

11218



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

ESTUDIO ALEATORIZADO CON FILGASTRIM (FEC-G)
PARA ACELERAR INJERTO EN TRASPLANTE DE
CELULAS TALLO HEMATOPOYETICAS

276449

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGIA
P R E S E N T A

DR. GREGORIO CAMPOS CABRERA

ASESORES: DR. JAVIER PIZZUTO CHAVEZ
DRA. ELIZABETH SANCHEZ VALLE

MEXICO, D. F.

2000





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

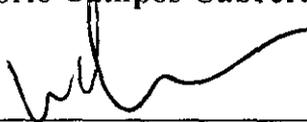
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**Estudio aleatorizado con filgrastim (FEC-G) para acelerar
injerto en trasplante de células tallo hematopoyéticas**

**Tesis de posgrado para obtener el título de Especialista en
Hematología que presenta:
Dr. Gregorio Campos Cabrera**



**Dr. Niels Wacher Rodarte
Jefe de Enseñanza e Investigación
Hospital de Especialidades
Centro Médico Nacional Siglo XXI**



**Dr. Javier Pizzuto Chávez
Asesor de Tesis
Jefe del Servicio de Hematología
Hospital de Especialidades
Centro Médico Nacional Siglo XXI**



**Dra. Elizabeth Sánchez Valle
Asesor de Tesis
Médico de Base del Servicio de Hematología
Hospital de Especialidades
Centro Médico Nacional Siglo XXI**

INDICE

- 1.- Antecedentes
- 2.- Planteamiento del problema
- 3.- Hipótesis
- 4.- Objetivos
- 5.- Material y métodos
 - Diseño del estudio
 - Universo de trabajo
 - Descripción de las variables
 - Criterios de inclusión
 - Criterios de no inclusión
 - Criterios de exclusión
 - Procedimientos
- 6.- Consideraciones éticas
- 7.- Resultados
- 8.- Conclusiones
- 9.- Carta de consentimiento
- 10.- Tabla de toxicidad del FEC-G
- 11.- Resumen
- 12.- Bibliografía

ANTECEDENTES

Las células tallo hematopoyéticas tienen la capacidad de reconstituir la inmunohematopoyesis posterior a la terapia mieloablativa y trasplante. Estas células tienen varias fuentes como son la médula ósea y sangre periférica del mismo paciente (autólogo), o de miembros de la familia y donadores voluntarios no relacionados (allogénico) ^(1,4).

Durante las últimas cuatro décadas el trasplante de células tallo hematopoyéticas ha sido utilizado para corregir una gran variedad de síndromes de insuficiencia medular, errores congénitos del metabolismo, deficiencias inmunes, neoplasias hematológicas y tumores sólidos. El término de trasplante de médula ósea ha sido aceptado históricamente, sin embargo el término de trasplante de células tallo es mejor aplicado ya que se han utilizado diferentes fuentes de células tallo como son las células de sangre periférica, las de cordón umbilical y hasta las de hígado fetal ⁽¹⁾.

A diferencia de los trasplantes singénicos o autólogos, el trasplante allogénico requiere de compatibilidad HLA. La falla en esta compatibilidad deriva en la falla de injerto y la enfermedad de injerto contra huésped. Tanto la falla como la enfermedad de injerto contra huésped pueden ocurrir cuando las células inmunocompetentes del huésped o donador respectivamente responden a aloantígenos codificados por el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) y los péptidos presentados por los antígenos de CMH ⁽²⁾.

El éxito del trasplante allogénico de células tallo depende de tres principios inicialmente demostrados en animales y posteriormente en seres humanos en el contexto clínico. El primero es que las células tallo hematopoyéticas de la médula del donador u otra fuente pueden ser infundidas en el sistema venoso y lograr injerto en el microambiente del receptor. El segundo es que el sistema inmune del receptor debe tolerar las células tallo del donador para que no ocurra la falla de injerto. El tercero es que las células inmunológicas del donador deben tolerar los tejidos del receptor para que no ocurra enfermedad de injerto contra hospedero fatal ⁽¹⁾.

Para asegurar el injerto el receptor es tratado con un régimen de acondicionamiento que por lo general está constituido a base de ciclofosfamida y radiación corporal total o de ciclofosfamida y busulfán. Los regímenes de acondicionamiento en los trasplantes allogénicos de células tallo

tienen dos propósitos: el primero es la supresión del sistema inmune del receptor para que el injerto pueda llevarse a cabo y, el segundo: es eliminar la enfermedad subyacente y crear el espacio anatómico para las células del donador ⁽³⁾.

La documentación del injerto mieloide se lleva a cabo cuando posterior al trasplante de células tallo se tiene una cuenta de neutrófilos en sangre periférica mayor de $0.5 \times 10^9/L$ por 3 días consecutivos, tomándose como injerto al primer día ⁽⁴⁾. Cuando se realiza trasplante de células tallo hematopoyéticas teniendo como origen la médula ósea, el injerto se lleva a cabo alrededor de la tercera semana posterior a la infusión de las mismas ⁽⁵⁾.

Durante el tiempo que pasa para que se logre el injerto el paciente tiene los factores de riesgo más importantes para cursar con procesos infecciosos, como son: la neutropenia severa y la mucositis oral y gastrointestinal, que resultan de la toxicidad del régimen de acondicionamiento. Los agentes etiológicos durante los primeros 30 días postrasplante son: las bacterias Gram positivo tales como los estafilococos coagulasa negativo y el estreptococo viridans, los bacilos Gram negativo, los hongos como *Candida sp* y *Aspergillus sp*, y los virus, entre los que destacan virus herpes simple, virus sincicial respiratorio y el virus de la parainfluenza. Debido a lo anterior se han desarrollado esquemas de tratamiento profiláctico con combinaciones de varios antibióticos ^(1,2,4). Como una medida para acortar el tiempo en que se logra el injerto se ha utilizado a la sangre periférica como fuente de las células tallo. Existen varios artículos de revisión en donde se documentan informes de estudios y en general el injerto se logra entre los días 9 a 12 posteriores a la infusión de las células tallo, con lo que se acorta el período de neutropenia y disminuye el riesgo de infecciones. También se debe tomar en cuenta que el período en que se lleva el injerto de plaquetas disminuye y con ello los requerimientos transfusionales ^(5,6,7).

El proceso de injerto requiere de interacciones entre el microambiente y las citocinas de las células infundidas. Una cascada de citocinas es generada por los linfocitos T o monocitos estimulados a través de la producción inicial de interleucina 2, factor de necrosis tumoral alfa e interferón gamma. Estas citocinas estimulan la producción de interleucina 3 y del factor estimulante de colonias granulocito-macrófago por parte de microambiente y de los linfocitos T, los cuales son seguidos de un incremento en los niveles de factor estimulante de colonias de granulocitos (FEC-G) e interleucina 8. Estas últimas dos citocinas se han relacionado con la regeneración de neutrófilos en

el período postrasplante. Clínicamente esta cascada de citocinas se presenta con fiebre, eritema cutáneo, capilar débil e infiltrados pulmonares; lo que se ha llamado síndrome de injerto. Este síndrome se presenta aproximadamente al día 11 posterior al trasplante (rango de 4 a 22 días), con una mediana de duración de 11 días (rango 4 a 28 días) una vez establecido el cuadro clínico⁽⁸⁾.

En base a que los niveles de factor estimulantes de colonias se encuentra incrementado y que se ha estudiado su asociación con la regeneración de neutrófilos y las manifestaciones clínicas del síndrome de injerto, se han realizado varios estudios en los que se utiliza este factor en el trasplante de células tallo hematopoyéticas. Teniendo como objetivos lograr un injerto temprano y menor tiempo de neutropenia y trombocitopenia, con lo que disminuye el riesgo de infecciones y de apoyo transfusional.

En la historia de la utilización de factores de crecimiento hematopoyético, estos inicialmente se utilizaron para acortar el período de neutropenia y disminuir los riesgos de infección en los pacientes que recibían quimioterapia, ya sea para enfermedades hematológicas malignas como para otros cánceres. Esta misma aplicación se ha estado realizando en los trasplantes autólogos en donde se han realizado estudios aleatorizados aplicándolo desde el día 1 contra el día 6 posterior a la infusión de células tallo y no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas sobre el tiempo de injerto entre ambos grupos, sin embargo sí se ha tenido acortamiento en el tiempo de injerto en comparación a cuando no es utilizado.

En un estudio en donde se compara la utilización de FEC-G a partir del día 8 posterior a la infusión de células tallo contra controles históricos a los que no se les aplicaba el FEC-G, se tiene que los pacientes con FEC-G lograron injerto más temprano en comparación con el control: 14 vs 22 días ($p < 0.01$). También se tuvo disminución de eventos infecciosos y de días de utilización de antibióticos: 13 vs 17 días ($p < 0.05$). Lo anterior sin disminuir la eficacia del tratamiento con trasplante de células tallo⁽⁹⁾.

En otros estudios en donde se compara la utilización de FEC-G a partir del día 1 ó 6 posteriores a la infusión de células tallo contra ellos mismos y contra controles que no recibieron FEC-G se encuentra las mismas diferencias que en el estudio previo. Sin embargo cuando se comparan entre ambos días no existen diferencias sobre el tiempo de injerto ni tampoco sobre otros parámetros hematológicos. Mencionando que existe ahorro de costos al

utilizarlo al día 6 de la infusión^(10,11). Quedando establecido que la utilización de FEC-G es de utilidad a partir del día 6.

Para el trasplante alogénico no se encuentra bien determinado cuando es el momento indicado para el inicio de FEC-G para ayudar a la regeneración de los neutrófilos. En base a lo anterior existe una publicación en donde se estudiaron a 35 paciente con trasplante alogénico de células tallo y que fueron aleatorizados para recibir FEC-G a partir del día 1 o del día 6 posteriores a la infusión de células tallo. La recuperación de neutrófilos a cuentas de 0.1, 0.5 y $1.0 \times 10^9/L$ fue similar en los dos grupos. No hubo tampoco diferencia entre la recuperación de glóbulos rojos ni de plaquetas, así como tampoco en el número de episodios febriles ni los días en que se utilizaron antibióticos. La administración al día 6 redujo el tiempo en días de la utilización de FEC-G, de 19 para cuando se inicia al día 1 y de 14 para el día 6 ($p=0.0017$). Por lo que concluyen los autores que existe beneficio económico en la utilización a partir del día 6, sin tener afectación en la recuperación hematológica. En este mismo artículo se realiza una revisión sobre la utilización del FEC-G para promover el injerto temprano y no se ha demostrado efecto adverso sobre la enfermedad de injerto contra huésped, así como tampoco tiene influencia para que se logre el injerto el régimen de acondicionamiento ni la profilaxis de EICH⁽¹²⁾.

Es de gran importancia mencionar que en estudios sobre el microambiente y las citocinas que se producen en el periodo perinjerto pueden verse alterados por procesos infecciosos. En cultivos celulares se ha demostrado la inhibición de la hematopoyesis cuando han sido infectados con citomegalovirus^(13,14). De igual forma cuando el paciente se encuentra cursando con infección micótica grave tiene niveles elevados de factor estimulante de colonias monocito-macrófago⁽¹⁵⁾. De igual forma también se tiene este tipo de alteraciones cuando se ha presentado EICH pero sin lograr injerto mieloide⁽¹⁶⁾.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿La administración de FEC-G en trasplante alogénico de células tallo hematopoyéticas es útil para promover el injerto mieloide temprano?

HIPOTESIS

utilizarlo al día 6 de la infusión^(10,11). Quedando establecido que la utilización de FEC-G es de utilidad a partir del día 6.

Para el trasplante alogénico no se encuentra bien determinado cuando es el momento indicado para el inicio de FEC-G para ayudar a la regeneración de los neutrófilos. En base a lo anterior existe una publicación en donde se estudiaron a 35 paciente con trasplante alogénico de células tallo y que fueron aleatorizados para recibir FEC-G a partir del día 1 o del día 6 posteriores a la infusión de células tallo. La recuperación de neutrófilos a cuentas de 0.1 , 0.5 y $1.0 \times 10^9/L$ fue similar en los dos grupos. No hubo tampoco diferencia entre la recuperación de glóbulos rojos ni de plaquetas, así como tampoco en el número de episodios febriles ni los días en que se utilizaron antibióticos. La administración al día 6 redujo el tiempo en días de la utilización de FEC-G, de 19 para cuando se inicia al día 1 y de 14 para el día 6 ($p=0.0017$). Por lo que concluyen los autores que existe beneficio económico en la utilización a partir del día 6, sin tener afectación en la recuperación hematológica. En este mismo artículo se realiza una revisión sobre la utilización del FEC-G para promover el injerto temprano y no se ha demostrado efecto adverso sobre la enfermedad de injerto contra huésped, así como tampoco tiene influencia para que se logre el injerto el régimen de acondicionamiento ni la profilaxis de EICH⁽¹²⁾.

Es de gran importancia mencionar que en estudios sobre el microambiente y las citocinas que se producen en el periodo perinjerto pueden verse alterados por procesos infecciosos. En cultivos celulares se ha demostrado la inhibición de la hematopoyesis cuando han sido infectados con citomegalovirus^(13,14). De igual forma cuando el paciente se encuentra cursando con infección micótica grave tiene niveles elevados de factor estimulante de colonias monocito-macrófago⁽¹⁵⁾. De igual forma también se tiene este tipo de alteraciones cuando se ha presentado EICH pero sin lograr injerto mieloide⁽¹⁶⁾.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿La administración de FEC-G en trasplante alogénico de células tallo hematopoyéticas es útil para promover el injerto mieloide temprano?

HIPOTESIS

La administración de FEC-G en trasplante alogénico es útil para promover el injerto mieloide temprano.

OBJETIVOS

Se determinará la utilidad del FEC-G para promover el injerto mieloide temprano en pacientes que sean sometidos a trasplante alogénico de células tallo hematopoyéticas, ya sean de médula ósea o de sangre periférica.

MATERIAL Y METODOS

Diseño del estudio

Estudio longitudinal, comparativo y prospectivo.

Universo de trabajo

Pacientes que ingresaron al programa de Trasplante de Médula Osea del Servicio de Hematología del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI, México D.F., que se hayan trasplantado entre Enero de 1996 y Diciembre de 1999.

Descripción de las variables

Como variable independiente se tiene al FEC-G y como variable dependiente al tiempo para lograr injerto mieloide. Las variables de confusión serán los diagnósticos por los que el paciente fue trasplantado: leucemia mieloide crónica, leucemia mieloblástica aguda, leucemia linfoblástica aguda y síndrome mielodisplásico.

El FEC-G es una proteína no glucosilada constituida por 175 aminoácidos. Se obtiene por biotecnología a partir de una cepa de laboratorio de la bacteria, *Escherichia coli*, modificada genéticamente mediante la adición de un gen que codifica el factor estimulante de colonias de granulocitos. Fue el primero de los factores hematopoyéticos de crecimiento mieloide aprobado por la FDA. Fue identificado y purificado a mediados de los 80's por investigadores del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. En estudios fase I sólo se demostró toxicidad mínima cuando se utiliza a diferentes dosis terapéuticas. Cuando se

administra en forma SC o IV existe una relación directa entre la dosis y el incremento de los neutrófilos circulante en sangre periférica. Su utilización en el trasplante de médula ósea para promover injerto temprana se encuentra en estudio y existen reportes sobre su utilidad (ver antecedentes). Sus efectos secundarios incluyen dolor óseo (debido a la expansión medular), elevación de enzimas relacionadas con el metabolismo celular incrementado (deshidrogenasa láctica y fosfatasa alcalina de los leucocitos) y fiebre. ⁽¹⁻¹²⁾

El tiempo en que se documenta el injerto mieloide está alrededor de la tercera semana y es cuando se tiene una cuenta de neutrófilos en sangre periférica mayor de $0.5 \times 10^9/L$ por 3 días consecutivos, tomándose como injerto el primer día de la cuenta ^(4,5).

La leucemia crónica es una expansión clonal de las células progenitoras hematopoyéticas que se caracteriza clínicamente por hiperplasia mieloide, leucocitosis con basofilia y esplenomegalia. La fase crónica inicial de mielopoyesis clonal en expansión es seguida por una inevitable progresión a fase acelerada y, finalmente, a una crisis blástica fatal. La característica principal de esta enfermedad es el cromosoma Philadelphia o t(9:22), que yuxtapone en oncogen c-abl del cromosoma 9 con la región del grupo de rompimiento (bcr) del cromosoma 22, la que resulta en la generación de un transcrito abl/bcr aberrante. Este transcrito aberrante tiene una función incrementada de cinasa de tirosina y que se encuentra en estudio como piedra angular en la patogénesis de la leucemia mieloide crónica ^(1,4).

La leucemia mieloblástica aguda (LMA) es la consecuencia de un proceso que resulta de una serie de cambios genéticos en una células hematopoyética precursora. Estos cambios genéticos producen un desequilibrio en el crecimiento y diferenciación hematopoyéticos normales, con una acumulación en la médula ósea y sangre periférica de una gran cantidad de células mieloides inmaduras, que mantienen su capacidad de división y proliferación, pero que han perdido su habilidad para su diferenciación terminal en células mieloides maduras. Para la clasificación de la LMA existe la clasificación Franco-Américo-Británico (FAB) ^(1,4) la cual las agrupa de la siguiente manera:

- 1.- LMA M0: sin maduración citológica
- 2.- LMA M1: con mínima maduración
- 3.- LMA M2: con maduración significativa
- 4.- LMA M3: leucemia promielocítica aguda (LPA)
- 5.- LMA M3v: LPA variedad hipogranular

- 6.- LMA M4: leucemia mielomonocítica aguda (LMMA)
- 7.- LMA M4eo: LMMA con maduración eosinofílica
- 8.- LMA M4baso: LMMA con maduración basofílica
- 9.- LMA M5a: leucemia monoblástica aguda pobremente diferenciada
- 10.- LMA M5b: leucemia monoblástica aguda diferenciada
- 11.- LMA M6: leucemia eritroblástica aguda
- 12.- LMA M7: leucemia megacarioblástica aguda

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) resulta de una regulación anormal en la proliferación y de una expansión clonal de la serie linfóide. Estas anomalías bloquean la diferenciación de las células linfoides y se acumulan grandes cantidades de células inmaduras, como en la leucemia mieloblástica aguda. Al igual que para la LMA la FAB ha propuesto una clasificación para la LLA ^(1,4), que es la siguiente:

- 1.- LLA L1: células blásticas homogéneas y de tamaño pequeño, con nucleolo ausente o poco aparente, relación núcleo citoplasma alta.
- 2.- LLA L2: células blásticas heterogéneas, con nucleolo visible, células en espejo de mano, relación núcleo citoplasma alta.
- 3.- LLA L3: células blásticas de gran tamaño y homogéneas, más de un nucleolo visible, vacuolas citoplasmáticas.

Se han utilizado varios nombres como preleucemia, displasia hemopoyética, anemia refractaria con exceso de blastos, leucemia mieloide indolente o subaguda, oligoleucemia, síndromes dismielopoyéticos y síndromes mielodisplásicos (SMD), para describir a pacientes con citopenias refractarias que en sus médulas muestran cambios displásicos en al menos 2 de las 3 líneas celulares, así mismo estos pacientes están más propensos a que estos citopenias evolucionen a leucemia aguda. La leucemia aguda mieloblástica proveniente de un síndrome mielodisplásico tiene poca respuesta al tratamiento convencional con quimioterapia y un pronóstico pobre, también para los SMD la FAB ^(1,4) la FAB tiene la siguientes clasificación:

- 1.- SMD tipo 1: anemia refractaria simple
- 2.- SMD tipo 2: anemia refractaria con exceso de sideroblastos en anillo
- 3.- SMD tipo 3: anemia refractaria con exceso de blastos
- 4.- SMD tipo 4: leucemia mielomonocítica crónica
- 5.- SMD tipo 5: anemia refractaria con blastos en transformación

Criterios de inclusión

- 1.- Pacientes con enfermedades hematológicas que reciban tratamiento con trasplante de células tallo hematopoyéticas, de médula ósea o sangre periférica.
- 2.- Pacientes de ambos sexos y con edad mayor a 16 años y menor de 50 años.
- 3.- Pacientes que acepten participar en el estudio.

Criterios de no inclusión

- 1.- Pacientes que no acepten participar en el estudio.
- 2.- Pacientes que al momento de ser aleatorizados se encuentren cursando con infección micótica grave o con enfermedad injerto contra huésped hiperaguda.

Criterios de exclusión

- 1.- Toxicidad grado III-IV a la administración de FEC-G.

Procedimientos

Los pacientes que acepten participar serán aleatorizados para recibir o no FEC-G. A los pacientes a los que se les asigne al grupo que recibirán FEC-G se les otorgará una carta de consentimiento en donde se explica el beneficio y efectos secundarios sobre la utilización de FEC-G como, parte de su tratamiento. El FEC-G se administrará posterior a la realización el trasplante de células tallo hematopoyéticas y se suspenderá cuando se tenga una cuenta de neutrófilos en sangre periférica mayor de $1.0 \times 10^9/L$. La dosis será de 10 $\mu g/kg/día$ en infusión IV de 6 horas.

CONSIDERACIONES ETICAS

Se agrega carta de consentimiento informado y de toxicidad del FEC-G.

RESULTADOS

Se incluyeron pacientes adultos con leucemias agudas en primera o segunda remisión completa, síndromes mielodisplásicos y leucemia mieloide crónica en fase crónica o acelerada que fueran sometidos a TACTH. Recibieron como

- 1.- Pacientes con enfermedades hematológicas que reciban tratamiento con trasplante de células tallo hematopoyéticas, de médula ósea o sangre periférica.
- 2.- Pacientes de ambos sexos y con edad mayor a 16 años y menor de 50 años.
- 3.- Pacientes que acepten participar en el estudio.

Criterios de no inclusión

- 1.- Pacientes que no acepten participar en el estudio.
- 2.- Pacientes que al momento de ser aleatorizados se encuentren cursando con infección micótica grave o con enfermedad injerto contra huésped hiperaguda.

Criterios de exclusión

- 1.- Toxicidad grado III-IV a la administración de FEC-G.

Procedimientos

Los pacientes que acepten participar serán aleatorizados para recibir o no FEC-G. A los pacientes a los que se les asigne al grupo que recibirán FEC-G se les otorgará una carta de consentimiento en donde se explica el beneficio y efectos secundarios sobre la utilización de FEC-G como, parte de su tratamiento. El FEC-G se administrará posterior a la realización el trasplante de células tallo hematopoyéticas y se suspenderá cuando se tenga una cuenta de neutrófilos en sangre periférica mayor de $1.0 \times 10^9/L$. La dosis será de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ en infusión IV de 6 horas.

CONSIDERACIONES ETICAS

Se agrega carta de consentimiento informado y de toxicidad del FEC-G.

RESULTADOS

Se incluyeron pacientes adultos con leucemias agudas en primera o segunda remisión completa, síndromes mielodisplásicos y leucemia mieloide crónica en fase crónica o acelerada que fueran sometidos a TACTH. Recibieron como

- 1.- Pacientes con enfermedades hematológicas que reciban tratamiento con trasplante de células tallo hematopoyéticas, de médula ósea o sangre periférica.
- 2.- Pacientes de ambos sexos y con edad mayor a 16 años y menor de 50 años.
- 3.- Pacientes que acepten participar en el estudio.

Criterios de no inclusión

- 1.- Pacientes que no acepten participar en el estudio.
- 2.- Pacientes que al momento de ser aleatorizados se encuentren cursando con infección micótica grave o con enfermedad injerto contra huésped hiperaguda.

Criterios de exclusión

- 1.- Toxicidad grado III-IV a la administración de FEC-G.

Procedimientos

Los pacientes que acepten participar serán aleatorizados para recibir o no FEC-G. A los pacientes a los que se les asigne al grupo que recibirán FEC-G se les otorgará una carta de consentimiento en donde se explica el beneficio y efectos secundarios sobre la utilización de FEC-G como, parte de su tratamiento. El FEC-G se administrará posterior a la realización el trasplante de células tallo hematopoyéticas y se suspenderá cuando se tenga una cuenta de neutrófilos en sangre periférica mayor de $1.0 \times 10^9/L$. La dosis será de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ en infusión IV de 6 horas.

CONSIDERACIONES ETICAS

Se agrega carta de consentimiento informado y de toxicidad del FEC-G.

RESULTADOS

Se incluyeron pacientes adultos con leucemias agudas en primera o segunda remisión completa, síndromes mielodisplásicos y leucemia mieloide crónica en fase crónica o acelerada que fueran sometidos a TACTH. Recibieron como

régimen de acondicionamiento busulfán a 16 mg/kg y ciclofosfamida a 120 mg/kg (BuCy2).

En el primer brazo el FEC-G fue iniciado en el día +1 de realizado el trasplante, a dosis de 10 µg/kg en infusión IV de 6 hrs cada 24 hrs, que se suspendía hasta lograr injerto. Y era comparado con un grupo control al cual no se le administraba el FEC-G. Ambos grupos recibían las células tallo hematopoyéticas de médula ósea.

En este primer brazo nueve pacientes no recibieron FEC-G, mediana de edad 25 años (19 a 50), 6 hombre y 3 mujeres, diagnósticos: 1 LLA, 2 LMA y 6 LMC. Nueve pacientes recibieron FEC-G, mediana de edad 32 años (22 a 50), 3 hombre y 6 mujeres, diagnósticos: 1 SMD, 1 LLA, 1 LMA y 6 LMC. El tiempo para lograr injerto fue de +22 contra +19 días respectivamente.

En el segundo brazo los pacientes fueron divididos para recibir las células tallo hematopoyéticas de médula ósea o de sangre periférica, el FEC-G fue administrado a mismas dosis que en el primer brazo a diferencia que se iniciaba al día +7 de realizado el trasplante.

En este brazo 4 pacientes recibieron trasplante de células tallo de sangre periférica y 7 pacientes lo recibieron de médula ósea, mediana de edad 32 años (23 a 50), 6 hombre y 5 mujeres, diagnósticos: 2 SMD, 2 LLA, 2 LMA y 5 LMC. El tiempo para lograr injerto fue al día +13, independientemente del origen de las células tallo.

CONCLUSIONES

En el primer brazo el injerto se logró más tempranamente en el grupo de estudio, en comparación al grupo control, resultando en una disminución de 3 días.

En el segundo brazo el injerto se logró en forma muy temprana independientemente del origen de las células tallo. En comparación contra el primer brazo se logra injerto más tempranamente cuando se utiliza a partir del día +7 contra el día +1.

régimen de acondicionamiento busulfán a 16 mg/kg y ciclofosfamida a 120 mg/kg (BuCy2).

En el primer brazo el FEC-G fue iniciado en el día +1 de realizado el trasplante, a dosis de 10 µg/kg en infusión IV de 6 hrs cada 24 hrs, que se suspendía hasta lograr injerto. Y era comparado con un grupo control al cual no se le administraba el FEC-G. Ambos grupos recibían las células tallo hematopoyéticas de médula ósea.

En este primer brazo nueve pacientes no recibieron FEC-G, mediana de edad 25 años (19 a 50), 6 hombre y 3 mujeres, diagnósticos: 1 LLA, 2 LMA y 6 LMC. Nueve pacientes recibieron FEC-G, mediana de edad 32 años (22 a 50), 3 hombre y 6 mujeres, diagnósticos: 1 SMD, 1 LLA, 1 LMA y 6 LMC. El tiempo para lograr injerto fue de +22 contra +19 días respectivamente.

En el segundo brazo los pacientes fueron divididos para recibir las células tallo hematopoyéticas de médula ósea o de sangre periférica, el FEC-G fue administrado a mismas dosis que en el primer brazo a diferencia que se iniciaba al día +7 de realizado el trasplante.

En este brazo 4 pacientes recibieron trasplante de células tallo de sangre periférica y 7 pacientes lo recibieron de médula ósea, mediana de edad 32 años (23 a 50), 6 hombre y 5 mujeres, diagnósticos: 2 SMD, 2 LLA, 2 LMA y 5 LMC. El tiempo para lograr injerto fue al día +13, independientemente del origen de las células tallo.

CONCLUSIONES

En el primer brazo el injerto se logró más tempranamente en el grupo de estudio, en comparación al grupo control, resultando en una disminución de 3 días.

En el segundo brazo el injerto se logró en forma muy temprana independientemente del origen de las células tallo. En comparación contra el primer brazo se logra injerto más tempranamente cuando se utiliza a partir del día +7 contra el día +1.

De esta forma se demuestra que el FEC-G acelera el injerto en pacientes trasplantados de células tallo. Así mismo su utilidad parece ser mejor cuando se aplica a partir del día +7, como ya se había comentado en estudios previos.

**HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
SERVICIO DE HEMATOLOGIA
UNIDAD DE TRASPLANTE CELULAS TALLO**

Estudio aleatorizado con filgastrim (FEC-G) para acelerar injerto en trasplante alogénico de células tallo hematopoyéticas (TACTH).

Carta de consentimiento.

Yo _____ declaro libre y voluntariamente que acepto participar en el estudio del empleo de FEC-G para favorecer la proporción de pacientes que logren el injerto mieloide antes del día 21 pos trasplante alogénico de células tallo. Esto se realizará en el Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI y su objetivo consiste en que haya injerto mieloide temprano.

Estoy de acuerdo en que el tratamiento que se me aplicará para lograr este objetivo será con FEC-G y se administrará por vía intravenosa posterior al trasplante y hasta que la cuenta de neutrófilos sea mayor de $1.0 \times 10^9/L$; y que puedo experimentar fiebre, cefalea, dolor óseo y en forma excepcional alergia, lo que se me ha informado ampliamente por mi médico tratante. Se me administrará acetaminofén vía oral 30 minutos antes del FEC-G para disminuir los afectos colaterales.

Entiendo que del presente estudio se derivan como beneficios, el injerto temprano que puede reducir el tiempo de aplasia posterior al trasplante y con ello los riesgos de infección y mucositis.

Es de mi conocimiento que podré retirarme del presente estudio en el momento en que yo decida. También puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos y beneficios de mi participación en este estudio al encargado de la Unidad de Aislamiento y Trasplante de Células Tallo Hematopoyéticas.

He sido ampliamente informado que es política del IMSS que en caso de que haya una complicación recibiré toda la atención médica necesaria. También estoy informado de que no se dispone en este proyecto de un financiamiento y

que el IMSS no cuenta con la posibilidad de una remuneración económica en caso de cualquier complicación.

En caso de que decida no continuar mi participación en el estudio mi atención en el IMSS se realizará sin contratiempo.

Atentamente

Nombre

Firma

Testigo

Firma

Testigo

Firma

Médico encargado

Firma

Fecha: _____

TABLA DE TOXICIDAD DEL FEC-G

I. Alergia

- Grado 0 Ninguno
- Grado 1 Erupción cutánea transitoria
Fiebre < 38 °C relacionada con el fármaco
- Grado 2 Urticaria
Fiebre > 38 °C relacionada con el fármaco
Broncoespasmo leve
- Grado 3 Enfermedad del suero
Broncoespasmo severo
- Grado 4 Anafilaxia

II. Síndrome gripal

a) Fiebre en ausencia de infección

- Grado 0 Ninguna
- Grado 1 37.1 – 38.0 °C
- Grado 2 38.1 – 40.0 °C
- Grado 3 > 40.0 °C por menos de 24 horas
- Grado 4 > 40.0 °C por más de 24 horas

b) Calosfrío

- Grado 0 ninguno
- Grado 1 leve o breve
- Grado 2 pronunciado y prolongado

c) Mialgias y artralgias

- Grado 0 ninguna
- Grado 1 leve
- Grado 2 disminución en la capacidad para moverse
- Grado 3 incapacidad total

d) Diaforesis

- Grado 0 ninguna
- Grado 1 leve y ocasional
- Grado 2 frecuente

e) Fatiga

Grado 0 ninguna

Grado 1 leve, capaz de continuar con sus actividades

Grado 2 afecta la actividad diaria normal
< 50% del día en reposo o en cama

Grado 3 > 50% del día en reposo o en cama

Grado 4 incapacidad de cuidarse a sí mismo

III. Gastrointestinal

f) náuseas

Grado 0 ninguna

Grado 1 capaz de comer

Grado 2 disminución en el consumo de alimento

Grado 3 no come

g) vómito

Grado 0 ninguno

Grado 1 un episodio de 24 hrs

Grado 2 dos a cinco episodios en 24 hrs

Grado 3 seis a diez episodios en 24 hrs

Grado 4 más de once episodios en 24 hrs
requiere NPT

h) diarrea

Grado 0 ninguna

Grado 1 dos a tres evacuaciones en 24 hrs

Grado 2 cuatro a seis evacuaciones en 24 hrs
dolor abdominal moderado

Grado 3 siete a nueve evacuaciones en 24 hrs
dolor abdominal severo o incontinencia

Grado 4 más de diez evacuaciones al día
diarrea sanguinolenta
requiere NPT

IV. Alopecia

Grado 0 ninguna

Grado 1 pérdida parcial del cabello

Grado 2 pérdida total del cabello

RESUMEN

INTRODUCCION: en estudios recientes se ha demostrado que el injerto temprano produce muy buenos resultados, la posibilidad de un trasplante en paciente ambulatorio reduce costos y morbilidad. Diferentes abordajes han sido probados y en conclusión el uso de FEC-G después del TACTH ha demostrado los mejores resultados. También en estudios internacionales se ha demostrado el injerto temprano en trasplante de células tallo de sangre periférica en comparación con médula ósea. Usamos FEC-G en un estudio aleatorizado en un programa reciente de TACTH. En un primer brazo comparamos trasplante alogénico de médula ósea sin utilización de FEC-G contra trasplante alogénico de médula ósea con utilización de FEC-G. En un segundo brazo comparamos el TACTH de sangre periférica con el TACTH de médula ósea con la adición del FEC-G a partir del día +7 en ambos.

OBJETIVO: lograr injerto de forma temprana y menor estancia hospitalaria.

MATERIAL Y METODOS: pacientes adultos con leucemias agudas en primera o segunda remisión completa, pacientes con leucemia mieloide crónica en fase crónica o acelerada y pacientes con síndrome mielodisplásico que fueron sometidos a TACTH. Recibieron como régimen de acondicionamiento busulfán a 16 mg/kg y ciclofosfamida a 120 mg/kg (BuCy2). En el primer brazo el FEC-G fue iniciado en el día + 1 a dosis de 10 ug/kg en infusión IV de 6 horas cada 24 horas, contra pacientes sin el uso de FEC-G; el objetivo era lograr injerto: cuenta de neutrófilos totales mayor a $0.5 \times 10^9/\text{lt}$ por 3 días consecutivos, se tomó como injerto al primer día de esta cuenta y se suspendió el FEC-G. En el segundo estudio a ambos grupos se le administró FEC-G a las mismas dosis a partir del día + 7 y se utilizaron los mismos criterios que en el primer estudio.

RESULTADOS: en el primer brazo 9 pacientes no recibieron FEC-G, mediana de 25 años (19 a 50), 6 hombres y 3 mujeres, diagnósticos: 1 LLA, 2 LMA y 6 LMC. Nueve pacientes recibieron FEC-G, mediana de 32 años (22 a 50), 3 hombres y 6 mujeres, diagnósticos: 1 SMD, 1 LLA, 1 LMA y 6 LMC; el tiempo para lograr injerto fue de + 22 contra + 19 días respectivamente. En el segundo estudio 4 pacientes recibieron células tallo de sangre periférica y 7 pacientes recibieron de médula ósea, mediana de 32 años (23 a 50), 6 hombres y 5 mujeres, diagnósticos: 2 SMD, 2 LLA, 2 LMA y 5 LMC; el tiempo para lograr injerto fue al día + 13 independientemente del origen de las células tallo.

CONCLUSION: EL FEC-G es útil para lograr injerto temprano. El utilizar FEC-G a partir del día + 1 no tiene utilidad para lograr injerto temprano. La comparación entre los que recibieron a partir del día + 1 en comparación al día + 7 fue mejor para el día + 7 logrando injerto de forma más temprana. Cuando es utilizado al día + 7 se logra injerto temprano no importando el origen de las células tallo. Iniciando el día al día + 7 también se logra reducción de costos y de estancia intrahospitalaria.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Mc Glave P: Overview of stem cell transplantation. In Hoffman R et al: Hematology Basic Principles and Practice. Churchill Livingstone. 2000. Pp 1550.
- 2.- Marin P: Overview of marrow transplantation immunology. In Forman SJ et al: Bone Marrow Transplantation. Blackwell Scientific Publication. 1994. Pp 16.
- 3.- Storb R. Preparative regimens for patients with leukemia and severe aplastic anemia (overview)-Biological basis, experimental animal studies and clinical trials at the Fred Hutchinson Cancer Research Center. Bone Marrow Transplant 1994;14(suppl 4):1
- 4.- Nush RA: Hematopoietic stem cell transplantation. In Lee GR et al: Wintrobe's Clinical Hematology. Williams & Wilkins. 1999. Pp 875.
- 5.- Russell NH. The place of blood stem cells in allogeneic transplantation. Br J Haematol 1996;93:747.
- 6.- Inward D et al. Peripheral blood stem cell transplantation: historical perspective, current status, and prospects for the future. Transfus Med Rev 1992;3:183.
- 7.- Watts MJ et al. Peripheral blood stem cell transplantation. Vox Sang 1997; 73:135.
- 8.- Lee CK et al. Engraftment syndrome in autologous bone marrow and peripheral stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 1995;16:175.
- 9.- Khwaja A et al. Efficacy of delayed granulocyte colony stimulating factor after autologous BMT. Bone Marrow Transplant 1993;11:479.
- 10.- Vey N et al. Delayed administration of granulocyte colony stimulating factor after autologous bone marrow transplantation: effect on granulocyte recovery. Bone Marrow Transplant 1994;14:779.
- 11.- Faucher C et al. Administration of G-CSF can be delayed after transplantation of autologous G-CSF primed blood stem cells: a randomized study. Bone Marrow Transplant 1996;17:533.
- 12.- Ciernik IF et al. Delaying treatment with granulocyte colony stimulating factor after allogeneic bone marrow transplantation for hematological malignancies: a prospective randomized trial. Bone Marrow Transplant 1999; 24:147.
- 13.- Mackintosh R et al. Suppression of normal human hematopoiesis by cytomegalovirus in vitro. Exp Hematol 1993;21:243.
- 14.- Lagneux L et al. Decreased production of cytokines after cytomegalovirus infection of marrow-derived stromal cells. Exp Hematol 1994;22:26.

ESTA TESIS NO DEBE
VALER DE LA BIBLIOTECA

15.- Petros WP et al. Elevated endogenous serum macrophage colony stimulating factor in the early stage of fungemia following bone marrow transplantation. *Exp Hematol* 1994;22:582.

16.- Bacigalupo A et al. Pure graft function associated with graft versus host disease after allogeneic marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1987;2:279.