

Artículo original

Recolección de células hematopoyéticas periféricas para trasplante alogénico con una dosis intermedia de filgrastim

César Homero Gutiérrez Aguirre,* Odra Lizzette Martínez González,* Rosario Salazar Riojas,* Óscar González Llano,* Olga Cantú Rodríguez,* David Gómez Almaquer*

RESUMEN

Antecedentes: las células hematopoyéticas de sangre periférica son un recurso para combatir diversas enfermedades que requieren un trasplante alogénico para su curación. El método internacionalmente aceptado para obtener estas células es la administración de 2 a 24 $\mu\text{g/kg}$ de peso de un factor estimulante de colonias de granulocitos y realizar la aféresis al cuarto, quinto o sexto días de iniciada la estimulación del donador.

Objetivo: determinar la dosis adecuada del factor estimulante de colonias de granulocitos y el día óptimo para realizar una sola aféresis.

Pacientes y método: se incluyeron 11 donadores que recibieron factor estimulante de colonias de granulocitos en dosis diarias de 8 $\mu\text{g/kg}$ de peso, durante cuatro días, y se realizaron dos aféresis: una en el cuarto y otra en el quinto día de estimulación. Se analizaron retrospectivamente los procedimientos de recolección de células hematopoyéticas de sangre periférica para trasplante alogénico realizados entre febrero del 2003 y mayo del 2005 en el Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González de la UANL.

Resultados: en 63% de los pacientes, la cantidad de células CD34+ recolectada fue significativamente mayor en el quinto día que en el cuarto (3.10×10^6 vs 2.9×10^6), ya que el volumen plasmático promedio procesado por aféresis fue menor en la primera ocasión que en la segunda (8,800 vs 14,080 mL).

Conclusión: una dosis de 8 $\mu\text{g/kg}$ de peso del factor estimulante de colonias de granulocitos es efectiva para favorecer la obtención de células hematopoyéticas periféricas. Una aféresis al quinto día de iniciada la estimulación es suficiente para obtener la cantidad necesaria de células CD34+ que aseguren la recuperación hematológica del paciente trasplantado. Este procedimiento reduce los efectos colaterales del factor y de la aféresis, así como el costo final del trasplante.

Palabras clave: trasplante alogénico, células hematopoyéticas, aféresis, células CD34+, G-CSF.

ABSTRACT

Background: peripheral hematopoietic stem cells are a resource used to combat different diseases that require an allogenic transplantation. The most accepted method used to harvest these cells is the administration of 2 to 24 $\mu\text{g/kg}$ of weight of a granulocyte colony-stimulating factor and perform an apheresis on the fourth, fifth or sixth day after using this stimulating factor in the donor.

Objective: determine the adequate dosage of the granulocyte colony-stimulating factor and the optimal day to perform one single apheresis.

Patients and method: 11 donors were included, who received granulocyte colony-stimulating factor in daily doses of 8 $\mu\text{g/kg}$ of weight. During 4 days, 2 apheresis were done; one on the 4th and other on the 5th day after the stimulation. The harvest of peripheral hematopoietic stem cells for allogenic transplantation done from February 2003 to May 2004 in the University Hospital Dr. José E. Gonzalez of the UANL was retrospectively analyzed.

Results: in 63% of patients the amount of CD34+ cells harvested was significantly greater on the 5th day than on the 4th (3.10×10^6 vs 2.9×10^6), considering that the average plasmatic volume processed through apheresis was less the first time than in the second time (8,800 vs 14,080 mL).

Conclusions: One dose of 8 $\mu\text{g/kg}$ of weight of G-CSF is effective to obtain the necessary amount of hematopoietic peripheral stem cells. An apheresis on the 5th day after the stimulation is enough to obtain the necessary amount of CD34+ cells that assure the hematological recovery of the transplantation patient. This procedure reduces the secondary effects of the factor and the apheresis, as well as the final cost of the transplantation.

Key words: Allogenic transplant, hematopoietic cells, apheresis, CD34+ cells, G-CSF.

* Servicio de Hematología.
Facultad de Medicina y Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González de la UANL.

Correspondencia: Dr. César Homero Gutiérrez Aguirre. Servicio de hematología. Facultad de Medicina y Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González de la UANL. Avenida Francisco I. Madero y Gonzalitos s/n, colonia Mitras Centro, CP 64460, Monterrey, Nuevo León, México. Tels.: 01(81)8345-8510, 8348-6136.
Recibido: febrero, 2007. Aceptado: marzo, 2007.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

El trasplante alogénico de células hematopoyéticas periféricas es una opción terapéutica que se utiliza cada vez con mayor frecuencia gracias a que se ha logrado reducir en forma importante la toxicidad de los esquemas de acondicionamiento mejorando la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes. En la actualidad, en la mayor parte de los centros internacionales de trasplante se utilizan como primera opción las células hematopoyéticas de sangre periférica (CHSP),

debido a los beneficios que ello implica.¹ Diversos estudios han demostrado que el uso de CHSP, en comparación con las obtenidas de médula ósea, resulta en recuperación hematológica más rápida, establecimiento de quimerismo más eficiente y mayor efecto de enfermedad injerto contra tumor;² además el método de obtención de las CHSP es mejor aceptado por los donadores debido a que el procedimiento de aféresis es seguro, bien tolerado y puede realizarse en forma ambulatoria.^{3,4} Sin embargo, a pesar de que este método es ampliamente aceptado, existen diferentes esquemas de movilización y recolección de CHSP; la forma de movilización más común es mediante la aplicación subcutánea del factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF),⁵ a una dosis entre 2 y 24 microgramos por kilogramo de peso del donador,⁶ cada 24 horas durante cuatro o cinco días, para recolectar las células mediante uno o dos procedimientos de aféresis al cuarto y quinto días de iniciada la estimulación. En algunos estudios se obtuvieron mejores resultados cuando la recolección se inició cuando había entre 8 y 20 células CD34+ por microlitro en la sangre periférica del donador;^{7,8} pero este procedimiento aumenta el costo del trasplante y, además, el equipo necesario para determinar las células CD34+ puede no ser accesible en muchos sitios.

En el presente estudio se analizó el efecto de la aplicación diaria de un factor estimulante de colonias de granulocitos (filgrastim) y la subsiguiente recolección de células hematopoyéticas de la sangre periférica mediante aféresis en donadores adultos sanos, y se comparó la cantidad total de células CD34+ obtenidas en cada procedimiento realizado en los días 4 y 5 después de iniciada la aplicación del G-CSF, con el propósito de identificar el día más adecuado para realizar un solo procedimiento de recolección.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se analizaron, en forma retrospectiva, todos los procedimientos de recolección de células hematopoyéticas de la sangre periférica de donadores adultos sanos realizados en el servicio de hematología del Hospital Universitario de la Universidad Autónoma de Nuevo León, desde febrero del 2003 hasta mayo del 2005. Se incluyeron solamente donadores sanos para trasplante

alogénico, adultos, con más de 50 kg de peso, a quienes se les hubieran realizado dos aféresis, una al cuarto y otra al quinto día de iniciada la administración del factor estimulante de colonias de granulocitos (filgrastim). La recolección se realizó en un aparato CS3000PLUS de la compañía Baxter®, y la cantidad de células hematopoyéticas CD34+ recolectadas se determinó mediante un aparato Facscalibur®, con el uso de un anticuerpo monoclonal marcado con un fluorocromo de Becton Dickinson®. El propósito de cada aféresis fue obtener de 3 a 5 × 10⁶ células CD34+ /kg de peso del paciente. Todos los donadores recibieron información sobre el procedimiento y firmaron una carta de consentimiento informado antes de recibir la administración del filgrastim.

Donadores

Se incluyeron 11, que recibieron como esquema de movilización de células hematopoyéticas una dosis de ocho microgramos de filgrastim por kilogramo de peso al día, durante tres días, por vía subcutánea. En el cuarto día de estimulación, los donadores recibieron 300 mg de filgrastim subcutáneo antes y otra dosis igual después de la primera aféresis. En el quinto día, recibieron 300 mg antes de la aféresis. En tres donadores la aféresis se realizó a través de venas periféricas y en ocho fue necesario colocar un catéter tipo Mahurkar de dos vías, de 13.7 f, en la vena subclavia, el día de la primera recolección. Con cada donador, el procedimiento de recolección duró cinco horas al cuarto día de iniciada la administración de filgrastim. De acuerdo con la cantidad de células CD34+ obtenidas en esa ocasión, se formaron dos grupos: grupo A, donadores en quienes se obtuvieron más de 2.5 × 10⁶ células CD34+ por kilogramo de peso (al día siguiente se les realizó una segunda aféresis de tres horas de duración), y grupo B, los que proporcionaron menos de 2.5 × 10⁶ células por kilogramo de peso (su aféresis del quinto día se extendió a cinco horas).

RESULTADOS

En la primera recolección de células hematopoyéticas (cuarto día de la administración de filgrastim), en cada uno de los 11 donadores se procesó por aféresis un volumen sanguíneo de 14,080 mL (mediana) en un

Cuadro 1. Comparación de la cantidad de células CD34+ obtenidas en cada procedimiento

Recolección	4° día (n = 11)	5° día grupo A (n = 7)	5° día grupo B (n = 4)
Peso del donador (rango)	88 kg (50 a 124)	90 kg (52 a 124)	75 kg (50 a 100)
Tiempo de recolección	5 h	3 h	5 h
Volumen plasmático procesado (rango)	14,080 mL (7,200 a 14,270)	8,800 mL (6,404 a 11,300)	13,657 mL (7,264 a 14,000)
Células CD34+ obtenidas (mediana)	194×10^6	243×10^6	82×10^6
Células CD34+ obtenidas por kilo de peso	2.98×10^6	3.10×10^6	1.08×10^6

lapso de cinco horas. El peso de los donadores estuvo entre 50 y 124 kg (mediana: 88 kg). El número de leucocitos previo a la recolección estuvo entre 32.0 y 65.8 k/ μ L (mediana: 44.7 k/ μ L) (cuadro 1). El número de células CD34+ recolectadas tuvo una mediana de 194×10^6 (rango: 95 a 771×10^6) y de acuerdo con el peso del paciente fue de 2.96×10^6 (rango: 1.03 a 8.12). Con base en la cantidad de células CD34+ recolectadas con la primera aféresis, se formaron dos grupos: grupo A, con siete donadores en quienes se recolectaron más de 2.5×10^6 células CD34+ por kilogramo de peso, y grupo B, con cuatro donadores, en quienes se obtuvieron menos de 2.5×10^6 células por kilogramo de peso. El grupo A tenía un rango de peso entre 52 y 124 kg, y procesó en la segunda aféresis (quinto día), en promedio, 8,800 mL de sangre en tres horas. Su cuenta total de leucocitos previa a la aféresis estuvo entre 26.0 y 66.5 k/ μ L (mediana: 52.6 k/ μ L). La mediana de las células CD34+ obtenidas fue de 243×10^6 (rango: 49.4 a 464) y de acuerdo con el peso del paciente fue de 3.1×10^6 (rango: 0.5 a 4.49). A los donadores del grupo B también se les realizó el segundo procedimiento de aféresis en el quinto día. Su peso estaba en el rango entre 50 y 100 kg. Les fue procesado, en promedio, 13,657 mL de sangre en cinco horas. Su cuenta previa total de leucocitos estuvo entre 32,000 y 64,500 k/ μ L (mediana: 38,300 k/ μ L). La mediana de células CD34+ obtenidas fue de 82×10^6 (rango: 73 a 240) y de acuerdo con el peso del donador, fue de 1.08×10^6 (rango: 1.03 a 2.4).

DISCUSIÓN

Las células hematopoyéticas de sangre periférica se utilizan cada vez con mayor frecuencia en trasplan-

tes alogénicos, éstas se recolectan mediante aféresis de flujo continuo de donadores sanos, luego de la administración subcutánea de un factor estimulante de colonias, con relativamente mínima morbilidad. En la actualidad, el agente más utilizado para la movilización de células hematopoyéticas, de la médula ósea a la sangre periférica, es el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF).⁵ La dosis de G-CSF utilizada en diferentes esquemas de movilización varía desde 2 hasta 24 microgramos por kilogramo de peso de acuerdo con diferentes autores.^{6,9,10} Lo ideal es utilizar una dosis que asegure la recolección adecuada de células CD34+ con mínima exposición del donador al factor estimulante y sus efectos colaterales (a mayor dosis serán más graves). En el presente estudio, los donadores recibieron ocho microgramos por kilogramo de peso como dosis total diaria, con el propósito de encontrar una dosis intermedia pero efectiva, para disminuir los efectos colaterales del medicamento y el costo del trasplante. Los efectos colaterales de la administración del factor estimulante casi nunca son graves, pero incluyen dolor óseo, cefalea, mialgias y fiebre. El seguimiento a largo plazo de los donadores a quienes se ha aplicado esta sustancia determina la seguridad de su uso; sin embargo, existen reportes, esporádicos, de complicaciones graves, como ruptura esplénica o muerte súbita.¹¹ De acuerdo con la bibliografía, el propósito de cada aféresis es procesar, en flujo continuo, entre dos y tres volúmenes sanguíneos del donador, para obtener la cantidad mínima necesaria de células CD34+, definida como 2×10^6 células/kg de peso del paciente,¹² lo que asegura que el paciente tenga una completa recuperación hematológica postrasplante. Es importante determinar el día óptimo para la primera recolección de células hematopoyéticas después de

que ha iniciado la aplicación del factor estimulador de colonias, para realizar sólo un procedimiento de aféresis. En la bibliografía se encuentran procedimientos efectuados al cuarto, quinto o sexto días de iniciada la movilización celular.¹³⁻¹⁵ En muchos casos se realizaron dos o más aféresis. En un estudio, Fischmeister y colaboradores encontraron un pico en el número de células CD34+ en la sangre periférica entre el cuarto y el quinto días de iniciada la administración de G-CSF.¹⁶ Al realizar una sola aféresis es posible disminuir los efectos colaterales del filgrastim y del propio procedimiento en el donador. En el presente caso, aunque en la aféresis del cuarto día se obtuvo la cantidad mínima necesaria de células CD34+ (2.96×10^6) para asegurar la recuperación hematológica del paciente, en siete de los once donadores (63%) se obtuvo mayor cantidad de células CD34+ (3.1×10^6) con la aféresis del quinto día, a pesar de que el volumen sanguíneo procesado en este último día fue 40% menor. No se observó relación entre el peso corporal del donador, la cuenta total de leucocitos antes de los procedimientos de recolección celular y la cantidad de células CD34+ recolectadas.

CONCLUSIONES

Una dosis de filgrastim de ocho microgramos por kilogramo de peso del donador es suficiente para movilizar las células hematopoyéticas en pacientes mexicanos. Es posible obtener la cantidad necesaria de células CD34+ para realizar exitosamente un trasplante alogénico de CHSP, con un solo procedimiento de aféresis, si éste se realiza en el quinto día de iniciada la movilización celular con filgrastim.

REFERENCIAS

- Shimizu N, Asai T, Hashimoto S, Narita M, et al. Mobilization factors of peripheral blood stem cells in healthy donors. *Ther Apher* 2002;6:413-8.
- Gyger M, Sahovic E, Aslam M. Randomized trial of autologous filgrastim-primed bone marrow transplantation versus filgrastim-mobilized peripheral blood stem cell transplantation in lymphoma patients. *Blood* 1998;92:3489-90.
- Anderlini P, Donato M, Chan KW, et al. Allogeneic blood progenitor cell collection in normal donors after mobilization with filgrastim: the MD Anderson Cancer Center experience. *Transfusion* 1999;39:555-60.
- Anderlini P, Przepiorka D, Champlin R, Korbling M. Biologic and clinical effects of granulocyte colony-stimulating factor in normal individuals. *Blood* 1996;88:2819-25.
- To LB, Haylock DN, Simmons PJ, Juttner CA. The biology and clinical uses of blood stem cells. *Blood* 1997;89:2233-58.
- Cutler C, Antin JP. Peripheral blood stem cells for allogeneic transplantation: a review. *Stem Cells* 2001;19:108-17.
- Weaver CH, Birch R, Schwartzberg L, et al. CD34 Content of peripheral blood progenitor cells (PBPC) is the single most powerful predictor of recovery kinetics in patients receiving myeloablative high-dose chemotherapy and PBPC infusion. *Blood* 1994;84(Suppl.1):1388a.
- Tricot G, Jagannath S, Vesole D. Peripheral blood stem cell transplants for multiple myeloma: identification of favorable variables for rapid engraftment in 225 patients. *Blood* 1995;85:588-96.
- Bensinger WI, Price TH, Dale DC, et al. The effects of daily recombinant human granulocyte colony-stimulating factor administration on normal granulocyte donors undergoing leukapheresis. *Blood* 1993;81:1883-8.
- McCullough J, Clay M, Herr G, et al. Effects of granulocyte colony-stimulating factor on potential normal granulocyte donors. *Transfusion* 1999;39:1136-40.
- Becker PS, Wagle M, Matous S, et al. Spontaneous splenic rupture following administration of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF): occurrence in an allogeneic donor of peripheral blood stem cells. *Biol Blood Marrow Transplant* 1997;3:45-49.
- Singhal S, Powles R, Kulkarni S, Treleaven J, et al. Comparison of marrow and blood cell yields from the same donors in a double-blind, randomized study of allogeneic marrow vs. blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000;25(5):501-5.
- Anderlini P, Korbling M, Dale D, Gratwohl A, et al. Allogeneic blood stem cell transplantation: considerations for donors. *Blood* 1997;90:903-8.
- Martinez C, Urbano-Ispizua A, Rozman C, Marin P, et al. Effects of G-CSF administration and peripheral blood progenitor cell collection in 20 healthy donors. *Ann Hematol* 1996;72:269-72.
- Anderlini P, Przepiorka D, Seong D, Miller P, et al. Duration of filgrastim mobilization and apheresis yield of CD34+ progenitor cells and lymphoid subsets in normal donors for allogeneic transplantation. *Br J Haematol* 1996;93:940-2.
- Fischmeister G, Gadner H. Granulocyte colony-stimulating factor versus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for collection of peripheral blood progenitor cells from healthy donors. *Curr Opin Hematol* 2000;7:150-55.