>	
Mieloma, respuesta inicial	S
Mieloma, recaída	S
Mieloma, refractario	C
Leucemia de células plasmáticas	C
Amiloidosis primaria	C
Síndrome de POEMS	R
Recaída posterior a autotrasplante	C
<i>Linfoma de Hodgkin</i>	
CR1 (PET negativo)	N
CR1 (PET positivo)	C
Primario refractario, sensible	S
Primario refractario, resistente	N
Primera recaída, sensible	S
Primera recaída, resistente	N
Segunda o más recaídas	S
Recaídas posterior a autotrasplante	N
<i>Linfoma no Hodgkin</i>	
CR1 (PET negativo)	N
CR1 (PET positivo)	C
Primario refractario, sensible	S
Primario refractario, resistente	N
Primera recaída, sensible	S
Primera recaída, resistente	N
Segunda o más recaídas	S
Recaída posterior a autotrasplante	N

Auto-TCH: Trasplante autólogo de células hematopoyéticas.

Categorías de recomendaciones: (S): Estándar de atención; (C): Estándar de atención, evidencia clínica disponible; (N): No recomendado.

Adaptado de: Indications for Autologous and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 21, 1863-1869 (2016).

Tabla 2. Características clínicas de pacientes de dosis baja de plerixafor (N 22)

Paciente	Género	Edad	Diagnóstico	HCT-CI	Líneas de tratamiento	A Rx
1	F	56	MM	1	1	No
2	M	44	LNH	1	1	No
3	F	56	LNH	0	2	No
4	M	57	MM	0	1	No
5	F	49	MM	1	1	No
6	M	29	LNH	0	1	No
7	F	63	MM	0	1	No
8	F	41	MM	1	2	Si
9	F	57	MM	0	1	No
10	F	47	MM	1	1	No
11	F	56	LH	0	1	No
12	M	63	MM	0	2	No
13	M	34	LNH	1	2	Si
14	F	24	LH	0	2	No
15	M	51	LNH	0	1	No
16	M	67	MM	0	2	No
17	F	40	LNH	0	2	Si
18	F	62	LH	3	2	No
19	F	71	LNH	0	2	No
20	F	49	LNH	0	2	No
21	F	58	MM	1	2	No
22	F	68	MM	0	1	No

HCT-CI: Índice de comorbilidad relacionado al trasplante; A. Rx: Antecedente de radioterapia; F: Femenino; M: Masculino; LH: Linfoma de Hodgkin; LNH: Linfoma no Hodgkin; MM: Mieloma múltiple.

Tabla 3. Resultados de movilización celular con dosis reducida de plerixafor (N 22)

Paciente	CD34+/ μ L en SP Día 4	CD34+/ μ L en SP Día 5	Valor de P	Efectos Secundarios de Plerixafor
1	12.14	65.46		No
2	22.12	70.90		No
3	12.34	30.90		No
4	6.40	42.00		No
5	168.80	360.70		Diarrea
6	2.20	8.20		No
7	14.90	79.80		No
8	118.73	238.75		No
9	4.16	25.60		No
10	14.48	50.80		Dolor en el sitio de aplicación
11	90.52	296.50		No
12	8.88	19.06		No
13	4.11	9.70		No
14	9.30	42.80		Dolor en el sitio de aplicación
15	27.00	269.80		No
16	4.63	59.52		No
17	3.50	24.40		No
18	5.41	37.11		No
19	11.5	37.60		No
20	4.23	10.32		Diarrea
21	7.55	37.00		Cefalea
22	7.47	34.78		No
Mediana	9.0	39.8		
(Rango)	(2.2-168.8)	(8.2-360.7)	0.0001	--

CD34+: células CD34+; SP: sangre periférica

Tabla 4. Datos aféresis de CPH de pacientes que recibieron dosis reducida de plerixafor (N 22)

Paciente	Vía de acceso	Separador celular empleado	Volumen total procesado (L)	Volumen sanguíneo procesado (Volemias)	Tiempo (Minutos)
1	CVC	Spectra Optia	13.24	4	240
2	AVP	Spectra Optia	15.61	4	229
3	CVC	Cobe Spectra	15.66	4	179
4	AVP	Cobe Spectra	19.51	4	235
5	CVC	Cobe Spectra	18.02	4	212
6	CVC	Spectra Optia	25.40	5	303
7	CVC	Cobe Spectra	17.02	4	202
8	CVC	Cobe Spectra	17.52	4	197
9	CVC	Spectra Optia	13.20	4	187
10	CVC	Spectra Optia	14.35	4	180
11	CVC	Spectra Optia	17.15	4	209
12	AVP	Spectra Optia	19.68	4	244
13	AVP	Cobe Spectra	35.74	5	376
14	CVC	Spectra Optia	17.84	4	213
15	CVC	Amicus	25.66	5	416
16	AVP	Spectra Optia	22.17	5	303
17	CVC	Amicus	17.84	5	330
18	CVC	Spectra Optia	13.55	4	206
19	CVC	Spectra Optia	17.80	5	225
20	CVC	Spectra Optia	15.84	5	222
21	AVP	Cobe Spectra	20.00	5	243
22	CVC	Amicus	18.43	5	298
Media (DE)	--	--	18.6 (5.0)	4.4 (0.5)	247 (63.7)
Mediana (R)	--	--	17.8(13.1-35.7)	4.0 (4.0-5.0)	227 (179-416)

CPH: Células progenitoras hematopoyéticas; CVC: Catéter venoso central; AVP: Acceso venoso periférico; L: Litros; DE: Desviación estándar; R: Rango

Tabla 5. Resultados de producto obtenido de aféresis de CPH de pacientes de dosis reducida de plerixafor (N 22)

Paciente	WBC k/ μ L	MNC k/ μ L	CD34+/ μ L	CD34+ x 10 ⁶ /kg
1	734.67	336.35	1860.00	4.57
2	560.66	253.61	3310.00	11.68
3	444.50	248.60	1248.90	2.76
4	407.80	284.90	1771.20	4.96
5	605.60	438.95	11114.10	24.50
6	354.36	163.95	400.90	1.40
7	758.51	251.97	2523.10	5.60
8	504.21	343.29	8956.00	19.60
9	412.57	302.46	848.68	2.00
10	662.66	403.97	1259.05	2.76
11	644.78	446.79	8162.00	19.65
12	658.79	305.21	702.00	2.00
13	317.37	153.30	461.70	1.27
14	310.20	304.88	1291.50	2.74
15	203.40	172.82	4951.70	21.60
16	447.08	320.00	2141.00	8.50
17	215.06	160.68	1070.00	4.67
18	335.58	179.89	697.71	2.00
19	489.28	346.73	1499.10	4.78
20	283.05	160.18	463.45	1.7
21	260.47	223.18	1640.00	4.42
22	256.41	241.85	1277.00	4.73
Media (DE)	448.5 (172.3)	274.7 (89.8)	2620.4 (2985.0)	7.1 (7.2)
Mediana (R)	428.5 (203.4-758.5)	269.2 (153.3-446.7)	1395.3 (400.9-11114.1)	4.6 (1.27-24.5)

CPH: Células progenitoras hematopoyéticas; WBC: leucocitos; MNC: Células mononucleares; CD34+: Células CD34+; DE: Desviación estándar; R: Rango

Tabla 6. Seguimiento de pacientes de dosis reducida de plerixafor (N 22)

Paciente	Recuperación Hematológica*		Requerimiento Transfusional		Complicaciones al día +15
	Prendimiento de Granulocitos	Prendimiento de Plaquetas	Transfusiones de Plaquetas	Transfusiones de Hematíes	
1	10	10	1	0	No relacionado a trasplante †
2	16	11	1	0	Ninguna
3	16	16	3	0	Infecciosas
4	12	12	1	0	Ninguna
5	12	No < 20	0	0	Ninguna
6	14	12	1	0	Ninguna
7	18	14	2	0	Ninguna
8	16	19	1	0	Infecciosas
9	10	12	0	0	Ninguna
10	14	14	1	0	Ninguna
11	9	9	3	0	Infecciosas
12	12	12	1	0	Infecciosas
13	**	**	3	0	Falla del injerto
14	11	11	1	1	Ninguna
15	10	9	0	0	Infecciosas
16	11	11	1	0	Ninguna
17	10	12	1	1	Ninguna
18	10	9	1	0	Infecciosas
19	16	12	1	2	No relacionado a trasplante***
20	12	12	1	0	Infecciosas
21	11	13	1	0	Infecciosas
22	11	No <20	0	0	Ninguna
Mediana (Rango)	12.0 (9-18)	12.0 (9-19)	1 (0-3)	0 (0-2)	--

*Día de prendimiento; **No logró recuperación hematológica; *** Hematoma en área de punción de catéter central; No < 20: Plaquetas nunca descendieron < 20 k/μL; † Defunción secundaria a evento trombótico.

Tabla 7. Costo estimado de movilización celular con dosis reducida de plerixafor (N 22)

Paciente	Costo total G-CSF (\$ MXN)	Costo total Plerixafor (\$ MXN)	Costo total de movilización celular (\$ MXN)
1	5286.67	55000.00	60286.67
2	4697.33	35750.00	40447.33
3	5893.33	45100.00	50993.33
4	6716.67	51150.00	57866.67
5	7886.67	60500.00	68386.67
6	8666.67	55000.00	63666.67
7	6673.33	55000.00	61673.33
8	7453.33	55000.00	62453.33
9	5546.67	41800.00	47346.67
10	5936.67	45540.00	51476.67
11	6326.67	49500.00	55826.67
12	6413.33	48400.00	54813.33
13	14083.33	55000.00	69083.33
14	7453.33	56650.00	64103.33
15	7540.00	55000.00	62540.00
16	5373.33	43945.00	49318.33
17	4680.00	35640.00	40320.00
18	4853.33	36960.00	41813.33
19	5633.33	44000.00	49633.33
20	4853.33	36850.00	41703.33
21	6846.67	52250.00	59096.67
22	5893.33	36300.00	42193.33
Media	6 577.60	47 742.50	54 320.10
(DE)	(2 006.72)	(7 944.08)	(9 324.99)
Mediana	6 131.67	48 950.00	55 320.00
(R)	(4 680.00-14 083.33)	(35 640.00-60 500.00)	(40 320.00- 69 083.30)

G-CSF: Factor estimulante de colonia de granulocitos; DE: Desviación estándar; R: Rango

Tabla 8. Características clínicas de los sujetos (N 64)

	Total de pacientes (N=64)	Plerixafor 0.12 mg/kg (N= 22)	Plerixafor 0.24 mg/kg (N= 13)	G-CSF (solo) (N=29)	Valor P
Género, N (%)					0.217
Masculino	30 (46.9)	7 (31.8)	7 (53.8)	16 (55.2)	--
Femenino	34 (53.1)	15 (68.2)	6 (46.2)	13 (44.8)	--
Edad					0.731
Mediana (R)	54.5 (19-71)	56 (24-71)	48 (20-67)	55 (19-71)	
HCT-CI, N (%)					0.386
0	42 (70.0)	14 (63.6)	8 (72.7)	20 (74.1)	--
1	12 (20)	7 (31.8)	2 (18.2)	3 (11.1)	--
2	2 (3.3)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (3.7)	--
3	4 (6.7)	1 (4.5)	0 (0.0)	3 (11.1)	--
Diagnóstico, N (%)					0.989
LH	7 (10.9)	3 (13.6)	1 (7.7)	3 (10.3)	-
LNH	24 (37.5)	8 (36.4)	5 (38.5)	11 (37.9)	-
MM	33 (51.6)	11 (50.0)	7 (53.8)	15 (51.7)	-
Motivo de trasplante, N (%)					0.079
Consolidación de respuesta	54 (91.5)	18 (81.8)	10 (90.9)	26 (100)	--
Rescate	5 (8.5)	4 (18.2)	1 (9.1)	0 (0.0)	--
Líneas de tratamiento, N (%)					0.771
1	33 (54.1)	11 (50.0)	6 (50.0)	16 (59.3)	--
2	28 (45.9)	11 (50.0)	6 (50.0)	11 (40.7)	--
A. Rx, N (%)					0.026
Si	10 (16.4)	3 (13.6)	5 (41.7)	2 (7.4)	--
No	51 (83.6)	19 (86.4)	7 (58.3)	25 (92.6)	--

G-CSF: Factor estimulante de colonia de granulocitos; HCT-CI: Hematopoietic cell transplantation – specific comorbidity index; LH: Linfoma de Hodgkin; LNH: Linfoma no Hodgkin; MM: Mieloma múltiple; A. Rx: Antecedente de radioterapia.

Tabla 9. Resultados de biometría hemática previo a la estimulación (N 61)

	Total de pacientes (N=61)	Plerixafor 0.12 mg/kg (N= 22)	Plerixafor 0.24 mg/kg (N= 13)	G-CSF (solo) (N=26)*	Valor P
HB g/dL					0.274
Media (DE)	12.5 (1.96)	12.0 (1.69)	12.6 (2.16)	12.9 (2.05)	-
Mediana (R)	12.7 (8.0-16.4)	11.7 (8.0-15.2)	12.6 (8.0-15.2)	13.6 (9.1-16.4)	-
WBC k/μL					0.270
Media (DE)	5.9 (2.3)	5.5 (2.3)	6.8 (2.5)	5.7 (2.2)	--
Mediana (R)	5.5 (1.4-12.5)	5.4 (1.4-9.8)	6.1 (3.7-12.5)	5.4 (1.8-11.5)	--
PLT k/μL					0.183
Media (DE)	226 (81)	247 (73)	194 (77)	224 (86)	--
Mediana (R)	218 (98-528)	248 (126-431)	176 (100-380)	216 (98-528)	--

* 3 pacientes no se cuentan con datos de laboratorio previo a la estimulación.

G-CSF: Factores estimulante de colonia de granulocitos; HB: Hemoglobina; WBC: Leucocitos;

PTL: Plaquetas; DE: Desviación estándar; R: Rango

Tabla 10. Resultados de movilización celular (Día 5 de estimulación) N 64

	Total de pacientes (N=64)	Plerixafor 0.12 mg/kg (N= 22)	Plerixafor 0.24 mg/kg (N= 13)*	G-CSF (solo) (N=29)**	Valor P
WBC k/μL					0.164
Media (DE)	42.4 (20.4)	47.9 (22.7)	43.5 (23.0)	36.8 (15.9)	-
Mediana (R)	29.7 (1.9-109.8)	46.8 (12.0-109.8)	35.8 (1.9-68.7)	36.3 (2.8-61.2)	-
MNC k/μL					0.021
Media (DE)	8.7 (4.6)	10.4 (4.7)	8.5 (4.4)	7.2 (4.3)	--
Mediana (R)	7.4 (0.78-22.90)	10.3 (3.5-20.0)	7.4 (0.78-15.8)	6.6 (1.8-22.9)	--
CD34+/μL SP					0.079
Media (DE)	58.1 (78.1)	84.1 (103.6)	46.4 (47.6)	37.8 (49.6)	--
Mediana (R)	31.4 (2.30-360.7)	39.8 (8.2-360.7)	21.3 (9.75-150.3)	22.3 (2.3-239.2)	--
CD34+ > 20/μL					0.147
N (%)	36 (66.7)	18 (81.8)	5 (55.6)	13 (56.5)	

* Solo 9 pacientes tienen recuento de CD34+; ** Solo 23 pacientes tienen recuento de CD34+

G-CSF: Factor estimulante de colonia de granulocitos; WBC: Leucocitos; MNC: Células mononucleares; CD34+: Células CD34+; SP: Sangre periférica; DE: Desviación estándar; R: Rango

Tabla 11. Efectos secundarios de la movilización celular (N 64)

	Total de pacientes (N=64)	Plerixafor 0.12 mg/kg (N= 22)	Plerixafor 0.24 mg/kg (N= 13)	G-CSF (solo) (N=29)	Valor P
E. Sec. Estimulación, N (%)	31 (48.4)	10 (45.5)	6 (46.2)	15 (51.7)	0.891
E. Sec. Plerixafor, N (%)	7 (20)	5 (22.7)	2 (15.4)	NA	0.550
Diarrea	4 (11.4)	2 (9.1)	2 (15.4)	NA	--
Dolor en el sitio de aplicación	2 (5.7)	2 (9.1)	0 (0)	NA	--
Cefalea	1 (2.9)	1(4.5)	0 (0)	NA	--

G-CSF: Factor estimulante de colonia de granulocitos; NA: No aplica

Tabla 12. Datos aféresis de CPH (N 64)

	Total de pacientes (N=64)	Plerixafor 0.12 mg/kg (N= 22)	Plerixafor 0.24 mg/kg (N= 13)	G-CSF (solo) (N=29)	Valor P
Vía de acceso, N (%)					0.859
Periférico	20 (31.3)	6 (27.3)	4 (30.8)	10 (34.5)	-
Central	44 (68.8)	16 (72.7)	9 (69.2)	19 (65.5)	-
Separador celular utilizado, N (%)					0.241
Spectra	26 (40.6)	12 (54.5)	11 (37.9)	11 (37.9)	--
Optia					
COBE	19 (29.7)	7 (31.8)	8 (27.6)	8 (27.6)	--
Spectra					
Amicus	19 (29.7)	3 (13..6)	10 (34.5)	10 (34.5)	
Volumen procesado (L)					0.015
Media (DE)	20.3 (4.6)	18.6 (5.0)	20.2 (4.6)	21.6 (3.9)	--
Mediana (R)	19.7 (10.0-35.7)	17.8(13.1-35.7)	20.3 (10.0-26.2)	21.0 (15.0- 30.0)	--
Volemias procesadas					0.014
Media (DE)	4.6 (0.6)	4.4 (0.5)	4.5 (0.7)	4.89 (0.5)	
Mediana (R)	5 (3-6)	4.0 (4.0-5.0)	5.0 (3.0-6.0)	5.0 (4.0-6.0)	
Tiempo (minutos)					0.017
Media (DE)	274 (67.9)	247 (63.7)	288 (86.7)	288 (57.0)	--
Mediana (R)	260 (133-431)	227 (179-416)	290 (133-412)	270 (205-431)	--

G-CSF: Factor estimulante de colonia de granulocitos; CPH: Células progenitoras hematopoyéticas; DE: Desviación estándar; R: Rango

Tabla 13. Resultados de producto obtenido de la aféresis de CPH (N 64)

	Total de pacientes (N=64)	Plerixafor 0.12 mg/kg (N= 22)	Plerixafor 0.24 mg/kg (N= 13)	G-CSF (solo) (N=29)	Valor P	DRP vs DCP	DRP vs G- CSF
WBC k/ μ L					0.013	NR	NR
Media (DE)	363.6 (169.2)	448.5 (172.3)	318 (143.2)	319.7 (157.2)	--	--	--
Mediana (R)	333 (84.2-758)	428.5 (203.4-758.5)	277.4 (97.2-604.5)	293.5(84.2-734.6)	--	--	--
MNC k/ μ L					0.012	NR	NR
Media (DE)	231 (87.6)	274.7 (89.8)	223 (75.1)	202.8 (80.4)	--	--	--
Mediana (R)	230.6 (54.6-446.7)	269.2 (153.3-446.7)	253.2 (54.6-302.1)	198.4 (54.6-361.9)	--	--	--
CD34+/ μ L					0.210	0.707	0.106
Media (DE)	1892.0 (2047.0)	2620.4 (2985.0)	1774.8 (1249.6)	1392.0 (1180.5)	--	--	--
Mediana (R)	1253.9 (110.7-11114.1)	1395.3 (400.9-11114.1)	1074.9 (371.0-4171.0)	947.8 (110.7-4049.0)	--	--	--
CD34+ x10 ⁶ /kg					0.319	0.918	0.203
Media (DE)	5.7 (5.4)	7.1 (7.2)	5.9 (4.4)	4.5 (3.9)	--	--	--
Mediana (R)	3.9 (0.5-24.5)	4.6 (1.27-24.5)	4.2 (1.5-15.6)	3.0 (0.5-13.6)	--	--	--

CPH: Células progenitoras hematopoyéticas; G-CSF: Factor estimulante de colonia de granulocitos; DRP: Dosis reducida de plerixafor, DCP: Dosis completa de plerixafor; WBC: Leucotios; MNC: Células mononucleares; CD34+: Células CD34+; NR: No realizado; DE: Desviación estándar; R: Rango

Tabla 14. Cosecha > 2 CD34+x10⁶ /kg en una sola aféresis (N 64)

	Total de pacientes (N=64)	Plerixafor 0.12 mg/kg (N= 22)	Plerixafor 0.24 mg/kg (N= 13)	G-CSF (solo) (N=29)	Valor P	DRP vs DCP	DRP vs G-CSF
Cosecha exitosa, N (%)	50 (78.1)	19 (86.4)	11 (84.6)	20 (69.0)	0.270	0.886	0.147

G-CSF: Factor estimulante de colonia de granulocitos; DRP: Dosis reducida de plerixafor; DCP: Dosis completa de plerixafor

Tabla 15. Recuperación Hematológica (N 64)

	Total de pacientes (N=64)	Plerixafor 0.12 mg/kg (N= 22)	Plerixafor 0.24 mg/kg (N= 13)	G-CSF (solo) (N=29)	Valor P
Granulocitos (días)					0.086
Media (DE)	13.1 (2.8)	12.5 (2.7)	12.7 (2.3)	13.9 (2.9)	--
Mediana (R)	13.0 (9-22)	12.0 (9-18)	13.0 (10-17)	13.0 (10-22)	--
Recuperación Mieloide, N (%)	54 (98.2)	21 (95.5)	10 (100)	23 (100)	
Plaquetas (días)					0.107
Media (DE)	12.4 (2.2)	12.1 (2.4)	11.8 (1.8)	12.9 (2.0)	--
Mediana (R)	13 (9-19)	12 (9-19)	13 (9-14)	13 (9-19)	--
Recuperación Plaquetaria N (%)	54 (96.4)	20 (90.9)	10 (100)	24 (100)	

G-CSF: Factor estimulante de colonia de granulocitos; DE: Desviación estándar; R: Rango

Tabla 16. Requerimiento transfusional (N 64)

	Total de pacientes (N=64)	Plerixafor 0.12 mg/kg (N= 22)	Plerixafor 0.24 mg/kg (N= 13)	G-CSF (solo) (N=29)	Valor P
Requerimiento, N (%)	45 (77.6)	18 (81.8)	7 (70)	20 (76.9)	0.754
Transfusión de Eritrocitos, N (%)					0.897
0	51 (87.9)	19 (86.4)	10 (100)	22 (84.6)	--
1	4 (6.9)	2 (9.1)	0 (0)	2 (7.7)	--
2	3 (5.2)	1 (4.5)	0 (0)	2 (7.7)	--
Transfusión de Plaquetas, N (%)					0.434
0	14 (24.1)	5 (22.7)	3 (30.0)	6 (23.1)	--
1	35 (60.3)	14 (63.6)	4 (40.0)	17 (65.4)	--
2	6 (10.3)	1 (4.5)	2 (20.0)	3 (11.5)	--
3	3 (5.1)	2 (9.1)	1 (10.0)	0 (0)	--

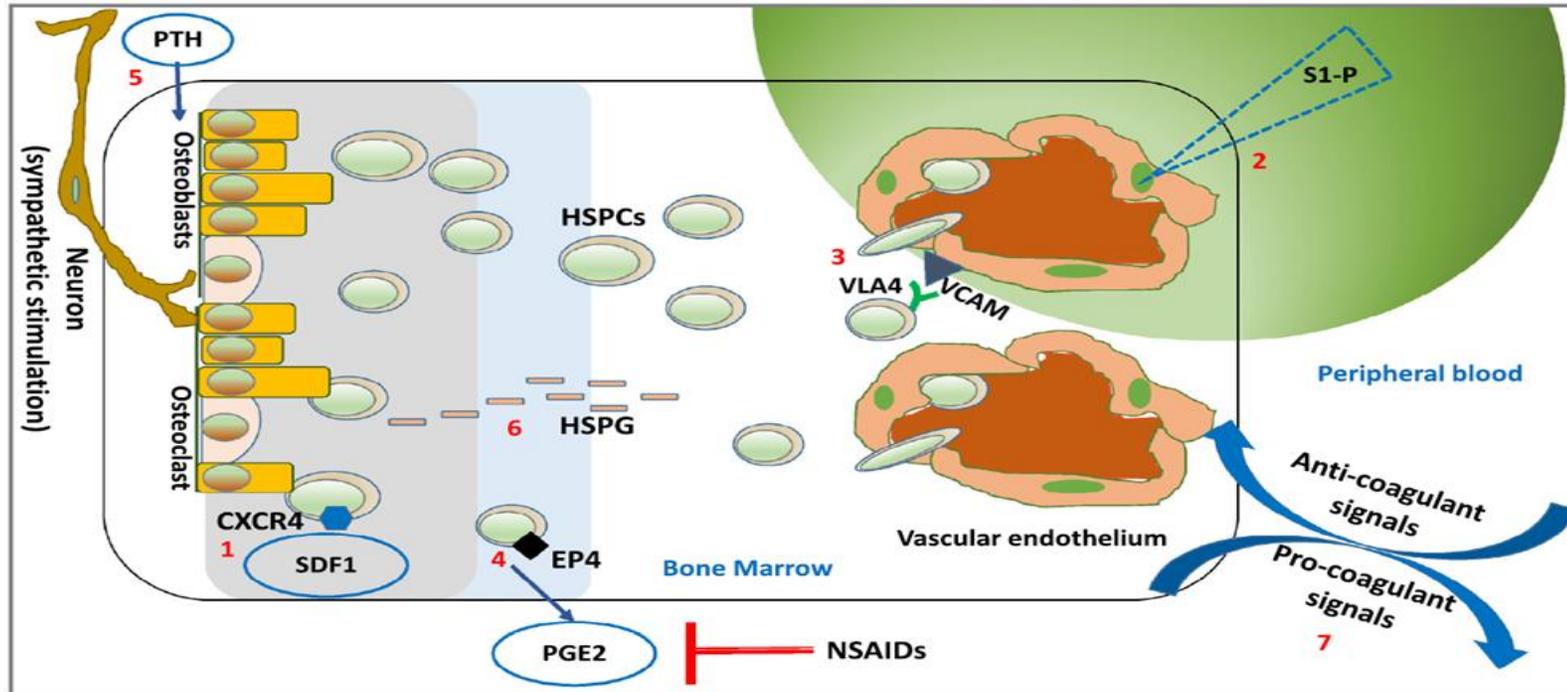
G-CSF: Factor estimulante de colonia de granulocitos

Tabla 17. Costo estimado de movilización celular (N 64)

	Total de pacientes (N=64)	Plerixafor 0.12 mg/kg (N= 22)	Plerixafor 0.24 mg/kg (N= 13)	G-CSF (sólo) (N=29)	Valor P	DRP vs DCP	DRP Vs G-CSF
Costo total G-CSF (\$ MXN)					0.167		
Media (DE)	6 942.03 (1 819.13)	6 577.60 (2 006.72)	6 942.50 (1 515.38)	7 218.28 (1 805.00)	--	--	--
Mediana (R)	6 586.66 (4 593.33-14 083.33)	6 131.67 (4 680.00-14 083.33)	6 760.00 (4 766.67-9 880.00)	6 760.00 (4 593.33-13 260.00)	--	--	--
Costo total Plerixafor (\$ MXN)*					0.0001		
Media (DE)	66 114.71 (27 358.96)	47 742.50 (7 944.08)	97 206.15 (188 555.11)	NA	--	--	--
Mediana (R)	55 000.00 (35 640.00-125 400.00)	48 950.00 (35 640.00-60 500.00)	99 000.00 (66 000.00-125 400.00)	NA	--	--	--
Costo total estimulación (\$ MXN)					0.0001	0.0001	0.0001
Media (DE)	43 098.51 (38 821.41)	54 320.10 (9 324.99)	104 148.65 (19 306.59)	7 218.28 (1 805.00)	--	--	--
Mediana (R)	41 758.33 (4 593.33-133 633.30)	55 320.00 (40 320.00-69 083.30)	105 500.00 (70 766.70-133 633.30)	6 760.00 (4 593.33-13 260.00)	--	--	--

*N= 35; G-CSF: Factor estimulante de colonia de granulocitos; DRP: de plerixafor; DCP: Dosis completa de plerixafor NA: No aplica; DE: Desviación estándar; R: Rango

Figura 1. Microambiente de Médula Ósea

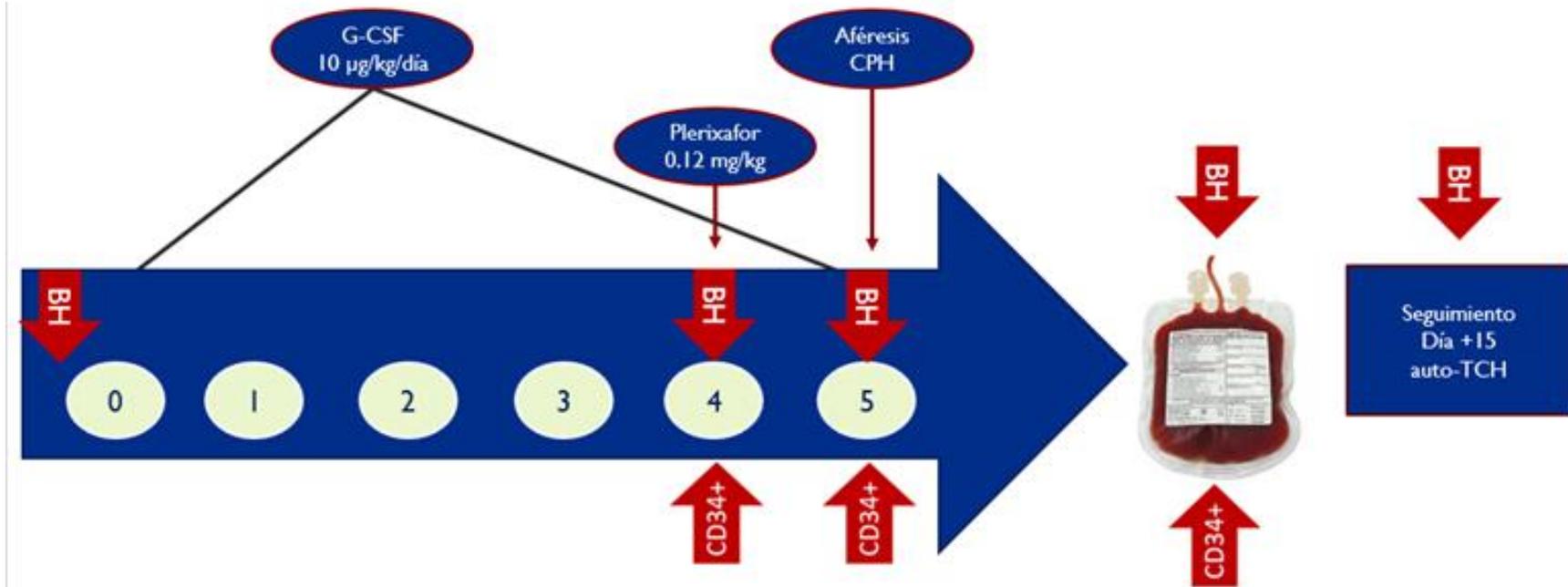


(1) Receptores de CXCR4 en la movilización de células hematopoyéticas que interactúan con la quimiocina SDF-1. Una interrupción en esta interacción causa movilización celular (modulada por G-CSF y plerixafor). (2) La adición de S1P en las células progenitoras hematopoyéticas en la periferia. Por lo tanto, se cree que los agonistas de S1P causan movilización celular. (3) Receptor de integrina VLA-4 en las HSPCs, interactúa con la VCAM en las células endoteliales vasculares de la MO. Los antagonistas de VLA-4 median la movilización celular. (4) NSAIDs bloquea las interacciones PGE2-EP4 para inducir la movilización celular con G-CSF. Los agonistas de PTH (5), antagonistas de HSPG endógeno (6), inhibidores de óxido nítrico que activan las vías procoagulantes del nicho (7) activan nuevas vías de movilización de HSPCs.

CXCR4: Receptor de quimiocina tipo 4; SDF-1: Factor derivado del estroma 1; G-CSF: Factor estimulante de colonia de granulocitos; S1P: Esfingosina 1-fosfato; VLA-4: Antígeno de activación tardía 4; VCAM: Molécula de adhesión celular vascular; HSPCs: Células progenitoras hematopoyéticas; MO: médula ósea; NSAIDs: Antiinflamatorios no esteroideos; PGE2: Prostaglandina E2; EP4: Receptor de prostaglandina E2, 4; PTH: hormona paratiroidea; HSPG: Proteoglicano de heparan sulfato.

Fuentes: Sources of Hematopoietic Stem and Progenitor Cells and Methods to Optimize Yields for Clinical Cell Therapy. *Biol Blood Marrow Transplant* 23 (2017) 1241–1249

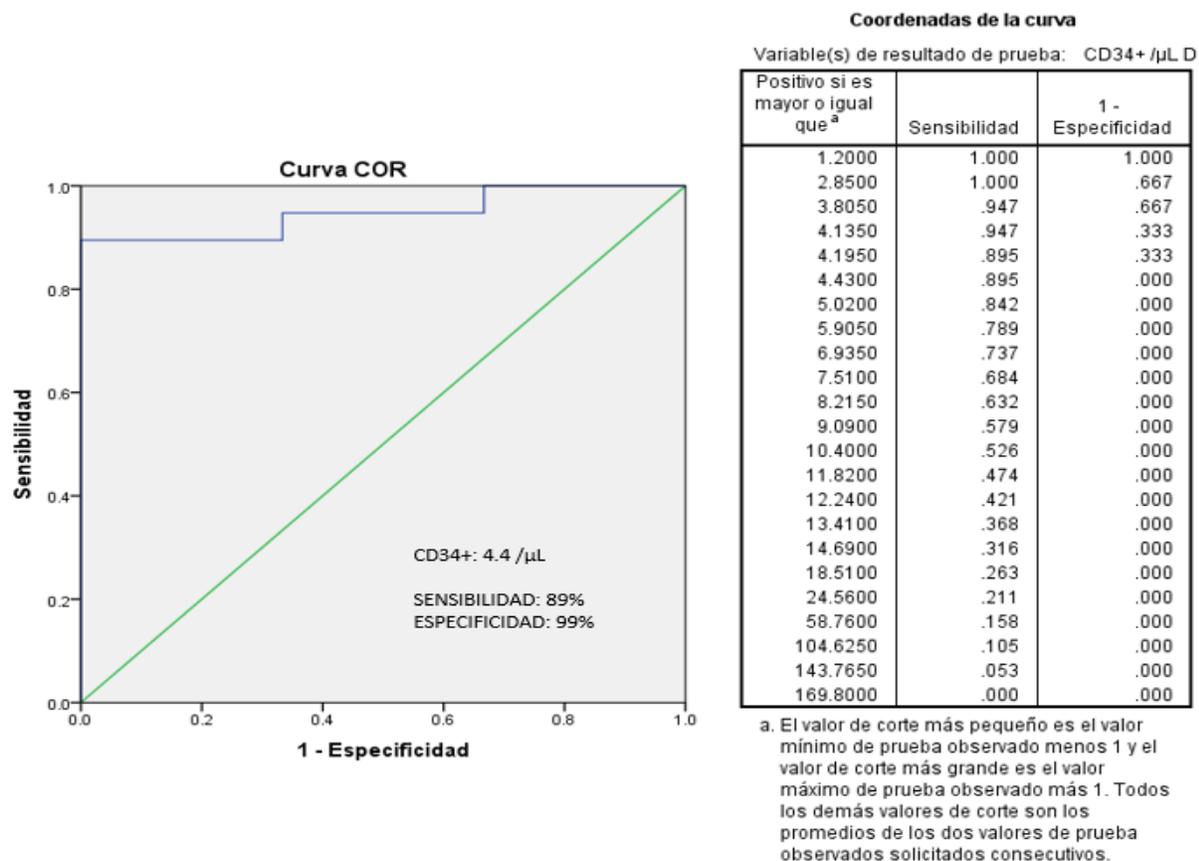
Figura 1. Esquema de movilización celular y determinaciones analíticas



Previo al inicio de la movilización celular se valoró la función de la MO de manera indirecta con una BH. Posteriormente el paciente recibió 10µg/kg/día de G-CSF, y al 4 día de estimulación se realizó BH y recuento de CD34+ en SP. 11 horas previo a la RPH se administró 0.12 mg/kg SC de plerixafor. Al día 5 se realizó BH y cuantificación de células CD34+ en SP antes de iniciar la aféresis de CPH, así como al producto obtenido de la aféresis de CPH. Además del seguimiento clínico de los pacientes se solicitó una BH cada tercer día por 15 días post auto-TCH.

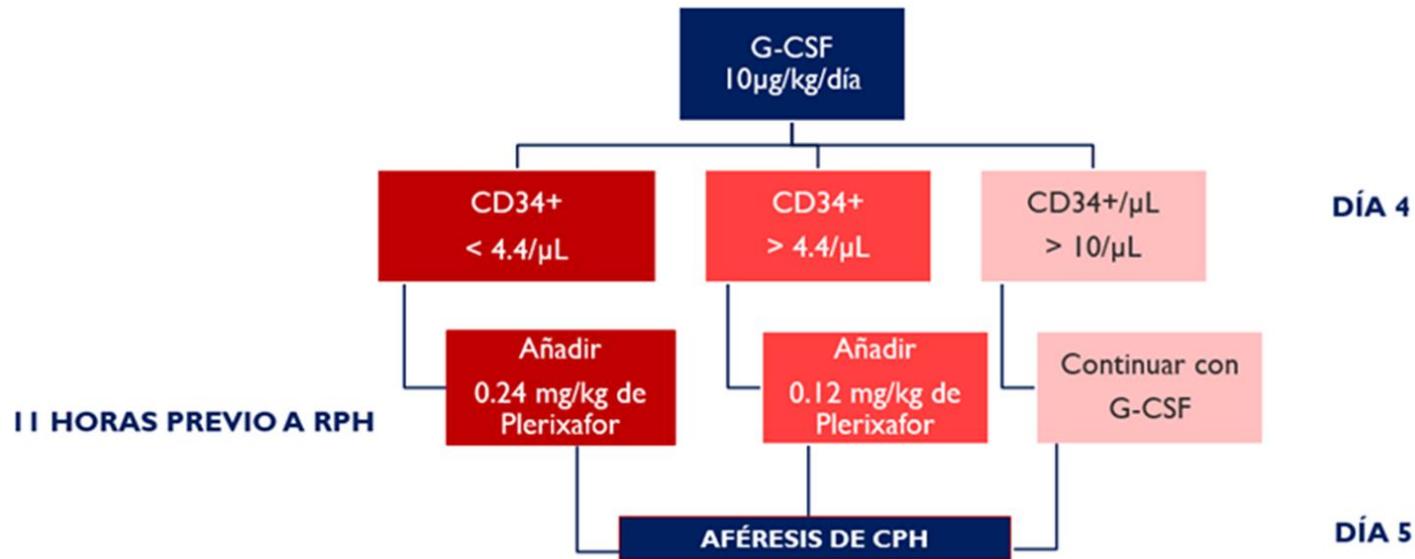
Figura 3. Predicción de cosecha exitosa en relación a la concentración CD34+/ μ L al día 4 de estimulación, utilizando dosis reducida de plerixafor.

Figura 3. Predicción de cosecha exitosa en relación a la concentración CD34+/ μ L al día 4 de estimulación con dosis reducida de plerixafor



En el análisis de ROC demuestra el punto de cohorte de células CD34+ en SP al día 4 de estimulación celular fue de 4.4/ μ L. Con sensibilidad de 89% y especificidad de 99%.
CD34+: Células CD34+; SP: Sangre periférica

Figura 4. Algoritmo para uso de plerixafor



El paciente inicia el protocolo de movilización celular con 10µg/kg/día de G-CSF. Se realiza recuento de CD34+ en SP al día 4 de estimulación. Si se encuentra < 4.4/µL es conveniente añadir 0.24 mg/kg de plerixafor 11 horas previo a RPH. Si es > 4.4/µL pero < 10/µL se sugiere añadir 0.12 mg/kg de plerixafor 11 horas previas a la aféresis de CPH. Si es > 10/µL se continúa solamente con G-CSF. En el día 5 se lleva a cabo la RPH.
 G-CSF: Factor estimulante de colonia de granulocitos; SP: Sangre periférica; RPH: Recolección de progenitores hematopoyéticos; CPH: Células progenitoras hematopoyéticas.

CAPÍTULO X

BIBLIOGRAFÍA

1. Russi, A. E. & Brown, M. A. Haematopoietic Cell Transplants in Latin America Robert. *Bone Marrow Transplant.* **51**, 898–905 (2016).
2. Ruiz-Argüelles, G. J. & Gómez-Almaguer, D. Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en México. *Acta Médica. Grup. Ángeles* **4**, 25–28 (2006).
3. Gaytán Morales, F. PROGRAMA DE TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGÉNITORAS HEMATOPOYÉTICAS DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO 'FEDERICO GOMEZ'. *Gac. Mex. Oncol.* **12**, 174–181 (2013).
4. Russi, A. E. & Brown, M. A. Indications for Autologous and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* **21**, 1863–1869 (2016).
5. Henig, I. & Zuckerman, T. Hematopoietic Stem Cell Transplantation—50 Years of Evolution and Future Perspectives. *Rambam Maimonides Med. J.* **5**, e0028 (2014).
6. Giralt, S. *et al.* Optimizing Autologous Stem Cell Mobilization Strategies to Improve Patient Outcomes: Consensus Guidelines and Recommendations. *Biol. Blood Marrow Transplant.* **20**, 295–308 (2014).
7. *Current Uses and Outcomes of Hematopoietic Cell Transplantation (HCT) 2017*

Summary Slides. Center for International Blood and Marrow Transplantation Research (2017).

8. Sarmiento, M. *et al.* Advantages of non-cryopreserved autologous hematopoietic stem cell transplantation against a cryopreserved strategy. *Bone Marrow Transplant.* **53**, 960–966 (2018).
9. Berz, D., McCormack, E. M., Winer, E. S., Colvin, G. A. & Quesenberry, P. J. Cryopreservation of Hematopoietic stem cells. *Am. J. Hematol.* **82**, 463–472 (2007).
10. Bittencourt, M. C. B. *et al.* Cryopreserved versus non-cryopreserved peripheral blood stem cells for autologous transplantation after high-dose Melphalan in multiple myeloma: comparative analysis. *Bone Marrow Transplant.* (2018). doi:10.1038/s41409-018-0250-1
11. Stockschröder, M. *et al.* Long-term follow-up of leukaemia patients after related cryopreserved allogeneic bone marrow transplantation. *Br. J. Haematol.* **96**, 382–386 (1997).
12. Palumbo, A. *et al.* Autologous Transplantation and Maintenance Therapy in Multiple Myeloma. *N. Engl. J. Med.* **371**, 895–905 (2014).
13. Panch, S. R., Szymanski, J., Savani, B. N. & Stroncek, D. F. Sources of Hematopoietic Stem and Progenitor Cells and Methods to Optimize Yields for Clinical Cell Therapy. *Biol. Blood Marrow Transplant.* **23**, 1241–1249 (2017).
14. Malagón Martínez, A., Berges García, A., Bonifaz Gracias, R. & Bravo Lindoro, A. G. Guía para el uso clínico de la sangre. *Asoc. Mex. Med. Transfusional, A.C. Tercera Ed.* (2007).
15. Howell, C. *et al.* Guideline on the clinical use of apheresis procedures for the treatment of patients and collection of cellular therapy products. *Br. Blood Transfus. Soc.* 57–78 (2015). doi:10.1111/tme.12205

16. Hopman, R. K. & DiPersio, J. F. Advances in stem cell mobilization. *Blood Rev.* **28**, 31–40 (2014).
17. Sancho, J.-M. *et al.* Mobilization of peripheral blood stem cells with plerixafor in poor mobilizer patients. *Med. Clínica* **147**, 223.e1-7 (2016).
18. Gutiérrez-aguirre, C. H. *et al.* Comparación de la efectividad de la movilización de células hematopoyéticas con quimioterapia y filgrastim , o con filgrastim solo , para autotrasplante en pacientes con linfoma. *Gac. Med. Mex.* **152**, 57–65 (2016).
19. Ataca Atila, P., Bakanay Ozturk, S. M. & Demirer, T. How to manage poor mobilizers for high dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation? *Transfus. Apher. Sci.* **56**, 190–198 (2017).
20. Namdaroglu, S., Korkmaz, S. & Altuntas, F. Management of mobilization failure in 2017. *Transfus. Apher. Sci.* **56**, 836–844 (2017).
21. DiPersio, J. F. *et al.* Phase III prospective randomized double-blind placebo-controlled trial of plerixafor plus granulocyte colony-stimulating factor compared with placebo plus granulocyte colony-stimulating factor for autologous stem-cell mobilization and transplantation for . *J. Clin. Oncol.* **27**, 4767–4773 (2009).
22. Hubel, K. *et al.* Plerixafor in non-Hodgkin's lymphoma patients: a German analysis of time, effort and costs. *Bone Marrow Transpl.* (2018). doi:10.1038/s41409-018-0228-z
23. Douglas, K. W. *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.* **33**, 46–59 (2018).
24. Cassens, U., Barth, I. M., Baumann, C., Fischer, R. & Kienast, J. Factors affecting the efficacy of peripheral blood progenitor cells collections by large-volume leukaphereses with standardized processing volumes. *Transfusion* **44**, 1593–1602 (2004).

25. Gasová, Z., Marinov, I., Vodvarková, S., Bohmová, M. & Bhuyian-Ludvíková, Z. PBPC collection techniques: standard versus large volume leukapheresis (LVL) in donors and in patients. *Transfus. Apher. Sci.* **32**, 167–176 (2005).
26. Azar, N., Ouzegdouh, M., Choquet, S. & Leblond, V. Impact of plerixafor (mozobil) on hospital efficiency: A single center experience. *J. Clin. Apher.* **33**, 5–13 (2018).
27. Mohty, M. *et al.* Plerixafor in poor mobilizers with non-Hodgkin's lymphoma: A multi-center time-motion analysis. *Bone Marrow Transplant.* **53**, 246–254 (2018).
28. Greil, C. *et al.* Stem cell mobilization in poor mobilizers with multiple myeloma or lymphoma before and after introduction of plerixafor: a single-center comparative analysis using a cost-efficient single fixed-dose schedule. *Leuk. Lymphoma* **59**, 1722–1725 (2018).
29. Greil, C. *et al.* Successful peripheral blood stem cell mobilization with a cost-efficient single fixed-dose plerixafor schedule in poor mobilizers. *Leuk. Lymphoma* **58**, 1849–1858 (2017).
30. Ri, M. *et al.* Efficacy and safety of plerixafor for the mobilization/collection of peripheral hematopoietic stem cells for autologous transplantation in Japanese patients with multiple myeloma. *Int. J. Hematol.* **106**, 562–572 (2017).
31. Milone, G. *et al.* Cost-effectiveness of on-demand plerixafor added to chemotherapy and granulocyte-colony stimulating factor for peripheral blood stem cell mobilization in multiple myeloma. *Leuk. Lymphoma* **59**, 42–48 (2018).
32. Brave, M. *et al.* FDA review summary: Mozobil in combination with granulocyte colony-stimulating factor to mobilize hematopoietic stem cells to the peripheral blood for collection and subsequent autologous transplantation. *Oncology* **78**, 282–288 (2010).
33. Zhu, J. *et al.* Plerixafor and granulocyte-colony-stimulating factor for mobilization of hematopoietic stem cells for autologous transplantation in Chinese patients with

- non-Hodgkin's lymphoma: a randomized Phase 3 study. *Transfusion* **58**, 81–87 (2018).
34. Brauninger, S., Bialleck, H., Thoraus, K., Seifried, E. & Bonig, H. Mobilized allogeneic peripheral stem/progenitor cell apheresis with Spectra Optia v.5.0, a novel, automatic interface-controlled apheresis system: Results from the first feasibility trial. *Vox Sang.* **101**, 237–246 (2011).
 35. Lisenko, K. *et al.* Comparison Between Intermittent and Continuous Spectra Optia Leukapheresis Systems for Autologous Peripheral Blood Stem Cell Collection. *J. Clin. Apher.* **30**, 371–374 (2016).
 36. Setia, R. D. *et al.* Comparison of Amicus and COBE Spectra for allogeneic peripheral blood stem cell harvest: Study from tertiary care centre in India. *Transfus. Apher. Sci.* **56**, 439–444 (2017).
 37. Whitby, A. *et al.* ISHAGE protocol: Are we doing it correctly? *Cytom. Part B - Clin. Cytom.* **82 B**, 9–17 (2012).
 38. Devine, S. M. *et al.* Rapid mobilization of CD34+ cells following administration of the CXCR4 antagonist AMD3100 to patients with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* **22**, 1095–1102 (2004).
 39. Haverkos, B. M. *et al.* A single center's experience using four different front line mobilization strategies in lymphoma patients planned to undergo autologous hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* **52**, 561–566 (2017).
 40. Wang, S. *et al.* Peripheral blood hematopoietic stem cell mobilization and collection efficacy is not an independent prognostic factor for autologous stem cell transplantation. *Transfusion* **47**, 2207–2216 (2007).

RESUMEN AUTIBIOGRÁFICO

Dalila Marisol Alvarado Navarro

Candidato para el Grado de: Maestra en Laboratorio de Hematología

Tesis: **EFFECTIVIDAD DE DOSIS BAJA DE PLERIXAFOR EN LA MOVILIZACIÓN DE
CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS PARA TRASPLANTE AUTÓLOGO**

Campo de Estudio: Ciencias de la Salud

Datos Personales: Nacido en Cd. Acuña Coahuila, México el 08 de Julio de 1987.

Padres: Juan Fernando Alvarado Arizpe y Rosa Martha Navarro Soto.

Educación:

Médico Cirujano Partero. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Nuevo León.

Especialidad en Patología Clínica. Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González".