



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO.

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE
POSGRADO E INVESTIGACIÓN.**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL
ESTADO.**

**EFICACIA DE PEGFILGRASTIM vs FILGRASTIM EN LA MOVILIZACIÓN DE CÉLULAS
PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS DE MÉDULA OSEA A SANGRE PERIFÉRICA.**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA
DR. ELEAZAR HERNÁNDEZ RUIZ.
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD DE
HEMATOLOGÍA**

**ASESOR DE TESIS.
DRA MARTHA ALVARADO IBARRA.**

MEXICO, D.F. AGOSTO 2012.

NO DE REGISTRO 009.2012





Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

DRA. AURA ERAZO VALLE
SUB-DIRECTORA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN.

DR. MANUEL ANTONIO LÓPEZ HERNÁNDEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSTGRADO EN HEMATLOGÍA.

DRA. MARTHA ALVARADO IBARRA.
ASESOR DE TESIS.

DR. ELEAZAR HERNÁNDEZ RUIZ.
TESISTA.

ÍNDICE	
RESÚMEN	4
ABSTRACT	5
INTRODUCCIÓN	6
PACIENTES Y METODOS	10
ANALISIS ESTADÍSTICO	13
RESULTADOS	14
DISCUSIÓN	18
CONCLUSIÓN	20
ANEXOS	21
BIBLIOGRAFÍA	22

RESUMEN.

Introducción. La movilización de células madres hematopoyéticas de medula ósea a sangre periférica con estimulantes de colonia de granulocitos (filgrastim) se ha establecido como el régimen estándar para la movilización en donadores autólogos y alogénicos. La forma pegilada del filgrastim (pegfilgrastim), tiene una vida media más prolongada al reducir su depuración renal debido a su mayor tamaño. De esta forma disminuye a medida el tiempo de la recuperación de la cifra de neutrófilos lo que permite dar soporte a neutropenias de diferente duración e intensidad.

Objetivo. Determinar la eficacia del uso de filgrastim en relación a pegfilgrastim en la movilización de células progenitoras hematopoyéticas en pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos y donadores sanos. Así como conocer los efectos secundarios, número de citaféresis, el tiempo promedio para cosecha y el tiempo de hospitalización.

Pacientes y métodos. Se llevó a cabo un estudio transversal, analítico, ambilectivo, controlado y experimental, en el Centro Médico Nacional 20 de noviembre, de enero 2008 a junio 2012, la información de los donadores movilizados con filgrastim se realizó en forma retrospectiva del archivo del Servicio de Hematología y para pegfilgrastim la información se colectó de forma prospectiva, con cada movilizador se agruparon 2 grupos de acuerdo al tipo de donador. Se evaluó el número de dosis requeridas para lograr una movilización adecuada, el número de células mononucleares, el día para inicio de cosecha, tiempos de hospitalización, el costo estimado del movilizador, los efectos secundarios asociados a cada grupo. El análisis descriptivo de los datos se realizó mediante chi cuadrada para las variables cualitativas y t-student no pareada para variables cuantitativas. Se consideró una diferencia estadísticamente significativa con $p < 0.05$.

Resultados. Se incluyeron 30 pacientes, 18 movilizados con filgrastim y 12 movilizados con pegfilgrastim, no se encontró diferencia en las características basales de los donadores excepto en la enfermedad de base de los donadores autólogos. En el grupo de donación autóloga se encontró diferencia en la dosis requerida para someterse a movilización, 25 dosis en la rama de filgrastim y 1.7 en pegfilgrastim ($p=0.000$); en la donación alogénica 12 vs 1 respectivamente ($p=0.0001$). El día de inicio de cosecha 12,7 en filgrastim y 9 en pegfilgrastim ($p=0.05$) en la donación autóloga; 4 y 5 días en la donación alogénica ($p=0.03$), sin diferencia en la cantidad de células mononucleares colectadas en ambas ramas, en los donadores autólogos la media de días de hospital para filgrastim de 18.5 días y para pegfilgrastim 11.6 días ($p=0.001$) y en los donadores alogénicos 19 y 11 días respectivamente ($p=0.001$). El ingreso a programa de fiebre y neutropenia en el rama de filgrastim 5 pacientes y pegfilgrastim 1 paciente ($p=0.07$). El costo asociado con el movilizador \$37.8 mil en el donador autólogo con filgrastim y \$45.9 mil pesos Mexicanos con pegfilgrastim ($p=.16$); en los donadores alogénicos se encontró diferencia en el costo del movilizador \$17.8 mil vs 27 mil ($p=0.0002$), no se encontró diferencia estadística en los efectos adversos de los movilizadores en ambos grupos.

Conclusiones. La administración de pegfilgrastim es similar de eficaz que el filgrastim en la movilización de células progenitoras hematopoyéticas. El pegfilgrastim moviliza más tempranamente células mononucleares alcanzando una adecuada cosecha y reduciendo el número de días de hospitalización. En los donadores autólogos no se encontró diferencia en el costo del movilizador.

Palabras claves: movilizador, células mononucleares, filgrastim, pegfilgrastim, donación autóloga, donación alogénica.

ABSTRACT

Background. The mobilization of hematopoietic stem cells of bone marrow to peripheral blood granulocyte colony-stimulating (filgrastim) was established as the standard regimen for the mobilization in autologous and allogeneic donors. The pegylated form of filgrastim (pegfilgrastim) has a longer half-life by reducing its renal clearance due to their larger size. In this way decreases as the recovery time of neutrophils allowing to support neutropenias of different duration and intensity.

Objective. To determine the efficacy of pegfilgrastim relative to filgrastim mobilization of hematopoietic progenitor cells in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation and healthy donors. And know the side effects, number of apheresis, the average time to harvest and the time of hospitalization.

Patients and methods. They conducted a cross-sectional study, analytical, ambilectivo, controlled and experimental, National Medical Center on November 20, January 2008 to June 2012, information from donors mobilized with filgrastim was performed retrospectively Archive Service Hematology and pegfilgrastim information was collected prospectively, with each mobilizing 2 groups were grouped according to type of donor. We evaluated the number of doses required to achieve adequate mobilization, the number of mononuclear cells, beginning the day to harvest, time of hospitalization, the estimated cost of mobilizing, side effects associated with each group. The descriptive analysis of data was performed using chi-squared test for categorical variables and unpaired Student t-test for quantitative variables. It was considered a statistically significant difference with $p < 0.05$.

Results. We included 30 patients, 18 and 12 mobilized with filgrastim mobilized with pegfilgrastim; there was no difference in baseline characteristics of donors except in the underlying disease of autologous donors. In the autologous group difference was found in the dose required to undergo mobilization, 25 doses in the field of filgrastim and pegfilgrastim 1.7 for ($p = 0.000$) in allogeneic donation 12 vs. 1, respectively ($p = 0.0001$). The starting day of harvest 12.7 in filgrastim and pegfilgrastim 9 in ($p = 0.05$) in autologous donation, 4 and 5 days to allogeneic donation ($p = 0.03$), with no difference in the number of mononuclear cells collected from both branches in autologous donors mean days of filgrastim hospital of 18.5 days and 11.6 days for pegfilgrastim ($p = 0,001$) and allogeneic donors 19 and 11 days respectively ($p = 0.001$). The program income fever and neutropenia in the filgrastim arm and 5 patients pegfilgrastim 1 patient ($p = 0.07$). The cost associated with mobilizing \$ 37.8 thousand in the donor autologous filgrastim and \$ 45.9 thousand Mexican pesos with pegfilgrastim ($p = .16$), in donor allogeneic difference was found in the cost of mobilizing \$ 17 800 vs 27 000 ($p = 0.0002$) , no difference in adverse effects statesman of movers in both groups.

Conclusions. The administration of pegfilgrastim is similar as effective as filgrastim in mobilizing hematopoietic progenitor cells. Pegfilgrastim mobilizes mononuclear cells earlier reaching an adequate harvest and reducing the number of days of hospitalization. In autologous donors found no difference in the cost of mobilizing.

Keywords: mobilizing, mononuclear cells, filgrastim, pegfilgrastim, autologous, allogeneic donation.

INTRODUCCIÓN.

Los progenitores hematopoyéticos obtenidos a partir de la movilización de sangre periférica han sustituido casi por completo a los progenitores de médula ósea (MO) tanto en el trasplante autólogo como en el alogénico en pacientes con neoplasias hematológicas. La movilización de las células progenitoras hematopoyéticas desde la MO a la sangre periférica, puede conseguirse con diversos agentes que incluyen factores de crecimiento hematopoyéticos, quimioterápicos, diferentes combinaciones de citocinas y ciertas quimiocinas. En una proporción significativa de pacientes y en algunos donantes, la movilización falla, por lo que se han llevado a cabo numerosos estudios que han analizado los factores que dificultan la movilización con el objetivo de optimizarla. Estudios recientes han analizado los mecanismos fisiológicos subyacentes, lo que ha permitido el desarrollo de nuevas estrategias de movilización.¹

La estimulación con filgrastim (factor estimulante de colona de granulocitos (FEC-G) es un método válido de movilización de células para el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). Obtener una celularidad adecuada depende del agente movilizador y su dosis, así como de diversos factores como la edad, la patología de base, la extensión de ésta al debut, la carga de quimioterapia y/o radioterapia recibida, y la intensidad de dichos tratamientos. Para el desarrollo de un programa de TPH es crucial lograr movilizaciones exitosas. Siendo la movilización ideal aquella que requiere menos días de factores de crecimiento granulocítico (FEC-G), menor número de procedimientos de aféresis obteniendo productos con celularidad CD34+ adecuados, células mononucleares (CMN), incluso en aquellos pacientes con mayor dificultad en su movilización,^{2,3}

En el Servicio de Hematología Adultos del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre la movilización de donador autólogo y alogénico es primordial el uso de filgrastim, se ha utilizado el pegfilgrastim en forma ocasional sin tener definido la dosis ni el día adecuado de cosecha de los progenitores, sin encontrar estudios comparativos a nivel nacional y escasos a nivel internacional, ni reporte de costo del movilizador para alcanzar una adecuada movilización. Por lo anterior el objetivo de este trabajo fue conocer la eficacia de cada movilizador en la colección del número de células mononucleares, bajo la hipótesis que la movilización en pacientes con neoplasia hematológica y donadores alogénicos con filgrastim es igual de eficaz que con pegfilgrastim.

El TPH tanto autólogo, como alogénico mieloablatoivo y no mieloablatoivo han sido parte de tratamiento de enfermedades oncológicas, hematológicas como no hematológicas. Este procedimiento consiste en extraer células progenitoras hematopoyéticas (CPH) de un donador sano compatible o del mismo donador pero en remisión de la enfermedad, ya sea por movilización de estas a sangre periférica o por extracción de la MO, aunque esta última en menos uso en la actualidad, para ser infundida en paciente con enfermedad maligna y enfermedades inmunológicas.

La primera fuente tisular para la obtención de las CMH (células madre hematopoyéticas) fue la MO. El trasplante de CPH fue llamado persistentemente trasplante de médula ósea (TMO); sin embargo, después de un largo tiempo el término resultó inadecuado cuando las células se obtuvieron de otras fuentes como: sangre periférica y el cordón umbilical. Con el avance del conocimiento y la purificación de diversos tipos de células madres este campo terapéutico creció y actualmente se denomina terapia celular. En la actualidad existe evidencia de que la MO, sangre periférica y cordón umbilical contienen además de las CMH otras células madre con potencial pluricelular. La caracterización de esos diferentes tipos celulares parte de los estudios de clonalidad y autorreplicación. Para fines de trasplante las fuentes de CMH son: la médula ósea, sangre periférica y cordón umbilical

MEDULA OSEA.

Las primeras donaciones de células hematopoyéticas de MO se realizaron bajo anestesia general; la recolección se hacía puncionando el esternón y las crestas iliacas, siendo evidente que la cantidad de células nucleadas obtenidas eran mayor en la cresta iliaca posterior. La cantidad de las células de la sangre periférica contaminando la médula aspirada se calculó con la cuenta de leucocitos

de sangre periférica y el volumen conocido del material aspirado, estas células de la sangre periférica fueron restadas de la cuenta de células nucleadas del material extraído para obtener el número real de células cosechadas de medula ósea, que en el caso de donadores jóvenes, generalmente varío de $17 \text{ a } 24 \times 10^9/\text{kg}$ del paciente células mononucleares (CMN).⁵

En este método de obtención de progenitores hematopoyéticos realizado en un estudio multicéntrico de 493 donadores de MO, la anestesia se utilizó en el 77.8% de los casos, la espinal 7.5% y la epidural 14,6%. Con una mediana de duración de anestesia de 110 minutos, la mediana de tiempo de colectar la medula de 60 minutos, mediana de volumen extraído de 1050 ml. Siendo necesario la trasfusión de una unidad de sangre autóloga en el 26.8%, con 2 unidades 51.35, y con 3 o más unidades 11.7%. El tiempo de hospitalización fue menor a 18 horas en el 14.8%, 18-36 horas 41.1% y mayor de 36 horas en 44.2%. Con efectos secundarios del procedimiento entre las 48-72 horas fueron: cansancio 74.5%, dolor en sitio de punción 67.8%, dolor al caminar 62.5%, dolor lumbar 55%, náuseas 51,6%, hemorragia prolongada en sitio de punción de 9.4%, estos síntomas tuvieron correlación directa proporcional a la duración de la anestesia y algunos de ellos también con el volumen colectada por unidad de peso del donador.⁶ Las probabilidades de muerte entre donadores sanos de células hematopoyéticas fue estimada en 1:10 000, aunque podría ser menor pues no ha sido posible confirmar en todos los casos la relación causa efecto.⁷

En cuanto a la sangre periférica con fuente de CPH están presentes después del nacimiento en la sangre de personas con hematopoyesis normal y estable,^{8,9,10} y existen variantes diurnas normales, encontrándose en mayor proporción a las 15 horas.¹¹ En los primeros intentos de utilizar de esta fuente el éxito fue relativo, debido en parte a la menor cantidad de progenitores en la sangre, que es solamente una octava parte de las que se pueden obtener de la medula ósea,¹² o debido a una menor proporción de progenitores pluripotenciales en la sangre periférica en comparación con la medula ósea, la cual puede ocasionar falla de injerto en pacientes con anemia aplásica o hemoglobinuria paroxística nocturna.¹³

Aunque desde los años 70's se descubrió la movilización de progenitores hematopoyéticos hacia la sangre periférica en personas sanas empleando hormona adrenocorticotrópica¹⁴ o endotoxina,¹⁵ también se sabía que ese aumento equivalente a 2-4 veces el nivel basal, era transitorio y también se conocía que la quimioterapia producía un efecto movilizador de células progenitoras hasta 30 veces del nivel basal, sugiriendo su potencial utilización en trasplante autólogo.¹⁶ En 1980 se logró estandarizar el método de recolección de progenitores hematopoyéticos por aféresis de flujo continuo en 35 voluntarios adultos¹⁷ lo cual inicio una época de autotrasplante en pacientes con diversas neoplasias permitiendo que esta fuente se afirmara como procedimiento factible con un grado aceptable de eficacia.^{18,19} La época moderna comienza en la década de los 90's con la introducción de los FEC-G capaz de aumentar hasta 58 veces la cantidad de progenitores.²⁰ La seguridad y eficacia del método permitió su realización en donadores de trasplante alogénico, desplazando la MO como fuente preferida.²¹

Una tercera fuente corresponde a células obtenidas en cordón umbilical. En 1974 se documenta la presencia de progenitores hematopoyéticos en sangre de este tejido.²² Posteriormente en trabajos culminados en 1982 en estudios in vitro se observó que el 100% de las colonias blásticas primitivas obtenidas de la sangre de cordón eran capaces de generar colonias hematopoyéticas secundarias incluyendo colonias pluripotenciales.²³ Siendo hasta 1989 se certifica contenido de progenitores hematopoyéticos después de criopreservación.²⁴ Con aplicación clínica como fuente de CPH por primera vez en París en 1989 para un niño con Anemia de Fanconi²⁵ y en adulto con leucemia mieloide crónica en fase blástica en 1995.²⁶ Esta fuente de células el injerto de neutrófilos es más lenta alcanzando mediana de 27 días comparados con los de medula ósea o sangre periférica.²⁷

El uso de la movilización de las células tallo, es un procedimiento que ha reemplazado a la habitual obtención de MO por medio de extracción de esta, debido que la movilización obtiene una rápida recuperación de neutrófilos, plaquetas y una recuperación hematológica efectiva. Para la movilización de células tanto progenitoras como diferenciadas se han utilizado diferentes citocinas como el filgrastim o molgamostim. De esta manera es posible la recuperación de las células

mononucleares para ser utilizadas en el tratamiento del paciente. La necesidad de alcanzar un determinado número de CPH cosechadas mediante los procedimientos de movilización y aféresis surge de la estrecha relación que existe entre la dosis de células CD34+ infundidas y la recuperación de la función medular.²⁸

BIOLOGÍA DE LA MOVILIZACIÓN.

La movilización de las CPH es el resultado de cambios funcionales inducidos por citocinas en el perfil de diversas moléculas de adhesión expresadas por la célula *stem*, facilitando así su salida de la MO. Las células CD34+ movilizadas muestran una reducción significativa de c-kit (CD117), CD18/CD11a, CD49d (VLA-4), CD62L (L-selectina) y CXCR4. En este sentido, se ha demostrado que la activación de la metaloproteinasa 9, que causa la liberación del ligando de c-kit, la suprarregulación de CXCR4 y la reducción de su ligando SDF-1 (factor liberador de célula estromal) son puntos clave en la movilización. Así, los “malos” movilizadores muestran una expresión significativamente más alta de SDF-1, CXCR4 y VLA-4, independientemente del factor de crecimiento hematopoyético administrado para la movilización.^{29,30}

A pesar de que el FEC-G es el agente más utilizado para la movilización de CPH en la práctica clínica actual, su receptor no se requiere para ello. En su lugar, señales dependientes de FEC-G parecen actuar indirectamente para movilizar las células *stem* desde la MO. En este modelo, el primer paso hacia la movilización sería la activación de un subtipo de células hematopoyéticas maduras por estímulos como el FEC-G. El segundo paso consistiría en la generación de señales secundarias (liberación de proteasas, modulación de SDF-1) por parte de estas células activadas, lo que conduciría a la movilización.³⁰

FACTORES QUE CONDICIONAN LA MOVILIZACIÓN

Existe una variación significativa entre pacientes en relación con su capacidad para la movilización de CPH. Aunque se han implicado varios factores, la mayoría de los autores coinciden en señalar la edad avanzada, la afectación de la MO y la administración de quimioterapia y radioterapia previas como los principales factores condicionantes de la movilización de CPH. El tratamiento previo representa el principal factor adverso, y en este sentido se ha demostrado en pacientes con linfoma que por cada ciclo de quimioterapia se produce un descenso medio de $0,2 \times 10^6$ /kg de células CD34+ por aféresis, mientras que la radioterapia provoca una reducción de células CD34+ de $1,8 \times 10^6$ /kg. Más recientemente, el tratamiento con fludarabina ha demostrado en varios estudios estar relacionado con mala movilización, y en concreto diferentes combinaciones de fludarabina con Rituximab disminuyen el número de células CD34+ cuando la movilización se realiza sólo con FEC-G.^{31,36}

La influencia del diagnóstico sobre la movilización también es conocida. Así, los pacientes con leucemia aguda mieloblástica muestran recuentos de células CD34+ más bajos, a su vez, los pacientes con linfoma son peores movilizadores que los de cáncer de mama.³⁷

El esquema de movilización con quimioterapia se ha utilizado en distintos protocolos, como principal quimioterápico usado la ciclofosfamida, ya que ha dosis de 1 a 7gr/m²sc ejerce efecto movilizador, como por efecto que ha demostrado en diferentes enfermedades oncohematológicas, así como por su efecto disminuido en producir citopenias prolongadas. Por el contrario en la cinética de movilización en el uso solo con FEC-G es fácilmente predecible la cosecha ya que se ha visto que esta puede llevarse a cabo en un periodo de 4-6 días posterior a la aplicación del mismo. Usándolo en pacientes con tumores sólidos como el cáncer de mama la mediana de CD34+ 7.7×10^6 /kg con valor estadístico ($p < .059$) esto posterior a aplicación de dosis única a 10 mcg/kg/dosis.^{38,39}

El uso de FEC-G ha mostrado ser eficaz en la movilización con quimioterapia o solo, en un estudio randomizado en paciente de trasplante autólogo encontrando que a dosis única de EC-G 10 mcg/kg/día por 4 días comparado con FEC-G mas ciclofosfamida 5mg/m² la mediana de células CD34+ 7.2 vs 2.5×10^6 cel/kg, con $P=.004$.⁴⁰ En otros estudio en donde la movilización fue autóloga la

dosis de FEC-G fue de 78 mcg/kg registrando una media de 43.9 células CD34+/mm³ en el quinto día de estimulación con un promedio de 2.3 aféresis se obtuvo 4.7 x10⁶ CD34+/kg promedio.⁴¹

El pegfilgrastim actúa por el mismo mecanismo de acción que el filgrastim, mediante su unión a los receptores específicos para FEC-G de los neutrófilos y sus precursores, estimulando la proliferación diferenciación y activación de los mismos. Esta molécula de pegfilgrastim se obtiene de la pegilación del filgrastim mediante una unión covalente de una molécula de polietilenglicol (PEG) de 20 kD en su extremo amino terminal, la pegilación no altera las propiedades biológicas del fármaco pero si resulta de una duración sostenida (la semivida plasmática de pegfilgrastim promedio es de 42 horas frente a 3.5-3.8 horas del filgrastim) al reducir la depuración renal de la proteína debido a su mayor tamaño, y concentrar su eliminación en el mecanismo debido por los propios receptores de FEC-G en los neutrófilos. De esta forma las concentraciones séricas de pegfilgrastim disminuyen a medida que se recupera la cifra de neutrófilos, lo que permite dar soporte a neutropenias en diferente duración e intensidad.²⁸

La movilización con pegfilgrastim en estudios preclínicos, modelos animales y en voluntarios sanos han demostrado que la capacidad del pegfilgrastim para movilización de CPH. En estos estudios destaca el ensayo clínico aleatorizado llevado a cabo en pacientes con mieloma múltiple, comparando 6 y 12 mg de pegfilgrastim con filgrastim a dosis de 8.5mcg/kg/día, tras la administración de ciclofosfamida. La recuperación leucocitaria y la cifra de células CD34+ en sangre se alcanzó más rápido con pegfilgrastim que en filgrastim, mientras que no existe diferencia estadísticamente significativa en el número máximo de células CD34+ en sangre o producto de aféresis. Sin embargo la mediana de células CD34+ fue menor en aquellos pacientes que recibían dosis de 12 mg de pegfilgrastim en comparación que las de 6 mg.^{44,46}

El uso de filgrastim ha sido hasta la fecha el estándar en los esquemas de movilización, pero su presentación pegilada ha mostrado ser tan eficaz y con menores eventos adversos como se ha documentado en estudios previos,^{44,45,46,47,48,49} así se logra disminuir el número de movilizaciones, días de hospitalización. Esto se ha documentado en estudios donde se demostró la eficacia de esquema de movilización combinado con quimioterapia a base ciclofosfamida, adriamicina, dexametaxona, con dosis única de 12 mg alcanzando una cifra de >7.5 x10⁶ CD34+ cel/kg, con mediana de aféresis de 2-4, realizando primera aféresis el día 13.⁴² En cambio en estudio comparativos con filgrastim en pacientes con mieloma usando diferente esquemas de quimioterapia el pegfilgrastim mostro ser más superior que filgrastim 2 veces por días después de quimioterapia comparado con pegfilgrastim 2 dosis. Logrando obtener alto porcentaje de colección de CD 34+ 15x10⁶ /kg en los primeros 3 días con p< 0.0001, con una mediana de numero de CD34 +/kg colectado en el día 1 con p=0.004, con mediana de aplicación de pegfilgrastim vs filgrastim de 2 vs 26 y p<0.0001, y con menor efecto adverso.⁴³ De acuerdo a los estudios mencionados aún no hay consenso en la cantidad ni el número de dosis de pegfilgrastim ni el día para realización de la cosecha posterior a la aplicación del mismo.

Pegfilgrastim administrado por vía subcutánea moviliza mayor cantidad de células progenitoras hematopoyéticas de sangre periférica comparado con un grupo histórico que recibió filgrastim administrado diariamente en pacientes candidatos a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas y donadores sanos de trasplante alogénico.

El objetivo primario del estudio fue ddeterminar la eficacia del uso del Pegfilgrastim vs Filgrastim en la movilización de CPH en pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticas y de donadores sanos. Los objetivos específico conocer los principales efectos secundarios del filgrastim y pegfilgrastim, conocer número de citaféresis para conseguir una adecuada cosecha, conocer el tiempo promedio para someter el paciente para cosecha y conocer el tiempo de hospitalización para movilización en ambos medicamentos.

PACIENTES Y MÉTODOS.

Una vez que el protocolo se aceptó por el Comité de Ética e Investigación Institucional, se llevó a cabo el proyecto con diseño Transversal, analítico, ambielectivo, comparativo, controlado y experimental. La información de los pacientes movilizados con filgrastim se obtuvo de forma retrospectiva del archivo del Servicio de Hematología Adultos y para pegfilgrastim en forma prospectiva, durante el periodo de 2008-2012. Para este estudio se incluyó donadores autólogos de cualquier edad, hombres y mujeres aceptados por el Comité de Trasplante de Médula Ósea para autotrasplante o donadores alogénicos. Pacientes que firmaron carta de consentimiento informado o asentimiento. No se incluyó a pacientes con hipersensibilidad conocida al filgrastim, pacientes con insuficiencia renal con depuración de creatinina \leq a 30 ml/min, pacientes con enfermedad hepática conocida Child Pugh. Finalmente los criterios de eliminación fueron aquellos pacientes que desarrollaron intolerancia al filgrastim o pegfilgrastim durante el estudio, con algún tipo de infección documentada en sitio de catéter o colonización demostrada durante el periodo de movilización y los que decidieron retirarse del estudio.

Los pacientes y donadores alogénicos que recibieron movilización con filgrastim vs pegfilgrastim. La asignación a los de la rama de filgrastim fue de acuerdo a protocolo local vigente agrupados en 2 grupos: en el grupo 1A donadores autólogos y en el Grupo 1B donadores alogénicos. En la asignación de pegfilgrastim se hizo de acuerdo a varios factores como la elección del equipo médico trasplante, y la disponibilidad del recurso, agrupados en 2 grupos: 2A donador autólogo y 2B donador alogénico. Sin embargo, dada la naturaleza del estudio ambielectivo, no se afecta los criterios de selección.

Los datos que se tomaron del expediente clínico fueron: edad, sexo, enfermedad de base, tipo de quimioterapia previa recibida, estado de la enfermedad, tipo de donador, peso, talla, cantidad de leucocitos, neutrófilos, linfocitos, monocitos, hematocrito, plaquetas, número inicial de CMN, pruebas de función hepática, creatinina, anafilaxia, cefalea, insomnio, ruptura esplénica, niveles de ácido úrico y reacción local, el número de CMN en cada cosecha, el número de cosechas, dosis total de movilizador en cada cosecha, días de hospitalización. Se eliminaron aquellos pacientes que desarrollaron infección evidente de catéter o reacción a la movilización.

Respecto al movilizador administrado: la aplicación de filgrastim en el grupo 1A fue a dosis de 5 mg/kg peso cada 12 horas subcutáneo iniciando 24 horas de aplicada la quimioterapia de movilización hasta lograr una cifra \geq a 10 000/mm³ leucocitos y ser sometidos a cosecha, en el grupo 1B se aplicó filgrastim a dosis de 5 mg/kg cada 12 horas iniciando 5 días de la fecha programada de la cosecha, no se consideró el número de leucocitos para someter al procedimiento. En el grupo 2A pegfilgrastim se aplicó 1 dosis de 600 mcg subcutáneo en el día +1 de la quimioterapia hasta alcanzar una cifra de leucocitos mayor a 5 000/mm³, los que no alcanzaron dicha cifra en el día + 7 de la quimioterapia se repitió una segunda dosis de pegfilgrastim; en el grupo 2B de pegfilgrastim se aplicó una dosis de 600 mcg subcutáneo 3 días antes del día programado de la cosecha y los pacientes que no tenían una cifra mayor a 000/mm³ leucocitos se repitió una 2ª dosis el día de la primera a cosecha de acuerdo a equipo de trasplante. Fig. 1. Se analizó el costo de la terapia de movilización con filgrastim y pegfilgrastim de acuerdo a número de dosis aplicada, con un costo unitario de cada ampollita en pesos Mexicanos para filgrastim (frasco amula de 200 cmg) \$1500 y pegfilgrastim (frasco ampulla 600 mcg) \$ 27 000. Se evaluó también el número de días de estancia hospitalaria considerando día uno, el día de la aplicación de la quimioterapia de movilización en los donadores autólogos y los donadores alogénicos el día 1 se consideró el día de inicio de la aplicación del estimulante de colonias. Los procedimientos de cosecha se realizaron hasta alcanzar el número adecuado para CMN en el caso de la movilización del donador autólogo la cifra a alcanzar fue contemplado en 2.5×10^8 /kg del paciente, en el caso del donador alogénico la cifra de CMN de 4×10^8 /kg de peso del receptor.

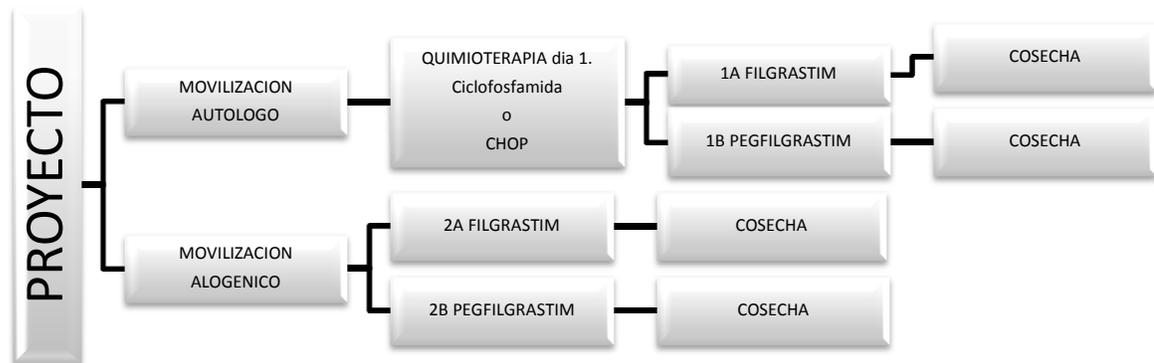


Fig. 1. Asignación de grupos de movilización.

DEFINICIÓN DE VARIABLES.

- Enfermedad oncohematológica: Crecimiento descontrolado de células del sistema hematopoyético.
- Donador sano: Persona sin enfermedad que cede en forma espontánea sus órganos o tejidos a la persona que lo necesita.
- Movilización de células CD34+: Procedimiento de estimulación de la médula ósea mediante movilizadores (Pegfilgrastim y Filgrastim) para la liberación de células CD34+ a la circulación sanguínea periférica. Cuantitativa continua expresada en número de células y proporciones.
- Edad: Tiempo transcurrido desde la fecha de nacimiento.
- Sexo. Característica biológica que distingue a las personas
- Edo de la enfermedad. Grado de respuesta obtenido posterior a tratamiento con quimioterapia o radioterapia
- Remisión completa. Desaparición de todas las manifestaciones clínicas atribuibles a la enfermedad, normalización de la biometría hemática, médula ósea con rango de 0-5% de blastos, con hematopoyesis normal.
- Remisión parcial. Neutrófilos n sangre periférica iguales o mayores a 1000, blastos en médula ósea mayores a 5% pero menos de 25%.
- Célula troncal: Células indiferenciadas con capacidad de autoreplicarse y que pueden dar origen, a células especializadas que forman los tejidos y órganos del cuerpo. Cuantitativa.
- Evento adverso: Hecho anormal imprevisto relacionado con la aplicación de algún medicamento o maniobra experimental. Cualitativa nominal, presente/ausente.
- Dolor óseo: desagradable experiencia sensitiva y emocional que se asocia a una lesión real o potencial de los tejidos. Cualitativa nominal.
- Cefalea. Dolores y molestias localizadas en cualquier parte de la cabeza. Cualitativa nominal.
- Reacción local. Efecto secundario localizado en el sitio de aplicación caracterizado por la triple respuesta de Lewis. Cualitativa nominal.
- Insomnio. Dificultad para concebir sueño. Cualitativa nominal.
- Ruptura esplénica. Pérdida de integridad y continuidad del bazo. Cuantitativa discreta.
- Hiperuricemia. Aumento de concentración de ácido úrico en sangre. Cuantitativa continua.
- Deshidrogenasa láctica. Enzima con función oxidoreductora para conversión de piruvato a lactato. Cuantitativa continua.
- Anafilaxia. La extensión de la reacción inmunitaria, que habitualmente comprende uno o más sistemas orgánicos. Cuantitativa discreta.

- Fosfatasa alcalina. Enzima hidrolasa responsable de eliminar grupos fosfato a las proteínas, nucleótidos y alcaloides. Cuantitativa continua.
- Alanina aminotransferasa. La enzima cataliza la transferencia de un grupo amino desde la alanina al alfa-cetoglutarato. Cuantitativa continua.
- Aspártato aminotransferasa. Enzima que cataliza la reacción de transferencia de un grupo amino desde L-aspartato al 2-oxoglutarato formando l-glutamato y oxalato. Cuantitativa continua.

ANALISIS ESTADISTICO.

Los datos obtenidos de cada paciente fueron capturados en hoja de recolección de datos y descargados a base de datos SPSS v18.0 para el análisis. Para fines de análisis se dividieron en 2 grupos comparativos en filgrastim grupos 1A y 1B para pegfilgrastim 2A y 2B.

El análisis descriptivo de los datos se realizó mediante chi cuadrada para las variables cualitativas y T-student no pareada para las variables cuantitativas. Para el análisis inferencial se utilizó razón de momio, prueba de T-student. Corroboradas por suma de rangos de Wilcoxon Se consideró una diferencia estadísticamente significativa cuando $p < 0.05$.

RESULTADOS.

Se realizó un estudio unicéntrico, ambielectivo en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE de septiembre de 2008 a junio 2012 en cual se incluyeron 20 pacientes y 10 donadores alogenicos para movilización de CPH; 16 hombres (54%) y 14 mujeres (46%), el rango de edad fue de 7 a 65 años, con una media de 40 años para ambos grupos. Las enfermedades de base más frecuentes en los donadores autólogos fueron: Mieloma múltiple (65%), LNH (20%) LMA (15%). La mayoría de los pacientes recibieron esquema de quimioterapia mieloablativos previo al esquema de movilización, 65% esquemas con quimioterapia de BORDOX en los pacientes con mieloma, 15% esquema LANOL 9 en los pacientes con leucemia mieloide aguda, 20% de los pacientes que corresponden al grupo de LNH fueron tratados en otras unidades. Anexo 1. En los grupos 1A de filgrastim y 2A de pegfilgrastim con una distribución del 50% en cada rama, con diferencia estadística en la enfermedad de base con p 0.02. 18 pacientes recibieron quimioterapia de movilización con ciclofosfamida a 4 gr/m²sc mas mesna 120% de la dosis de ciclofosfamida, 2 pacientes recibieron movilización con CHOP. Los donadores alogenicos fueron 10, de los cuales 8 forman parte del grupo 1B y 2 en el grupo 2B. En relación a la distribución de acuerdo a movilizador no se encontró diferencia en la cifra basal de leucocitos, neutrófilos, linfocitos, monocitos, hematocrito ni número de plaquetas. Ver tabla 1.

En la biometría hemática la media precosecha fue para leucocitos de 20.600, neutrófilos 82%, linfocitos 8.7%, monocitos 6.9%, hematocrito de 35%, plaquetas de 173 000, sin diferencia en las ramas de filgrastim ni pegfilgrastim. Sin diferencia en la depuración de creatinina inicial, ni función hepática. Tabla 1.

Tabla 1. Datos basales de los donadores.

	FILGRASTIM	PEGFILGRASTIM	P
Número de pacientes, n (30), (%)	18 (60)	12 (40)	.66
Sexo.			
Masculino, n (%)	9	7	.74
Femenino	9	5	.55
Enfermos, (n = 20) (%) ⁱ			
Mieloma múltiple.	7(35)	6 (30)	.6
LNH	0 (0)	4 (20)	----
LMA	3 (15)	0 (0)	.0005
Sanos (n =10) (%)	8 (80)	2 (20)	.032
Mediana de edad años, rango .	44.2 (29-65)	40 (7-65)	.90
Movilización con quimioterapia, n.			
Ciclofosfamida*	18	0	
CHOP ⁱ	2	0	
Sanos.	0	8	0.02
Leucocitos, media10 ³ (rango)	28.8 (14.9-62.9)	20.6(5.2-62.9)	.71
Neutros , media % (rango)	80 (50-95)	82.4 (53-92)	.97
Linfocitos, media % (rango)	9 (1-39)	8.7 (1-30)	.88
Monocitos, media % (rango)	8 (1-12)	6.9 (1-10)	.75
Hematocrito, media % (rango)	33(24-40)	35 (25-48)	.94
Plaquetas, media % (rango)	123000(13 000-140000)	173400 (12000- 638000)	.70

*Ciclofosfamida 4gr/m²sc. ⁱCHOP (ciclofosfamida 1.5gr/m²sc, doxorubicina 40 mg/m²sc, vincristina 2 mg, prednisona 80mg/m²sc). ^j p0.02.

MOVILIZACION DEL DONADOR AUTOLOGO.

En la movilización del donador autólogo la media de dosis de filgrastim fue de 25 aplicaciones y de pegfilgrastim de 1.7 con una diferencia estadística ($p=0.000$), el día de inicio de la cosecha la media para filgrastim fue de 12 y pegfilgrastim de 9 ($p=0.05$). La media de cosechas en la rama filgrastim de 2.4 y pegfilgrastim de 2.3 sin encontrar diferencia estadística ($p=0.8$). No se encontró diferencia estadística en las cifras de leucocitos, neutrófilos, linfocitos, monocitos, hematocrito, plaquetas en la precosecha. Los 20 pacientes fueron sometidos a la 1ª cosecha, 18 requirieron de 2 cosechas y 8 de una 3ª cosecha; en la rama de filgrastim la media de CMN fue de $3.85 \times 10^8/\text{kg}$ de paciente y en la de pegfilgrastim de $4.66 \times 10^8/\text{kg}$ de peso sin diferencia estadística ($p=0.8$) Figura 2. La media de días de hospitalización de filgrastim fue de 18.5 y pegfilgrastim de 11.6 ($p=0.001$) Figura 4, 5 pacientes ingresaron a esquema de fiebre y neutropenia en rama de filgrastim vs 1 en aquellos que fueron movilizados con pegfilgrastim ($p=0.07$), la media en costos para filgrastim fue de \$37.800 y para pegfilgrastim \$45.900 ($p=0.16$). Ver Tabla no 2.

Tabla 2. resultados de movilización

	AUTOLOGO			ALOGENICO		
	FIL	PEG	P =	FIL	PEG	P =
Numero de dosis, media (rango)	25(14-42)	1.7 (1-2)	.000	12 (9-13)	1	.0001
Día de inicio de la cosecha, media (rango)	12(7-19)	9(5-12)	0.05	5	4	
No de dosis de cosechas, media (rango)	2.4 (1-3)	2.3 (1-3)	.8	2	2	1
Precosecha	10	10				
Leucocitos, media (rango) $10^3/\text{L}$	17.5 (5.2-3.8)	17.2 (7.5-27)	.93	31.6(21.5-22.9)	20.2 (14.9-25.4)	.64
Neutrófilos, media (rango) %	84 (74-92)	86 (72-91)	.53	79 (66-88)	68 (53-84)	.86
Linfocitos, media (rango) %	7.3 (1-22)	5 (1-129)	.32	7.5 (9-23)	9 (8-30)	.77
Monocitos, media (rango) %	7.2 (2-15)	6.7 (2-19)	.82	5.6 (1-10)	10 (7-13)	.50
Hto %	30.3 (30-45)	33.3 (30-45)	.90	41.9 (35-48)	43.5 (39-48)	.95
Plaquetas $\times 10^9/\text{L}$	50 (20-85)	53 (21-65)	.94	277 (153-500)	270 (241-300)	.97
1ª cosecha, n paciente.	10	10	1	6	2	.33
Volumen, media ml (rango)	54.9 (46-65)	58.6 (40-72)	.3	56 (44-82)	51 (45-54)	.91
Leucocitos, media (rango) $10^5/\text{L}$	2.98 (1.28-3.99)	2.91 (1.96-3.84)	.95	3.32	2.43	.11
Neutrófilos, media (rango) %	39.7 (5-64)	36 (5-73)	.73	13	9.5	.4
Linfocitos, media (rango) %	26 (5-84)	20 (7-43)	.76	57	60	.7
Monocitos, media (rango) %	33 (9-60)	43 (10-70)	.31	29	29	.8
CMN $\times 10^8/\text{kg}$ de peso	1.15 (.7-1.7)	1.5 (.3-3.3)	.18	2.1	1.8	.1
2ª cosecha, n pacientes.	9	9	1	4	2	.5
Volumen, media ml (rango)	61 (45-87)	61.2 (46-86)	.95	70.7 (45-98)	50 (35-65)	.71
Leucocitos, media (rango) $10^5/\text{L}$	2.79 (1.14-4.32)	2.77 (2.20-3.84)	.95	2.51	2.52	.9
Neutrófilos, media (rango) %	28 (2-54)	29.2 (7-63)	.91	18	12	.6
Linfocitos, media (rango) %	28.2 (9-53)	22 (6-47)	.33	63	53	.5
Monocitos, media (rango) %	41.11 (26-58)	47.78 (25-64)	.28	20	34	.2
CMN $\times 10^8/\text{kg}$ de peso	1.6 (.9-3.10)	1.56 (1.10-1.90)	.86	2.2	1.7	.6
3ª cosecha, n pacientes.	5	3	.6	0	0	
Volumen, media ml (rango)	52 (36-59)	47 (45-50)	.41			
Leucocitos, media (rango) $10^5/\text{L}$	2.42 (1.14-3.20)	3.22 (3.00-3.49)	.18			
Neutrófilos, media (rango) %	29 (21-40)	24 (20-27)	.35			
Linfocitos, media (rango) %	25 (12-32)	28 (19-37)	.64			
Monocitos, media (rango) %	40 (25-58)	47 (36-60)	.44			
CMN $\times 10^8/\text{kg}$ de peso	1.1 (.7-1.6)	1.6 (.9-2.6)	.27			
Total de CMN $10^8/\text{kg}$ peso ,media (rango)	3.85 (.7-4.3)	4.66 (.38-4.8)	.8	4.3 (2.1-2.2)	3.5 (1.7-1.8)	.4
Días hospital, media (rango)	18.5 (13-32)	11.6	0.001	19 (13-23)	11 (3-18)	.001
Fiebre y neutropenia* si/no	5/5	1/9	.07			
Costo (mil), media (rango)	37.8 (21-63)	45.9 (27-74)	.16	17.8(13.5-19.5)	27	.0002

*Pacientes sometidos a movilización con quimioterapia. FIL. Filgrastim, PEG: pegfilgrastim

REACCIONES SECUNDARIAS A LA MOVILIZACIÓN DE DONADOR AUTÓLOGO.

En este grupo de pacientes el dolor óseo se presentó en el 100% de los pacientes, de los cuales el 30% fue considerado como moderado de acuerdo a la evaluación de escala de dolor (EVA), solo el 10% de los pacientes desarrollo cefalea en el grupo de filgrastim, en el grupo pegfilgrastim no se mostró cefalea en el 100%, la mayor toxicidad generada en ambos grupos fue catalogada como grado 1 de la OMS en ambos grupos, en el grupo filgrastim 60% desarrollo toxicidad grado 1 en relación a fosfatasa alcalina y 60% en el grupo de pegfilgrastim, en cuanto a los niveles de AST con una toxicidad grado 1 30% en filgrastim y 20% en pegfilgrastim, ALT solo 10% fue catalogado e como grado 1 en ambos grupos, no se encontró diferencia en la elevación media de DHL, ácido úrico, reacción local en ambos grupos. Ver en tabla 3.

TABLA 3. REACCIONES SECUNDARIAS.

	AUTOLOGO			ALOGENICO		
	FIL	PEG	P	FIL	PEG	P
Fosfatasa alcalina (%)						
Grado 0	40	30	.75	80	80	1
Grado 1	60	70	.8	20	20	1
Deshidrogenasa láctica media	256	229	.6	301	252	.34
ALT (%)						
Grado 0	70	80	.87	70	90	.77
grado1	30	20	.5	30	10	.33
AST (%)						
Grado 0	90	90	1	90	90	1
Grado 1	10	10	1	10	10	1
Ácido úrico media	6.7	6.8	1	6.3	6.2	.64
insomnio	0	0		0	0	
Reacción local (%).						
SI	70	70	1	10	10	1
NO	30	30	1	90	90	1
Dolor óseo						
Leve	70	70	1	20	20	1
Moderado	30	30	1	80	10	.12
Cefalea						
Si	10	0	.1	0	0	
NO	90	100	.9	100	100	1

MOVILIZACIÓN DEL DONADOR ALOGÉNICO.

En la movilización del donador la media en el número de dosis para filgrastim fue de 12 y pegfilgrastim de 1 ($p=.0001$), la media en días de cosecha fue para ambos grupos fue de 4, el número de cosechas requeridos para ambos grupos fue de 2, el total de CMN de 4.3×10^8 /kg de peso para filgrastim y 3.5×10^8 /kg de peso para pegfilgrastim ($p=.4$) Fig. 3, la media de hospitalización para filgrastim de 19 días y para pegfilgrastim de 11 días ($p=0.001$) Fig. 5, el costo del movilizador con filgrastim de \$17 800 y de pegfilgrastim de 27 000 ($p=0.0002$), no se encontró diferencia en la toxicidad relacionada al movilizador.

REACCIONES SECUNDARIAS EN EL GRUPO DE DONADORES ALOGÉNICOS.

En este grupo de estudio, no se encontró diferencia estadística en ninguno de los efectos adversos, en ambos grupos solo el 10% presento elevación de FA que fue catalogado como grado 1 de la OMS, para AST la toxicidad grado 1 para filgrastim se observó en el 15% en la rama filgrastim y 5% en pegfilgrastim, en relación a la ALT la toxicidad grado 1 fue similar en ambos grupos. La reacción local solo se observó en el 10% de ambos grupos. No se encontró diferencia en la media de DHL,

Ácido úrico en ambos grupos. En todos los grupos menos ruptura esplénica.

ninguno se encontró esplenomegalia y mucho

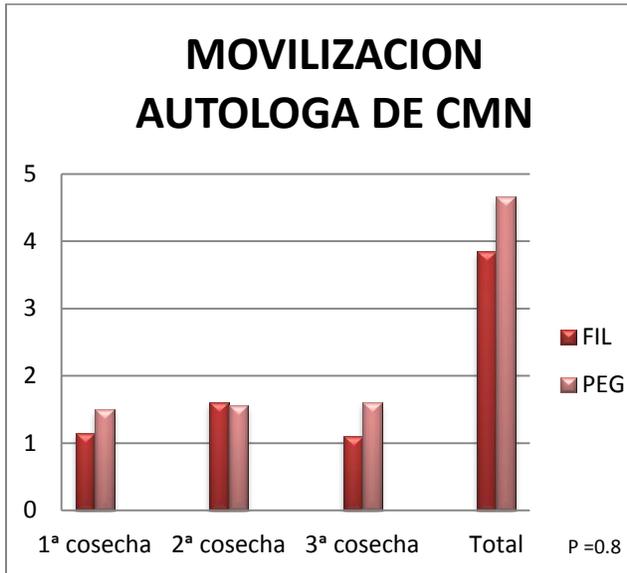


Figura 2. Número de CMN en cada cosecha de donador autólogo.

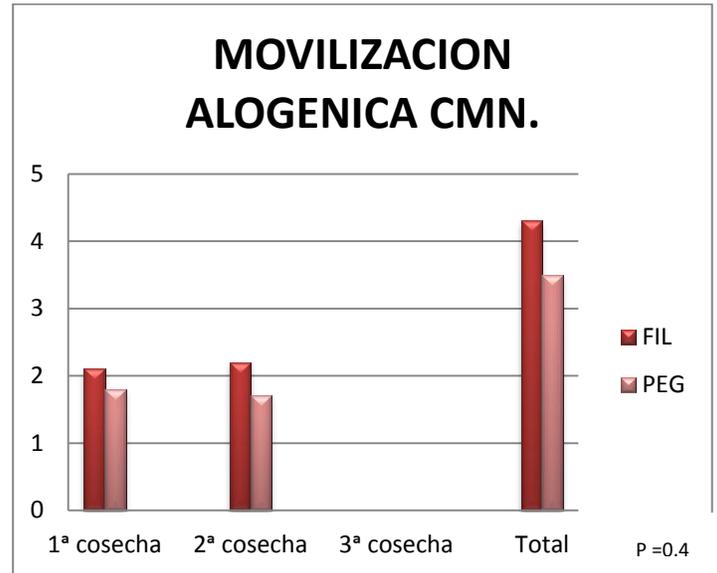


Figura 3. Número de CMN de donador alogénico

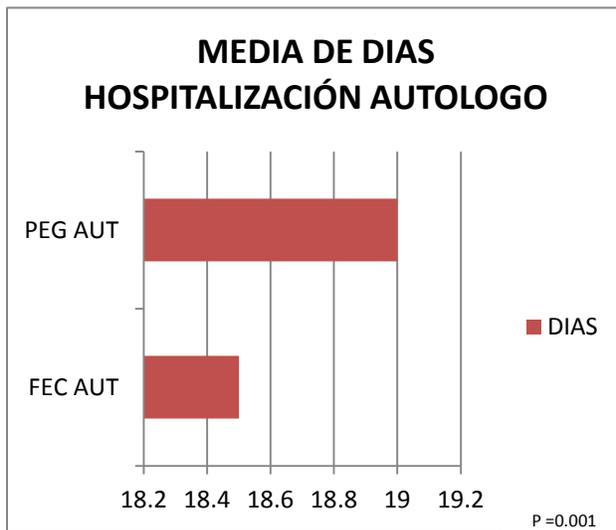


Fig. 4. Días de hospitalización en donadores autólogos.

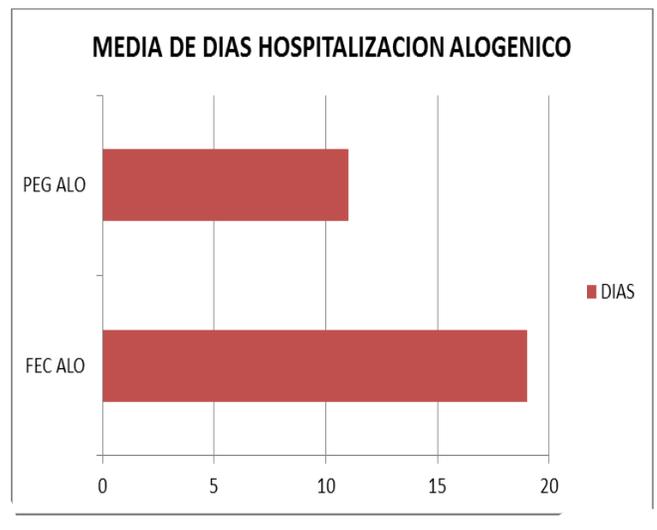


Figura 5. Días de hospitalización en donador alogénico.

DISCUSIÓN

El trasplante de medula ósea forma parte del tratamiento de las neoplasias hematológicas como parte del tratamiento ya sea como consolidación o bien con intención a tratar enfermedades oncohematológicas con objetivo de obtener efecto injerto contra leucemia, de esta manera prolongar la supervivencia libre de enfermedad. Nuestro estudio se diseñó para evaluar la dosis adecuada, la seguridad y la viabilidad en la movilización de células mononucleares con filgrastim comparado con pegfilgrastim en la donación del donador autólogo y alogénico, sin embargo tenemos el inconveniente que la distribución de los donadores en nuestro estudio no es homogénea en las características iniciales ya que las movilizaciones y el tipo de movilizador fue elegido de acuerdo a consideración de equipo de trasplante en el momento.

Una dosis de 6 mcg de pegfilgrastim ha demostrado que es equivalente a las inyecciones diarias de 5 mg/kg del filgrastim en neutropenia inducida por quimioterapia. La eficacia de 6 mg o 12 mg de pegfilgrastim en pacientes que recibieron quimioterapia es comparable a la convencional, filgrastim en la movilización del donador autólogo de los progenitores hematopoyéticos de sangre periférica.

En nuestro Servicio en los donadores autólogos o alogénicos se han tratado con filgrastim a 10 mg/kg de peso durante un mínimo de 5 días logrando alcanzar cifras adecuadas de células mononucleares y CD34+. En voluntarios sanos, la administración de 100 a 300 mg/kg de pegfilgrastim ha demostrado inducir la movilización de suficientes células mononucleares y células CD 34+ en sangre periférica con cinética similar al convencional FEC-G⁵⁰. Basado en datos conocidos en la literatura decidimos evaluar en forma comparativa filgrastim a 10 mg/kg día vs pegfilgrastim 600 mcg como dosis única en mayores de 20 años y a dosis de 10 mg/kg de peso de pegfilgrastim en donadores autólogos y donadores sanos con menos de 20 kg de peso.

En nuestra serie en el grupo comparativo de donación autólogos el 30% de los donadores requirieron dosis única de pegfilgrastim y 70% requirió una 2ª dosis para alcanzar una cifra adecuada de células mononucleares, en el grupo de donación alogénica los analizados solo requirieron 1 dosis pegfilgrastim para alcanzar una movilización adecuada. En el presente estudio los valores máximos de células mononucleares en sangre periférica no fueron diferentes en ambas ramas con la administración de dosis convencional de filgrastim y de pegfilgrastim, los resultados no son indicativos de una eficacia superior de la movilización de filgrastim vs pegfilgrastim sin embargo en nuestro estudio no fue analizada la cantidad de células CD34 + en cada rama ya que no fue posible tener el dato en todos los donadores.

La cinética de las células CD34+ circulantes observada con filgrastim de acuerdo a Frank Kroschinsky y cols. los números máximos de CD34+ de células se producen en la secuencia en días, día 5, día 6 y día 4. La concentración máxima después de la administración de pegfilgrastim es 5 días pero con una disminución rápida a los valores inferiores que en el día 4. La administración de pegfilgrastim moviliza las células hematopoyéticas a la sangre periférica con más rapidez con un máximo de recuento de leucocitos más tempranamente para cosecha, en el día 9 comparado en el día 12 de la movilización con filgrastim, esto secundariamente en nuestro estudio mostramos menos días de estancia hospitalaria tanto en donadores autólogos como alogénicos, sin embargo la media en el costo de estimulante fue mayor con pegfilgrastim. En este estudio no evaluamos el costo de día hospital en ambos donadores que puede sesgarnos en relación al mayor costo en el uso pegfilgrastim comparado con filgrastim dato que deberá de considerarse en siguientes movilizaciones.

Los efectos secundarios elevación de la fosfatasa alcalina fue la más frecuente complicación en ambos grupos, la reacción local fue mayor en el grupo de filgrastim con una presentación del 70% esto secundario al mayor número de aplicación. La vida media larga del pegfilgrastim podría inducir preocupaciones de una leucocitosis prolongada o excesiva, si este medicamento se administra a los donantes sanos por la constante estado de la hematopoyesis. En 150 donadores adultos tratados con

1x10mcg /kg o 2x8 mcg /kg con filgrastim por 5 días incrementa una mediana de leucocitos 5.7 veces y 7.6 veces respectivamente. El incremento de la cifra leucocitaria se ha reportado en estudios el incremento de la hiperviscosidad, aumento excesivo en el recuento de glóbulos blancos que desarrollar esplenomegalia y riesgo potencial de ruptura esplénica, sin embargo en nuestro estudio no se documentó un caso de esplenomegalia ni mucho menos ruptura esplénica. Por lo tanto en los pacientes con donantes alogénicos debe de incluir sistemáticamente evaluación de los cambios del tamaño del bazo. Con el uso de filgrastim y pegfilgrastim no se encontró evidencia notable en el aumento de monocitos o linfocitos en la movilización como es reportado con la mayor elevación de monocitos con el uso de pegfilgrastim de acuerdo a Beleen DW y cols.

La aplicación de filgrastim en pacientes alogénicos la movilización de células madres induce incremento de 4 a 8 veces mayor el número de monocitos, en la evaluación de nuestro pacientes no se observó mayor proporción en el número de monocitos en los productos de citaféresis.

Una de las complicaciones observadas en los pacientes en la movilización autóloga fue el incremento en el número de neutropenia febril en rama filgrastim comparado con pegfilgrastim (5 vs 1) ($p=0.07$) sin embargo no encontramos explicación para dicha variable.

CONCLUSION.

- La aplicación de 1 a 2 dosis de pegfilgrastim es igual de eficaz que filgrastim aplicado cada 12 horas en la movilización de células mononucleares.
- Los pacientes movilizados con pegfilgrastim requieren menos días de hospitalización esto secundario a una movilización más temprana comparado con el uso del filgrastim.
- En la donación autóloga no hay diferencia en el costo del movilizador.
- Con el filgrastim se observa mayor incomodidad por reacción local en la movilización de células mononucleares comparado con pegfilgrastim por un mayor número de aplicaciones.
- Hay una menor tendencia de neutropenia febril en los pacientes movilizados con pegfilgrastim.

ANEXO 1.

LEUCEMIA AGUDA NO LINFOBLASTICA (LANOL)

INDUCCION (1.0) día 0

Citarabina: 100 mg/m²sc diluidos a 20 mg/ml de solución fisiológica, para infusión I.V. de 24 horas por 7 días (día 1-7).

Idarrubicina: 12 mg/m²sc. diluidos a 1 mg / ml de solución fisiológica para pasar por vía I.V. en bolo (15 minutos) por 3 días (días 1-3). Puede usarse Daunorubicina, 45 mg/m²sc, días 1 a 3.

FEC G, 300 mcg SC a partir del día +7 postquimioterapia, hasta que los neutrófilos alcancen 1,500/ μ L.

SEGUNDA INDUCCIÓN (1.2).

Citarabina: 1,500 mg/m²sc diluido en 500 mL de solución glucosada al 5%, IV en infusión de 4 horas, cada 12 hs (días 1 a 3)

Idarubicina: 12 mg/m²sc, IV en bolo (15 minutos), días 1 y 2. Puede usarse Daunorubicina, 45 mg/m²sc, días 1 y 2.

FEC G, 300 mcg SC a partir del día +7 postquimioterapia, hasta que los neutrófilos alcancen 1,500/ μ L.

POSTREMISION (2.1).

Citarabina: 1,500 mg/m²sc diluidos en 500 ml de solución glucosada al 5%, IV en infusión de 4 horas, cada 12 horas (días 1 a 4).

Etopósido: 250 mg/m²sc diluidos en 500 ml de solución glucosada al 5%, en infusión de 4 horas, días 1 y 2.

FEC G, 300 mcg SC a partir del día +7 postquimioterapia, hasta que los neutrófilos alcancen 1,500/ μ L.

MIELOMA MULTIPLE TRATADOS CON BORDOX.

1. Bortezomib: 1.3 mg/m²SC, IV, En bolo los días 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32, ciclos 1 a 4. Continuar con la misma dosis, días 1, 8, 22, 29, ciclos 5 a 12.

2. Doxorubicina, 30 mg/m²SC IV, en 30 minutos los días 1 y 22, ciclos 1 a 4. Continuar con la misma dosis y vía el día 1 de cada ciclo, 5 a 12 ciclos

3. Dexametasona: 40 mg, IV en bolo, luego de la aplicación de Bortezomib.

BIBLIOGRAFIA

1. Canales M.A, Arrieta R.A, Hernández F . Esquemas de Movilización. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2005;27(supl):13-16.
2. Uma N, Rajani K, Julie M, Alanna K. Randomized trial of filgrastim versus chemotherapy and filgrastim mobilization of hematopoietic progenitor cells donors rescue autologous transplantation. *Blood.* 2001;98(7). 2059-2064.
3. Fruehauf S, Seggewiss R. It's moving day: factors affecting peripheral blood stem cell mobilization and strategies for improvement. *Br J Hematol* 2003; 122:360-375.
4. Molineux G. The design and development of pegfilgrastim (PEG-rmethuG-CSF, Neulasta). *Curr Pharm Des* 2004; 10: 1235-1244.
5. Thomas E. Technique for human marrow grafting. *Blood.*1970; 36(49:507-515.
6. Stronck D, Holland P, Bartch G, Bixby T, Simmons R, Antin J, Anderson K, Ash R. Bowell BJ, Hansen J. Experiences of the first 493 unrelated marrow donors in the National Marrow Donor program. *Blood.* 1993; 81(7):1940-1946.
7. Confer DL. Thomas's stem cell transplantation. 3th Ed Blackwell Publishing Ltd 2004 Malden, Mass. Hematopoietic cels donors. Chapter 42 pages 542-543.
8. Goodman J, Hodgson G, Evidence for stem cels in the peripheral blood of mice. *Blood.*1962;19:702-714.
9. Cavins J, Scheer S, Thomas Ed, Ferreebee J. The recovery of lethally irritated dogs given infusions of autologous leukocytes preserved AT-80 C. *Blood.* 1946;23:38-42.
10. McCredie K, Hersh E, Freireich E. Cells capable of colony formation in the peripheral blood of man. *Science.* 1971; 171(968):293-294.
11. Verma D, Fisher R, Spitzer G, Zander AR, McCredie K, Dicke K. Diurnal Changes in circulating myeloid progenitor cells in man. *Am J Haematol.* 1980; 9(2):185-192.
12. Abrams R, Glaubiger D, Appelbaum F, Deisseroth A. Result of attempted hematopoietic reconstitution using isologous, peripheral blood mononuclear cels: a case report. *Blood.* 1980;56(3):516-520.
13. Hershko C, Gale R, WGcline M. Cure of aplastic anemia in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria peripheral-leucocyte transfusion to correct marrow aplasia. *Lancet.* 1979.; 1(8123):945-947.
14. Barret A, Longhurst P, Sneath P, Watson J, Mobilization of CFU-C by exercise and ACTH induced stress in man. *Exp Hematol.* 1978; 6(7):590-594.
15. Cline M. Golde D. Mobilization of hematopoietic stem cells (CFU-C) into the peripheral blood of man by endotoxin. *Exp Haematol.* 1977; 5(3): 186-190.
16. Richman CM Weiner RS, Yankee RA. Increase in circulating stem cells following chemotherapy in man. *Blood.* 1976, 47(6):1031-1039.
17. Korbiling M, Fliedner T, Pflieger H. Collection of large quantities of granulocyte/macrophage progenitor cells(CFUc) in man by means of continuous -flow leukapheresis. *Scand J Haemaematol.* 1980, 24(1):22-28.
18. Juttner C, Haylock D, Branford A, Kimber R. Circulating autologous stem cells collected in very early remission from acute non-lymphoblastic leukemia produce prompt but incomplete hematopoietic reconstitution after high dose melphalan or supralethal chemo radiotherapy. *Br J Haematol.* 1985; 61(4):739-745.
19. Korbiling M dorken B, Pezztto A, Hunstein W, Fliedner T. Autologous transplantation of blood-derived hematopoietic stem cells after myeloablative therapy in a patient with Burkitt's lymphoma: *Blood.*1986;67(2):529-532.
20. Sheridan W, beglev C, juttner C, Szer J, To LB, Maher D, McGrath K, Morstyn G, Fox RM. Effect of peripheral-blood progenitor cells mobilized by filgrastim (G-CSF) on platelet recovery after high-dose chemotherapy. *Lancet.* 1992;339(8794):640-644.
21. Schmitz n, Dreger P, Suttorp M, Rohwedder E, Haferlach T, Lofller h, Hunter A, Russell A. Russell NH. Primary transplantation of allogenic peripheral blood progenitor cells mobilized by filgrastim (granulocyte colony-stimulating factor) *Blood.* 1995;85(6):1666-1672.

22. Knudtzon S. in vitro growth of granulocytic colonies from circulating cells in human cord blood. *Blood*. 1974; 43(3):357-361.
23. Nakahata, Ogama Hemopoietic colony-forming cells in umbilical cord blood with extensive capability to generate mono and multipotential hemopoietic progenitors. *J Clin Invest*.1982; 70(6):1324-1328.
24. Broxmeyer H, Douglas G, Hangoc G, Cooper S, Bard J, English D, Arny M, Thomas L, Boyse Ea. Human umbilical cord blood as a potential source of transplantablehematopoietic stem/progenitor cells *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989; 86(10):3828-38-32.
25. Gluckman E, Broxmeyer H, Auerbach A, Friedman H, Douglas GW, Devergie A, Esperou H, Thierry D, Socie G, Lehn P. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling. *N Engl J Med*.1989; 321(17):1174-1178.
26. Leporte J, Gorin N, Rubistein P, Lesage S, Portnoi M; Barbu V, Lopez M, Douay L, Najman A. Cord-blood transplantation from an unrelated donor in an adult with chronic myelogenous leukemia. *N Engl J med*.1996; 353(39):167-170.
27. Laughlin M, Barker J, Bambach B, Koc O, Rozzieri D, Wagner J, Gerson S, Lazarus H, et al. Hematopoietic engraftment and survival in adult recipients of umbilical cord blood from unrelated donors. *N Engl J med*. 2001; 344(249):1815-1822.
28. Canales M, Arrieta R, Hernández Navarro F. Esquemas de movilización. *Methodos Find Exp Clin Pharmacol*. 2005.(1):13-16.
29. Carion A, Benboubker L, Hérault. Stromal derived factor 1 and matrix metalloproteinase 9 levels in bone marrow and peripheral blood of patients mobilized by granulocyte colony stimulating factor and chemotherapy. Relationship with mobilizing capacity of hematopoietic progenitor cells. *Br J Haematol* 2003; 122:918-926.
30. Frue S, Seggewiss R. It's moving day: Factors affecting peripheral blood stem cell mobilization and strategies for improvement: *Br J Haematol* 2003; 122:360-375.
31. Bensinger W, Appelbaum F, Rowley S. et al. Factors That influence collection and engraftment of autologous peripheral blood stem cells. *J Clin Oncol* 1995; 13:2547-2555.
32. Canales M, Arrieta R, Hernández-García M, et al. Factors influencing collection and engraftment of CD34+ cells in patients with breast cancer following high-dose chemotherapy and autologous peripheral blood progenitor cell transplantation. *J Hematother Stem Cell Res* 2000; 9: 103-109.
33. Haas R, Mohle R, Fruhauf S. et al. Patient characteristics associated with successful mobilizing and auto grafting of peripheral blood progenitor cells in malignant lymphoma. *Blood* 1994; 83:3787-3794.
34. Demirer T, Buckner C, Gooley T. et.al. Factors influencing collection of peripheral blood stem cells in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 1996; 17: 937-941.
35. Canales M, Fernández-Jiménez M, Martín A. Identification of factors associated with poor peripheral blood progenitor cell mobilization in Hodgkin's disease. *Hematological* 2001; 86: 494-498.
36. García S, Arrieta R, Canales M, Sanjurjo M, Hernández Navarro F. Anti-CD20 effect of hematopoietic stem cell mobilization in patients with follicular non-Hodgkin lymphoma, after combined treatment with fludarabine and cyclophosphamide. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33(Suppl. 1): S128-S129.
37. Fernández-Jiménez, M, Arrieta R, Hernández-Navarro F. Influence of diagnosis on peripheral blood stem cell mobilization. *Bone Marrow Transplant* 2002; 29(Suppl. 2): S204.
38. By J., Glaspy E, Shapall C. Peripheral Blood Progenitor Cell Mobilization Using stem cell Factor in combination with filgrastim in Breast cancer Patients. *Blood* 1997, 90;2939-2951.
39. By Elizabeth j, Shpall A, Wheeler. A randomized phase 3 study of peripheral blood progenitor cell mobilization with stem cell factor and filgrastim in high-risk breast cancer patients. *The American Society of Hematology*.1999.2491-2501.
40. Uma N, Rajani K, Julie M, Alanna K. Randomized trial of filgrastim versus chemotherapy and filgrastim mobilization. of hematopoietic progenitor cells for rescue in autologous transplantation. *Blood*.2001; 98:(1)2059-2626.

41. Raul G, Gabriel B. Evaluación en la movilización de células progenitoras hematopoyéticas para trasplante autólogo en hemopatías malignas y tumores sólidos con Filgen JP experiencia de un centro médico. *Biomedicina*.2006;2(3):205-212.
42. Fruehau S, Klaus J, Huesting J. Efficient mobilization of peripheral blood stem cells following CAD chemotherapy and a single dose of pegylated G-CSF in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow transplantation*.2007;39:743-750.
43. Guido T, Bart B, Maurizio Z. mobilization of peripheral blood stem cells in myeloma with either pegfilgrastim or filgrastim following. *Haematologica*.2008;93:1739-1742.
44. Willis F, Woll P, Theti D. pegfilgrastim for peripheral CD34+ mobilization in patients with tumors. *Bone Marrow Transplantation*.2009;43:927-934.
45. Kristina H, Michael K. safety and efficacy of hematopoietic stem cell collection from mobilized peripheral blood in unrelated volunteers: 12 years of single center experiencia in 3928 donors.*Blood*.2009;114:3757-3763.
46. Mervi M.D. Single-dose pegfilgrastim is comparable to daily filgrastim in mobilizing peripheral blood stem cells: a case-matched study in patients with lymphoproliferative malignances. *Annals of Hematology*.2009;88:673-680.
47. Peter F, Wolfgang S. peripheral blood stem cell mobilization with pegfilgrastim compared to filgrastim in children and young adults with malignancies. *Blood*. 2010;54:134-137.
48. Kobbe G, Bruns R. Pegfilgrastim for PBSC mobilization and autologous hematopoietic STC. *Bone Marrow transplantation*.2009;43:669-677.
49. Frank K, Kristina H. single-dose pegfilgrastim for the mobilization of allogeneic cD34+ peripheral blood progenitor cells in healthy family and unrelated donors. *Haematologica*.2005;90;1665-1671.
50. Molineux G, Kinstler O. A new form of filgrastim with sustained duration in vivo and enhanced ability to mobilize PBPC in both mice and humans. *Exp hematol* 1999;27:1727-34.