



**MASTER UNIVERSITARIO  
EN INVESTIGACIÓN EN  
MEDICINA CLÍNICA**

**FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ**

**SANT JOAN D'ALACANT**

**TRABAJO FIN DE MASTER**

**“ ESTUDIO PROSPECTIVO DE LA EFICACIA DE LA MOVILIZACIÓN EN  
PACIENTES CON SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS Y MIELOMA  
MÚLTIPLE CANDIDATOS A AUTOTRASPLANTE DE PROGENITORES  
HEMATOPOYÉTICOS EN ANDALUCÍA OCCIDENTAL. FACTORES  
PREDICTIVOS DE MALA MOVILIZACIÓN”**

por

Isabel Vázquez-Pastor Jiménez

Licenciada en Medicina, especialista en Hematología y Hemoterapia

TUTOR ACADÉMICO Dr. Pascual Marco Vera

2016-2017

## **RESUMEN**

El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) es una estrategia bien establecida para el rescate de la hematopoyesis tras altas dosis de quimioterapia en numerosas enfermedades incluyendo neoplasias hematológicas. Los progenitores hematopoyéticos de sangre periférica (PHSP) han sustituido a los obtenidos de médula ósea por sus múltiples ventajas. La obtención mediante aféresis de los PHSP requiere la movilización de éstos a sangre periférica desde el compartimento medular. Por lo general, esta movilización se lleva a cabo mediante la administración de factores de crecimiento hematopoyéticos solos o en combinación con quimioterapia. Sin embargo, hay una proporción importante de pacientes en los que no se consigue movilizar suficientes PHSP. Se han descrito varios factores predictivos de riesgo de mala movilización incluyendo edad, líneas previas de quimioterapia, exposición a agentes mielotóxicos, radioterapia previa, infiltración de la médula ósea, trombocitopenia y tratamiento previo con lenalidomida, entre otros. Pero estos datos no se han validado con estudios de cohortes prospectivos. El plerixafor ha demostrado mayor efectividad en la movilización de PHSP en combinación con el factor de crecimiento de colonias granulocíticas (G-CSF) comparado con G-CSF solo, pero su alto coste ha limitado la generalización de su uso. Por tanto, la identificación de factores de riesgo de mala movilización es crítica para un aprovechamiento óptimo de los recursos.

## **PALABRAS CLAVE**

Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos

Fracaso en movilización

Linfoma

Mieloma

Plerixafor

Quimioterapia

Aféresis

G-CSF

CD34+

## **ABSTRACT**

Autologous stem cell transplantation (ASCT) is an established strategy to rescue hematopoiesis after high dose chemotherapy in patients with various diseases including hematologic malignancies. The use of mobilized peripheral blood stem cells (PBSC) has substituted bone marrow as a source of progenitor cells because of its many advantages. PBSC apheresis requires the mobilization of the stem cells to peripheral blood and collection with a continuous flow apheresis procedure. Generally, mobilization is accomplished by administration of haematopoietic growth factors alone or in combination with chemotherapy. However, a significant proportion of patients fail to mobilize enough PBSCs to proceed to ASCT. Several factors have been described as risk factors for poor mobilization of PBSCs (CD34+ cells) including age, prior chemotherapy lines, exposure to myelotoxic agents, extended field radiotherapy, bone marrow infiltration with the primary disease, low platelet counts and exposure to new agents as lenalidomide among them. Nevertheless, these data have not been confirmed in prospective studies. Plerixafor has demonstrated a higher capacity for the mobilization of PBSCs in combination with granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) compared with G-CSF alone, but its cost limits its widespread use. Therefore, identification of risk factors for a poor mobilization is important for optimal resource utilization.

## **KEY WORDS**

Autologous stem cell transplantation

Poor mobilization

Lymphoma

Myeloma

Plerixafor

Chemotherapy

G-CSF

CD34+

## ÍNDICE:

Aspectos preliminares:

- RESUMEN/PALABRAS CLAVE.....2
- ABSTRACT/KEY WORDS.....3

Cuerpo Trabajo Fin de Master:

- INTRODUCCIÓN/ESTADO ACTUAL DE LA CUESTIÓN.....5
- OBJETIVOS.....8
- METODOLOGÍA.....9
  - ✓ Diseño
  - ✓ Sujetos
  - ✓ Tamaño muestral y procedimiento
  - ✓ Variables a estudio
  - ✓ Recogida de datos
  - ✓ Análisis de datos
  - ✓ Dificultades y limitaciones
- PLAN DE TRABAJO.....16
- ASPECTO ÉTICOS.....17
- APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE RESULTADOS.....17

Bibliografía

Anexos

## INTRODUCCIÓN

El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) se ha convertido en uno de los tratamientos esenciales de la oncohematología. Permite administrar un tratamiento quimioterápico lo suficientemente intenso como para destruir la médula ósea provocando una mielosupresión prolongada o incluso definitiva que requiere la sustitución de la hematopoyesis del paciente.<sup>1,2</sup> Es por ello que estas altas dosis tumorocidas necesarias para la curación de ciertos tumores sólo pueden darse en el contexto de un trasplante.

En los últimos años los progenitores hematopoyéticos (PH) de sangre periférica (SP) han sustituido a los de médula ósea como fuente de progenitores en los trasplantes autólogos. Esto se debe a varias ventajas: recolección sin precisar anestesia general, eliminación de las múltiples aspiraciones óseas de médula ósea, reducción de la tasa de contaminación por células tumorales, una recuperación hematológica e inmunológica más rápida así como menor mortalidad y morbilidad relacionada con el trasplante.<sup>3,4,5,6</sup>

En condiciones normales existe un escaso número de estos progenitores circulando en sangre periférica (0.01%-0.05% de los leucocitos).<sup>7</sup> Por tanto, el objetivo de la movilización es lograr la proliferación y liberación de los PH desde el compartimento medular hacia la sangre periférica. Dicho proceso puede lograrse a través de la administración de diversas citocinas o factores de crecimiento hematopoyético. El factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF o G-CSF pegilado) es el habitualmente usado, solo o en combinación con quimioterapia (QT), aprovechando en este último caso la fase de recuperación tras la mielosupresión.<sup>8,9,10</sup> Existen otras citocinas como el factor estimulante de colonias granulomonocíticas (GM-CSF), el ancestim o stem cell factor (SCF), el ligando FTL3 o la interleukina 8 (IL-8) que se encuentran en desuso como agentes únicos sobre el G-CSF.<sup>11,12</sup>

Para la colección tras la movilización, las células madre se identifican en la circulación mediante la medición del marcador celular de superficie CD34 usando la citometría de flujo.<sup>13</sup> Existe generalmente una correlación entre el número de PHSP (células CD34+) movilizadas a la sangre desde el compartimento medular y el número de CD34+ obtenidas, por lo que la determinación de éstas en SP tras el tratamiento de movilización

se emplea como guía para identificar el día óptimo de aféresis. Está aceptado que la dosis umbral de CD34+ es de  $2 \cdot 10^6$  /kg de peso corporal del receptor para TAPH,<sup>14</sup> pero dosis superiores ( $4 \cdot 10^6$ /kg - $6 \cdot 10^6$ /kg) se han relacionado con recuperación hematológica más temprana, disminución de los requerimientos transfusionales, menos infecciones y períodos más cortos de hospitalización.<sup>15,16</sup> El objetivo de la movilización por tanto ha de ser la obtención de un número suficientes de PHSP con un número aceptable de sesiones de aféresis que nos permita reducir las tasas de fracaso para minimizar la complicaciones asociadas a la movilización y para optimizar el empleo de recursos.

A pesar de que en la práctica clínica y con las estrategias actuales de movilización es posible obtener una cifra superior a la umbral en la mayoría de los candidatos existe un considerable porcentaje de pacientes en los que el número de PHSP obtenido es subóptimo ( $<2 \cdot 10^6$  CD34+/kg), que son conocidos como “malos movilizadores”.<sup>16,17,18</sup> Se han descrito factores clínicos en múltiples estudios que se asocian con un potencial riesgo de mala movilización: edad avanzada, estadio avanzado de la enfermedad, líneas de quimioterapia previas, radioterapia previa, trombocitopenia y nuevos agentes como la lenalidomida, entre otros.<sup>17,19</sup> El Grupo Italiano de Trasplante de Médula Ósea (GITMO) publicó un modelo jerárquico para la descripción de este subgrupo de pacientes malos movilizadores “probados” con linfoma o mieloma: aquellos en los que el recuento de células CD34+ preaféresis es  $<20/\mu\text{l}$  tras una adecuada movilización (G-CSF  $10 \mu\text{g}/\text{kg}$  tras 6 días o  $\geq 5 \mu\text{g}/\text{kg}$  posquimioterapia tras 20 días) o bien pacientes en los que se obtienen  $<2 \cdot 10^6$  CD34+/kg en  $\leq 3$  días de aféresis. Definen así mismo los factores predictivos de mala movilización: fallo en movilización previa, radioterapia extensa previa a trasplante o si cumple dos de los siguientes:  $\geq 2$  líneas de quimioterapia, enfermedad refractaria, afectación extensa de médula ósea o con celularidad  $<30\%$  en el momento de la movilización, edad  $\geq 65$  años.<sup>20</sup> Pero estos resultados provienen de un estudio retrospectivo y por tanto, se necesita de estudios prospectivos que los validen.

Hoy en día, las opciones que tenemos para aumentar la movilización de PH son:

-Aumentar el volumen de la leucoaféresis: para obtener al menos  $2 \cdot 10^6$  /kg de CD34+ presentando el paciente una cifra pre aféresis de  $10/\mu\text{l}$  a  $20/\mu\text{l}$ , sería necesaria una leucoaféresis de gran volumen o las convencionales hasta 4 días consecutivos. Algunos autores han reportado entre 40% y 100% de aumento en la recogida de PHSP con este método.<sup>21</sup> Los efectos adversos asociados al mismo son generalmente de leves a

moderados, incluyendo aumento del riesgo de hemorragia por exposición a anticoagulantes y la trombocitopenia así como hipocalcemia e hipomagnesemia.<sup>22</sup>

-Re-movilización, sin embargo las estrategias basadas únicamente en citoquinas no han demostrado aumentar la recogida de PHSP en estos pacientes y no deben emplearse en la re-movilización. En 2008, Pusic et al. concluyeron que durante la re-movilización, solo en un 23% de pacientes con mala movilización se consiguió obtener una cifra suficiente de PH y la combinación de G-CSF y quimioterapia no resultó una importante contribución.<sup>23</sup>

-El plerixafor, previamente conocido como AMD3100, es un compuesto macrocíclico que actúa como antagonista del receptor de las quemoquinas, CXCR4, inicialmente orientado al tratamiento del VIH<sup>24</sup> que produce una intensa movilización de PH de la médula ósea. Fue aprobado en 2008 en Estados Unidos, en combinación con G-CSF, para pacientes con linfoma No Hodgkin y mieloma múltiple candidatos a autotrasplante de médula ósea.<sup>25</sup> En España, siguiendo las recomendaciones de la Agencia Europea del Medicamento (EMA), el plerixafor está indicado con G-CSF en pacientes con linfoma y mieloma múltiple con dificultades para la movilización de PH para el trasplante, lo que supone un matiz importante, ya que aunque se han descrito muchos factores de riesgo, los modelos predictivos basados en las características de los pacientes son muy imprecisos. Ante la necesidad de crear protocolos para un uso racional de los recursos y las nuevas moléculas, que reduzcan además la tasa de fracaso en la movilización, encontramos nuevas estrategias coste-efectivas en relación al uso del plerixafor, tanto en primera línea<sup>26</sup> como su empleo preventivo en pacientes en riesgo de no movilizar. En este último escenario cobra importancia la correlación directa entre el número de células CD34+ en sangre periférica pre aféresis y el número de las mismas obtenidas tras la aféresis y comentada anteriormente; que se consolida como el factor predictivo más importante en la movilización,<sup>27</sup> esto nos permitiría identificar pacientes en riesgo de no movilizar, que se beneficiarían de la administración temprana o anticipada de plerixafor en combinación con G-CSF.

-Por último, la obtención de PH directamente de médula ósea se reserva para un pequeño grupo de pacientes que fallan a las alternativas anteriores.

La identificación del paciente “mal movilizador” es crítica para reducir la repetición de procedimientos de movilización, el número de días de aféresis para recoger la cantidad necesaria de CD34+ que garantice el prendimiento y la necesidad de recolectar los PH

de médula ósea o cambiar a otras opciones terapéuticas o a trasplante alogénico, optimizando así el empleo de recursos económicos y humanos de alta calificación.

## OBJETIVOS

El objetivo de este estudio es la evaluación de la eficacia de la movilización e incidencia de “mala movilización” basándonos en los criterios propuestos por el GITMO en pacientes con síndromes linfoproliferativos o mieloma múltiple candidatos a autotrasplante de progenitores hematopoyéticos con los protocolos vigentes de movilización y de los factores de riesgo predictivos de la misma.

- **Objetivo primario:** Evaluar la eficacia en la movilización de PH, definida como la obtención de  $\geq 2 \cdot 10^6$  células CD34+/Kg en  $\leq 3$  días de aféresis.
- **Objetivos secundarios:**
  - Evaluar la incidencia de pacientes en los que se obtiene  $\geq 5 \cdot 10^6$  células CD34+/Kg en  $\leq 3$  días de aféresis.
  - Evaluar la incidencia de “malos movilizadores”, definidos como:
    - A- Pacientes que tras adecuada movilización (G-CSF a dosis de  $10 \mu\text{g}/\text{kg}$  si movilización sólo con G-CSF o a  $5 \mu\text{g}/\text{kg}$  tras QT) en el día +4 a +6 tras inicio de G-CSF solo o hasta 20 días tras QT y G-CSF alcanza un pico  $< 20/\mu\text{L}$  en sangre periférica.
    - B- Pacientes en los que se obtienen  $< 2 \cdot 10^6$  células CD34+/kg en  $\leq 3$  días de aféresis.
  - Evaluar la asociación entre células CD34+ en sangre periférica en el día +4 de administración de G-CSF si movilización sólo G-CSF o cuando el recuento de leucocitos en sangre periférica sea  $> 1 \cdot 10^9/\text{L}$  si se ha empleado QT+G-CSF y las obtenidas por aféresis.
  - Evaluar incidencia de “probable mal movilizador”, definido como:
    - A- Paciente que cumple alguno de los siguientes criterios:
      - Movilización fallida previa
      - RT extensa previa de campo extendido
      - QT previa con melfalán, fludarabina u otros agentes potencialmente mielotóxicos.

- B- Paciente que cumple dos de los siguientes criterios:
- Que haya recibido al menos dos líneas de tratamiento
  - Enfermedad refractaria
  - Afectación extensa de la médula ósea en la movilización
  - Celularidad <30% en médula ósea
  - Edad >65 años
- Evaluación de la cinética del injerto granulocítico y de la recuperación plaquetaria tanto a corto como a largo plazo.
- A corto plazo:
    - Días desde el TAPH hasta neutrófilos  $\geq 0.5 \cdot 10^9/L$  durante tres días o  $\geq 1 \cdot 10^9/L$  durante un día sin G-CSF
    - Plaquetas  $\geq 20 \cdot 10^9/L$  sin transfusión en los 7 días previos
  - A largo plazo (3, 6 y 12 meses desde el trasplante): mantenimiento de cifras hematimétricas cumpliendo al menos dos de los siguientes criterios:
    - Plaquetas por encima de  $(50 \cdot 10^9/L)$  sin transfusión en las dos semanas previas al control
    - Hemoglobina  $\geq 10g/dl$  sin soporte con eritropoyetina o transfusión en el mes anterior a control
    - Neutrófilos totales por encima de  $1 \cdot 10^9/L$  sin haber recibido G-CSF en la semana previa a control
- Evaluar supervivencia global y supervivencia libre de progresión a los 12 y a los 24 meses.

## **METODOLOGÍA**

El estudio es observacional prospectivo de cohortes y multicéntrico realizado en los siguientes centros trasplantadores: Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla), Hospital Universitario Reina Sofía (Córdoba), Hospital Juan Ramón Jiménez (Huelva), Hospital Universitario Puerta del Mar y Hospital de Jerez de la Frontera (Cádiz).

## **Sujetos**

-Criterios inclusión:

- Pacientes de ambos sexos, entre 18 y 70 años con diagnóstico de síndrome linfoproliferativo o mieloma múltiple con indicación de autotrasplante de PH según las indicaciones de la EBMT (European Society for Blood and Bone Marrow Trasplantation)
- Escala ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0-1
- Cifra de leucocitos  $>2.5 \cdot 10^9/L$
- Cifra de neutrófilos  $>1.5 \cdot 10^9/L$
- Cifra de plaquetas  $>85 \cdot 10^9/L$
- Aclaramiento de Creatinina  $>60$  ml/min
- Aspartato aminotransferasa (AST)  $<2$  veces el límite superior de la normalidad
- Alanina aminotransferasa (ALT)  $<2$  veces el límite superior de la normalidad
- Bilirrubina total (BT)  $<2$  veces el límite superior de la normalidad
- Fracción de eyección ventrículo izquierdo  $>45\%$  por ecocardiograma
- Volumen espiratorio forzado (VEF1)  $>60\%$  en espirometría
- Firma de consentimiento informado por escrito

-Criterios de exclusión:

- Comorbilidad que, sujeto a criterio de los investigadores, supone un alto riesgo de complicaciones derivadas del tratamiento
- Test de gestación positivo en mujeres
- Infección aguda
- VIH positivo
- Infección activa por virus hepatitis B o C

**Tamaño muestral y procedimiento**

Tomando como base la memoria de actividad trasplantadora de los años 2014 y 2015 en los centros previamente mencionados, se estima que la n será del orden de 300 pacientes en los dos años que dure el reclutamiento de pacientes; el estudio aún se prolongará un año más orientado a evaluar el injerto del trasplante y la supervivencia global y libre de progresión.

Al tratarse de un estudio observacional, el esquema de movilización (G-CSF o QT+G-CSF) se deja a elección del centro trasplantador de acuerdo con los protocolos establecidos por cada hospital. Tras movilización con G-CSF se comenzará con la monitorización de células CD34+ a partir del día +4 y en el caso de movilización con QT+G-CSF, se realizará hemograma cada 2-3 días hasta nadir de leucocitos y después cada día, comenzando la monitorización de células CD34+ cuando el recuento de leucocitos en sangre periférica sea  $>1 \cdot 10^9/L$  y la aféresis cuando se alcance un pico en sangre periférica de al menos  $>10 \text{ CD34+}/\mu\text{L}$ . De acuerdo con las recomendaciones actuales, a los pacientes que tras movilización con G-CSF en el día +4 presenten una cifra de células CD34+  $<10/\mu\text{L}$  se le podrá añadir al G-CSF plerixafor a dosis habituales especificadas en ficha técnica en la noche (aproximadamente 11 horas antes de la aféresis). Se realizará un recuento de células CD34+ previo a aféresis en el día +5 y se iniciará la aféresis si el recuento de CD34+  $>10/\mu\text{L}$ . Si tras la primera aféresis no se ha obtenido el objetivo deseado, se continuará con la administración de G-CSF y plerixafor diario hasta la obtención del número adecuado de células CD34+. Del mismo modo, en caso de movilización con QT+G-CSF, una vez alcanzada la cifra de  $1 \cdot 10^9/L$ , si el recuento de CD34+ es  $<10/\mu\text{L}$  se continuará con G-CSF. Si persiste el recuento de CD34+  $<10/\mu\text{L}$  con un recuento leucocitario superior a  $4 \cdot 10^9/L$  se podrá añadir plerixafor siguiendo las mismas indicaciones que en la movilización con G-CSF.

La obtención de PHSP se realizará mediante procesadores celulares de aféresis (Amicus<sup>TM</sup>-Fresenius Kabi o COBE<sup>®</sup> Spectra dependiendo del centro), usando un volumen estándar, diariamente si es posible, hasta obtención de la cifra diana de PHSP ( $\geq 5 \cdot 10^6$  células CD34+/Kg).

## **Variables a estudio**

### **Vv. sociodemográficas:**

- Fecha de nacimiento: cuantitativa.
- Sexo: cualitativa (2 opciones, hombre-mujer)
- Raza: cualitativa.
- Hospital: cualitativa.
- Fecha del ingreso para TAPH: cuantitativa.
- Fecha del diagnóstico: cuantitativa.

- Fecha de inicio de movilización de PHSP: cuantitativa.
- Fecha de trasplante: cuantitativa
- Fecha del alta: cuantitativa

#### **Vv. Biológicas:**

- Peso: cuantitativa
- Altura: cuantitativa
- Presencia de diabetes: cualitativa, 2 opciones de respuesta (sí/no)
- Presencia de HTA: cualitativa, 2 opciones de respuesta (sí/no)
- Presencia de dislipemia: cualitativa, 2 opciones de respuesta (sí/no)
- Nº de cigarrillos/día: cuantitativa.
- Nº de gramos de alcohol/día: cuantitativa.

#### **Vv. Sanitarias:**

- Tipo linfoma: cualitativa, con 5 opciones (linfoma difuso de células grandes B (LDCGB), Linfoma folicular, Linfoma de células del manto, Linfoma T, Linfoma Hodgkin)
- Número de remisión completa o parcial: cualitativa, 4 opciones (1ª parcial, 2ª parcial, 1ª total, 2ª total)
- Número de líneas de QT previas: cuantitativa
- Número de ciclos de lenalidomida (solo en mielomas): cuantitativa
- Administración de alquilantes o análogos de las purinas: cualitativa, 2 opciones de respuesta (sí/no)
- RT de campo extenso previa: cualitativa, 2 opciones de respuesta (sí/no)
- Protocolo de movilización: cualitativa, 2 opciones (QT+G-CSF/G-CSF)
- Empleo de plerixafor: cualitativa, 2 opciones (sí/no)
- Número de transfusiones de concentrados de hematíes: cuantitativa
- Número de transfusiones de concentrados de plaquetas: cuantitativa
- Número de células CD34+/µL pre-aféresis: cuantitativa
- Número de células CD34+/kg recolectadas: cuantitativa
- Vía de aféresis: cualitativa, 2 opciones (periférica/catéter venoso central)
- Número de días de aféresis: cuantitativa
- Fecha de recaída: cuantitativa

- Fecha exitus: cuantitativa
- Causa de exitus: cualitativa (presentada como pregunta abierta)
- Efectos adversos de movilización: cualitativa (presentada como pregunta abierta)

#### **Vv. de Laboratorio:**

- Hematimetría:
  - Hemoglobina (g/dl): cuantitativa
  - Leucocitos/L: cuantitativa
  - Neutrófilos/L: cuantitativa
  - Plaquetas/L: cuantitativa
- Creatinina (mg/dl): cuantitativa
- Urea (mg/dl): cuantitativa
- Sodio (mmol/L): cuantitativa
- Potasio (mmol/L): cuantitativa
- Calcio (mmol/L): cuantitativa
- Magnesio (mmol/L): cuantitativa
- Bilirrubina total (mg/dl): cuantitativa
- Fosfatasa alcalina (U/L): cuantitativa
- GGT (U/L): cuantitativa
- AST (U/L): cuantitativa
- ALT (U/L): cuantitativa
- Coagulación: TP y TTPA (segundos). cuantitativa
- Mielograma:
  - Médula ósea con celularidad >30%: cualitativa, 2 opciones de respuesta (sí/no)
  - Infiltración medular por la enfermedad: cualitativa, 2 opciones de respuesta (sí/no)

#### **Recogida de datos**

Se confeccionará un cuestionario ad-hoc que permitan recoger los datos sociodemográficos así como los clínicos que se adjuntaran a la historia clínica de cada paciente. Una vez que el paciente cumple los requisitos de inclusión, en la valoración pre-trasplante se rellenara la primera parte del formulario de recogida de datos,

posteriormente se empleara la segunda parte donde se registraran los datos relacionados con la movilización y una tercera con las visitas pos-trasplante (en ANEXOS).

### **Análisis de datos**

Son varios los cálculos que se proponen: descriptivos, comparativos y relacionales, dependiendo que se pretenda describir el fenómeno analizado, comparar los valores de una variable en los niveles de otra o estudiar las posibles relaciones que se den entre las variables objeto de análisis.

#### Cálculos Descriptivos:

Dado que manejamos dos tipos de variables, cuantitativas y cualitativas, los análisis serán diferenciados. Las cualitativas se describen con un diagrama de barras y tablas de frecuencias y las cuantitativas serán definidas con la característica de normalidad (por medio del estadístico de Shapiro-Wilk). Dependiendo del resultado los cálculos subsiguientes serán por vía paramétrica (variable normal) o no paramétrica (variable no normal). En cualquier caso la descripción se completará con histogramas y/o curvas normales.

#### Cálculos comparativos:

En aquellas ocasiones que sea necesario comprobar si los valores alcanzados en una variable son iguales o diferentes en los niveles de otra se plantea la Comparación de medias (dos niveles en la v. independiente) o Anova (tres o más niveles en la v. independiente). En el 1º caso los estadísticos empleados serán la t de Student (vía paramétrica) o la U de Mann-Whitney (vía no paramétrica). En el 2º caso los cálculos se completarán con la F de Snedecor (vía paramétrica) o la H de Kruskal-Wallis (vía no paramétrica). En todos los casos los cálculos se completarán por medio del estudio del tamaño del efecto con el estadístico d de Cohen. En los casos en que las comparaciones se presenten como significativas se adjuntará un gráfico alusivo a esa diferencia apreciada.

#### Cálculos relacionales:

Se trata del aspecto más relevante en este trabajo: las relaciones que existan entre las variables analizadas. Dependiendo del tipo de variable que se esté trabajando, así serán los cálculos: tablas de contingencia bivariantes y regresiones (lineales o logísticas).

Cuando lo que interese sea analizar el tipo de reparto que se pueda dar relacionado con dos variables simultaneas, siendo estas variables cualitativas o cuantitativas discretas, se estudiará por medio del estadístico  $\chi^2$  de Pearson. Cuando esas tablas de contingencia tengan la particularidad de tener una dimensión de 2x2, podremos estudiar los riesgos, los valores predictivos positivos y negativos, sensibilidad y especificidad. Son un estudio de la relación habida entre las variables presentadas en la tabla de contingencias bivariantes. Según el caso, se podrán relacionar estos cálculos con el empleo de curvas Roc.

Por otro lado realizaremos dos tipos de análisis relacionales con variables cuantitativas, las denominadas regresiones. Los cálculos de regresión nos permiten estudiar la cantidad de presencia que tienen unas variables (vv. independientes) en la construcción de otra (v. dependiente). Nuestro estudio nos permite trabajar en dos líneas: regresiones lineales múltiples y regresiones logísticas. Las primeras en los casos que pretendamos dar explicaciones de variables cuantitativas, actuando estas como vv. dependientes (p.e.: Número de células CD34+/ $\mu$ L pre-aféresis) en función de otras también cuantitativas o cualitativas (p.e: Número de células CD34+/kg). En caso que la variable a considerar como v. dependiente sea cualitativa de dos niveles (p.e.: ser buen o mal movilizador) trabajaremos en la línea de las regresiones logísticas. En esta situación, además, podemos completar los cálculos con estudios de curvas Roc.

En todos los casos se realizarán los cálculos con el rigor de contemplar el riesgo  $\alpha$  con valor .05 (error tipo I)

### **Dificultades y limitaciones**

Una de la principales indicaciones de TAPH es el mieloma múltiple en pacientes menos de 65 años o hasta 70 años sin comorbilidades tras quimioterapia de inducción, sin embargo la introducción de nuevos agentes como los anticuerpos monoclonales puede suponer un cambio en los estándares de tratamiento en los próximos años. Por otro lado, el GITMO establece el corte pre-aféresis para mal movilizador en  $<20$  células CD34+/ $\mu$ L, mientras que los protocolos empleados en la mayoría de los centros españoles fija esta cifra en menos de 10 células CD34+/ $\mu$ L, con lo cual no podemos evaluar el papel del plerixafor preventivo de acuerdo a los criterios del grupo italiano. Tampoco se ha incluido la población pediátrica, aunque se realizan pocos

procedimientos no deja de ser una opción terapéutica establecida en determinadas enfermedades y los fallos en la movilización también suponen el empleo de más recursos. Así mismo, la existencia de factores predictivos de mala movilización no explica en su totalidad la tasa de fracasos, existen alteraciones en el microambiente del nicho medular que no están plenamente definidas y que no se tienen en cuenta en este estudio.

Además, analizando factores que pudieran influir sobre los resultados que se encuentren, podemos destacar las características personales de los pacientes: hábitos alimentarios, sedentarismo, ingesta de otros medicamentos, consumo de drogas, enfermedades comunes, factores psicológicos (ansiedad, depresión) que pueden coadyuvar en aspectos de la eficacia del sistema inmunitario, la adherencia al tratamiento presente y a las recomendaciones que el facultativo proponga al paciente. En el presente estudio apenas se consideran, si bien deben tener influencia.

En otro orden de cosas, el trabajar con varios centros hospitalarios puede contener cierto grado de complejidad, que derive en limitaciones. De todos es sabido como los protocolos de actuación, si bien son universales, no siempre se pueden estandarizar de manera sistemática, y se pueden matizar por cierto número de comportamientos particulares, que son incontrolables. Además las condiciones ambientales son claramente semejantes, pero no iguales. Todo ello se convierte en un señalable abanico de variables incontrolables, que pueden ejercer su particular influencia sobre los resultados, difíciles de valora en todos los casos.

## **PLAN DE TRABAJO**

### **Primera fase (2 meses)**

- Revisión bibliográfica
- Elaboración de hoja de recogida de datos y de información entregada al paciente
- Presentación en comités locales
- Asignación de médico coordinador en cada centro trasplantador

### **Segunda fase (24 meses)**

- Reclutamiento de los pacientes
- Recogida de datos y seguimiento de los pacientes

### **Tercera fase (6 meses)**

- Análisis de los datos y evaluación de los resultados obtenidos

### **Cuarta fase**

- Presentación de resultados en reuniones científicas de interés
- Elaboración de un manuscrito para su posterior publicación
- Envío del manuscrito a revistas con mayor impacto posible

## **ASPECTOS ÉTICOS**

Se aplicarán los principios éticos de la investigación en seres humanos que se recogen en la declaración de Helsinki, actualizada en la Asamblea General de Brasil (2013). Además, se respetará la confidencialidad y secreto de la información de carácter personal siguiendo la ley de protección de datos 15/1999 (BOE 1999, nº 289). El estudio se someterá a aprobación por el Comité Ético de Investigación Clínica y la Comisión de Investigación del centro hospitalario. Todos los pacientes firmarán un consentimiento informado por escrito.

## **APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE LOS RESULTADOS**

El fallo en la movilización es un problema crucial en el proceso del trasplante de progenitores hematopoyéticos que lleva a retrasos de tratamiento y gasto de recursos. El plerixafor ha supuesto un hito en los pacientes con problemas para la movilización, sin embargo, no existe unificación de criterios a la hora de definir al “mal movilizador” que se beneficien de éste u otros agentes aún en investigación así como tampoco se han validado en estudios prospectivos los factores predictivos de mala movilización. Una vez definidos éstos, será más sencillo llevar a cabo nuevos estudios y establecer comparaciones entre ellos, además de permitir crear estrategias de movilización que sean coste-efectivas reduciendo al mínimo el número de aféresis, evitando la re-

movilización o la movilización de PH de médula ósea y optimizando el coste económico y de recursos humanos que supone este procedimiento. Por otro lado, existe poca literatura acerca de la combinación de plerixafor con QT+G-CSF, cuando en la mayoría de nuestros centros se lleva a cabo la movilización aprovechando esquemas de tratamiento de la enfermedad de base.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kapustay PM. Blood cell transplantation: concepts and concerns. *Semin Oncol Nurs.* 1997;13(3):151-163.
2. Gratwohl A, Baldomero H, Demirer T, Rosti G, Dini G, Ladenstein R, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for solid tumors in Europe. EBMT; STWP; PDWP. *Ann Oncol* 2004;15(4):653–60.
3. Beyer J, Schwella N, Zingsem J, Strohscheer I, Schwaner I, Oettle H, et al. Hematopoietic rescue after high-dose chemotherapy using autologous peripheral blood progenitor cells or bone marrow: a randomized comparison. *J Clin Oncol* 1995;13:1328–35.
4. Hartmann O, Le Corroller AG, Blaise D, et al.: Peripheral blood stem cell and bone marrow transplantation for solid tumors and lymphomas: hematologic recovery and costs. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997; 126:600–607.
5. Kessinger A. Autologous transplantation with peripheral blood stem cells: a review of clinical results. *J Clin Apher.* 1990;5(2): 97-9
6. Baldomero H, Gratwohl M, Gratwohl A, Tichelli A, Niederwieser D, Madrigal A, Fraundorfer K. The EBMT activity survey 2009: trends over the past five years. *Bone Marrow Transplant* 2011;46:485-501.
7. Morrison SJ, Uchida N, Weissman IL. The biology of hematopoietic stem cells. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 1995;11:35.
8. Haas R, Hohaus S, Goldschmidt H, et al. Hematopoietic growth factors for the mobilization of peripheral blood stem cells. *J Hematother.* 1993 Fall;2(3):357-9
9. Myers SE, Williams SF, Geller RB. Cyclophosphamide mobilization of peripheral blood stem cells for use in autologous transplantation after high-dose chemotherapy: clinical results in patients with contaminated or hypocellular bone marrow. *J Hematother.* 1992 Spring;1(1):27-33.
10. Besinger W, DiPersio JF, McCarty JM. Improving stem cell mobilization strategies: future directions. *Bone Marrow Transplant.* 2009 Feb;43(3):181-95.

11. Weaver CH, Schulman KA, Wilson-Relyea B, et al. Randomized trial of filgrastim, sargramostim, or sequential sargramostim and filgrastim after myelosuppressive chemotherapy for the harvesting of peripheral-blood stem cells. *J Clin Oncol.* 2000 Jan; 18(1): 43-54.
12. Jhonsen HE, Geisler C, Juvonen E, et al. Priming with r-metHuSCF and filgrastim or chemotherapy and filgrastim in patients with malignant lymphomas: a randomized phase II pilot study of mobilization and engraftment. *Bone Marrow Transplant.* 2011; 46(1): 44-51.
13. Civin CI, Gore SD. Antigenic analysis of hematopoiesis: a review. *J Hemother.* 1993 Summer;2(2): 137-44.
14. Bender JG, To LB, Williams S, Schwartzberg LS. Defining a therapeutic dose of peripheral blood stem cells. *J Hematother* 1992;1:329-41.
15. Shulman KA, Birch R, Zhen B, et al. Effect of CD34+ cell dose on resource utilization in patients after high-dose chemotherapy with peripheral blood stem-cell support. *J Clin Oncol.* 1999 Apr;17(4):1227.
16. Pusic I, Jiang SY, Landua S, et al. Impact of mobilization and remobilization strategies on achieving sufficient stem cell yields for autologous transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:1045-56.
17. Wuchter P, Ran D, Bruckner T, et al. Poor mobilization of hematopoietic stem cells—definitions, incidence, risk factors, and impact on outcome of autologous transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16:490-9.
18. Hosing C, Saliba RM, Ahlawat S, et al. Poor hematopoietic stem cell mobilizers: a single institution study of incidence and risk factors in patients with recurrent or relapsed lymphoma. *Am J Hematol* 2009;84:335-7.
19. Perseghin P, Terruzzi E, Dassin M, et al. Management of poor peripheral blood stem cell mobilization: incidence, predictive factors, alternative strategies and outcome. A retrospective analysis of 2177 patients from three major Italian institutions. *Tranfus Apher Sci* 2009; 41:33-37.
20. Olivieri A, Marchetti M, Lemoli R, et al. Proposed definition of 'poor mobilizer' in lymphoma and multiple myeloma: an analytic hierarchy process by ad hoc working group GITMO. *Bone Marrow Transplant* 2010, 47:342-51.
21. Demirer T, Dagli M, Ilhan O, et al. A randomized trial of assessment of efficacy of leukoapheresis volumes, 8 liters vs 12 liters. *Bone Marrow Transplant* 2002;29:893-7.

22. Gasová Z, Marinov I, Vodvárkova S, et al. PBPC collection techniques: estándar versus large-volume leukapheresis (LVL) in donors and in patients. *Transfus Apher Sci* 2005;32:167-76.
23. Pusic I, Jiang SY, Landua S, et al. Impact of mobilization and remobilization strategies on achieving sufficient stem cell yields for autologous transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:1045-56.
24. Hendrix CW, Collier AC, Lederman MM, et al. Safety, pharmacokinetics and antiviral activity of AMD3100, a selective CXCR-4 chemokine receptor, in HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 37:1243-62.
25. Fda.gov [Internet]. USA: United States Food and Drugs Administration; 2008 [citado 4 Julio 2017] Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2008/022311lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/022311lbl.pdf)
26. Shaughnessy P, Islas-Ohlmayer M, Murphy J, et al. Cost and clinical analysis of autologous hematopoietic stem cell mobilization with G-CSF and plerixafor compared to G-CSF and cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:331-8.
27. Gambell P, Herbert K, Dickinson M, et al. Peripheral blood CD34. Cell enumeration as a predictor of apheresis yield: an analysis of over 1000 collections. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18:763-72.



**Hoja de recogida de datos en movilización****HOSPITAL:**

1. **Identificación del paciente:** Número de Historia Única de Salud en Andalucía
2. **Fecha de ingreso:**
3. **Protocolo de movilización:** QT+G-CSF / G-CSF
4. **Fecha inicio de movilización:**
5. **Plerixafor:** SI / NO
6. **Vía para aféresis:** Vía periférica / Catéter venoso central
7. **Efectos adversos relacionados con la movilización a corto plazo:**
8. **Fecha infusión de PHSP (de TAPH):**
9. **Fecha alta hospitalaria:**
10. **Pruebas laboratorio:**

FECHA									
HB									
LEUCOCITOS									
NEUTRÓFILOS									
PLAQUETAS									
CR									
UREA									
Na									
K									
Ca									
Mg									
BT									
GGT									
AST									
ALT									
TP									
TTPA									

**11. Transfusiones de concentrados de hematíes y plaquetas:**

FECHA									
Nº CONCENTRADOS DE HEMATÍES									

Nº CONCENTRADOS PLAQUETAS									
---------------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--

**12. Células CD34+/microL pre-aféresis:**

FECHA									
CD34+/microL PRE- AFÉRESIS									

**13. N° de días de aféresis y células CD34+/kg recolectadas:**

FECHA					
CD34+ recolectadas/kg					

**14. Exitus: SI / NO (si respuesta afirmativa: FECHA y CAUSA)**



**Hoja de recogida de datos en visitas pos TAPH      HOSPITAL:**

1. Identificación del paciente: Número de Historia Única de Salud en Andalucía
2. Fecha de visita:
3. Hemograma

HB	
LEUCOCITOS	
NEUTRÓFILOS	
PLAQUETAS	

4. Transfusión de plaquetas en semana previa a visita: SI / NO
5. Transfusión de concentrado de hematíes en mes anterior a visita: SI / NO
6. Administración de G-CSF en semana previa a visita: SI / NO
7. Recaída enfermedad: SI / NO
8. Exitus: SI / NO (si respuesta afirmativa FECHA y CAUSA)

