

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA

**TÍTULO: PROPUESTA DE UN NUEVO CONSENSO DE
ADMINISTRACIÓN DE PLERIXAFOR, PARA DISMINUIR EL
PORCENTANJE DE FALLOS DE MOVILIZACIÓN DE
PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS.**

LAURA MEDINA MARRERO

TESIS DOCTORAL

Programa de Doctorado en Medicina

Departamento de Medicina

Director: Sergi Querol Giner

Tutor: Jordi Sierra Gil

Barcelona, 2023

"Si no escalas las montañas, jamás podrás disfrutar el paisaje", Pablo Neruda.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar quiero agradecer a los compañeros partícipes del Grupo Catalano-Balear de plerixafor por su aportación no en cuestión de datos, sino también de interés para poder llevar a cabo este estudio. Muchos de los datos de aféresis recogidas no hubieran sido posible sin la labor que desempeñan los compañeros de BST de los diferentes centros de aféresis, por lo que para ellos también mi agradecimiento.

A los compañeros del Servicio de Terapia Celular del BST, por regalarme unos años maravillosos, donde no faltaron las risas por dura que fuera la jornada. Su responsabilidad con el trabajo es una réplica "in vivo" para quienes piensan que desde laboratorio no se gestionan pacientes, siempre dispuestos a darlo todo para que los trasplantes lleguen en las mejores condiciones a quienes los necesitan.

A todo el equipo de BST Sant Pau, el verdadero regalo de cada día es poder compartir mi pasión con ellos. Gracias por la entrega y por enseñarme a ser maestros los unos de los otros. Con su permiso, en esta tesis merecen mención especial la enfermería de aféresis, que siempre ha trabajado con el sentimiento de pertenecer a sus pacientes, a los que han regalado su empatía y profesionalidad: Asun Montero, Carme Dalmau, Isa Sánchez y Sergi Escrich. Agradecer también su empeño a los hematólogos de BST Sant Pau con los que he compartido tantos buenos momentos y que también participaron en muchas de las aféresis revisadas: la dra. Alba Bosch, la dra. Montse Sáez, el dr. Gonzalo Ferrer y el dr. Enric Casanovas.

Al dr. Sierra, por su apoyo a esta tesis y al BST Sant Pau, realizando su papel como servicio de Hemoterapia del Hospital de Sant Pau. Además de agradecer la colaboración y el apoyo del equipo de la unidad clínica de hematología del Hospital de Sant Pau, me gustaría destacar la participación especial en esta tesis del dr. Albert Esquirol, la dra. Irene García y el dr. Rodrigo Martino, responsables de las visitas pre-aféresis. También agradecer a otros estrechos colaboradores del equipo de enfermería, farmacia y un largo etc. Su buena predisposición a trabajar en equipo, poniendo siempre a los pacientes en el centro, es digna de admiración.

A mis amigos del "barri" y del extrarradio, que ya saben quiénes son...la familia que elegí y a la que me siento tan orgullosa de pertenecer. A Silvia, por su generosidad sin límites. A mis niñas canarias, casi 20 años compartiendo subidas y bajadas, no podía haber

tenido mejores compañeras de viaje. A mis padres y hermano, por su amor incondicional y por alimentar los sueños de la niña que robaba del botiquín para curar a las muñecas.

Por último, mi agradecimiento a tres personas que han sido claves en esta tesis: mi referente, el dr. Sergi Querol, por su ejemplo y su contagioso espíritu de superación; mi querida Lorenza, animadora incansable mientras estuvo y aún desde el más allá; y por último, dejando lo mejor para el final, a mi madre, por ser mi faro y mi puerto.

ABREVIATURAS

AF:	aféresis
BST:	banc de sang i teixits
CA:	calcio
CFU:	unidades formadoras de colonias
CMN:	células mononucleadas
CN:	células nucleadas
CPH:	células progenitoras hemotopoyéticas
DT:	desviación estándar
EC:	eclone
EICH:	enfermedad injerto contra huésped
ERR:	eficiencia recolectora
G-CSF:	factor estimulante de las colonias de granulocitos
GM:	granulo-monocítica
HB:	hemoglobina
HCTO:	hematocrito
HLA:	human leucocyte antigen
KG:	kilogramos
L:	litros
LINFO:	linfocito
LH:	linfoma de Hodgkin
LNH:	linfoma no Hodgkin
ML:	mililitro
MM:	mieloma múltiple
MO:	médula ósea
PLERIX:	plerixafor
PMN:	polimorfonucleadas
PTL:	plaquetas
QT:	quimioterapia
SP:	sangre periférica
TASP:	trasplante autólogo de progenitores de sangre periférica
UCI:	unidad de cuidados intensivos
VEC:	volumen extracorpóreo

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Características de los pacientes.

Tabla 2: Factores de riesgo de mala movilización.

Tabla 3: Análisis del nº de factores de riesgo contra CD34+ y clonogénicos.

Tabla 4: Datos de aféresis.

Tabla 5: Datos de infusión.

Tabla 6: CD34+ SP pre-plerixafor en muy malos movilizadores

Tabla 7: Características de los pacientes.

Tabla 8: Características de la pre-aféresis y aféresis

Tabla 9: Características del producto obtenido.

Tabla 10: Características de los cultivos clonogénicos.

Tabla 11: Impacto del 2º plerixafor en las CD34+/kg obtenidas.

Tabla 12: Celularidad obtenida según esquema de movilización.

ÍNDICE

RESUMEN Y ABSTRACT.....	11
Resumen.....	12
Abstract.....	13
1. INTRODUCCIÓN.....	14
1.1 Generalidades.....	15
1.2 Antecedentes y estado actual.....	17
1.3 Nicho Medular.....	20
1.4 Esquemas de movilización.....	23
1.5 Factores de riesgo de mala movilización.....	26
1.6 Características de plerixafor.....	29
1.7 Aféresis de células progenitoras hematopoyéticas.....	32
1.8 Panorama actual y desafíos.....	36
2. JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS.....	39
3. HIPÓTESIS.....	42
4. OBJETIVOS.....	44
4.1 Principal.....	45
4.2 Secundarios.....	46
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	47
5.1 ESTUDIO 1.....	49
5.1.1 Pacientes.....	49
5.1.2 Movilización.....	50
5.1.3 Aféresis.....	52

5.1.4 Definiciones.....	53
5.1.5 Análisis estadístico.....	54
5.2 ESTUDIO 2.....	55
5.2.1 Pacientes.....	55
5.2.2 Movilización.....	56
5.2.3 Aféresis.....	58
5.2.4 Definiciones.....	59
5.2.5 Análisis estadístico.....	60
6. RESULTADOS.....	61
6.1 ESTUDIO 1.....	61
6.1.1 Características de los pacientes.....	62
6.1.2 Factores de riesgo de mala movilización.....	66
6.1.3 Datos de aféresis.....	71
6.1.4 Datos de infusión.....	76
6.1.5 Datos de muy malos movilizadores.....	79
6.2 ESTUDIO 2.....	80
6.2.1 Características de los pacientes.....	80
6.2.2 Características de la pre-aféresis y aféresis.....	83
6.2.3 Características del producto obtenido.....	86
6.2.4 Características de los cultivos clonogénicos.....	88
6.2.5 Impacto del 2º plerixafor en las CD34+ obtenidas.....	89
6.2.6 Celularidad obtenida según esquema de movilización.....	91
7. DISCUSIÓN.....	93

8. CONCLUSIONES.....	101
9. LÍNEAS DE FUTURO.....	103
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	105
11. ANEXOS.....	118
11.1 ARTÍCULO 1.....	119
11.2 ARTÍCULO 2	127

RESUMEN Y ABSTRACT

Para alcanzar los objetivos de esta tesis se desarrollaron dos estudios comparativos que pretenden aportar evidencias en la elaboración de un Consenso sobre el uso de plerixafor, que permita reducir los fallos de movilización de aquellos pacientes candidatos TASP (*Sancho J, 2016*). El primero es un estudio multicéntrico de 176 pacientes, los cuales se analizaron retrospectivamente en función de si tenían un fallo de movilización previo o no. Siguiendo los criterios del Consenso Catalano-Balear, se analizaron los factores de riesgo de mala movilización, efectividad del fármaco, celularidad obtenida y calidad del injerto.

En el análisis estadístico de los datos pre-aféresis destacó un aumento significativo de las células CD34+ en SP pre-aféresis del grupo que no había presentado fallo de movilización, también las post-administración de plerixafor y el incremento de CD34+ tras administrar el fármaco fueron significativamente mejores. Por otro lado, se observó que en el grupo sin fallo de movilización previo la cantidad de células CD34+/kg tanto en la movilización actual como en el total de celularidad obtenida en todas las aféresis y/o movilizaciones realizadas es significativamente mayor. Aunque no se observaron diferencias significativas en el injerto, sí una tendencia clara del grupo con fallo previo a un prendimiento más tardío de plaquetas.

En el segundo estudio se compararon dos horarios de administración diferentes para esquema plerixafor “pre-emptive” (la noche anterior vs. la misma mañana de aféresis) en un mismo centro. Se analizaron las eficiencias recolectoras y las características de los productos obtenidos. En los resultados se confirmó de manera significativa la mejor eficiencia recolectora del grupo que se administra plerixafor en la mañana. También para este grupo se vieron mayores purezas en mononucleadas en las aféresis y que los pacientes que precisaban una segunda dosis tenían más probabilidades de obtener la $\geq 2 \times 10^6$ CD34+/kg.

En conclusión del primer estudio reproducimos que en nuestro medio también se confirma lo que cada vez más estudios avalan y es que el plerixafor “pre-emptive” ofrece mayor garantía de éxito en cuanto a CPH obtenidas para TASP. Del segundo estudio se confirma que la estrategia actual con administración a las 7:00 h. de la mañana para iniciar aféresis cuatro horas más tarde, no solo es válida, sino más eficiente pues el pico de CD34+ está en auge cuando se procede a aféresis y especialmente si se trata de una segunda dosis. Un dato no analizado para reflexiones futuras es la calidad de vida que aportamos a los pacientes con este nuevo esquema además de reducir la carga en un servicio de urgencias con alternativas viables y eficientes.

For achieving the aims of this thesis, two comparative studies were developed in order to provide evidence in the elaboration of a Consensus on the use of plerixafor, which allows to reduce the mobilization failures of those patients candidates for autologous transplantation of peripheral blood progenitor cells (TASP).

The first is a multicenter study of 176 patients, who were retrospectively analyzed based on whether or not they had prior mobilization failure. Following the criteria of the Catalan-Balearic Consensus, the risk factors for poor mobilization, effectiveness of the drug, cellularity obtained and quality of the graft were analysed.

In the statistical analysis of the pre-apheresis data, there was a significant increase in CD34+ cells in SP pre-apheresis in the group that had not presented mobilization failure, also those post-administration of plerixafor and the increase in CD34+ after administering the drug were significantly better. On the other hand, it was observed that in the group without prior mobilization failure, the number of CD34+ cells/kg both in the current mobilization and in the total cellularity obtained in all apheresis and/or mobilizations performed is significantly higher. Although no significant differences were observed in the graft, there was a clear trend from the group with prior failure to later platelet engraftment.

In the second study, two different administration schedules were compared for the plerixafor pre-emptive scheme (the night before vs. the same morning of apheresis) in the same center. The collection efficiencies and the characteristics of the products obtained were analyzed. The results significantly confirmed the better harvesting efficiency of the group that administered plerixafor in the morning. Also for this group, higher mononuclear purities were seen in apheresis and patients who required a second dose were more likely to obtain $\geq 2 \times 10^6$ CD34+/kg.

In conclusion of the first study, we reproduce that in our environment it is also confirmed what more and more studies support, which is that plerixafor pre-emptive offers a greater guarantee of success in terms of HPC obtained for TASP. The second study confirms that the current strategy with administration at 7:00 h. in the morning to start apheresis four hours later, is not only valid, but more efficient since the CD34+ peak is at its peak when apheresis is performed and especially if it is a second dose. A data not analyzed for future reflections is the quality of life that we provide to patients with this new scheme, in addition to reducing the burden on an emergency department with viable and efficient alternatives.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Generalidades

El descubrimiento y la caracterización de las células progenitoras hematopoyéticas (CPH) han requerido décadas investigación, siendo aún hoy en día motivo de estudio y numerosas publicaciones. La CPH tiene como cualidad principal la pluripotencialidad y la autorregeneración, características que le otorgan la capacidad de generar un completo sistema hematopoyético mediante el cual las células sanguíneas son renovadas de forma continua a lo largo de la vida de un individuo. La hemopoyesis se basa por tanto en la capacidad de las CPH de producir células maduras y funcionales de diferentes linajes celulares sanguíneos en función de la programación genética a la que sea invocada y de las necesidades periféricas del organismo. De esta manera, la CPH pluripotente se diferencia hacia el linaje oligopotente (linfoide versus mieloide) y estos a su vez al unipotente correspondiente (linfocitos versus plaquetas, eritrocitos, granulocitos o monocitos).

Para mantener un suministro de glóbulos maduros a lo largo de la vida de un individuo, sin agotar el grupo de CPH, los CPH están predominantemente en estado de reposo, no se divide, estado G0 y entra en el ciclo celular en números pequeños. La quiescencia de HSC bajo hematopoyesis en estado estacionario es fundamental para el mantenimiento a largo plazo del compartimiento de células madre, confiriendo protección a su integridad genómica por minimizando la acumulación de mutaciones asociadas a la replicación y proporcionando un escudo contra los insultos mielotóxicos. Sin embargo, las HSC salen de la inactividad y rápidamente expandirse y diferenciarse para regenerar la hematopoyesis en respuesta al estrés afecciones, como pérdida de sangre, infecciones o pancitopenias inducidas por el tratamiento (*Balogun R, 2020; Warr M, 2011*).

La hemopoyesis tiene lugar en diferentes puntos anatómicos a lo largo de la vida del ser humano, iniciándose en el saco vitelino durante la etapa embrionaria y pasando por hígado (en menor medida también en bazo, ganglios linfáticos y timo), para finalmente situarse en la médula ósea a partir del séptimo mes de la etapa fetal y vida adulta. Esta capacidad migratoria determinará también una mayor producción en los huesos largos del organismo hasta pasada la edad juvenil, tras la cual se situará centrará su actividad en huesos planos como la pelvis, esternón, costillas, etc.

Sobre la composición de la médula ósea, ahondaremos en el epígrafe del nicho medular, en el que veremos cómo las características de su microambiente son claves en el

desarrollo de las CPH y por consiguiente, en las diferentes estrategias para el aislamiento de las mismas, así como en las opciones terapéuticas para tratar sus desequilibrios (*Hoffbrand V, 2016; Trumpp A, 2010*).

Los diferentes tratamientos basados en CPH nacen de la posibilidad de obtenerlas a partir de tres fuentes: médula ósea, sangre periférica y cordón umbilical. Si bien es cierto que las CPH de sangre periférica presentan ciertas ventajas destacables respecto a las otras fuentes, como por ejemplo el gran número de CPH que se pueden obtener por proceso, la baja morbi-mortalidad asociada a la obtención (no requiere anestesia) o la rapidez habitual del injerto, cada una presenta sus particularidades que la pueden llevar a ser más ventajosa que otras. Prueba de que ninguna de ellas está exenta de riesgos, es que la obtención de CPH de sangre periférica puede requerir colocación de catéter venoso central, precisar varios días de colecta y en general está asociada a mayor riesgo de enfermedad injerto contra huésped (EICH). La fuente de progenitores se debe valorar de forma individualizada para cada paciente, en función de las características de la enfermedad, del paciente y del donante, si lo hubiera (*Castillo N, 2017; Friedrichs B, 2010*).

Otra de las principales clasificaciones en las que podemos distinguir las CPH es en función del tipo de donante, pudiendo tratarse de CPH autólogas en las que son propias del receptor, o alogénicas, cuando provienen de un donante. El donante a su vez, puede ser de diferente índole en función del parentesco y/o histocompatibilidad que presente con el receptor. Para entender el concepto de histocompatibilidad necesitamos referirnos al HLA (siglas en inglés correspondiente a Antígeno Leucocitario Humano), ya que estas proteínas están presentes en la superficie de prácticamente todas las células y juegan un papel crucial en la respuesta inmunitaria (tolerancia versus rechazo) de nuestro organismo al enfrentarse a sustancias extrañas, como podrían ser las CPH del donante en un trasplante alogénico (*Esquirol A, 2020; Holtick U, 2015*).

Las claves del éxito en la obtención de CPH de sangre periférica pasan por aplicar la movilización más apropiada según el objetivo de células a obtener y las características del paciente/donante (riesgo de mal movilizador), así como la máxima optimización de la aféresis (eficiencia recolectora) y evaluación de los indicadores de calidad en la obtención. Algunos de los principales retos a los que se orientan las investigaciones actuales y futuras de las CPH, tratan sobre cómo influenciar en los mecanismos reguladores de las mismas, en los cuales juegan un papel fundamental los nuevos agentes movilizadores (*Emma W, 2015*).

1.2 Antecedentes y estado actual

Desde que en 2009 la EMEA aprueba el uso de plerixafor para pacientes malos movilizadores, su uso se ha convertido en una práctica habitual para estos casos. El plerixafor es una molécula bicíclica que se une de forma reversible al receptor CXCR4 de las CPH, impidiendo así la unión del ligando natural. La unión a este receptor impide el anclaje de la CPH al estroma medular, produciéndose una liberación rápida de estas células (6-12 horas) al torrente sanguíneo. La combinación plerixafor+G-CSF ha demostrado ser superior al G-CSF+placebo para la movilización y recolección de células CD34+ en donantes autólogos con mieloma múltiple (MM) o linfoma en primera línea (*Alegre A, 1997; Chabannon C, 2015*).

Uno de los problemas a los que se enfrenta el prescriptor es que desde la EMEA no se han establecido los criterios que definen a un mal movilizador, por lo que existen discrepancias entre los esquemas de movilización empleados en los distintos centros que realizan TASP en función de cómo se defina dicho concepto. Entre las discrepancias destacan la existencia de centros que tienen establecido un protocolo de plerixafor anticipado ("pre-emptive"), mientras que otros administran el plerixafor en una segunda movilización cuando la primera ha fracasado.

Quimioterapia de dosis alta y TASP se han convertido en un estándar de atención para muchos pacientes con neoplasias malignas hematológicas. Varios estudios han demostrado que CPH movilizadas son ventajosas para el rescate autólogo en comparación con aquellos trasplantes que toman como fuente directa la médula ósea. Está bien establecido que la dosis de infusión de CPH es fundamental para el éxito y la tasa de recuperación hematopoyética después de TASP. Una dosis de dos millones de células CD34+ por kg es insuficiente para asegurar una recuperación hematopoyética rápida y sostenida. Con los métodos de movilización convencionales, una proporción significativa de los candidatos de TASP no logran recolectar dicha cifra, lo cual se solía rescatar con un intento de movilización con quimioterapia, con la toxicidad añadido que dicho esquema suponía, para rescatar a pacientes con fallo de movilización previo para proceder a la terapia de dosis alta (*H Schmidt A, 2017*).

Plerixafor fue aprobado por la Agencia Reguladora de Alimentos y Medicamentos en Estados Unidos ("Food and Drug Administration" (FDA)), en diciembre 2008 y por la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA) en julio de 2009, para mejorar la movilización de hematopoyéticas células madre en combinación con G-CSF

en pacientes con linfoma y mieloma múltiple. Sin embargo, bajo solicitud de uso compasivo cada vez es más frecuente observar indicaciones fuera de ficha técnica, como ocurre en el ejemplo claro de los tumores sólidos. Plerixafor es un derivado de bicyclam de molécula pequeña, que de forma selectiva y antagoniza reversiblemente el receptor de quimiocinas CXCR4 y bloquea la unión a su ligando afín, SDF-1 α (derivado de células estromales factor-1 α) (también conocido como CXCL12). La interrupción de la interacción CXCR4/SDF-1 α da como resultado la movilización de células CD34+ a la sangre periférica. La eficacia de plerixafor se ha demostrado en dos ciegos estudios aleatorizados de fase III controlados con placebo en pacientes con MM y linfoma no Hodgkin (LNH). En ambos estudios, el porcentaje de pacientes que alcanzaron el objetivo primario con más de 5×10^6 células CD34/kg (*DiPersio J, 2009; Liles W, 2003*).

Los ensayos de registro de plerixafor excluyeron a los pacientes que habían fracasado en intentos de movilización convencional antes consideración para la entrada de prueba. Estos son, sin embargo, los candidatos a trasplante con una mayor necesidad de movilización novedosa estrategias que pueden rescatarlos y hacer que este salvavidas procedimiento posible para ellos. Un programa de uso compasivo de plerixafor para pacientes designados se inauguró en Europa en julio de 2008 para brindar acceso a el medicamento para pacientes con MM y linfoma, que tenían anteriormente no logró movilizar un número adecuado de CPH con regímenes de movilización tradicionales y que no estaban elegibles para plerixafor ensayos de registro. Este estudio presenta datos de eficacia y seguridad de plerixafor en la primera cohorte de pacientes inscritos, reportando que aproximadamente el 75% de estos pacientes fueron rescatados exitosamente con plerixafor+G-CSF después de una o más fallas anteriores, logrando una colección de CPH de ≥ 2 millones de células CD34+/kg. El fármaco fue bien tolerado con un perfil de seguridad similar al observado en estudios previos (*Pantín J, 2017*).

Además conseguir una movilización de CD34+ exitosa en la mayoría de los pacientes con fracaso de movilización, hay estudios que sostienen ventajas en relación a al injerto respecto en aquellos pacientes que movilizados con plerixafor. En esta línea, se ha observado injerto precoz plaquetar en productos con poblaciones ricas en CD34(-) CD8(-), así como la influencia de CD34(+) CD110(+), observando cifras más altas de dichas poblaciones en pacientes bajo plerixafor en comparación con regímenes de G-CSF en monoterapia (*Lundqvist A, 2013; Fruehauf S, 2009*). A su vez, el injerto precoz de plaquetas tendrá influencia positiva sobre los requerimientos transfusionales del paciente y la estancia media hospitalaria, generando por tanto una mejor recuperación del paciente en el post-trasplante (*Craig T, 2009*).

Otro de los temas controvertidos, especialmente cuando revisamos estudios de dosis y tenemos en cuenta los costes (*Schroeder M, 2017; Li J, 2011*), es que para algunos pacientes buena parte de la dosis que contiene el vial de plerixafor es desechada. Ciertos estudios avalan que a mayor dosis se consiguen mejores picos de CD34+ en sangre periférica antes de proceder a aféresis que con la dosis estándar que coincide con la que se reporta en los dos estudios de esta tesis (*Aleš T, 2013; Bilgin Y, 2016; Empringhama B, 2018*).

1.3 Nicho medular

Importantes interacciones célula-célula, mediada por moléculas de adhesión y sus ligandos, por citocinas y quimiocinas y sus correspondientes receptores, controlan el destino de las HSC y su progenie. Avances metodológicos en el análisis inmunohistoquímico de la médula ósea, así como los avances en microscopía in vivo, han permitido obtener información más concreta sobre el tejido de la médula ósea y contribuyendo a una definición más funcional del nicho. Entre estos hallazgos destaca el la presencia en el endostio trabecular de CPH quiescentes. Las células osteoblásticas, que se encuentran revistiendo la superficie interna del hueso, son componentes críticos del nicho endóstico. También se han encontrado HSC en asociación con el endotelio de los sinusoides distales al endostio. Se cree que el nicho vascular es el sitio dónde se encuentran las CPH en división activa y su progenie. Lo más probable es que el nicho vascular juegue un papel dominante en la respuesta al estrés, al regular la activación de CPH y un linaje específico equilibrado diferenciación, en respuesta a G-CSF o tratamientos mieloablativos (*Bluestone J, 2020; Bryder D, 2006*).

La hematopoyesis se produce en estrecho contacto físico con el estroma que recubre los nichos de la médula. El componente de los nichos endósticos son los osteoblastos que recubren los huesos, células que expresan altos niveles de N-cadherina, una molécula de adhesión que media el contacto célula-célula con las CPH. La osteopontina sirve como marcador para visualizar los osteoblastos en forma de huso mediante inmunohistoquímica. Los nichos vasculares de las CPH están formados por un sistema complejo de capilares sinusoides que se ramifican a lo largo de la cavidad de la médula ósea. La vasculatura, expresan el marcador panendotelial CD31 y células endoteliales de los sinusoides perivascuales expresan receptores de VEGF, los cuales conforman un componente funcional esencial del nicho. A su vez, estas estructuras están rodeadas de células reticulares, denominadas células CAR, que expresan abundantemente la quimiocina CXCL12 para la Receptor CXCR4 expresado por HSC (*Cooper J, 2017*).

En la hematopoyesis en estado estacionario, una interacción compleja entre las señales extrínsecas de la célula y las vías reguladoras intrínsecas de la célula regulan el destino de las CPH, definiendo el equilibrio homeostático entre el estado de reposo o ciclado y la diferenciación. Los mecanismos extrínsecos están dictados por el entorno del estroma y células osteoblásticas. Los mecanismos intrínsecos implican moléculas de señalización, incluidos los factores de transcripción y los reguladores epigenéticos,

actuando a través de la remodelación de la cromatina. Interacciones físicas directas entre CPH y células de nicho están mediados por moléculas de adhesión, como las integrinas y las cadherinas. Las citocinas secretadas localmente son críticas a la hora de definir el destino de las CPH al iniciar vías de señalización intracelular. Algunos de los ejemplos más destacados son el ligando flt3, angiopoyetina-1, ligandos Notch y ligandos Wnt, que actúan sinérgicamente como reguladores positivos de células madre y progenitoras. La quiescencia de las CPH también es dependiente de reguladores negativos: osteopontina y TGF- β . A pesar del progreso en nuestra comprensión de los factores de crecimiento involucrados en la autorrenovación de las CPH, la expansión *ex vivo* la de las mismas no ha traído efectos clínicamente relevantes, argumentando a favor la complejidad de los componentes humorales y celulares en la regulación de la hematopoyesis *in vivo* (De Haan G, 2018).

Según hallazgos recientes, las señales ambientales extrínsecas en el HSC nicho incluyen también reguladores hormonales, como la hormona paratiroidea y la nervios simpáticos, ambos sistemas de señalización vehiculizados a través del nicho osteoblástico. Las condiciones oxidativas en el nicho son otro regulador importante de CPH. Los nichos endósticos, próximos al hueso y alejados de los capilares, son zonas hipóxicas que albergan células con un profundo potencial de repoblación a largo plazo. Estas señales externas activan las redes moleculares intrínsecas de CPH, que son los reguladores de la detención o entrada del ciclo celular, la proliferación celular o la apoptosis muerte. La vía dependiente de PI3-quinasa, la cual integra numerosas señales enviadas por factores de crecimiento, nutrientes y estado de oxígeno, es de gran relevancia en esta fase del ciclo, ya que la hiperactivación de esta enzima puede conducir al agotamiento de las CPH, mientras que la hipoactivación preserva la quiescencia. Desentrañar la regulación de la quiescencia de las CPH en el sistema humano es de gran importancia para comprender la fisiología de las mismas, así como la fisiopatología de las enfermedades que se originan en las CPH anómalas. Este conocimiento proporcionará la base para el progreso en el tratamiento de las enfermedades hematopoyéticas y abrirá camino a grandes avances en el contexto del trasplante de médula ósea.

En los últimos años cada vez más estudios y líneas terapéuticas tienen como protagonistas a las células del estroma de células similares a fibroblastos, denominadas células madre mesenquimales (MSC) o células estromales mesenquimales. Esta abundante célula que expresa nestina, tiene un potencial multilínea, capaz de dar lugar a numerosos tipos de tejido, incluyendo cartílago, hueso, grasa y músculo, además de

tener potencial de reparar huesos y cartílagos. Esto indica que ambas las poblaciones de células madre hematopoyéticas y no hematopoyéticas de la médula ósea han un valor terapéutico para la regeneración de tejidos. En los trasplante de médula ósea alogénicos, las consecuencias de la enfermedad de injerto contra huésped (EICH) continúa siendo hoy en día un dilema a la hora de definir esquemas de tratamiento más allá de la primera línea, bien definida por el uso de corticoides. Además, estos pacientes sufren las consecuencias de recibir tratamientos inmunosupresores a largo plazo, por lo que es fundamental definir nuevos protocolos terapéuticos más efectivos y seguros para el tratamiento del EICH, entre los que ha encontrado cabida el uso de MSC (*Ferraro F, 2019; Marks D, 2014*).

Desde 2004 numerosos estudios han demostrado el beneficio del uso del uso de MSC en el tratamiento del EICH. Las células estromales mesenquimatosas son células progenitoras multipotentes que aunque inicialmente se describieron en la médula ósea, se ha visto que hay otros tejidos ricos en las mismas como son el tejido adiposo y el cordón umbilical (*Milano F, 2016*). Las células estromales mesenquimales poseen amplias propiedades inmunomoduladoras, como la capacidad de inhibir la activación de células T y B, para aumentar la regulación población de células T y para inducir la liberación de citoquinas antiinflamatorias. Es importante destacar que las MSC expresan niveles bajos de histocompatibilidad mayor del antígeno leucocitario humano (HLA) moléculas complejas (MHC) de clase I y no expresan HLA clase II. Por lo tanto, no son inmunogénicas y se pueden utilizar en receptores HLA no idénticos (*Gratwohl A, 2015*).

Desafortunadamente, los datos disponibles de los diferentes ensayos clínicos han mostrado resultados heterogéneos, en relación a las dosis, fuentes de MSC y características del paciente, entre otros. Por lo tanto, las tasas de respuesta completa informadas para los pacientes con EICH agudo y EICH crónico tratados con MSC, son muy variables, siendo la mayoría de los ensayos reportados en la bibliografía llevados a cabo con MSC derivadas de médula, aunque han ido en aumento los estudios en los que se emplean MSC derivadas de sangre de cordón umbilical y de tejido adiposo.

1.4 Esquemas de movilización

En la actualidad el 99% de los trasplantes autólogos y aproximadamente el 75% de los alógenicos usan como fuente de progenitores la sangre periférica. Es fundamental el conocimiento sobre movilización y extracción de las CPH, con el fin de asegurar aféresis satisfactorias y minimizar los efectos adversos.

La concentración de células madres hematopoyéticas es de 10 a 100 veces superior en la médula ósea, en comparación con la circulación periférica. Los agentes utilizados para movilizar dichas células son las citocinas con o sin quimioterapia previa a los períodos de extracción programados. El uso de estos factores estimuladores de colonias granulocíticas (G-CSF), que también se encuentran de manera endógena en nuestro organismo, está ampliamente establecido, habiendo demostrado eficacia de movilización y efectos secundarios manejables (*De la Rubia, 2006*). El G-CSF empleado más comúnmente para esta finalidad es el filgrastim (factor metionil-recombinante estimulador de las colonias de granulocitos humanos), sobre el que basaremos nuestras comparativas. Cabe destacar que en casos de alergia al mismo, suele emplearse lenograstim, con altas tasas de éxito y una cinética de movilización bastante predecible. Otro posible agente movilizador, aunque de uso anecdótico en nuestro medio para la obtención de CPH, es el pegfilgrastim (pegilado del filgrastim), el cual presenta la ventaja de ser monodosis pero es mucho más incierto en cuanto a la movilización y predicción de aféresis (*Namdaroglua S, 2017; Schwartz J, 2010; Worel N, 2012*).

Filgrastim es una glicoproteína que regula la producción y liberación de los neutrófilos funcionales de la médula ósea. Su mecanismo de acción no solo consiste en potenciar la producción de CPH, sino que además de estimula la movilización de CPH mediante la disminución de la expresión del gen SDF-1 α y de los niveles de proteínas, a la vez que aumenta las proteasas que pueden romper las interacciones entre las CPH y el ambiente de la médula ósea. Filgrastim aumenta considerablemente el recuento de neutrófilos en sangre periférica a las 24 horas y mínimamente el de monocitos. El incremento de los neutrófilos depende de la dosis, recomendándose como posología para movilización de CPH tanto para pacientes como para donantes, de 5-10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ durante 5-7 días vía endovenoso o subcutánea, siendo esta última la empleada habitualmente. Entre la administración cada 12 h. o cada 24 h., se han establecido mejores niveles de CPH circulantes para el primer esquema (*Carreras E., 2022; Parody R, 2020; Shi P, 2014*).

En función de los protocolos de movilización establecidos por cada centro, se debe realizar un control de CD34+ en sangre periférica al cuarto o quinto día para valoración de la cinética de movilización y predecir el día de aféresis, siendo así lo más eficiente posible. Dicho día/s suelen ser los días 5-6 del tratamiento. Los neutrófilos producidos en respuesta al filgrastim muestran una función normal o superior a la habitual, de acuerdo con las pruebas de la función quimiotáctica y fagocitaria. Después de interrumpir el tratamiento con filgrastim, el recuento de neutrófilos circulantes se reduce un 50% al cabo de 1-2 días y se normaliza en un plazo de 1 a 7 días. La semivida de eliminación de filgrastim en el suero es de aproximadamente 3,5 horas y las concentraciones séricas se mantienen por encima de 10 μM durante 8 a 16 horas después de la administración subcutánea, lo cual es relevante para coordinar de la manera más eficiente posible la administración del fármaco con el inicio de la aféresis (*Teipel R, 2018; To LB, 2011*).

Respecto a los efectos secundarios, la intensidad de los mismos es impredecible de unos individuos a otros, pero sí que conocemos la frecuencia con la que se presentan. Entre los muy frecuentes se encuentran la anemia, trombopenia, cefalea, diarrea, vómitos, náuseas, alopecia y dolor musculoesquelético. Entre los poco frecuentes cabe resaltar la laceración o ruptura esplénica, dado que se informa al paciente/donante de posibles dolores musculoesqueléticos y este puede pasar desapercibido si no se explica adecuadamente cómo se manifiesta y cómo proceder con urgencia. Por último, destacar que se recomienda cese de la administración del fármaco por encima de 70E9/L leucocitos en sangre periférica para evitar el riesgo de leucostasis, lo cual puede llevar en ocasiones a debate entre riesgo-beneficio de continuar con la movilización en caso de pacientes y en cualquier caso, exige vigilancia estrecha del caso en cuestión.

En cuanto al uso de quimioterapia previa a la administración de G-CSF está considerado un esquema especialmente útil en malos movilizadores, pues se llegan a alcanzar cifras más altas de CPH aprovechando la recuperación de la neutropenia post-quimioterapia en comparación al uso del G-CSF como agente único. Distinguimos dos tipos de administración, la que forma parte del esquema de tratamiento del paciente y la que se administra con el único fin de movilizar CPH de forma más eficiente. En cuanto a la primera la más extendida son las quimioterapias con platinos usadas como parte del tratamiento del linfoma (por ejemplo ESHAP o DHAP). Respecto a la segunda, la ciclofosfamida fue empleada durante muchos años como eficaz agente movilizador en aquellos pacientes con celularidad insuficiente para proceder al trasplante autólogo tras un primer intento de movilización, sin embargo, hoy en día la toxicidad añadida apenas

justifica su uso en la era de nuevos agentes movilizadores como el plerixafor (*Bilgin Y, 2021, Mohty M, 2018*).

Otra de las ventajas que ofrece la movilización con quimioterapia, es que la alta cantidad de CD34+ en sangre periférica suele hacer un pico en meseta en los buenos movilizadores (3-4 días), como contrapunto a la dificultad en predecir el día de la aféresis. En cualquier caso, según el esquema de quimioterapia usado nos podemos aproximar al día probable de aféresis, que suele ser alrededor del día 13 para los esquemas con platinos y del día 10 para los de ciclofosfamida (siendo el día 0 el de inicio de quimioterapia). En general, diversos estudios han demostrado que la quimioterapia puede movilizar más CPH que el filgrastim sólo, pero con un porcentaje de fallo similar. Este hecho sugiere que el tratamiento con quimioterapia es más eficiente en pacientes que movilizarán bien. En los tratamientos de linfoma que incluyen la movilización en los 3-6 ciclos iniciales de quimioterapia, se han obtenido resultados donde se reducen los porcentajes de fallo por debajo del 3% (*Giralt G, 2014*). En pacientes con mieloma múltiple y linfoma no Hodgkin, se ha demostrado que esta combinación es segura, llegando incluso a duplicar el umbral de recogida de células CD34+/kg, (*Lanza F, 2014; Arora S, 2019; Attolico I, 2012; Moreb J, 2018*).

Una movilización óptima no solo requiere la recogida de la dosis requerida de células progenitoras hematopoyéticas, sino que debe incorporar estrategias para minimizar el número de aféresis requeridas, reducir los costes y las complicaciones relacionadas. Es fundamental prevenir que una movilización se vuelva insuficiente en cuanto al número mínimo de células CD34+ requeridas. Una movilización pobre tiene graves consecuencias para el paciente, como perder la opción de trasplantarse, además de otras consecuencias como el hecho de repetir las movilizaciones incrementando el uso de recursos, la morbilidad-mortalidad asociada a estos trasplantes (mayor riesgo de retraso de injerto, de días de ingreso, de antibioterapia, de infección, de transfusión, etc.) y la inconveniencia que supone para los pacientes.

Los pacientes que recibieron previamente lenalidomida presentan más fallos al movilizar CPH respecto a los que no fueron tratados (un 25% respecto a un 4% sin tratar) (*Popat U, 2009*). En pacientes de elevado riesgo, como los expuestos a fludarabina, este porcentaje de fallo se incrementa hasta un 60%. Sin embargo, es difícil predecir que una movilización será insuficiente porque hay pacientes de riesgo que movilizan bien y pacientes que no son de riesgo que fallan en movilizar (*Giralt G, 2014; Waterman J, 2012*).

1.5 Factores de riesgo de mala movilización

Desde la visita pre-aféresis ya debemos revisar los posibles factores de riesgo de mala movilización del paciente/donante. La identificación de dichos factores, resulta en una mayor eficiencia en la recogida, puede prevenir procedimientos de aféresis fallidos y estrategias de obtención (*Sancho J, 2012*). Todo ello nos permitirá a su vez, predecir el uso de otros agentes movilizadores de rescate o incluso de optar por criopreservar en vez de infundir en fresco cuando se trate de un trasplante alogénico (*Herbert K, 2014; Kumar S, 2012; Styczynski J, 2012*). A continuación, se comentan los factores que pueden predisponer a un fallo de movilización:

- Relacionados al tratamiento:
 - Irradiación de la médula ósea. En pacientes que son tratados intensamente con radioterapia, un fallo en la movilización puede implicar una toxicidad acumulada. La radioterapia puede afectar directamente a las células de la médula ósea, disminuyendo la capacidad de producir células CD34+ en respuesta a terapias de movilización (*Lanza F, 2014*).
 - Numerosos ciclos de quimioterapia previa a la movilización. Se ha observado como pacientes tratados con elevadas dosis de quimioterapia y varios regímenes de quimioterapia (en general se consideran de riesgo haber recibido más de dos líneas de tratamiento), presentan mayor dificultad para una movilización óptima (*Douglas KW, 2018*). Puede ocurrir que estos pacientes precisen de un periodo de recuperación post-quimioterapia más largo de lo habitual para recuperarse de la pancitopenia (o volver al menos a cifras similares a las que tenían previo último ciclo) antes de iniciar la movilización de CPH, motivo por el cual resulta de gran importancia la evaluación de las cifras en hemoperiferia durante la visita pre-aféresis. También debemos considerar en este grupo los pacientes que han recibido tratamiento previo con lenalidomida o análogos de las purinas (*Kumar S, 2007; Sinha S, 2012*). Otros tratamientos menos frecuentes en la actualidad, pero con índices de fracasos no desdeñables, son los casos de hiper-CVAD o ibritumomab.

- Relacionados al paciente:
 - Edad avanzada. En el apartado de generalidades destacamos entre las principales peculiaridades de la CPH su capacidad autorregenerativa, sobre la cual cabe matizar un detalle importante en este epígrafe. Cada vez más estudios demuestran que dicha capacidad tiende a disminuir a lo largo de los años, habiéndose observado mutaciones pasajeras en individuos de edad avanzada que explicarían esta pérdida. Este factor es muy común en la bibliografía, donde generalmente el umbral de riesgo está en pacientes mayores de 60 años (en el estudio de Lanza et al. 2014 el umbral de riesgo está a partir de 65 años).
 - Tipo de enfermedad. El tipo de enfermedad puede influir en obtener una movilización óptima. Es más común encontrar fallos de movilización en los pacientes diagnosticados de linfoma que de mieloma múltiple (Olivieri A, 2018; Nazha A, 2011).
 - Infiltración de médula ósea. Se ha observado que la infiltración de médula ósea al diagnóstico predispone a una mala movilización, existiendo a su vez una alta correlación entre este punto el del siguiente apartado: citopenias.
 - Las citopenias se han documentado como uno de los factores más determinantes a la hora de predecir un fracaso de movilización. En especial, la trombopenia se trata del factor más frecuentemente predictivo de una mala movilización (Lacativa C;2012; Donmez A, 2013).
 - Diabetes. En el estudio de Ferraro F et al., se estudia el efecto de la diabetes en la movilización de CPH. Como resultado, obtuvieron que un 50% de los pacientes que no alcanzaron los niveles de movilización óptimos eran diabéticos, independientemente de la edad, género y ciclos de quimioterapia. Entre los pacientes diabéticos que sí movilizaron de manera óptima, los valores de células CD34+/kg y el injerto de neutrófilos y plaquetas eran menores comparado con los pacientes no diabéticos. La diabetes provoca una profunda remodelación del nicho de las HSC, lo que da como resultado una liberación deficiente de las HSC. Los estudios experimentales indican que la hiperglucemia dificulta la regulación de CXCL12 y los estudios clínicos sugieren que la diabetes afecta la movilización de HSC especialmente en respuesta al G-CSF, pero menos a plerixafor (Fadini G, 2018; Ferraro F, 2011).

- Factores que se producen durante la movilización:
 - Movilización fallida. Diversos estudios consideran que el hecho de que el paciente haya tenido una movilización previa fallida afecta a la hora de obtener una segunda movilización óptima. Aun así, más del 60% de los pacientes alcanzaron los niveles de CD34+ requeridos en pacientes que tuvieron una primera movilización fallida.
 - Niveles bajos de células CD34+ en sangre periférica tanto antes como durante la aféresis. El conteo de los niveles de células CD34+ presentes en sangre periférica (CD34+/ μ l), antes de la aféresis, es un buen predictor de si se realizará una recolección óptima. Por este motivo, se recomienda realizar siempre un control previo a la aféresis.

En varios estudios, multifactorial (*Lanza F, 2014; Mendrone A, 2008*), la concentración de plaquetas, la radioterapia y quimioterapia son los factores más relevantes a la hora de predecir si la movilización será subóptima. A pesar de estos factores, siguen fallando las movilizaciones en pacientes que no son de riesgo. Dado que no se ha establecido un procedimiento estándar, cada institución adopta diferentes estrategias según sus preferencias y disponibilidad de recursos.

1.6 Características del plerixafor

El plerixafor es un derivado biciclamo, antagonista selectivo reversible del receptor de quimiocina CXCR4 y bloquea la unión de su ligando afín, el factor derivado de células estromales 1 α (SDF-1 α), también conocido como CXCL12. La leucocitosis inducida por este fármaco, Mozobil®, y las elevaciones de los niveles de células progenitoras hematopoyéticas en circulación son el resultado de una alteración de la unión de CXCR4 con su ligando afín, lo que da lugar a la aparición tanto de células maduras como pluripotentes en la circulación sistémica (*Hendrix C, 2000*). Las células movilizadas por plerixafor son funcionales y capaces de recuperarse con capacidad de repoblación a largo plazo. Está indicado, en combinación con filgrastim, para potenciar la movilización de células madre hematopoyéticas a sangre periférica para su recogida y posterior trasplante autólogo en pacientes con linfoma y mieloma múltiple (MM) cuyas células se movilizan con dificultad. Actualmente, se administra cuando no se ha llegado al umbral mínimo de células CD34+/kg necesarias (*Hubel K, 2004; Micallef I, 2015; Zeller W, 1996*). Dado que en ficha técnica no se especifican los niveles de CPH bajo los cuales debe administrarse, los criterios de mala movilización quedan a criterio de cada centro y se fundamentan en la bibliografía existente. De la misma manera, no es raro encontrar indicaciones en la bibliografía fuera de ficha técnica, por ejemplo en tumor sólido o donante sano, quedando en dichos casos su administración delegada a la aprobación del uso compasivo. Cada vez son más las publicaciones que avalan su uso para dichas indicaciones, teniendo en cuenta los datos reportados a los registros de biovigilancia y valorando siempre el riesgo-beneficio frente a otras alternativas previo a su administración, tanto en lo que concierne al paciente como al donante si fuera el caso (*Devine S, 2008; Gattillo S, 2015; Ghobadi A, 2017*).

La dosis recomendada de plerixafor según ficha técnica es de 0,24 mg/kg de peso/día. Debe administrarse mediante inyección subcutánea en un plazo de 6 a 11 horas antes de iniciar la aféresis y siempre después de pretratamiento con un factor estimulante de colonias de granulocitos con dosis correspondiente de filgrastim para movilización de progenitores hematopoyéticos. En ensayos clínicos, con frecuencia se ha utilizado plerixafor de 2 a 4 (y hasta 7) días consecutivos. Es absorbido rápidamente tras inyección subcutánea, alcanzando las concentraciones máximas en aproximadamente 30-60 minutos (tm_{ax}). En los estudios farmacodinámicos en voluntarios sanos tratados con plerixafor en monoterapia, la movilización máxima de células CD34+ se observó de 6 a 9 horas después de la administración. En los estudios farmacodinámicos en voluntarios sanos con plerixafor junto con filgrastim administrado con una pauta

posológica idéntica a la de los estudios en pacientes, se observó un incremento mantenido del recuento de células CD34+ en sangre periférica de 4 a 18 horas después de la administración del fármaco, con una respuesta máxima entre 10 y 14 horas (*DiPersio J, 2009*). La principal vía de eliminación de mozobil es la urinaria, presentando una semivida de eliminación ($t_{1/2}$) en plasma de 3-5 horas.

En relación a los efectos adversos los más frecuentes observados durante el período de movilización son diarrea, náuseas, reacción alérgica en el lugar de la inyección, dolor musculoesquelético, dolor de cabeza, artralgia, hipomagnesemia, fatiga y parestesia, resultando los tres primeros los más frecuentes con diferencia respecto al resto. La mayoría de reacciones adversas notificadas son de leves a moderadas, con una incidencia baja en los estudios sobre biovigilancia realizados. La trombocitopenia, al igual que ocurre en la movilización solo con filgrastim, es otro de los hallazgos frecuentes que arrojan los estudios (*Karres D, 2020; Comenzo W, 2010*).

El tratamiento convencional de movilización mediante esquemas con G-CSF o quimioterapia+G-CSF presenta a menudo movilización insuficiente del número de células CD34+ requeridas en los pacientes candidatos a TASP, habiéndose llegado a publicar cifras de hasta un 38% de fallo de movilización (*Giralt, 2014; To LB, 2011; Wuchter P, 2010; Sancho JM, 2012; Mendrone A, 2008*). Este hecho no solo repercute en un retraso del tratamiento, sino estrategia de administración preventiva de plerixafor, desde el momento en el que el control de CD34+ en sangre periférica predice una mala movilización (sin esperar a realizar una aféresis subóptima o fallo de movilización previo), ha reducido de manera significativa los porcentajes de movilización insuficientes, siendo una metodología ideal para maximizar el número de células progenitoras hematopoyéticas CD34+ recogidas y minimizar los costes asociados (*Hübel K, 2019; Visram A, 2018*). Como resultado, se ha visto que baja de manera significativa el porcentaje de movilización fallidas del 2-3%. Otros análisis retrospectivos, han confirmado que el mozobil con filgrastim utilizado de manera preventiva tiene menores porcentajes de fallo comparados con quimioterapia con filgrastim. Cada vez más estudios de coste efectividad justifican el uso de plerixafor preventivo (*Storch E, 2015; Stuart R., 201; Worel N, 2017*), asociándose el mismo a una menor utilización de recursos. Entre los argumentos frecuentes cabe destacar que se objetivan mayor número de movilización con en un solo día de aféresis, menos hospitalizaciones, menos requerimientos transfusionales y menos dosis de filgrastim administradas.

En lo que a la combinación con quimioterapia se refiere, al igual que ocurre con la movilización únicamente con G-CSF, ésta puede ser incorporada como tratamiento inicial o administrada como un ciclo de terapia a parte de la estándar. El tratamiento con filgrastim no comenzará hasta que no finalice la terapia con quimioterapia, recomendándose habitualmente espaciar unos 5 días hasta el inicio del mismo ya que paciente deberá superar primero la fase de pancitopenia post-quimioterapia antes de ser capaz de volver a producir leucocitos de manera eficiente. En estos casos debemos tener en cuenta que debemos esperar al menos a alcanzar niveles normales de leucocitos en periférica antes precipitar un uso de plerixafor antes de tiempo. Un indicador habitual para predecir el fallo de movilización en quimioterapia y filgrastim es la cifra de leucocitos $>4E9/L$ con $<10E3 CD34+/ml$. Aunque la evidencia no es muy alta, se trata del factor más predictivo para decidir el mejor momento de administración de plerixafor (*Wuchter P, 2010*)

Otros factores como cifras de plaquetas por debajo de $50E9/L$ también serán de ayuda para orientar el criterio de mala movilización. Puede darse la peculiaridad, poco frecuente, de que los CD34+ aumenten significativamente de forma retardada, es decir, con la recuperación de la serie megacariocítica en vez de la granulocítica, por lo que conviene no precipitar un diagnóstico precoz y erróneo de fallo de movilización mientras persistan estas cifras de plaquetas. En los tratamientos de removilización, los estudios avalan sin duda el uso de plerixafor para aquellos pacientes con indicación, que hayan fallado una movilización previa (en tratamientos sin plerixafor), siendo también recomendado su uso incluso si previamente han tenido una movilización fallida basada en el uso de plerixafor. Estas removilizaciones incluyen el uso de plerixafor con filgrastim, o de quimioterapia junto a filgrastim y plerixafor. En la bibliografía se han reportado mayor porcentaje de pacientes con mayores valores de células CD34+ en la primera aféresis al tratarse con plerixafor de manera “pre-emptive”, frente a los pacientes tratados con plerixafor de rescate tras un primer fallo de movilización, demostrándose así que el uso preventivo de este agente movilizador es mucho más efectivo y más eficiente que su uso en la removilización (*Sánchez-Ortega I, 2015*).

1.7 Aféresis de células progenitoras hematopoyéticas

La aféresis es el proceso mediante el cual la sangre es extraída del donante, por vía venosa o por un catéter central, y separada en diferentes componentes a través de un separador celular, para obtener el producto deseado y finalmente devolver el resto de la sangre al donante. Existen diversos separadores celulares utilizados para la recolección de células mononucleares (CMN). Dichos separadores se basan en la separación de capas superpuestas de los diferentes componentes de la sangre mediante el empleo de una fuerza centrífuga, separando así el volumen sanguíneo en diferentes capas según su gradiente de densidad. Las CPH de sangre periférica se encuentran en la capa situada entre las plaquetas y los granulocitos, para lo cual se debe ajustar la recolección a un hematocrito del 2-3% (*Crookston K, 2010; Reinhardt, P, 2011*).

Existen diferentes separadores celulares en el mercado para obtención de CMN, siendo de elección para obtención de PH los de flujo continuo. Aunque usemos un separador automatizado, el conocimiento de su eficiencia de recolección (ERR), nos permitirá realizar ajustes en la aféresis cuando las circunstancias lo requieran y ser más precisos en el volumen a procesar (*Harvey R, 2013; Yang X, 2019*). Se recomienda el cálculo de la volemia con el peso ajustado para aquellos donantes (autólogos o alogénicos) con índice de masa corporal ≥ 30 , evitando así la infusión de ACD-A por encima de lo recomendado (*Fei-yi_Wu, 2012*). Para la optimización de los procesos de aféresis nos será de gran ayuda conocer la eficiencia de recolección de las aféresis realizados, como otro indicador de calidad de los procesos realizados, la cual se puede calcular de dos maneras en función de si disponemos o no del control de CD34+ post-aféresis:

$$ERR_1(\%) = \frac{(\text{n}^\circ \text{ células CD34+ obtenidas} / \text{n}^\circ \text{ células CD34+ procesadas}^*)}{(\text{n}^\circ \text{ CD34+ pre-aféresis}) \times \text{VSP}} \times 100$$

$$ERR_2(\%) = \frac{(\text{n}^\circ \text{ células CD34+ obtenidas} / \text{n}^\circ \text{ células CD34+ procesadas}^*)}{(\text{n}^\circ \text{ CD34+ pre-aféresis} + \text{n}^\circ \text{ CD34+ post-aféresis}) / 2 \times \text{VSP}} \times 100$$

A pesar de que el objetivo de la aféresis sean las CPH, inevitablemente se recogerán otros componentes celulares, debiendo prestar especial interés a las cifras hemoperiféricas tanto en la visita pre-aféresis como antes del inicio de la recolección. Las recomendaciones que encontramos en la literatura para donante autólogo son hemoglobina >8g/dl. y plaquetas >20-50E9/L. Para donante alogénico, se entiende que los dinteles son más altos pues se intenta evitar la exposición del individuo a transfusión de componentes sanguíneos, considerándose aptos con hemoglobina >11 g/dl. y plaquetas >100E9/L. En caso de movilización con QT+G-CSF se aconseja no iniciar aféresis si <1E9/L leucocitos. Si se realiza más de una aféresis prestar especial atención a la cifra de plaquetas, la cual suele llegar a disminuir aproximadamente a la mitad de cifras post-proceso respecto a la cifra previo a la obtención (*Dettke M, 2012*). En cualquier caso, estas recomendaciones siempre quedarán a criterio médico, considerando cada caso de forma individualizada y siguiendo las recomendaciones de las guías de transfusión pertinentes.

En función del volumen a procesar distinguimos dos tipos de aféresis:

- Aféresis de largos volúmenes (>3 volemias): de elección ante movilizaciones óptimas pero escasas (<30E3 CD34/ml.); requieren de altos flujos (80-120 ml/min.), buen calibre de vía periférica o CVC y trabajar con proporciones de anticoagulante sangre alrededor de 1/24 (1/15-1/35).
- Aféresis estándar (\leq 3 volemias): realizables con cualquier tipo de separador celular; se trabaja a proporciones de anticoagulante sangre de 1/12-1/15.

La celularidad a obtener es uno de los apartados que continúa siendo motivo de numerosas publicaciones y que no siempre resulta fácil de discernir, cuando para obtener la celularidad ideal debemos incurrir en mayor número de aféresis, especialmente si el proceso no ha sido bien tolerado por algún motivo. En general, la mayoría de autores coinciden en establecer como el mínimo deseado en 2E6 y 4E6 CD34/kg, para trasplante autólogo y alogénico, respectivamente. No obstante, el consenso es orientar la aféresis hacia la obtención de 3-4E6 y 5-6E6 CD34/kg, como la celular óptima deseable. Debemos tener siempre en cuenta que la cantidad de CD34+ a obtener puede variar en relación a los protocolos utilizados por cada centro y de la estrategia de trasplante. En caso de procesos de selección positiva de CD34+, por ejemplo, se ha de tener en cuenta la pérdida celular durante la selección (la recuperación celular varía en función de las características del producto y la unidad de

procesamiento (pudiendo oscilar entre 50-90%). En conclusión, la cantidad de células a obtener debe estar acorde siempre con el protocolo a realizar que haya establecido la unidad clínica para cada paciente (trasplante tándem, boost para injertos pobres, depleción alfa-beta, etc.) (*Bueno J, 2020*).

Aunque una de las ventajas de la obtención de CPH mediante aféresis es la buena tolerancia en general al mismo, merece especial mención el uso de anticoagulante durante el proceso y los posibles efectos adversos asociados al mismo (precisarán revisión de la pauta de tratamiento en la visita pre-aféresis todos aquellos pacientes con tratamiento anticoagulante). En estos procesos pueden intervenir dos tipos de anticoagulantes, según la política del centro de obtención, los cuales presentan las siguientes características genéricas:

- Citrato sódico (ACD-A):
 - Es el anticoagulante de elección en la mayoría de los centros de colecta.
 - No altera la coagulación plasmática.
 - Se metaboliza rápidamente en el organismo, actuando como quelante del calcio.
 - Se suele administrar a dosis de 1.8 mg de citrato/kg/min a una proporción anticoagulante sangre de 1/11 – 1/13.

- Heparina sódica:
 - Una de las estrategias más empleadas para aféresis de largos volúmenes o donantes de bajo peso es añadir heparina sódica¹ al 1% al ACD-A1. Así se disminuye la dosis acumulada de citrato y por tanto, el riesgo de hipocalcemia (*Librizzi M, 2017*).
 - Altera la coagulación plasmática una media de 1.5 horas. El efecto se puede alargar hasta 6 horas en función de la dosis empleada, vía de administración y características individuales.
 - Un hemograma post-aféresis ayuda a descartar la baja probabilidad de trombopenia inducida por heparina.
 - Valorar su uso ante pacientes con coagulopatías, cifra baja de plaquetas u otros factores de riesgo de sangrado.
 - Se suele administrar a dosis de 1.2 mg de ACD + heparina a una proporción anticoagulante sangre de 1/20 – 1/24.

La biovigilancia de los procesos de aféresis contempla dos fases, que en ocasiones se entrelazan: los efectos adversos asociados a la movilización y los asociados a la

obtención. Los del primer grupo se han descrito en el epígrafe de Movilización de CPH y los del segundo consisten principalmente en los asociados a la anticoagulación (intoxicación por citrato o hematomas/hemorragias; estos últimos también se pueden correlacionar con la trombopenia inducida por el proceso), reacciones vasovagales, hipovolemia, distermia, citopenias, ansiedad y reacciones alérgicas. En aquellos casos en los que se opte por la colocación de un catéter venoso central para la realización de la aféresis, añadiremos también los posibles efectos adversos asociados al mismo, como pueden ser neumotórax, hemorragias, trombosis e infección. Partiendo de la base que los efectos adversos graves son infrecuentes, entre los reportados dentro de este grupo se encuentran: hemorragias asociadas al CVC, embolia gaseosa, hemorragias cerebrales, hipokaliemia sintomática, problemas cardiovasculares (IAM, HTA, etc.), rotura esplénica, TRALI, trombosis venosas profundas e infecciones (pericarditis, neumonía, etc.). No se han demostrado diferencias significativas en la incidencia de cáncer entre los pacientes que recibieron G-CSF y los que no (*Mörtzell, 2016*).

Las aféresis realizadas a paciente/donante pediátrico, contiene una serie de peculiaridades que merece la pena resaltar y que por suerte cada vez quedan mejor recogidas en las respectivas guías y revisiones publicadas. Este proceso supone un importante estrés psicológico para el niño y la familia. Alrededor de ellos se tratará de crear un ambiente agradable y, a la vez, de seguridad y de introducir los menos cambios posibles en su actividad diaria. Siempre que sea posible, en niños de muy bajo peso, la aféresis se hará en la UCI Pediátrica o en algún lugar similar donde se disponga de equipo para control hemodinámico y analítico (Hb, Ca, etc.). Cuando el volumen extracorpóreo (VEC) excede el 15% de la volemia¹, se requiere cebado del circuito para minimizar el riesgo de inestabilidad hemodinámica, generalmente con hematíes (ABO+Rh compatible) y ocasionalmente con albúmina. Esto se aplica a casi todos los niños que pesen <25 kg, según el VEC, el cual dependerá principalmente del separador celular empleado y las tubuladuras del equipo empleado. Existe una alta recomendación sobre la necesidad de aprobación ética de un tercero no involucrado en el proceso (abogado del menor, comité ético, etc.), antes de proceder con la donación de PH alogénica en menores de edad (*Carreras E, 2022*).

1.8 Panorama actual y desafíos

Con la irrupción del plerixafor en el ámbito de las aféresis de CPH se despliega todo un abanico de posibilidades hasta entonces limitado a diferentes factores estimulantes de colonias de granulocitos con un mecanismo de liberación de la CPH desde el nicho a la sangre periférica muy similar. No solo se mejoraban de forma significativa los fallos de movilización detectados hasta entonces, permitiendo así que un considerable número de paciente sin opciones a TASP poder proceder al mismo, sino que se abrían también posibilidades a diferentes esquemas terapéuticos con el fármaco, diferentes en cuanto a dosis, día/hora de administración, administración de rescate vs preventiva vs de primera línea, etc. (*Haverkos B, 2014; Hien K, 2014; Pusic I, 2008*).

En 2011 las indicaciones establecidas en nuestro medio eran bastante unánimes en cuanto a limitar el uso de fármaco a aquellos pacientes malos movilizadores, tal y como indicaba su ficha técnica. El dilema surgió cuando la definición de mal movilizador quedaba a criterio de prescriptor y de la bibliografía que pudiera avalar u posible uso compasivo. El alto coste del fármaco en comparación con el coste que suponía hasta aquel momento la movilización de CPH con el G-CSF estándar empleado en la práctica clínica con criterio unánime, no contribuyó a que su uso preventivo en primera instancia durante varios años. Los buenos resultados de rescate de pacientes con malos resultados o fallos de movilización previos, no tardaron en alentar a los facultativos a promover el uso preventivo (*Andreola G, 2012; D'Addio A, 2010*).

Las cada vez más frecuentes publicaciones de las ventajas de esta metodología, también denominada “pre-emptive”, defiende que se puede considerar un mal movilizador a aquel paciente que al cuarto día de la movilización presenta menos de <10 células CD34+/ μ l en sangre periférica, proponiendo así la administración del fármaco antes de proceder con la primera aféresis (*Jantunen E, 2012; Sinha S, 2011*). Sin embargo, el hecho de que la mayoría de pacientes consigan alcanzar cifras óptimas para proceder al trasplante a pesar de ser malos movilizadores al cuarto día, aunque ello precise de varias aféresis o incluso varias movilizaciones (algunas de ellas con estrategias de quimioterapia con única intención de movilización de CPH), hizo que durante los primeros años de irrupción del fármaco en el mercado en muchos centros se limitara su uso solo a aquellos pacientes que habían tenido un fallo de movilización previo (*Calandra G, 2007*).

La convivencia de ambas estrategias fue aportando cada vez más evidencia científica y de la inquietud de sumarse a dicha comparativa y conocer cuál sería la mejor elección para nuestros pacientes, surge la propuesta del Grupo Catalano-Balear de plerixafor. En dicho foro se consensuan no solo los criterios a aplicar para el uso el fármaco, sino un análisis comparativo entre las estrategias que se estaban usando de manera que se pudieran avalar las propuestas alcanzadas. Es en ese momento, cuando se empieza a fraguar la presente tesis que justifica la elaboración y análisis de un nuevo consenso de administración de plerixafor, para disminuir el porcentaje de fallos de movilización de progenitores hematopoyéticos.

A principios de 2020 el panorama mundial y en concreto el mundo sanitario se ve agitado y llevado al límite de sus posibilidades a causa de la pandemia de la Covid19. En el Hospital Sant Pau, donde inicié mi experiencia laboral en Cataluña como hematóloga del Banc de Sang i Teixits en 2011 y donde afortunadamente continuó la misma, el protocolo de plerixafor consistía entonces en la administración del fármaco bajo autorización “pre-emptive” en urgencias del hospital a las 23:00 h. de la noche anterior al día previsto de aféresis, consiguiendo así iniciar la aféresis entre las 6-11 horas tras su administración tal y como recomienda la ficha técnica. Ante el desolador panorama de los servicios de urgencias, el Banc de Sang de Sant Pau, los compañeros del servicio de hematología (hematólogos y enfermería), así como el equipo de farmacia, planteamos un circuito alternativo sustentado en bibliografía referente, de manera que el fármaco pase a administrarse a las 7:00 h. en Hospital de Día y alarguemos la aféresis hacia la tarde cuando las circunstancias lo requieran.

Aunque esta administración “precoz” del fármaco no era algo nuevo en la literatura, la experiencia en una administración a las cuatro horas tras la administración de plerixafor es realmente escasa. La posibilidad de administrar plerixafor la tarde antes en Hospital de Día fue descartada por los resultados publicados y la recomendaciones de ficha técnica, según los cuales corremos el riesgo de perder el máximo pico alcanzado en su farmacocinética o proceder a la aféresis con un pico en descenso y disminuyendo por tanto la eficacia de un fármaco con un coste no desdeñable. Fue entonces cuando surgió la oportunidad de darle continuidad a esta tesis, comparando los resultados obtenidos en la aféresis que precisaron plerixafor bajo prescripción “pre-emptive” administrándose el mismo la noche anterior en urgencias vs. administración a primera hora en Hospital de Día (*Jantunen E, 2017*).

En el transcurso de estos últimos años hemos ido verificando con satisfacción que la estrategia funciona, consiguiendo la mayoría de pacientes proceder al TASP con la celularidad deseada en cifras parecidas a las que teníamos con el esquema temporal anterior. Sin embargo, faltaba un análisis estadístico que comparara de forma exhaustiva ambas metodologías para que ahora que las oleadas de la pandemia nos han dejado de azotar, seamos capaces de aplicar el plerixafor en el mejor momento posible para nuestros pacientes y el éxito de los trasplantes a los que se tendrán que enfrentar, sin que la presión que este virus ha generado en las urgencias nos condicione a usar una otra estrategia.

El objetivo final de la medicina regenerativa es canalizar las células madre multipotentes y/o pluripotentes con alta capacidad proliferativa hacia la diferenciación específica programas dentro del cuerpo para una multitud de usos terapéuticos. Las características clave de los diferentes tipos de células madre se muestran en Puntos clave. Trasplante de HSC es la prueba de principio de un efecto curativo de las terapias celulares. Mayor reciente avances técnicos en aislamiento, expansión y diferenciación controlada de células ES humanas y células iPS reprogramadas a partir de células madre adultas y, además, el establecimiento de la tecnología de transferencia nuclear abrió una serie de posibles Nuevos enfoques terapéuticos para la restauración de tejido dañado o enfermo.

El principio de decisiones de auto-renovación y toma de linaje de células madre de diferente origen tisular requiere comprensión en términos moleculares. Determinar en qué medida las epigenética interviene en los varios tipos de células madre adultas, así como células ES e iPS, es un desafío clave para el futuro. El nuevo reto en la biología de las células madre está relacionada con la identificación de los componentes moleculares y funcionales. Es esencial una mayor comprensión del nicho de células madre para avanzar en los enfoques que permitan controlar el desarrollo caminos tanto por señales celulares autónomas como microambientales. Toda esta información se utilizará para guiar el trabajo futuro hacia la orientación específica del destino de la normalidad y células madre malignas en entornos clínicos.

2. JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS

El número de células progenitoras hematopoyéticas (CPH) necesarias para el éxito de un trasplante está bien definido en la literatura, considerando éxito la correcta reconstitución hematológica del paciente mantenida en el tiempo. En el caso de los trasplantes autólogos de progenitores hematopoyéticos, esta cifra debe ser $\geq 2 \times 10^6$ CD34+/kg. De manera tradicional se define como fracaso de movilización, la imposibilidad de alcanzar dicha cifra tras haber realizado un número máximo de tres aféresis, habiendo administrado factor estimulante del crecimiento de colonias granulocíticas (G-CSF) sólo o con la combinación de quimioterapia (QT) y G-CSF, o bien la presencia de < 10 células CD34+/ μ l de sangre periférica (SP) en el proceso de movilización sin llegar a realizar aféresis. Actualmente disponemos de un fármaco, el plerixafor (Mozobil®), capaz de rescatar a muchos pacientes con fallo de movilización, alcanza cifras óptimas de CD34 para ir a un TASP.

Sin embargo, la falta de criterios para definir a los malos movilizadores ha generado discrepancias entre los esquemas de movilización aplicados por los distintos centros para este tipo de pacientes. Este estudio pretende elaborar un consenso para la administración de plerixafor que consiga disminuir los fallos de movilización, comparando los resultados con la cohorte histórica de los centros del Banc del Sang i Teixits (BST) analizados.

Existen una serie de factores clínicos y analíticos que han sido relacionados con una pobre movilización de progenitores hematopoyéticos a SP, ya sea tras la administración de G-CSF sólo o en combinación con quimioterapia, entre los que se encuentran:

- Edad ≥ 65 años.
- Trombocitopenia ($< 100 \times 10^9/L$) al comenzar la movilización.
- Neutropenia ($< 1,0 \times 10^9/L$) al comenzar la movilización.
- Infiltración de médula ósea en el momento del diagnóstico (linfomas).
- Linfoma de células del manto.
- > 2 líneas de QT previa.
- Radioterapia extensa como parte del tratamiento previo.
- Tratamiento previo con fludarabina, lenalidomina, ibritumomab o tioxetan.
- Fracaso a una movilización previa.

En el primer estudio realizado, se analizaron los pacientes a los que se les realizó aféresis habiendo tenido ya un fallo de movilización y que por tanto suman un factor de

riesgo de mala movilización frente a los que se han considerado malos movilizadores en función de las cifras subóptimas el día previo de la aféresis, según una pautas acordadas en el Consenso Catalano-Balear de plerixafor. En el primer grupo se incluye una cohorte histórica desde 2011 hasta 2016 y en el segundo grupo los pacientes afererizados bajo las pautas del consenso entre 01/01/2014 y 2016. Esta comparativa básicamente enfrenta el denominado plerixafor de rescate frente al uso “pre-emptive”, respectivamente. Cada vez más estudios avalan que el uso “pre-emptive” mejora los resultados del número de CPH obtenidas para ir a TASP con menos aféresis e incluso menos costes.

En el segundo estudio surgió con la inquietud de identificar el momento más eficaz para administrar el fármaco en el contexto “pre-emptive”. En función de las posibilidades, recursos, políticas, etc. de cada centro de colecta, el plerixafor en esquema “pre-emptive” se llega a administrar desde la tarde antes de las aféresis hasta la misma mañana de la misma, lo cual, teniendo en cuenta que la máxima eficacia del fármaco está descrita en ficha técnica entre las 6 y 11 horas post-administración, permite intuir que la hora exacta a la que se administre puede llegar a tener un impacto significativo sobre la dinámica del pico en el momento de la aféresis y la celularidad final obtenida.

Para aclarar que esquema temporal puede ser más beneficioso para nuestro fin, que no es otro que recoger la CPH necesarias para TASP, en el menor tiempo posible y con la mayor garantía de éxito en la calidad-cantidad de células recogidas, se analizaron las eficiencias de recolección de dos horarios de administración diferentes (*Cid J, 2020, Cooling, L, 2010; Cooper D, 2011*).

3. HIPÓTESIS

Los fallos de movilización son un problema relativamente frecuente en los pacientes candidatos a TASP y su incidencia, cuyas cifras se reportan hasta en un 38% (*Giralt S, 2014*), tiene un impacto directo sobre un número relevante de pacientes que pierden la oportunidad de proceder al mismo.

El plerixafor ha demostrado su eficacia como fármaco capaz de rescatar a pacientes que habían presentado fracasado la movilización previo bajo esquema de movilización con G-CSF en monoterapia y quimioterapia+G-CSF, sin embargo el cómo y cuándo es el momento ideal de administración del fármaco no está bien definido, coexistiendo diferentes metodologías según la política y/o experiencia de la unidad de aféresis observada.

La hipótesis de esta tesis sostiene que la administración de plerixafor mediante una estrategia preventiva y de forma precoz, es decir, próximo al inicio de la aféresis, reducirá el número de fracasos de movilización de los pacientes candidatos a TASP.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO PRINCIPAL:

El objetivo principal de esta tesis es determinar qué estrategia es mejor para reducir el porcentaje de fracasos de movilización de CPH en cuanto a la metodología de administración, comparando los resultados de la administración del plerixafor bajo criterio “pre-emptive” (siguiendo los criterios establecidos en el Consenso Catalano-Balear) y su empleo de rescate tras fallo de movilización previo, así como en lo referente al tiempo de administración, comparando las eficiencias de recolección entre la administración precoz (4 horas pre-aféresis) y la tardía (10 horas pre-aféresis).

4.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS:

Los objetivos secundarios correspondientes a los dos estudios desarrollados en esta tesis son:

- a. Identificar si los factores de riesgo para una mala movilización en nuestra población, impactan sobre la cantidad y calidad de las CPH obtenidas.
- b. Determinar el número de aféresis y el número de dosis de plerixafor administradas en los pacientes bajo plerixafor “pre-emptive”, en comparación con aquellos a los que se administra plerixafor de rescate.
- c. Comprobar si la estrategia “pre-emptive” o de rescate influyen en el en la calidad del producto recogido y en el injerto.
- d. Comparar la eficacia de dos horarios de administración de plerixafor para la obtención de CPH, observando si hay diferencias en la cantidad de celularidad obtenida, en el perfil de células nucleadas recogidas y en los cultivos clonogénicos recogidos.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

Para validar la hipótesis de esta tesis, se llevaron a cabo dos estudios que serán descritos en dos apartados diferentes.

El primer estudio realizado (ESTUDIO 1), se centra en la comparativa de pacientes tratados con plerixafor en modo “pre-emptive” vs rescate tras fallo de movilización previo, mientras que el segundo estudio (ESTUDIO 2) compara las ERR entre administración precoz de plerixafor “post-night” vs administración tardía “pre-night”.

5.1 ESTUDIO 1

5.1.1 Pacientes

En este estudio se incluyeron los pacientes consecutivos a los que se les realizó aféresis de CPH con intención de proceder a TASP, a los cuales se les administró plerixafor entre el 1 de enero de 2014 y el 31 de diciembre de 2016 en los hospitales partícipes del Consenso Catalano-Balear. Así mismo, se incluyó un grupo histórico de pacientes de aféresis del Hospital Sant Pau a los que se les administró plerixafor entre el 1 de enero de 2011 y el 31 de agosto de 2016 en segunda movilización de CPH, tras haber presentado un fallo de movilización previo.

Los hospitales que participaron en el estudio y a su vez en la elaboración del Consenso Catalano-Balear fueron Institut Català d'Oncologia, L'Hospitalet, Hospital de Sant Pau, Hospital Vall Hebron, Hospital Clinic i Provincial, Institut Català d'Oncologia, Institut Català d'Oncologia, Hospital Arnau de Vilanova, Hospital Joan XXIII, Mútua de Tarrassa y Hospital Son Llàtzer.

Los diagnósticos de los pacientes analizados incluyeron mieloma múltiple, linfoma no Hodgkin, linfoma de Hodgkin, amiloidosis, enfermedad de Waldstrom, plasmocitoma solitario, leucemia aguda y tumores sólidos. Fueron excluidos del estudio los tumores sólidos pues el objetivo de CPH a recoger era $>4E6$ CD34+/kg, con intención de proceder a doble TASP.

Las quimioterapias administradas a los pacientes movilizados bajo esquema quimioterapia+G-CSF incluyeron ESHAP, DHAP, ICE, BRESHAP y VIA. El día teórico de inicio de aféresis de CPH para las quimioterapias administradas era el día +13, considerando el día 0 como el primer día de administración de quimioterapia.

5.1.2 Movilización

La dosis de plerixafor administrada fue de 0,24 mg/kg/día vía subcutánea para todos los pacientes.

La dosis de G-CSF vía subcutánea administrada fue desde 5 µg/kg/día hasta 24 µg/kg/día, en el grupo del Consenso, en función del protocolo de movilización con G-CSF y quimioterapia+G-CSF de cada centro. En el grupo histórico, la dosis fue de 8 µg/kg/12 h. en esquema de G-CSF y 5 µg/kg/12 h. en esquema quimioterapia+G-CSF. Todos los pacientes fueron movilizados con filgrastim, excepto un paciente que se movilizó con granocyte.

En el grupo histórico se incluyeron los pacientes que habiendo tenido un fracaso de movilización previo, en la siguiente movilización cumplían los criterios acordados para el grupo de pacientes que se incluyeron en el Consenso.

Para el grupo de pacientes que se incluyeron de forma prospectiva, la propuesta de Consenso fue la siguiente:

- 1) En pacientes movilizados solo con G-CSF se recomienda determinar el recuento de células CD34+ en SP en el día +4 del proceso de movilización (recomendación de grado fuerte, evidencia de calidad elevada):
 - a. Si el recuento es ≥ 10 células CD34+/ μl , se recomienda continuar con G-CSF e iniciar el proceso de recogida en el día +5 hasta alcanzar el objetivo previsto de células CD34+ (recomendación de grado fuerte, evidencia de calidad moderada).
 - b. Si la cifra es < 10 células CD34+/ μl , se recomienda continuar con G-CSF y administrar plerixafor a dosis habituales en la tarde/noche del día +4 (aproximadamente 11 h. antes de la aféresis). Se realizará un recuento de células CD34+ previo a la aféresis en el día +5 y se iniciará el procedimiento de aféresis si el recuento de células CD34+ se considera adecuado para proceder a dicho proceso (idealmente, células CD34+ $> 10/\mu\text{l}$). Si tras la primera aféresis no se ha alcanzado el objetivo de celularidad, se recomienda continuar con la administración de plerixafor y de G-CSF diario hasta la obtención del número adecuado de células CD34+ (recomendación de grado fuerte, evidencia de calidad moderada).- En pacientes movilizados con quimioterapia y G-CSF se recomienda la determinación de las cifras de células CD34+ en SP

después de la recuperación hemoperiférica que sigue a la aplasia de la quimioterapia, cuando la cifra de leucocitos totales en SP es $>1E9/l$. Debe tenerse en cuenta que el momento de dicha recuperación es variable y depende de características del paciente y de la quimioterapia:

- c. Si el recuento es ≥ 10 células CD34+/ μl , se recomienda iniciar el procedimiento de aféresis hasta alcanzar el objetivo previsto de células CD34+ (recomendación de grado fuerte, evidencia de calidad moderada).
- d. Si el recuento es < 10 células CD34+/ μl y la cifra de leucocitos totales en SP es $< 4E9/l$ leucocitos, se recomienda continuar con G-CSF y determinar al día siguiente el recuento de células CD34+ (recomendación de grado débil, evidencia de calidad moderada).
- e. Si el recuento es < 10 células CD34+/ μl y la cifra de leucocitos totales en SP es $> 4E9/l$ se recomienda administrar plerixafor en la tarde/noche (aproximadamente 11 h antes de la aféresis) e iniciar el procedimiento de aféresis al día siguiente. Si tras la primera aféresis no se ha alcanzado el objetivo de celularidad, se recomienda continuar con la administración de plerixafor y de G-CSF diario hasta la obtención del número adecuado de células CD34+ (recomendación de grado débil, evidencia de calidad baja).

5.1.3 Aféresis

En este estudio se incluyeron aféresis de largos volúmenes, realizadas con los separadores celulares Cobe Spectra y Spectra Optia (ambas de Terumo BCT), mediante el programa de recolección de CMN. Las aféresis se realizaron tanto por vías periféricas como a través de catéter venoso central, según el criterio de cada centro y/o según la valoración de accesos periféricos del paciente (*Chung Y, 2021; Cousins F, 2015, Crane G, 2017*).

En cuanto a los datos de aféresis se tuvieron en cuenta para la movilización a estudio las cifras CD34+/ μ l previas a la administración del fármaco (coincidiendo estas con el día previo a aféresis), siendo esta la cifra con la que se decidió indicarlo. Con los datos de CD34+/ μ l del día de aféresis, se compara el incremento que presenta el CD34+/ μ l antes y después de la administración el fármaco, ampliando este análisis a aquellos que recibieron dos dosis. Se añadieron entre las variables a estudio tanto el número de dosis de plerixafor como el día de movilización en el que se decidía administrar el mismo. Se recogieron los datos de los CD34+/ μ g de los pacientes con movilizaciones previas en el grupo con fallo de movilización previo, para poder analizar los datos de prendimiento o injerto, así como los cultivos clonogénicos, con la totalidad de celularidad infundida (*Martín-Henao G, 2015*).

Los análisis de las CPH el día de la aféresis y en el producto obtenido, se realizaron mediante análisis de citometría de flujo con plataforma simple mediante el método ISHAGE, en dos de los hospitales incluidos en el estudio (Hospital Clinic i Provincial y Hospital Son Llàtzer) y en el Servicio de Terapia Celular del Banc de Sang i Teixits (el resto). Los análisis de citometría de flujo de las CPH en sangre periférica el día previo a la aféresis se realizaron por parte del Servicio de Terapia Celular del Banc de Sang i Teixits en dos hospitales (Institut Català d'Oncologia y Hospital de Sant Pau) y por los respectivos hospitales implicados en el estudio (el resto). Los datos de cultivos clonogénicos fueron obtenidos únicamente de aquellas pacientes cuyos controles de calidad se llevaron a cabo en el Servicio de Terapia Celular del Banc de Sang i Teixits.

5.1.4 Definiciones

Se definió como fallo de movilización aquellos pacientes que no alcanzaron el objetivo de 2×10^6 CD34+/kg en total, independientemente del número de aféresis y movilizaciones (si las hubiera) realizadas.

En cuanto a los días de injerto, el día de injerto de neutrófilos se definió como el primero de tres días consecutivos en alcanzar $\geq 0.5 \times 10^9/L$ y el día de injerto de plaquetas como el primero de tres días consecutivos con $\geq 20 \times 10^9/L$ sin requerimiento transfusional.

Se incluyeron como factores de riesgo a analizar en los pacientes del estudio, aquellos establecidos en el documento Consenso Catalano-Balear, tras revisión bibliográfica de cuáles eran los factores predictivos de mala movilización de CPH en pacientes candidatos a TASP:

- Edad > 65 años
- Trombocitopenia ($< 100 \times 10^9/L$) al comenzar la movilización
- Neutropenia ($< 1,0 \times 10^9/L$) al comenzar la movilización
- Infiltración de médula ósea en el momento del diagnóstico (linfomas)
- Linfoma de células del manto
- Haber recibido >2 líneas de quimioterapia previa
- Radioterapia extensa como parte del tratamiento previo
- Tratamiento previo con fludarabina o lenalidomina.

Se definió como muy malos movilizadores a aquellos pacientes con cifra de CD34+/ μl ≤ 5 en el control de sangre periférica del día previo a la administración de plerixafor.

En cuanto a los cultivos clonogénicos, las unidades formadoras de colonias se analizaron según las variables GM/kg y eclone (EC). La primera corresponde a las unidades formadoras de colonias (UFC) granulomonocíticas cuantificadas en relación al peso del paciente. La eclone (EC), hace referencia a las UFC obtenidas respecto a las CD34+ iniciales y su porcentaje se calcula mediante la siguiente fórmula: eclone= (n° UFC totales / n° CD34+ totales) x 100)). Se consideró que se cumplían los indicadores de calidad de las mismas cuando los valores eran $\geq 1,5 \times 10^5$ y $\geq 10\%$, respectivamente.

5.1.5 Análisis estadístico

Inicialmente se realiza un análisis descriptivo de principales variables objeto del estudio. Se incluyó también la prueba de normalidad de las variables cuantitativas para decidir a la hora de hacer en los contrastes de hipótesis si debemos aplicar test paramétricos o no paramétricos. Al ser el número de datos mayor de 50, se consideró para la prueba de normalidad el estadístico de Kolmogorov-Smirnov. En este primer análisis se estudia el comportamiento de las variables en general en el estudio y en particular dentro de cada grupo (pacientes con fallo de movilización previo vs. pacientes sin fallo de movilización previo).

Para los contraste de hipótesis se utilizaron diferentes pruebas de independencia dependiendo de las características de variables analizadas, empleándose el test U de Mann-Whitney para el análisis de las variables cuantitativas y el test Chi-cuadrado para estudiar la independencia entre dos variables cualitativas, dada que dentro de los subgrupos de fallo de movilización y no fallo de movilización, la distribución de las variables no presentó normalidad. En aquellos variables en cuyo análisis estadístico no se pudo considerar el test Chi-cuadrado válido por no cumplirse el supuesto en el cual no debe haber más de un 25% de las casillas de las casillas de la tabla cruzada con frecuencia inferior o igual a 5, se aplicó el test de Fisher (solo en aquellas en las a las variables se les pudiera aplicar una tabla 2x2).

Por otro lado, se realizó un estudio de correlación entre las variables cuantitativas, con intención de definir la relación lineal entre dos variables analizadas. Para este fin se empleó el test de correlación de Spearman en los datos analizados.

Todos los test estadísticos se aplicaron con un nivel de confianza del 95% y para realizar todos los análisis se utilizó el software estadístico IBM SPSS versión 26.0.

5.2 ESTUDIO 2

5.2.1 Pacientes

Se incluyeron de forma consecutiva desde el 1 de septiembre de 2016 hasta el 31 de agosto de 2022, aquellas aféresis realizadas bajo efecto de plerixafor en el BST del Hospital Sant Pau (Barcelona).

Los pacientes incluidos son aquellos diagnosticados de linfoma y mieloma múltiple, candidatos a un TASP a los que se les administró plerixafor siguiendo los criterios del Consenso Catalano-Balear que se describen en el apartado de movilización (9.1.2). Se excluyeron por tanto aquellos pacientes que habiéndose movilizado con G-CSF como esquema de movilización presentaron >10 CD34+/ μ g en el control del día +4 (día previo a la aféresis). También fueron excluidos los pacientes diagnosticados de tumor sólido ya que el objetivo de los mismos era obtener celularidad para proceder a un doble TASP.

Aquellos pacientes que fueron a aféresis movilizándose con esquema de quimioterapia+G-CSF los hicieron con ESHAP y DHAP, coincidiendo para ambas el día +13 como el día previsto de inicio de aféresis de CPH, considerando el día 0 como el primer día de administración de quimioterapia.

5.2.2 Movilización

La movilización de los pacientes con esquema G-CSF vía subcutánea se realizó con dosis de 8 µg/kg/12 h. y de 5 µg/kg/12 h. si la movilización se realizaba mediante esquema quimioterapia+G-CSF. La dosis de plerixafor administrada fue de 0,24 mg/kg/día vía subcutánea para todos los pacientes.

El criterio para la administración de plerixafor fue según la propuesta “pre-emptive” reflejada en el Consenso Catalano-Balear:

- 1) En pacientes movilizados solo con G-CSF se recomienda determinar el recuento de células CD34+ en SP en el día +4 del proceso de movilización (recomendación de grado fuerte, evidencia de calidad elevada):
 - a. Si el recuento es ≥ 10 células CD34+/ μl , se recomienda continuar con G-CSF e iniciar el proceso de recogida en el día +5 hasta alcanzar el objetivo previsto de células CD34+ (recomendación de grado fuerte, evidencia de calidad moderada).
 - b. Si la cifra es < 10 células CD34+/ μl , se recomienda continuar con G-CSF y administrar plerixafor a dosis habituales en la tarde/noche del día +4 (aproximadamente 11 h. antes de la aféresis). Se realizará un recuento de células CD34+ previo a la aféresis en el día +5 y se iniciará el procedimiento de aféresis si el recuento de células CD34+ se considera adecuado para proceder a dicho proceso (idealmente, células CD34+ > 10 / μl). Si tras la primera aféresis no se ha alcanzado el objetivo de celularidad, se recomienda continuar con la administración de plerixafor y de G-CSF diario hasta la obtención del número adecuado de células CD34+ (recomendación de grado fuerte, evidencia de calidad moderada).- En pacientes movilizados con quimioterapia y G-CSF se recomienda la determinación de las cifras de células CD34+ en SP después de la recuperación hemoperiférica que sigue a la aplasia de la quimioterapia, cuando la cifra de leucocitos totales en SP es $> 1\text{E}9/\text{l}$. Debe tenerse en cuenta que el momento de dicha recuperación es variable y depende de características del paciente y de la quimioterapia:
 - c. Si el recuento es ≥ 10 células CD34+/ μl , se recomienda iniciar el procedimiento de aféresis hasta alcanzar el objetivo previsto de células CD34+ (recomendación de grado fuerte, evidencia de calidad moderada).

- d. Si el recuento es <10 células CD34+/ μ l y la cifra de leucocitos totales en SP es $<4E9/l$ leucocitos, se recomienda continuar con G-CSF y determinar al día siguiente el recuento de células CD34+ (recomendación de grado débil, evidencia de calidad moderada).
- e. Si el recuento es <10 células CD34+/ μ l y la cifra de leucocitos totales en SP es $> 4E9/l$ se recomienda administrar plerixafor en la tarde/noche (aproximadamente 11 h antes de la aféresis) e iniciar el procedimiento de aféresis al día siguiente. Si tras la primera aféresis no se ha alcanzado el objetivo de celularidad, se recomienda continuar con la administración de plerixafor y de G-CSF diario hasta la obtención del número adecuado de células CD34+ (recomendación de grado débil, evidencia de calidad baja).

La hora de administración de plerixafor define los dos grupos a estudio, considerándose el grupo “pre-night” aquel al que se le administró el plerixafor a las 23:00 h. del día previo a la aféresis en urgencias del hospital y el grupo “post-night” aquel al que se le administró el fármaco a las 7:00 h. de la mañana del día de aféresis en hospital de día.

El esquema “pre-night” incluye pacientes desde el 1 de septiembre 2016 hasta el 12 de agosto de 2020, mientras que el “post-night” abarca desde esta última fecha hasta el 1 de junio de 2022.

5.2.3 Aféresis

En este estudio se incluyeron aféresis de largos volúmenes, únicamente realizadas con el separador celular Spectra Optia (Terumo BCT). Se empleó el programa CMN collection de dicho separador para todas las aféresis analizadas.

A todos los pacientes se les realizó valoración de accesos venosos en ambos antebrazos el día de la visita pre-aféresis, considerando aquellos con una valoración menor de dos cruces sobre cuatro (cuatro cruces: la mejor valoración; ninguna: la peor valoración) si se debía colocar un catéter venoso central para la aféresis. En los pacientes que se aferizaron por vías periféricas, se procedió a través de abbocath de 16G vs 18G. En los que precisaron catéter venoso central, se procedió a colocar el modelo 8 vs 8,5 FR Arrow en vena yugular o subclavia (*Ghobadi A, 2013; Söderström A, 2020*).

Tanto los controles los controles de CD34+ en sangre periférica, como los de las aféresis analizadas, se realizaron citometría de flujo con plataforma simple (método ISHAGE), en el Servicio de Terapia Celular del Banc de Sang i Teixits. A su vez, los análisis de características del producto (volumen, celularidad de producto y cultivos clonogénicos) se llevaron a cabo por dicho laboratorio. Los datos de volumen de aféresis fueron obtenidos de los datos recogidos a la finalización del proceso de aféresis (*Gratama J, 2003; Fatorova I, 2014*).

5.2.4 Definiciones

El objetivo de celularidad a obtener fue de $\geq 2 \times 10^6$ CD34+kg para todos los pacientes. Se define la eficiencia recolectora (ERR) de CD34+, como la capacidad de recoger dichas células en función de la cantidad de las mismas en sangre periférica y el volumen de aféresis procesado. Se realizaron dos cálculos de eficiencia recolectora (variables "ERR" y "ERR post"), dependiendo de si se disponía del resultado de hemograma y por tanto, del análisis de celularidad CD34+ post-aféresis (no realizada para el grupo de aféresis "pre-night"):

$$\text{ERR (\%)} = \frac{(\text{n}^\circ \text{ células CD34+ obtenidas} / \text{n}^\circ \text{ células CD34+ procesadas}^*)}{(\text{n}^\circ \text{ CD34+ pre-aféresis}) \times \text{VSP (L)}} \times 100$$

$$\text{ERR-post (\%)} = \frac{(\text{n}^\circ \text{ células CD34+ obtenidas} / \text{n}^\circ \text{ células CD34+ procesadas}^*)}{(\text{n}^\circ \text{ CD34+ pre-aféresis} + \text{n}^\circ \text{ CD34+ post-aféresis}) / 2 \times \text{VSP (L)}} \times 100$$

Se define la tasa de recolección como la relación entre las células CD34+ obtenidas respecto a las CD34+ determinadas en la analítica de SP pre-aféresis del día de aféresis. Esta variable se calculó dividiendo las CD34+ totales entre las CD34+/ μ l de sangre periférica el día de la aféresis (*Neyrinck M, 2015*).

Las GM/kg es la relación de unidades formadoras de colonias (UFC) granulomonocítica cuantificadas en el medio de cultivo en función del peso de receptor. Cuando relacionamos el número de UFC obtenidas respecto a las CD34+ iniciales, obtenemos el porcentaje de eclone o EC (eclone= $(\text{n}^\circ \text{ UFC totales} / \text{n}^\circ \text{ CD34+ totales}) \times 100$). Se consideraron aptos los cultivos clonogénicos con GM/kg $\geq 1,5$ y eclone (EC) ≥ 10 . La variable eclone se calculó en base de las UFC leídas en función de las células CD34+ sembradas.

5.2.5 Análisis estadístico

El análisis estadístico realizado en este estudio sigue las mismas pautas que las descritas en el análisis estadístico aplicado en el estudio 1 (apartado 5.1.5).

6. RESULTADOS

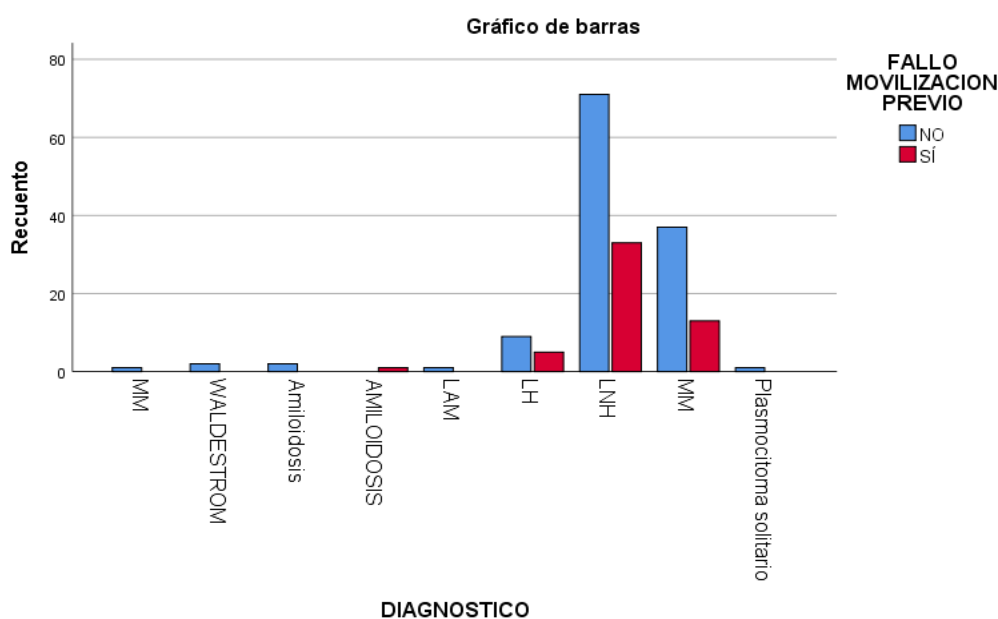
6.1 ESTUDIO 1

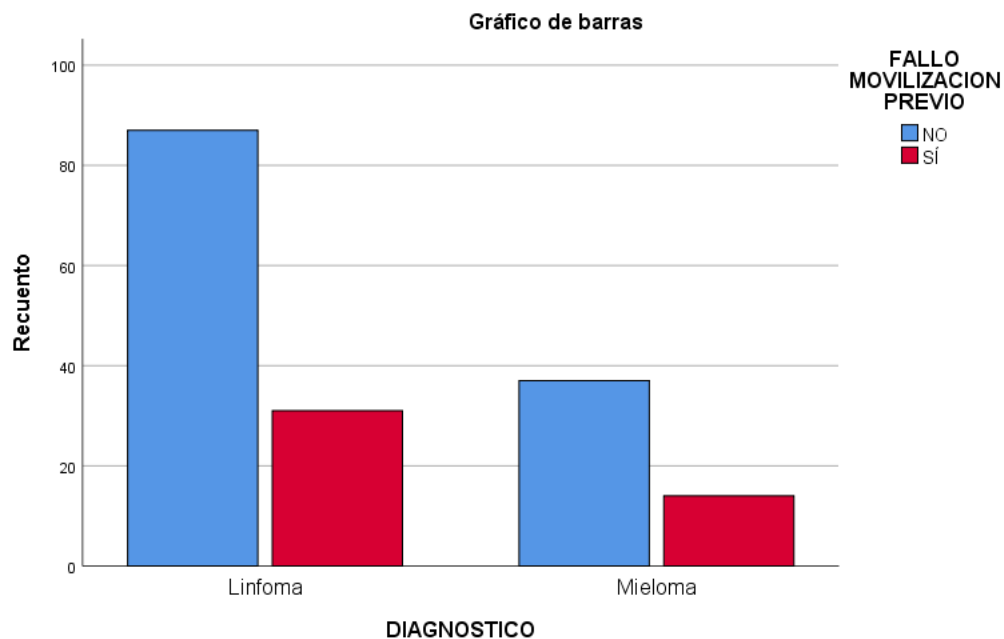
6.1.1 Características de los pacientes.

De los 176 pacientes incluidos en el estudio, 124 (70,45%) formaron parte del grupo de pacientes sin fallo de movilización previo y 52 (29,55%) del grupo con fallo de movilización previo. Se observa que el porcentaje de hombres (n=33; 18,8%), es más bajo que el de las mujeres (n=143; 81,3%).

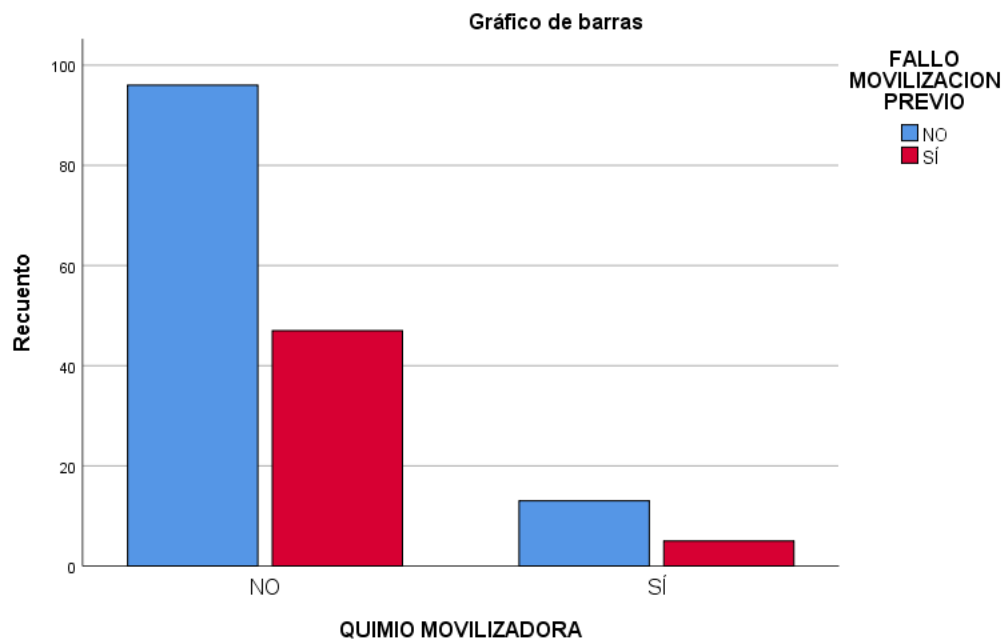
La edad media de los pacientes del estudio fue 55 años (DT=0,83) y el peso medio 74,49 kg (DT=1,17). No se observaron diferencias significativas al comparar estas variables entre los que no habían tenido un fallo de movilización previo frente a los que sí (p=0,317 y p=0,231, respectivamente).

En la variable diagnóstico, los pacientes se incluyeron pacientes con mieloma múltiple (n=51; 29%), linfoma no Hodgkin (n=104; 59,1%), linfoma de Hodgkin (n=14; 8%), amiloidosis (n=1; 0,6%), enfermedad de Waldstrom (n=2; 1,1%), leucemia aguda (n=1; 0,6%) y plasmocitoma solitario (n=1; 0,6%). Dada la n tan baja para algunos de los diagnósticos, no se pudo validar el test Chi-cuadrado en la comparación para ambos grupos de esta variable, por lo que se reagruparon los diagnósticos principales, que eran linfoma (n=118; 69,8%), y mieloma (n=51; 30,2%), de manera que se pudiera analizar si había diferencias entre las características de los pacientes para esta variable y concluyéndose que no las había (p=0,873).





Respecto a los esquemas de movilización analizados (n=161), la mayoría de pacientes se movilizó con esquema de G-CSF (n=143; 88,8%), respecto a los que se movilizaron con esquema quimioterapia+G-CSF (n=18; 11,2%). En cuanto a su distribución entre los pacientes con fallo de movilización previo y los que no, no se observaron diferencias significativas de los esquemas de movilización empleados en uno y otro (p=0,663).



En los parámetros de la analítica realizada a los pacientes antes de iniciar el proceso de movilización, se observó que la media de cifra basal de plaquetas era de $194,10 \times 10^9/L$ (DT= 6,8), la de hemoglobina de 14,3 g/dl (DT=1,3) y la de neutrófilos de $3,18 \times 10^9/L$ (DT= 0,23). No se observaron diferencias significativas al compararlos entre ambos grupos de estudio ($p=0,131$; $p=0,078$; $p=0,577$; respectivamente).

La comparación sobre cómo se distribuyen las principales características de los pacientes, así como la significación estadística de dicha comparativa, quedan resumidas en la Tabla 1.

Tabla 1: Características de los pacientes.

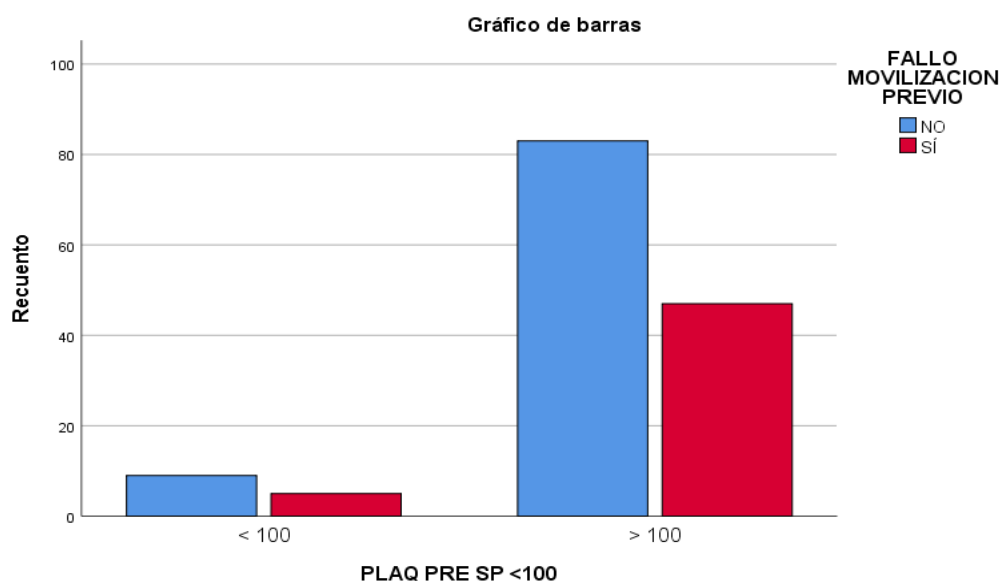
Características de los pacientes*	Sin fallo movilización previo (n=124)	Con fallo movilización previo (n=52)	P-valor
Sexo			0,169 [§]
Hombre	20 (60,6%)	13 (39,4%)	
Mujer	104 (72,7%)	39 (27,3%)	
Edad, años	54,49 (11,15)	56,23 (10,75)	0,317 [‡]
Peso, kg	73,65 (15,99)	69,71 (13,27)	0,231 [‡]
Diagnóstico			¶
Mieloma múltiple	37 (72,5%)	14 (27,5%)	
Linfoma no Hodgkin	71 (68,3%)	33 (31,7%)	
Linfoma de Hodgkin	9 (64,3%)	5 (35,7%)	
Amiloidosis	2 (66,6%)	1 (33,4%)	
Enfermedad de Waldestrom	2 (100%)	0 (0%)	
Leucemia aguda	1 (100%)	0 (0%)	
Plasmocitoma solitario	1 (100%)	0 (0%)	
Diagnóstico por subgrupos			0,873 [§]
Mieloma múltiple	37 (72,5%)	14 (27,5%)	
Linfomas	87 (73,7%)	31 (26,3%)	
Movilizados con QT			0,663 [§]
No	96 (67,1%)	47 (32,9%)	
Sí	13 (72,2%)	5 (27,8%)	
Basal de plaquetas, x10 ⁹ /L	199,22 (77,14)	184,98 (86,01)	0,131 [‡]
Basal de hemoglobina, g/dl	14,72 (17,54)	13,74 (11,00)	0,577 [‡]
Basal de neutrófilos, x10 ⁹ /L	3,47 (2,96)	2,75 (1,96)	0,078 [‡]
* Valores expresados en media (desviación estándar) o número de casos (%)			
‡ test U de Mann-Whitney			
§ test Chi-cuadrado			
¶ test Chi-cuadrado no válido			

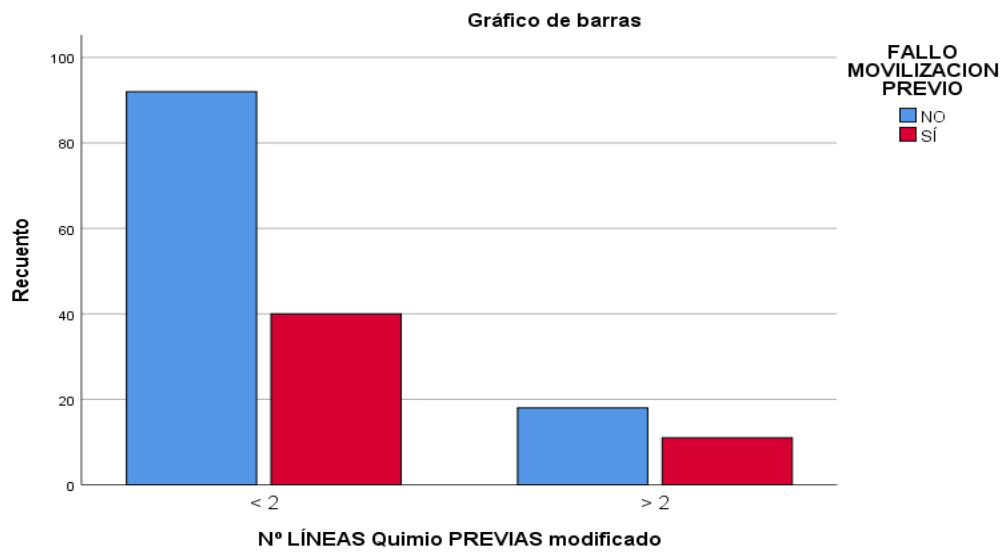
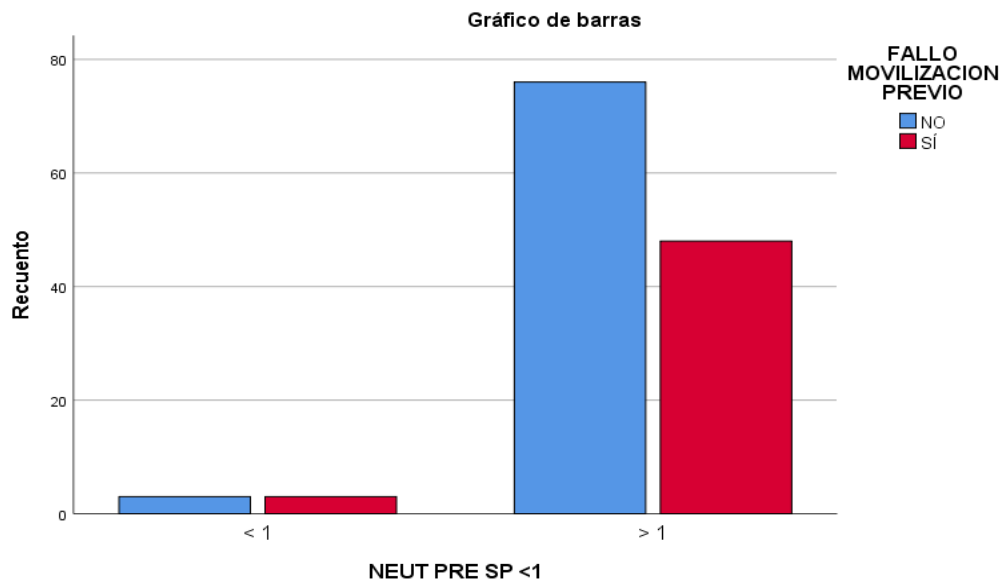
6.1.2 Factores de riesgo de mala movilización.

En el estudio sobre el impacto de los factores de riesgo de mala movilización en nuestra población, se analizó por un lado si había diferencias significativas entre los dos grupos a estudio y por otro lado, si el número de factores de riesgo influía sobre las variables de cantidad de celularidad obtenida (CD34/kg) y calidad del injerto (GM/kg y eclone).

En el análisis basal de ambos grupos, se computaron el número de factores de riesgo que acumulaba cada uno (sumados según los criterios del Consenso Catalano-Balear), objetivándose una media 1,7 (DT=0,10) y siendo estos significativamente diferentes entre los pacientes sin fallo previo vs con fallo previo (1,27 vs 2,37; $p < 0,001$). Cabe señalar que la variable de agrupación, fallo medular previo, fue computada también como factor de riesgo a la hora de hacer esta comparativa.

A su vez, se analizaron por separado los factores de riesgo de mala movilización para verificar si había diferencias basales entre los dos grupos, detectando que solo la diferencias significativas (p valor=0,009) entre los que habían recibido fludarabina previa a la movilización y los que no. Para el resto de factores de riesgo analizados (plaquetas basales $< 100 \times 10^9/L$, neutrófilos basales $< 1 \times 10^9/L$, infiltración de MO, diagnóstico de linfoma no Hodgkin tipo Manto, haber recibido previamente más de dos líneas de quimioterapia previa, radioterapia previa, fludarabina o lenalidomida), no se encontraron diferencias entre el grupo que fue a aféresis con fallo de movilización previo y el que no.





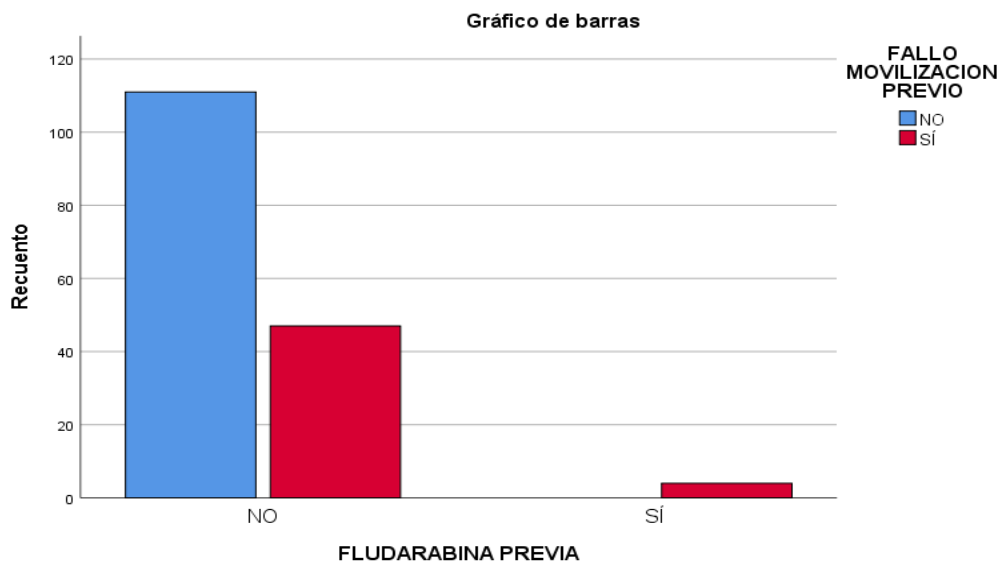
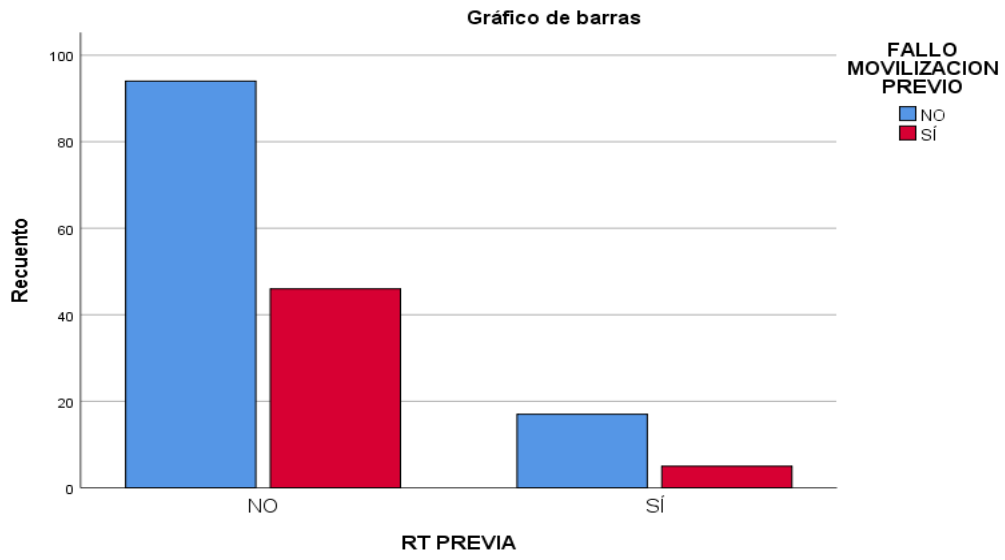


Tabla 2: Factores de riesgo de mala movilización.

Factores de riesgo de mala movilización*	Sin fallo movilización previo	Con fallo movilización previo	P-valor
Nº de factores de riesgo	1,27 (0,98)	2,37 (1,15)	<0,001 [‡]
Pacientes >65 años			0,354 [§]
No	107 (71,8%)	42 (28,2%)	
Sí	17 (63%)	10 (37%)	
Plaquetas basales <100 x 10 ⁹ /L			0,974 [§]
No	9 (64,3%)	5 (35,7%)	
Sí	83 (63,8%)	47 (36,2%)	
Neutrófilos basales <1 x 10 ⁹ /L			0,679 [†]
No	3 (50%)	3 (50%)	
Sí	76 (61,3%)	48 (38,7%)	
Infiltración de MO			0,585 [§]
No	58 (66,7%)	29 (33,3%)	
Sí	53 (70,7%)	22 (29,3%)	
Linfoma del Manto			0,150 [§]
No	11 (55,0%)	9 (45%)	
Sí	35 (72,9%)	13 (27,1%)	
>2 líneas de QT previa			0,424 [§]
No	92 (69,7%)	40 (30,3%)	
Sí	18 (62,1%)	11 (37,9%)	
Radioterapia extensa previa			0,324 [§]
No	94 (67,1%)	46 (32,9%)	
Sí	17 (77,3%)	5 (22,7%)	
Fludarabina previa			0,009 [†]
No	111 (70,3%)	47 (29,7%)	
Sí	0 (0%)	4 (100%)	
Lenalidomina previa			0,918 [§]
No	90 (68,7%)	41 (31,3%)	
Sí	21 (67,7%)	10 (32,3%)	
* Valores expresados en media (desviación estándar) o número de casos (%)			
‡ test U de Mann-Whitney			
§ test Chi-cuadrado			
†test de Fisher			

Por otro lado, se analizó la dependencia del número de factores de riesgo computados tenía influencia sobre ciertas variables de interés como son la celularidad recogida (“CD34+/kg” en la movilización actual y “CD34+/kg totales” obtenidas incluyendo movilizaciones previas), la calidad del injerto (“GM/kg”) y cifra de CD34 previa a la intervención de plerixafor (“CD34+/ μ l SP pre-plerix.”). Para las dos primeras, se observó que los pacientes con más de 2 factores de riesgo de movilización presentaban de forma significativa menos celularidad CD34+ obtenida en la movilización a estudio ($p=0.027$), así como en CD34+ totales obtenidas ($p=0.021$). También se observaron diferencias significativas en las GM/kg asociados a dichos pacientes, objetivándose peor resultado en los que presentaban más de dos factores de riesgo ($p=0.021$). Para la cifra de CD34+/ μ l SP previa a plerixafor, no se observaron diferencias significativas entre los pacientes con más de dos factores de riesgo y los que tenían menos o igual a dos factores ($p=0.062$).

Tabla 3: Análisis del nº de factores de riesgo contra CD34+ y clonogénicos.

Variable de agrupación*		Variables de interés		P-valor
Nº FACT. RIESGO	≤ 2	CD34/kg moviliz. actual	3,82 (1,97)	0,027 [‡]
	> 2		3,15 (2,10)	
Nº FACT. RIESGO	≤ 2	CD34/kg total	3,91 (1,90)	0,021 [‡]
	> 2		3,28 (2,06)	
Nº FACT. RIESGO	≤ 2	GM/kg, $\times 10^5$	4,95 (3,25)	0,021 [‡]
	> 2		3,36 (2,45)	
Nº FACT. RIESGO	≤ 2	CD34+/ μ l SP pre-plerix.	5,78 (5,73)	0,062 [‡]
	> 2		4,11 (3,11)	
* Valores expresados en media (desviación estándar)				
‡ test U de Mann-Whitney				

6.1.3 Datos de aféresis.

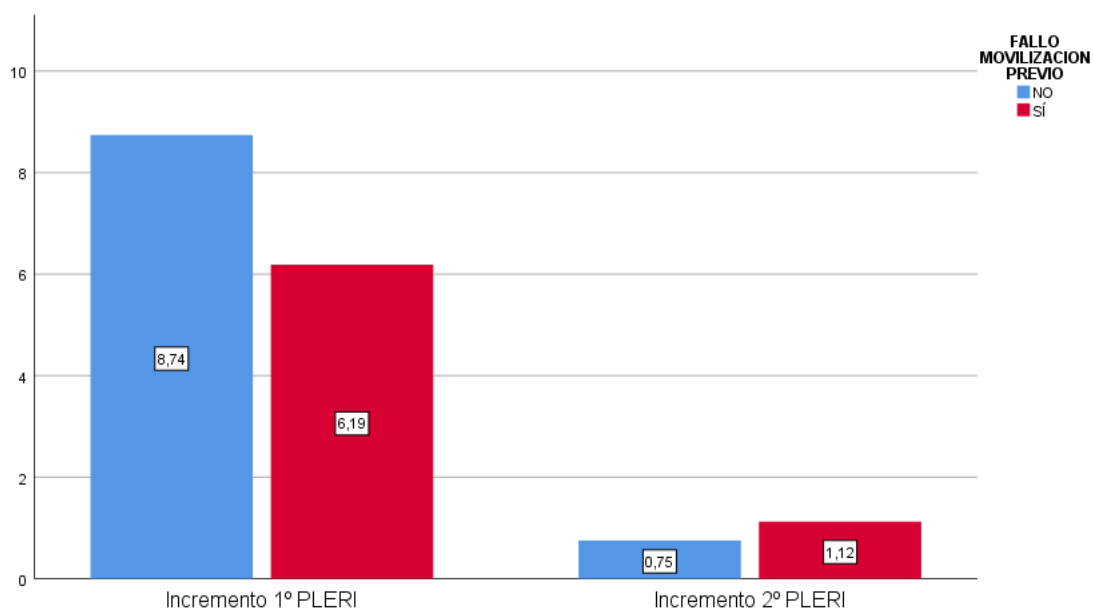
La media de aféresis realizadas antes de la administración de plerixafor fue de 0,17 (DT= 0,04) para todos los pacientes del estudio, observándose diferencias significativas entre las realizadas en el grupo sin fallo previo de movilización y el grupo con fallo previo (0,11 vs 0,35; $p=0,007$).

Respecto a las cantidad de CD34+ recogidas antes de la administración de plerixafor ("CD34+ x 10⁶/Kg pre-plerix.") en el grupo con fallo de movilización previo se tuvieron en cuenta las CD34+/kg que se podían haber obtenido en movilizaciones anteriores. La media de CD34+/kg recogidas antes de la administración de plerixafor para toda la población fue de 1 (DT= 0,10), sin que se detectaran diferencias significativas entre los que no tenían fallo previo y los que sí (1,11 vs 0,94; $p=0,403$).

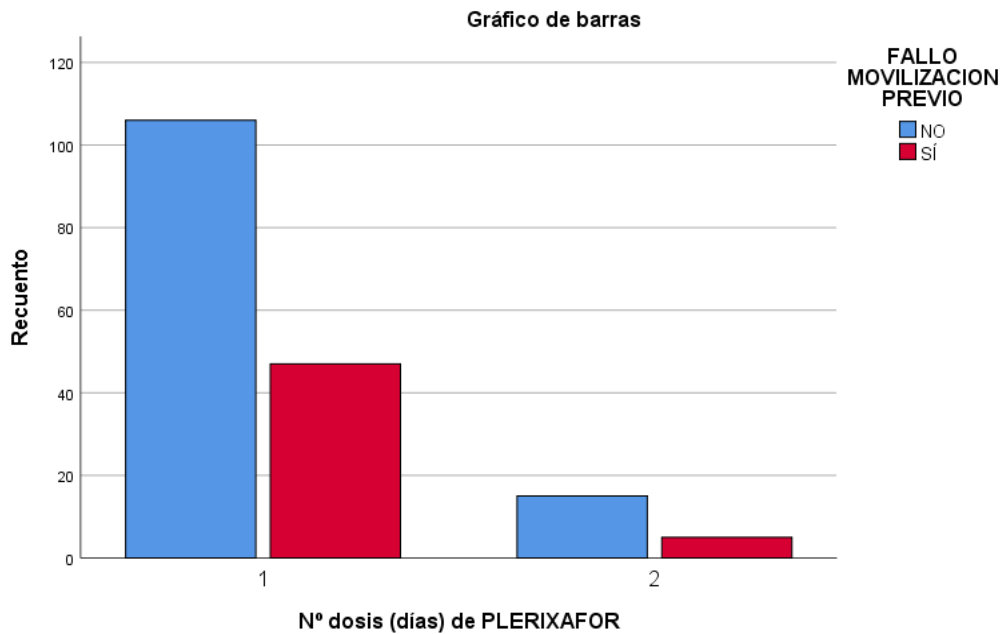
La cifra media para todos los pacientes del estudio de CD34+/ μ l en la analítica de sangre periférica realizada el día previo a la administración de plerixafor ("CD34+/ μ l SP pre-plerix") fue 5,38 (DT= 0,38). Al comparar este dato entre ambos grupos se observa de forma significativa una cifra más alta en el grupo sin fallo de movilización previo respecto al que sí lo tuvo (5,89 vs 4,22; $p=0,047$). Tras la administración del fármaco ("CD34+/ μ l SP post-plerix.") la media de CD34+/ μ l ascendió a 29,18 (DT=1,68), con diferencias significativas entre los que no tenían fallo previo respecto a los que sí (31,89 vs 23,11; $p=0,007$).

En aquellos pacientes que recibieron más de una dosis plerixafor ($n=22$; 12,5%), la media de CD34+/ μ l tras la administración de esta segunda dosis ("CD34+/ μ l SP post-2^o plerix.") fue de 9,11 (DT=1,61), siendo mayor en el grupo sin fallo de movilización previo, pero sin observarse diferencias significativas entre ambos grupos (9,62 vs 7,63; $p=0,789$).

El incremento de CD34+/ μ l tras la primera dosis del fármaco ("Incremento CD34+/ μ l SP post-1er plerix.") se comparó entre ambos grupos, sin llegar a observarse diferencias significativas entre los pacientes sin fallo de movilización previo respecto a los que sí lo presentaban (8,74 vs 6,18; $p=0,649$). De la misma manera, tampoco se observaron diferencias significativas en el incremento de CD34+/ μ l tras la administración del segundo plerixafor ("Incremento CD34+/ μ l SP post-2^o plerix.") entre ambos grupos (0,75 vs 1,12; $p=0,260$).



Respecto a las variables relacionadas con la metodología de administración de plerixafor, se analizó el día en que fue administrado el fármaco, cuya media fue 4,96 (DT=0,24). En esta variable no se observaron diferencias significativas, entre el grupo sin fallo de movilización y de fallo previo (5,07 vs 4,73; $p=0,094$). En el análisis de número de dosis, se observó que la mayoría de pacientes recibió una sola dosis ($n=153$; 87,4%), respecto a los que recibieron dos dosis ($n=20$; 11,4%). Solo dos pacientes recibieron más de dos dosis de plerixafor (1,14%): una tercera dosis en un paciente (0,6%) y una cuarta dosis en otro (0,6%). Se decidió por tanto comparar solo el número de dosis (1 vs 2) en el resto de los pacientes del estudio ($n=174$; 98,8%). En el grupo de fallo de movilización previo el 9,6% recibió una segunda dosis, frente al 90,4% que solo recibió una, mientras que el grupo sin fallo previo, el 12,4% recibió dos dosis, frente al 87,6% que solo recibió una dosis. En dicho análisis se concluyó que no había diferencias significativas ($p=0,600$) entre los pacientes que habían recibido una o dos dosis entre ambos grupos.



En cuanto a la cantidad total de CD34+ obtenidas hubo tres pacientes de los que no se obtuvieron datos de colecta, resultando la n en estas variables, así como en las de datos de infusión de 173 pacientes analizados.

En lo referente a la celularidad CD34+ obtenida en las aféresis que aplican a la movilización a estudio (“CD34+ x 10⁶/Kg movilización actual”), la media para todos los pacientes del estudio fue 3,71 (DT=0,14). En el grupo sin fallo de movilización previo la media fue mayor que en el presentaba fallo previo de forma significativa (4,07 vs 2,92; p<0,001). En el análisis de cuántos pacientes alcanzaron el objetivo de celularidad para TASP (“CD34+ x 10⁶/Kg movilización actual ≥2”), de manera significativa se observó que este había sido mayor en el grupo sin fallo previo de movilización (p<0,001).

Respecto a la celularidad obtenida en todas las aféresis, incluyendo movilizaciones previas (“CD34+ x 10⁶/Kg total”), la media de los pacientes estudiados fue 3,81 (DT=0,14). En la comparativa entre los grupos, se observó mayor celularidad obtenida en los pacientes sin fallo de movilización previo respecto a los que sí lo tenían (4,12 vs 3,12; p=0,001). Al analizar cuántos habían alcanzado en total el objetivo para proceder a TASP, se observó de manera significativa un mejor resultado en los que no tenían fallo de movilización previo (p=0,016).

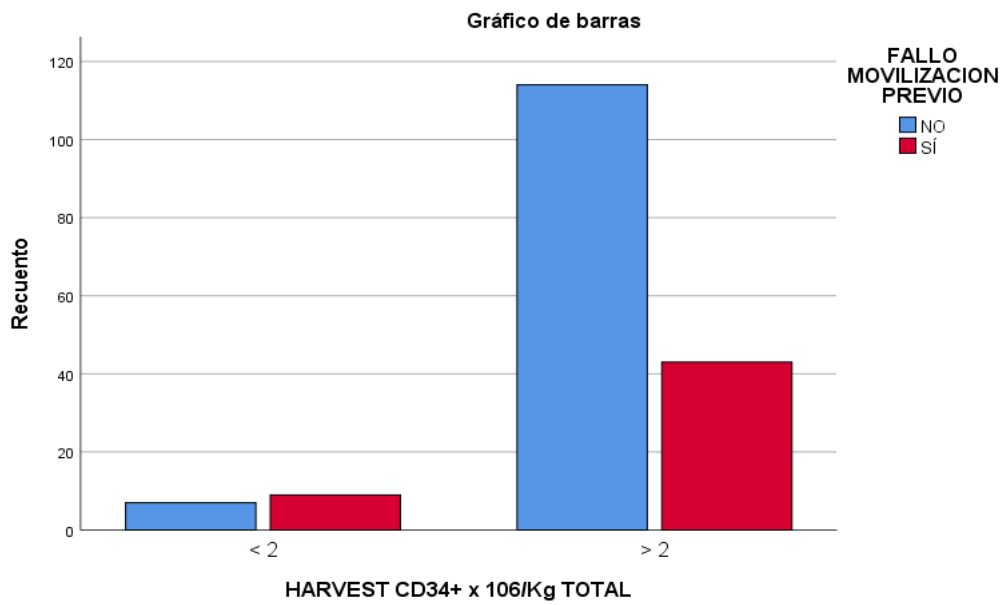
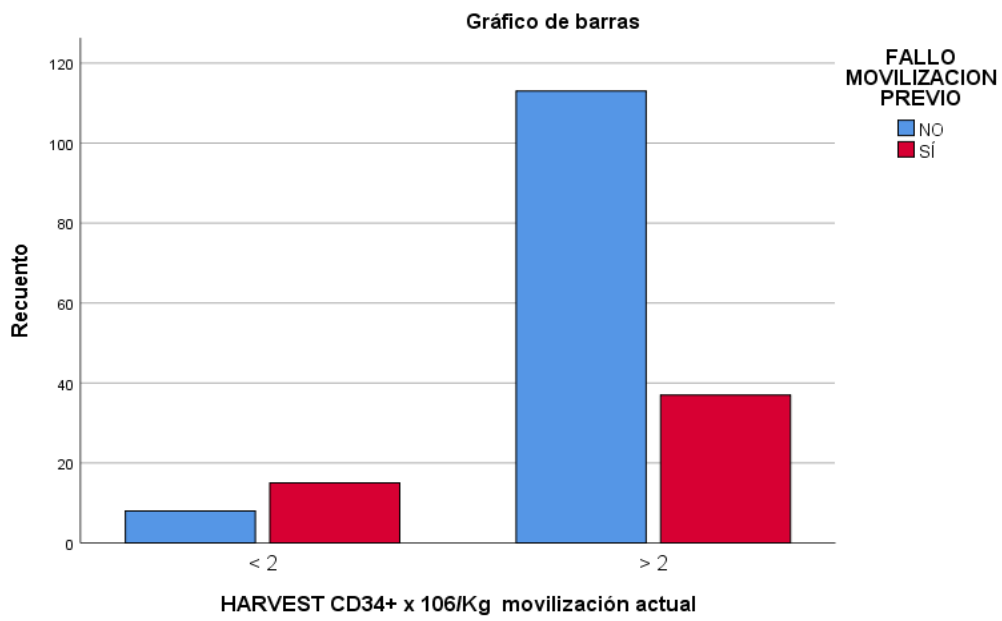
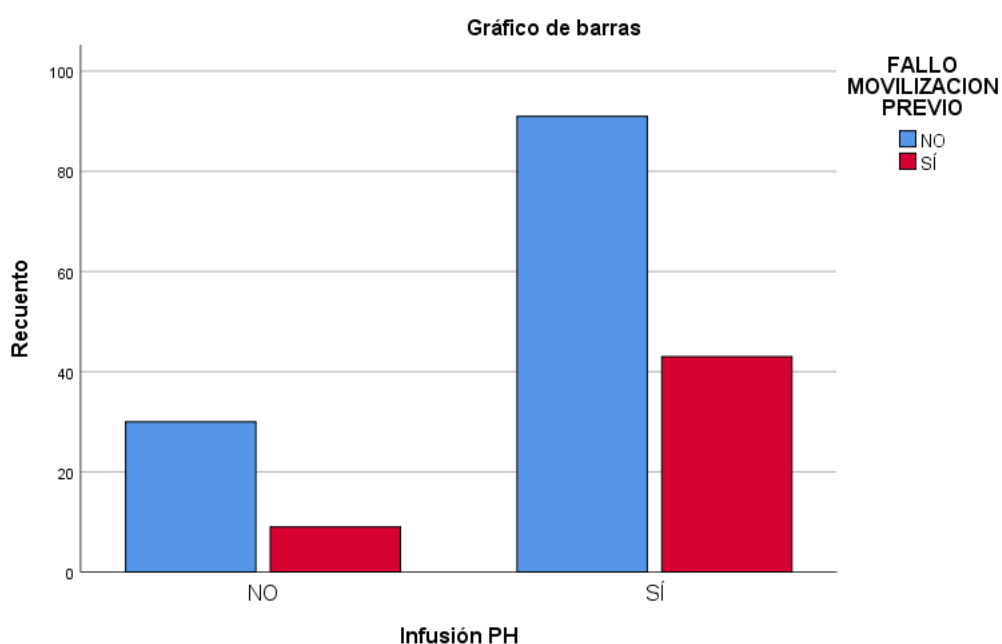


Tabla 4: Datos de aféresis.

Datos de aféresis*	Sin fallo movilización previo	Con fallo movilización previo	P-valor
Nº de aféresis pre-plerix.	0,11 (0,40)	0,35 (0,80)	0,007 [‡]
CD34+ x 10 ⁶ /Kg pre-plerix.	1,11 (0,66)	0,94 (0,39)	0,403 [‡]
CD34+/ μ l SP pre-plerix.	5,89 (5,66)	4,22 (2,78)	0,047 [‡]
CD34+/ μ l SP post-plerix.	31,89 (23,34)	23,11 (17,11)	0,007 [‡]
Incremento CD34+/ μ l SP post-1 ^{er} plerix.	8,74 (8,74)	6,18 (4,15)	0,649 [‡]
CD34+/ μ l SP post-2 ^o plerix.	9,62 (9,53)	7,53 (5,52)	0,798 [‡]
Incremento CD34+/ μ l SP post-2 ^o plerix.	0,75 (0,58)	1,12 (0,83)	0,260 [‡]
Nº de día comienzo plerix.	5,07 (3,45)	4,73 (2,93)	0,094 [‡]
Nº dosis de plerix.			0,600 [§]
1	106 (69,3%)	47 (30,7%)	
2	15 (75%)	5 (25%)	
CD34+ x 10 ⁶ /Kg movilización actual	4,07 (2,04)	2,92 (1,42)	<0,001 [‡]
CD34+ x 10 ⁶ /Kg movilización actual \geq 2			<0,001 [§]
No	8 (34,8%)	15 (65,2%)	
Sí	113 (75,3%)	37 (24,7%)	
CD34+ x 10 ⁶ /Kg total	4,12 (2,05)	3,12 (1,32)	0,001 [‡]
CD34+ x 10 ⁶ /Kg total \geq 2			0,016 [§]
No	7 (43,8%)	9 (56,3%)	
Sí	114 (72,6%)	43 (27,4%)	
* Valores expresados en media (desviación estándar) o número de casos (%)			
‡ test U de Mann-Whitney			
§ test Chi-cuadrado			

6.1.4 Datos de infusión

De todos los pacientes del estudio, se analizan los datos de todos los pacientes con datos de celularidad obtenida (n=173), de los cuales 134 procedieron a TASP (77,46%) y 39 no (22,54%). Los motivos por lo que no procedieron a trasplante no fueron analizados en este estudio. Su distribución en ambos grupos de estudio no presentó diferencias significativas (p=0,280).



En el análisis de los días de injerto o prendimiento, la media para neutrófilos fue 11,63 días (DT=0,22) y para plaquetas 15,12 días (DT=0,80). El análisis sobre si había diferencias entre los grupos de estudio, resultó ser no significativo tanto para neutrófilos (p=0,479), como para plaquetas (p=0,057).

En relación a los cultivos clonogénicos estudiados para aquellos pacientes de los que se disponía el dato (n=134; 76,1%), la media de GM/kg obtenida fue $5,19 \times 10^5$ (DT=0,57) y la de eclone 40,60% (DT=1,60). Las diferencias de GM/kg y eclone entre los datos de los que no tenían fallo de movilización previo y los que sí no arrojaron cifras estadísticamente significativas (p=0,070 y p=0,247, respectivamente). Tampoco se observaron diferencias significativas entre ambos grupos de estudio al analizar los que

fueron óptimos para el control de calidad de GM/kg, es decir, mayor de 1,5 ($p=0,303$) y los que fueron óptimos para eclone con porcentajes mayores de 10 ($p=0,359$).

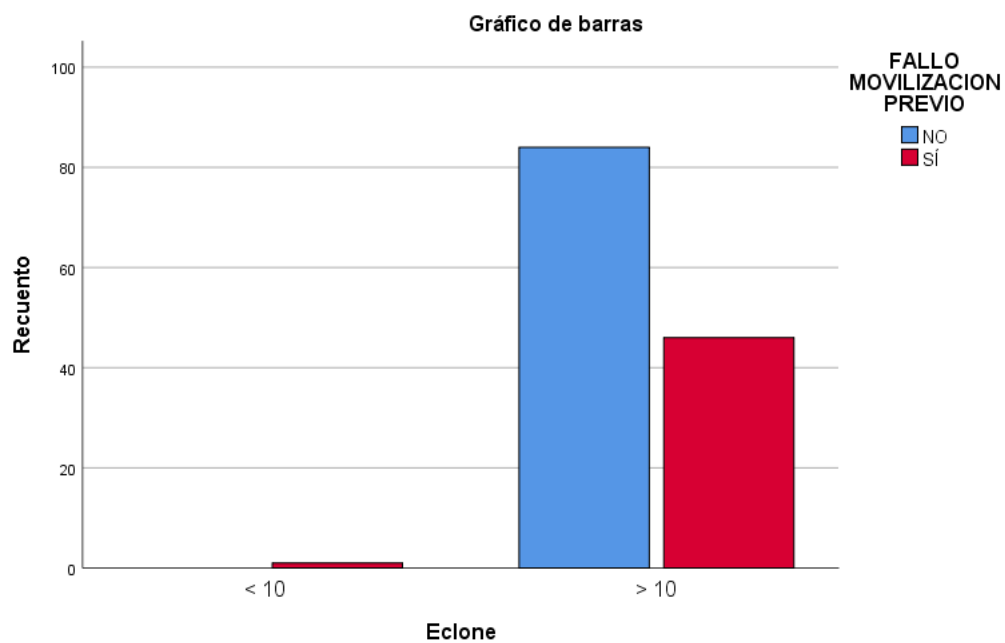
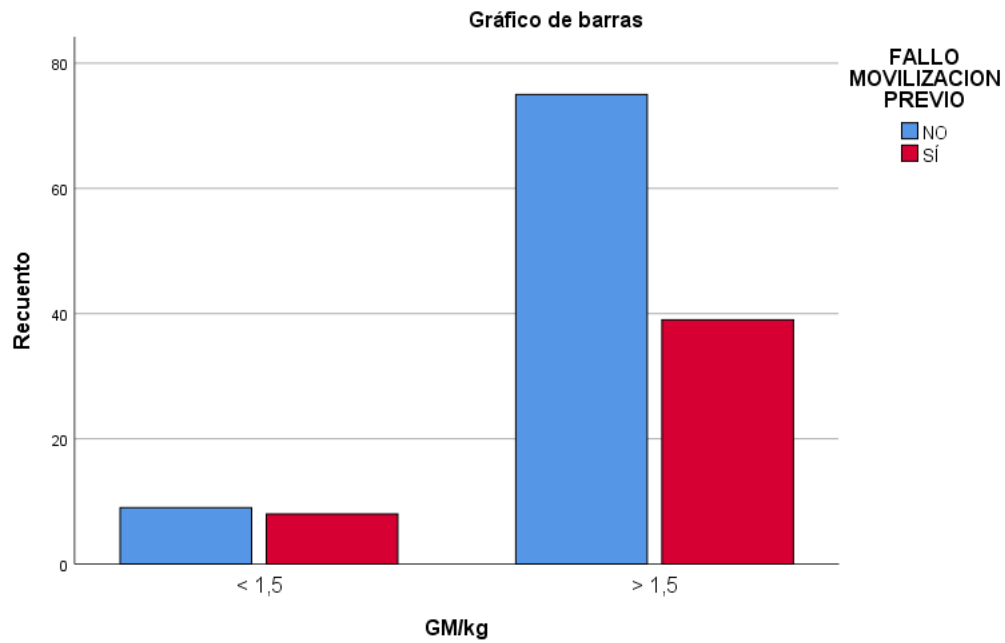


Tabla 5: Datos de infusión.

Datos de infusión*	Sin fallo movilización previo	Con fallo movilización previo	P-valor
Infusión de CPH			0,280 [§]
No	30 (76,9%)	9 (23,1%)	
Sí	91 (67,9%)	43 (22,1%)	
Día prendimiento neutrófilos	11,73 (2,67)	11,43 (2,07)	0,479 [‡]
Día prendimiento plaquetas	13,54 (3,91)	18,00 (13,28)	0,057 [‡]
GM/kg, x 10 ⁵	5,92 (7,92)	3,90 (2,64)	0,070 [‡]
GM/kg ≥1,5			0,303 [§]
No	9 (52,9%)	8 (47,1%)	
Sí	75 (65,8%)	39 (34,2%)	
Eclone, %	39,07 (17,02)	43,33 (20,49)	0,247 [‡]
Eclone ≥10			0,359 [†]
No	0 (0%)	1 (100%)	
Sí	84 (64,6%)	46 (35,4%)	
* Valores expresados en media (desviación estándar) o número de casos (%)			
‡ test U de Mann-Whitney			
§ test Chi-cuadrado			
† test de Fisher			

6.1.5 Datos de muy malos movilizadores.

Se analizó un grupo de pacientes que más allá de tener cifras <10 CD34+/ μ l en sangre periférica previo a la administración del plerixafor, presentaban cifras muy por debajo de la misma, dividiendo dichos pacientes en aquellos que presentaban cifras de CD34+/ μ l ≤ 1 (n=13), ≤ 2 (n=35) y ≤ 5 (n=50). En el análisis de estos subgrupos de pacientes entre las dos poblaciones a estudio, es decir, los que no presentaban fallo de movilización previo y los que sí, no se observaron diferencias significativas entre ellos (p=0,428). La media de CD34/kg obtenidas en la movilización a estudio para el primer subgrupo (0-1 CD34+/ μ l) fue $3,41 \times 10^6$, para el segundo ($>1-2$ CD34+/ μ l) fue $3,24 \times 10^6$ y para el tercero ($>2-5$ CD34+/ μ l) fue $3,31 \times 10^6$.

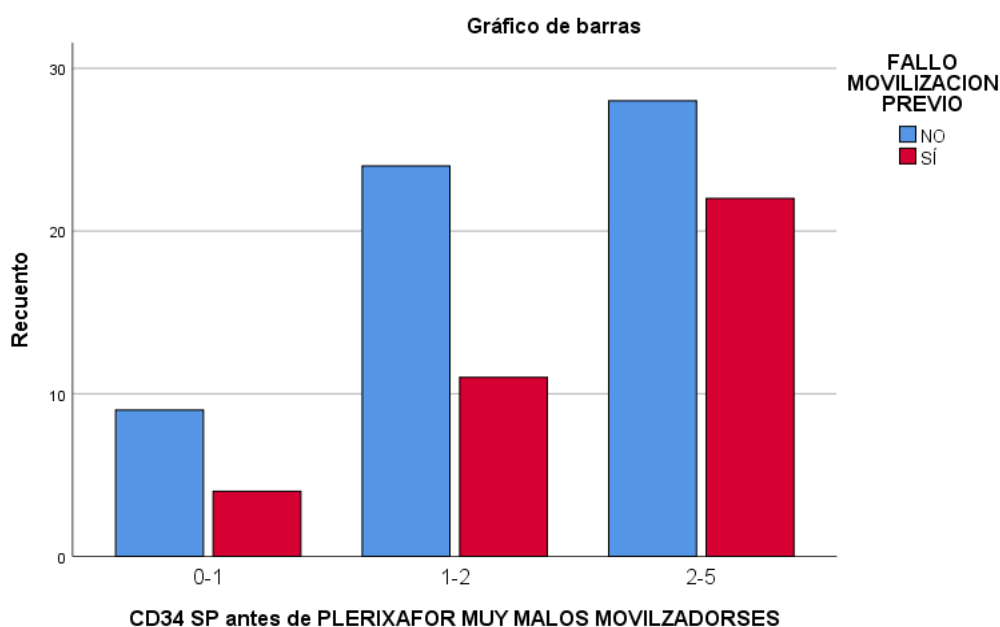


Tabla 6: CD34+ SP pre-plerixafor en muy malos movilizadores.

CD34+ SP pre-plerixafor en muy malos movilizadores*	Sin fallo movilización previo	Con fallo movilización previo	P-valor
CD34+/ μ l SP pre-plerixafor			0,428 [§]
0 - 1	9 (69,2%)	4 (30,8%)	
>1 - 2	24 (68,6%)	11 (31,4%)	
>2 - 5	28 (56%)	22 (44%)	

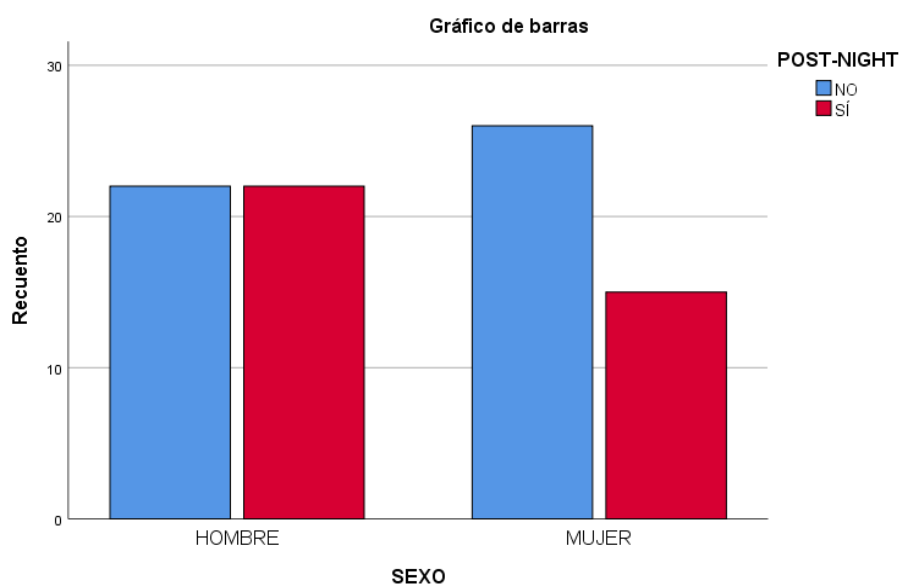
* Valores expresados en número de casos (%)

§ test Chi-cuadrado

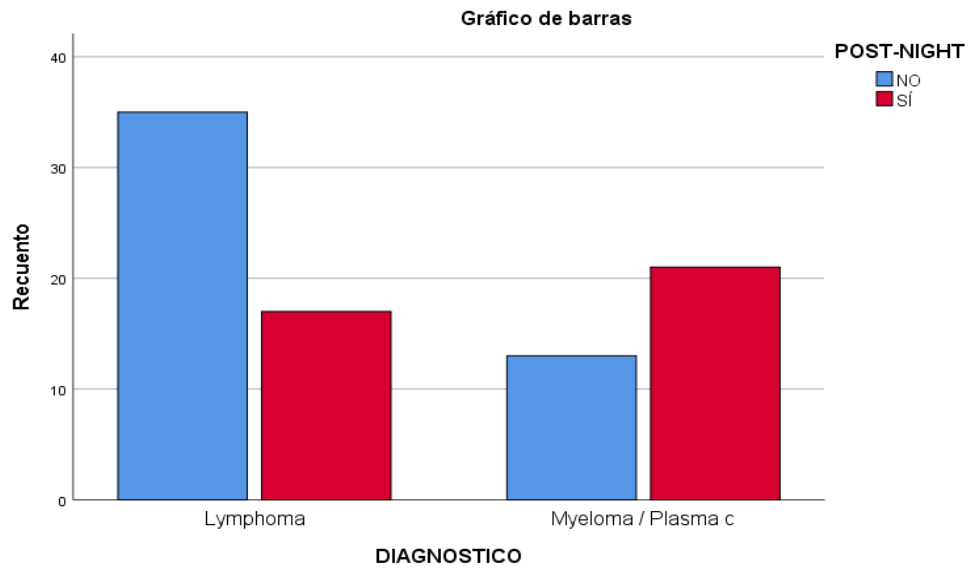
6.2 ESTUDIO 2

6.2.1 Características de los pacientes.

En el estudio fueron incluidos 86 pacientes, de los cuales 48 pacientes (55,81%) formaron parte del grupo al que se le administró plerixafor a las 23:00 h. del día previo a la aféresis (“pre-night”) y 38 pacientes (44,19%) se formaron parte en el grupo al que se les administró el fármaco a las 7:00 h. del día de aféresis (“post-night”). En cuanto a la distribución por sexos, se incluyeron 45 hombres (52,32%) y 41 mujeres (47,68%), sin observarse diferencias significativas respecto a su distribución en los grupos de estudio ($p=0,213$). La media de edad fue 57,15 años (DT=1,16) y el peso medio 72,02 kg (DT=1,75), sin observarse diferencias significativas entre los grupos a estudio ($p=0,761$).



El diagnóstico incluyó 52 pacientes con linfoma (60,5%) y 34 pacientes con mieloma múltiple (39,5%). Se observaron diferencias significativas en cuanto a la distribución entre los dos grupos ($p=0,008$), objetivándose 35 pacientes con linfoma vs 13 con mieloma en el grupo “pre-night” y 17 pacientes con linfoma vs 21 con mieloma en el grupo “post-night”.



En lo que a esquemas de movilización se refiere, se incluyeron 81 pacientes movilizados con G-CSF (94,2%) solo y 5 pacientes movilizados mediante esquema quimioterapia+G-CSF (5,8%). En la comparación de distribución dentro de cada grupo, no se observaron diferencias significativas entre ambos.

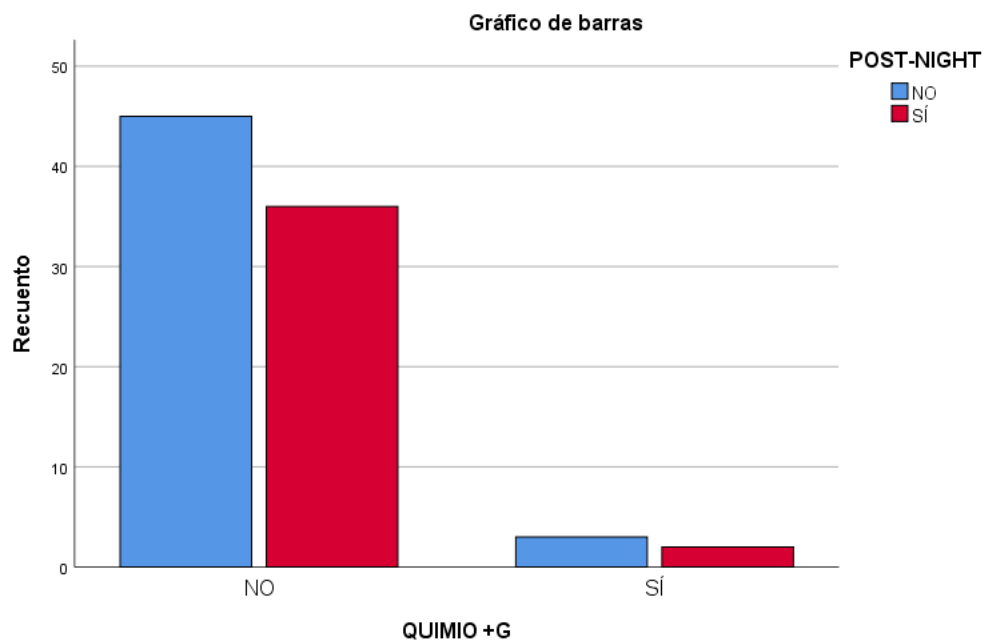


Tabla 7: Características de los pacientes.

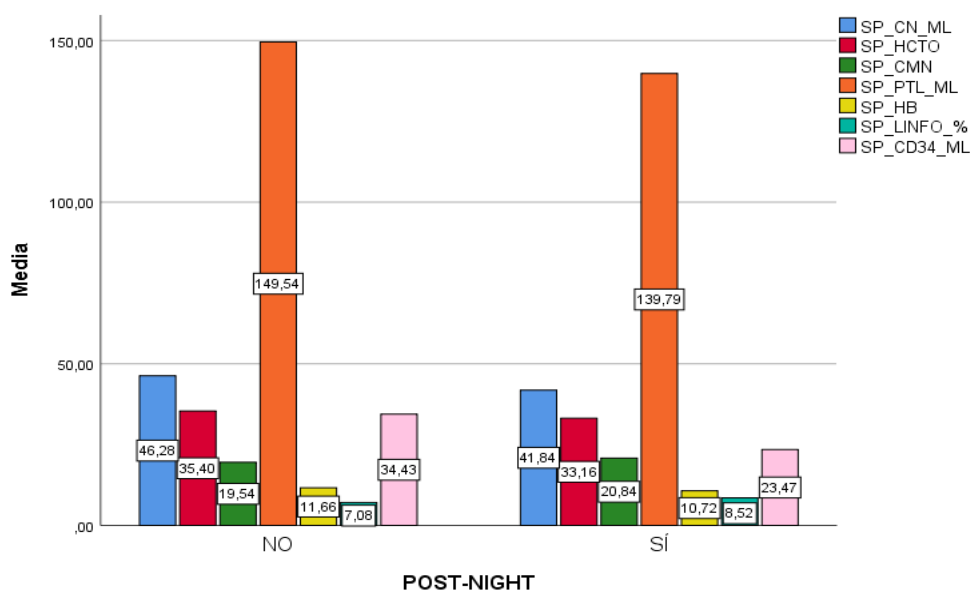
Características de los pacientes*	Plerixafor pre-night (n=48)	Plerixafor post-night (n=38)	P-valor
Sexo			0,213 [§]
Hombre	22 (48,8%)	23 (51,2%)	
Mujer	26 (63,4%)	15 (36,6%)	
Edad, años	55,99 (11,11)	58,62 (10,35)	
Peso, kg	72,51 (16,59)	71,42 (16,08)	0,761 [‡]
Diagnóstico			0,008 [§]
Linfomas	35 (67,3%)	17 (32,7%)	
Mieloma múltiple	13 (38,2%)	21 (61,8%)	
Movilizados con QT			1 [†]
No	45 (55,6%)	36 (44,4%)	
Sí	3 (60%)	2 (40%)	
* Valores expresados en media (desviación estándar) o número de casos (%)			
‡ test U de Mann-Whitney			
§ test Chi-cuadrado			
† test de Fisher			

6.2.2 Características de la pre-aféresis y aféresis.

En relación a los datos pre-aféresis se analizan la cifra de CD34+/ μ l de los pacientes el día previo al inicio de la primera aféresis (SP_dia_previo_SP_CD34+/ μ l) y los parámetros analíticos del mismo día que se realiza la aféresis, antes de iniciar la misma: células nucleadas (SP_CN, $\times 10^9/L$), hematocrito (SP_HCTO, %), células mononucleadas (SP_CMN, %), plaquetas (SP_PTL_ML, $\times 10^9/L$), hemoglobina (SP_HB, g/dl), linfocitos (SP_LINFO, %) y células CD34+ (SP_CD34+/ μ l).

La media de “SP_dia_previo_SP_CD34+/ μ l” para toda la población del estudio fue 4,73 (DT=0,30). No se observaron diferencias significativas en el análisis de distribución de esta variable entre el grupo “pre-night” y “post-night” (4,81 vs 4,63; $p=0,649$). En la analítica pre-aféresis las medias y (DT) fueron las siguientes: SP_CN, $\times 10^9/L=44,32$ (2,37), SP_HCTO, %=34,41 (0,52), SP_CMN, %=20,11 (0,84), SP_PTL_ML, $\times 10^9/L=145,23$ (7,84), SP_HB, g/dl=11,24 (0,17), SP_LINFO, %=7,71 (0,59) y SP_CD34+/ μ l=29,58 (2,83). En el grupo de administración “post-night” se analiza también el SP_CD34+/ μ l post-aféresis, siendo la media 21,25 (18,01).

Tanto el hematocrito como la hemoglobina pre-aféresis (variables correlacionadas entre sí), fueron significativamente mayor en el grupo “pre-night” ($p=0,050$ y $p=0,002$, respectivamente). Para el resto de variables de la analítica pre-aféresis, no se observaron diferencias significativas en cuanto a su distribución en ambos grupos.



En lo que aplica a datos de aféresis propiamente dicha, se analizó el volumen total procesado ("VOLUM_PROCESADO, ml), la tasa de recolección y la eficiencia recolectora de la aféresis (AF_ERR_CD34+, %).

La ERR media de todos los pacientes fue 52,59 (DT=2,24), observándose diferencias significativas entre el grupo "pre-night" vs "post-night" (46,43 vs 60,38; p=0,002). En referencia a la ERR incluyendo los CD34+ en sangre periférica post-aféresis, esta no se pudo comparar entre grupos pues no se dispone de las de los pacientes "pre-night". La media ERR-post tuvo una media de 65,66 (DT=3,88) en el grupo "post-night".

Por último, se analizó cuántos pacientes habían recibido una segunda dosis de plerixafor (n=15; 17,44%), sin detectarse diferencias significativas entre ambos grupos (p=0,432). No se objetivaron pacientes con más de dos dosis en este estudio.

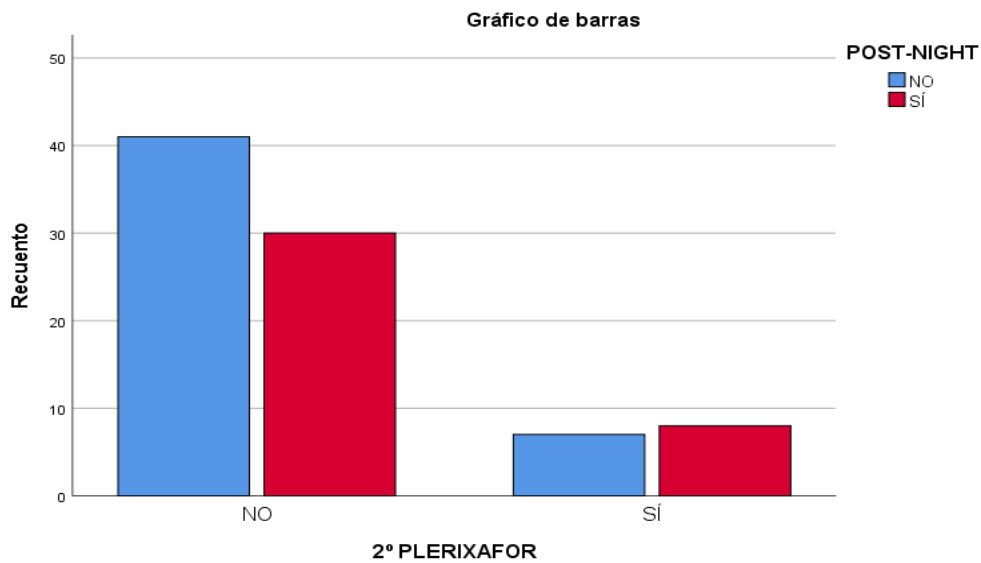


Tabla 8: Características de la pre-aféresis y aféresis.

Características de la pre-aféresis y aféresis*	Plerixafor pre-night	Plerixafor post-night	P-valor
SP_dia_previo_SP_CD34+/µl	4,81 (2,48)	4,63 (2,66)	0,649 [‡]
Analítica pre-aféresis			
SP_CN, x10 ⁹ /L	46,28 (24,81)	41,84 (17,91)	0,654 [‡]
SP_HCTO, %	35,40 (4,64)	33,16 (4,94)	0,050 [‡]
SP_CMN, %	19,54 (6,69)	20,84 (9,16)	0,767 [‡]
SP_PTL_ML, x10 ⁹ /L	149,54 (75,08)	139,79 (70,26)	0,639 [‡]
SP_HB, g/dl	11,66 (1,48)	10,72 (1,57)	0,002 [‡]
SP_LINFO, %	7,08 (4,78)	8,52 (6,23)	0,258 [‡]
SP_CD34+/µl	34,43 (31,85)	23,47 (15,05)	0,092 [‡]
VOLUM_PROCESADO, ml	15051,10 (4569,81)	14444,53 (5403,94)	0,457 [‡]
Tasa de recolección	7,05 (4,11)	8,81 (5,02)	0,068 [‡]
AF_ERR_CD34+, %	46,43 (17,18)	60,38 (22,47)	0,002 [‡]
Administración de 2º plerix.			0,432 [§]
Sí	41 (57,7%)	30 (42,3%)	
No	7 (46,7%)	8 (53,3%)	
* Valores expresados en media (desviación estándar) o número de casos (%)			
‡ test U de Mann-Whitney			
§ test Chi-cuadrado			

6.2.3 Características del producto obtenido.

En este apartado se analizan en primer lugar las características de las aféresis obtenidas: volumen de fracción recolectada (“VOLUMEN_FR, ml”), células nucleadas en la fracción recolectada (“CN_ML_FRRE, x10⁶”) y porcentaje de células mononucleadas (“CMN, %”). Las medias de todas las aféresis fueron respectivamente 360,67 (DT=14), 155,77 (DT=3,70) y 80,97 (DT=1,64). No se observaron diferencias estadísticamente significativas para ninguna de las variables citadas, excepto para %CMN, resultando el mismo más bajo en las aféresis “pre-night” vs “post-night” (76,54 vs 86,57; p=0,002).

En referencia a la cantidad de CD34+ obtenidas en las aféresis, la media de CD34+/kg obtenida (“CD34+_KG_FR, x10⁶”) fue 2,90 (DT=0,23). La cantidad de CD34+ totales obtenida en todas las aféresis fue de media 198,98 (DT=15,26). Estos datos no tuvieron significación estadística entre los dos grupos a estudio (p=0,352 para ambas variables).

En el análisis de la cantidad de aféresis que alcanzaron el objetivo de $\geq 2 \times 10^6$ CD34+/kg, no se observaron diferencias significativas entre el grupo “pre-night” y “post-night”.

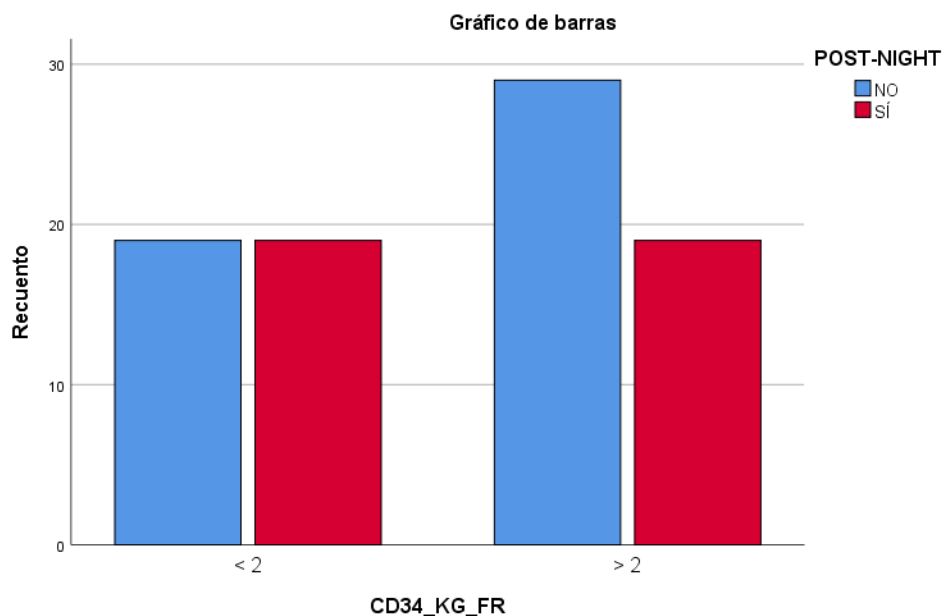


Tabla 9: Características del producto obtenido.

Características del producto obtenido*	Plerixafor pre-night	Plerixafor post-night	P-valor
VOLUMEN_FR, ml	377,94 (120,72)	339,21 (134,23)	0,117 [‡]
CN_ML_FRRE, x10 ⁶	155,29 (32,19)	156,39 (37,31)	0,876 [‡]
CMN, %	76,54 (16,61)	86,57 (11,15)	0,002 [‡]
CD34+_KG_FR, x10 ⁶	3,13 (2,38)	2,61 (1,93)	0,352 [‡]
CD34+ TOTAL	213,50 (149,22)	180,64 (130,89)	0,352 [‡]
CD34+_KG_FR ≥2 x 10 ⁶			0,334 [§]
No	19 (50%)	19 (50%)	
Sí	29 (60,4%)	19 (39,6%)	
* Valores expresados en media (desviación estándar) o número de casos (%)			
‡ test U de Mann-Whitney			
§ test Chi-cuadrado			

6.2.4 Características de los cultivos clonogénicos.

La calidad de las aféresis se analizó mediante las GM/kg, de media 4,41 (DT=0,36) para todas las aféresis del estudio, así como a través de la eclone, de media 40,92 (DT=1,85), sin diferencias significativas en la comparativa estadística entre ambos grupos. En 74 aféresis los valores fueron óptimos con GM/kg $\geq 1,5$ (86%) y 12 fueron subóptimos (14%), sin detectar diferencias significativas en el análisis de ambos grupos ($p=0,287$). En todas las aféresis se alcanzó una eclone por encima del 10%, por lo que la comparativa estadística entre los grupos no aplicaba.

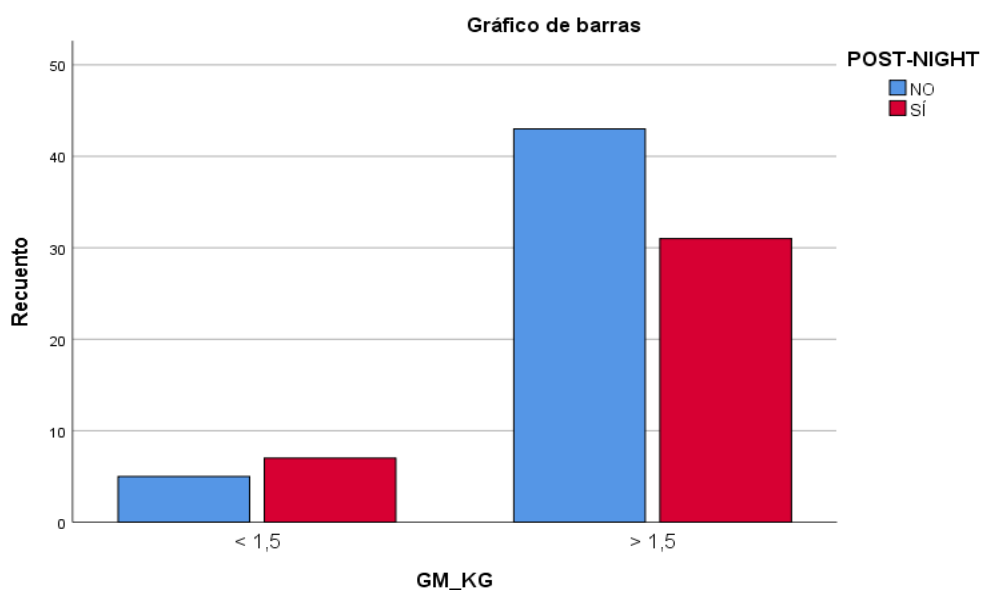


Tabla 10: Características de los cultivos clonogénicos.

Características de los cultivos clonogénicos*	Plerixafor pre-night	Plerixafor post-night	P-valor
Eclone	41,18 (15,36)	40,60 (19,50)	0,657 [‡]
GM_KG	4,54 (2,95)	4,25 (3,82)	0,352 [‡]
GM/kg $\geq 1,5$			0,287 [§]
No	5 (41,7%)	7 (58,3%)	
Sí	43 (58,1%)	31 (41,9%)	
Eclone ≥ 10			
No	0 (0%)	0 (100%)	
Sí	48 (64,6%)	38 (35,4%)	

* Valores expresados en media (desviación estándar)

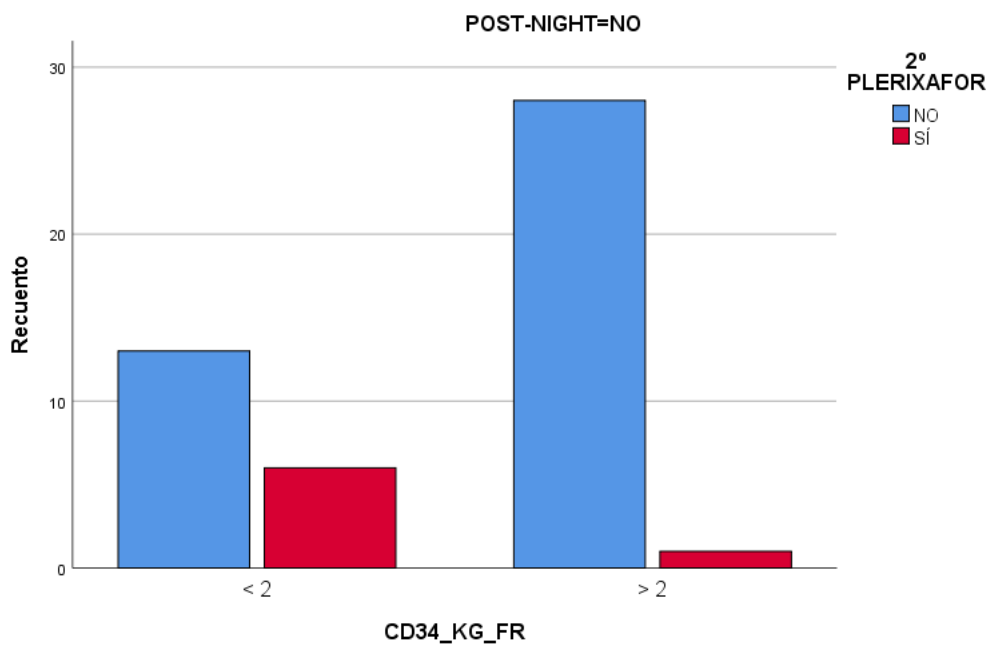
[‡] test U de Mann-Whitney

[§] test Chi-cuadrado

6.2.5 Impacto del 2º plerixafor en las CD34+/kg obtenidas.

Se llevó a cabo un análisis de interés para el estudio, en el que se comparó entre los grupos “pre-night” y “post-night”, si el haber recibido una segunda dosis de plerixafor tenía impacto sobre la celularidad obtenida (se agrupan las aféresis en función de si alcanzaron o no el objetivo de $\geq 2 \times 10^6$ CD34+/kg).

Se observó que en el grupo de pacientes que recibió el plerixafor la noche antes, había más aféresis con $< 2 \times 10^6$ CD34+/kg al administrar el segundo plerixafor de forma estadísticamente significativa ($p=0,011$). Dichos resultados no se replicaban en los pacientes que recibieron el fármaco la misma mañana de la aféresis, siendo el análisis no significativo ($p=0,232$).



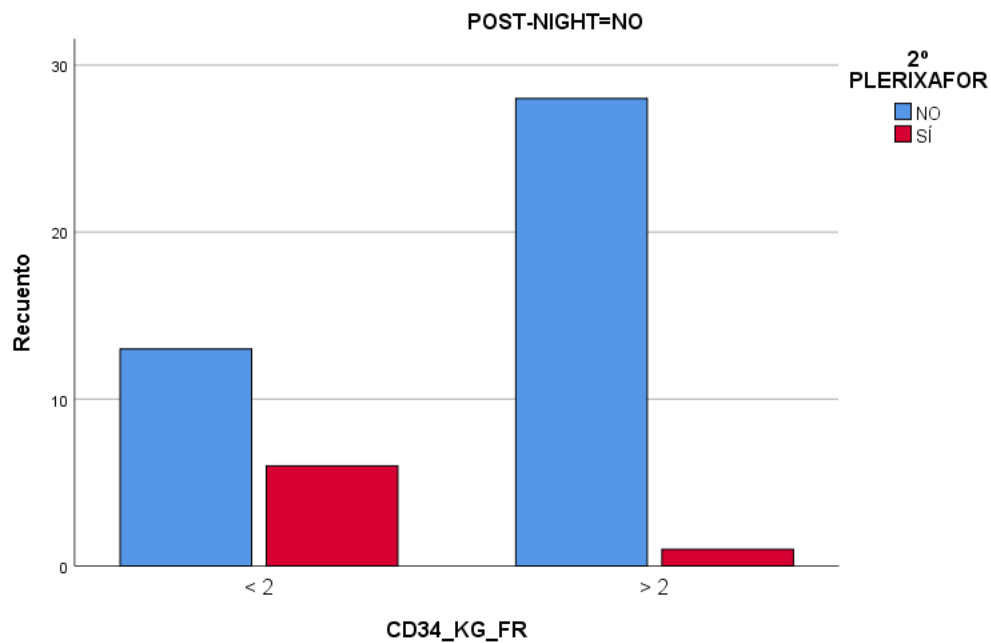


Tabla 11: Impacto del 2º plerixafor en las CD34+/kg obtenidas.

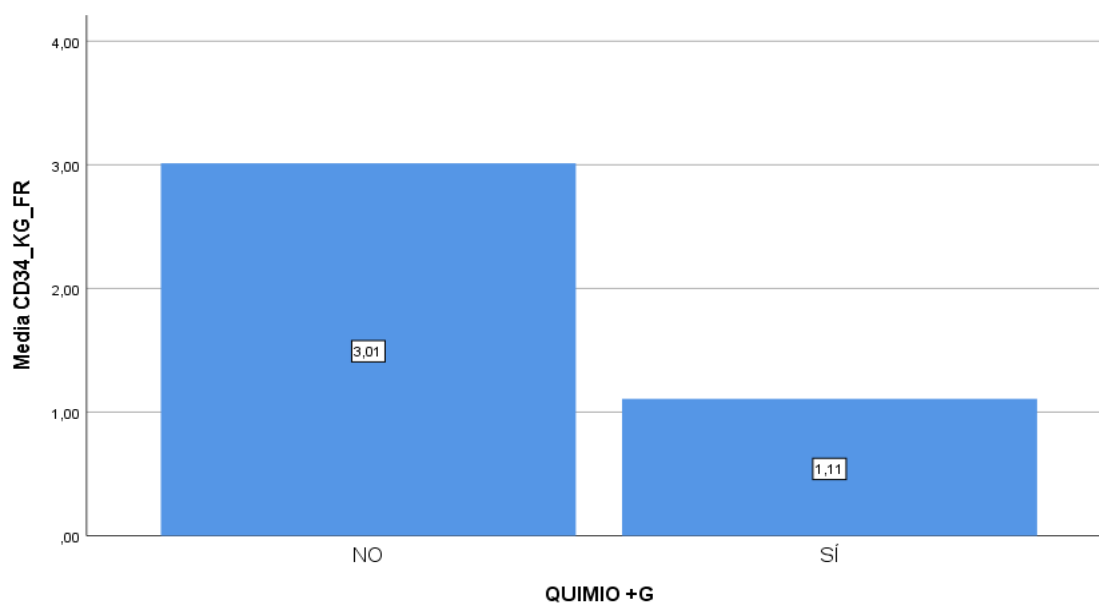
Impacto 2º plerixafor en CD34+/kg FR*	CD34+/kg	NO 2º plerixafor	SÍ 2º plerixafor	P-valor
Plerixafor pre-night	CD34+_KG_FR <2 x 10 ⁶	13 (68,4%)	6 (31,6%)	0,011†
	CD34+_KG_FR ≥2 x 10 ⁶	28 (96,6%)	1 (3,4%)	
Plerixafor post-night	CD34+_KG_FR <2 x 10 ⁶	13 (68,4%)	6 (31,6%)	0,232†
	CD34+_KG_FR ≥2 x 10 ⁶	17 (89,5%)	2 (10,5%)	

* Valores expresados número de casos (%)

† test de Fisher

6.2.6 Celularidad obtenida según esquema de movilización.

En los 5 pacientes (5,81%), movilizados bajo esquema quimioterapia+G-CSF se comparó la cantidad de CD34+/kg obtenidas por aféresis, respecto a los movilizados con G-CSF solo, observándose diferenciación estadística a favor de la CD34+/kg obtenidas en el grupo de G-CSF solo (3,01 vs 1,11; $p=0,023$).



Por otro lado, se analizó la eficiencia de recolección entre estos dos esquemas movilizadores, sin que se objetivara esta vez diferencia significativa entre ambos (53,26 vs 41,75; $p=0,249$).

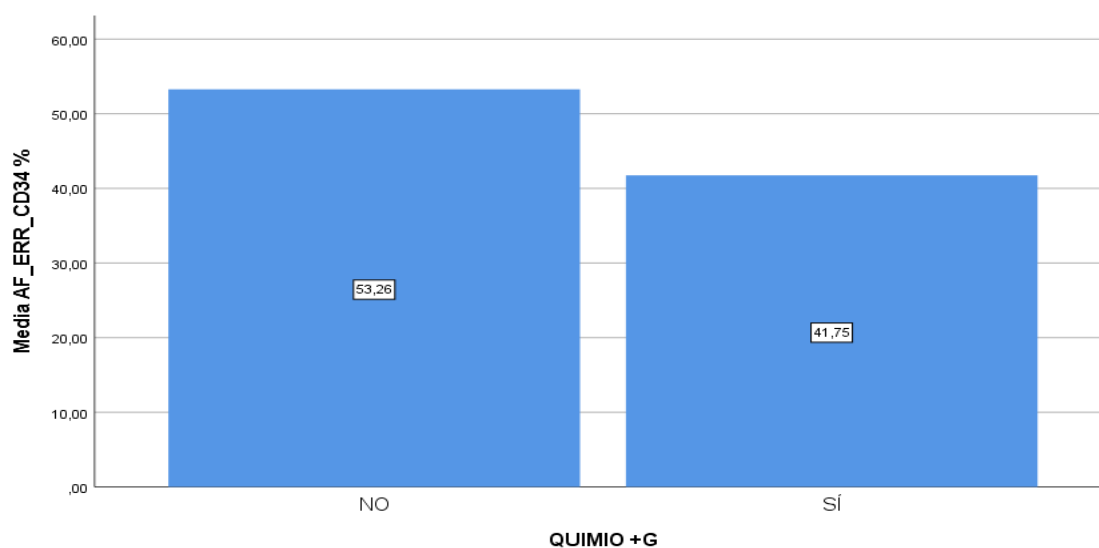


Tabla 12: Celularidad obtenida según esquema de movilización.

Celularidad obtenida según esquema de movilización *	NO QUIMIO + G-CSF	SÍ QUIMIO + G-CSF	P-valor
CD34+_KG_FR, x 10 ⁶	3,01 (2,21)	1,11 (0,70)	0,023 [‡]
AF_ERR_CD34+, %	53,26 (20,48)	41,75 (25,08)	0,249 [‡]
* Valores expresados en media (desviación estándar)			
‡ test U de Mann-Whitney			

7. DISCUSIÓN

Los primeros estudios que analizaron el uso de plerixafor bajo estrategia “pre-emptive” (*DiPersio JF, 2009; Duarte, 2010*) reportaron un aumento de la celularidad mínima alcanzada, así como de la celularidad deseada, en el grupo de pacientes que seguía dicha estrategia en comparación a la administración tras fallo de movilización previo. De esta manera se superaban con creces los fallos de movilización descritos en la literatura (hasta un 38%), para pacientes candidatos a TASP solo con esquema G-CSF o quimioterapia+G-CSF (*Giralt S, 2014*).

En el primer estudio de esta tesis no se encontraron diferencias significativas entre el grupo con fallo de movilización previo y el que no presentaba fallo previo, para ninguna de las características basales de pacientes. Sí que se observó diferencia significativa entre los dos grupos a estudio, respecto al número de factores de riesgo computados según las pautas del Consenso Catalano-Balear, siendo esta mayor en el grupo con fallo de movilización previo (1.27 vs 2.37; $p < 0,001$). Este hallazgo guarda estrecha relación con el hecho de que una de las variables analizadas (antecedentes de fallo de movilización previo) está presente en todos los pacientes de uno de los dos grupos a estudio. En esta línea, para averiguar si las de las diferencias entre el cómputo de factores de riesgo podía influenciar sobre algunas de las variables claves en los resultados finales (CD34+/kg obtenidas, las GM/kg, la cifra de CD34+ en SP que antes de la administración de plerixafor), se estudió en dichas variables si había diferencias entre aquellos que presentaban más de dos factores de riesgo respecto a los que presentaban dos o menos. En el análisis estadístico se observó que de forma significativa un mayor celularidad CD34+/kg obtenida tanto en la movilización actual ($p=0.027$), como en total ($p=0.021$), así como para las GM/kg ($p=0.021$). Sin embargo, dichas diferencias no se reprodujeron al analizar el CD34+ en SP pre-plerixafor ($p=0.062$). Estos resultados coinciden con las predicciones atribuidas en la literatura para los pacientes con mayor número de factores de riesgo, desencadenando este hecho un mayor riesgo de fallo de movilización en dichos individuos (*Wuchter P, 2010; Donmez A, 2013*).

En la comparativa de los factores de riesgo analizados por separado para los pacientes que presentaban fallo previo de movilización y los que no, se observaron características homogéneas de los pacientes en cuanto a su distribución en ambos grupos, sin observarse diferencias significativas para ninguno de ellos, salvo en la administración de fludarabina, que sí resultó ser mayor de manera estadísticamente significativa en el grupo de pacientes con fallo de movilización previo ($p=0,009$).

En lo que a datos de aféresis se refiere, se observó que a pesar de que el grupo de pacientes que había tenido fallo previo de movilización había realizado un mayor número de aféresis previas que el grupo que no presentaba fallo de movilización previo de forma significativa ($p=0,007$), pese a lo cual llegaron a la movilización sujeto de estudio con cifras similares de CD34+ recogidas previamente en aféresis anteriores, siendo estas discretamente más altas en el grupo del consenso (1,11 vs 0,94; $p=0,403$). En el grupo de consenso este último dato correspondía a los pacientes ($n=10$; 8%), a los que se les administró plerixafor más allá del cuarto día de movilización, habiendo recogido CD34+ en alguna aféresis previa en la que no cumplían los criterios del consenso para administración del fármaco ($CD34+/\mu l \geq 10$). Sin embargo, en el caso del grupo del consenso, abarcaba pacientes ($n=12$; 23%) que se habían realizado aféresis tanto en una primera movilización en la que no alcanzaron el objetivo, como en la movilización que analiza este trabajo. Estos datos nos permiten concluir que a pesar de que el grupo de fallo de movilización se había realizado más aféresis, incluso en una movilización previa, llegó a la movilización de estudio sin diferencias significativas de CD34+ respecto al grupo del consenso (*Pusic I, 2008; Sancho JM, 2016*).

En cuanto a los datos de CD34+/ μl en sangre periféricos previo a la administración del fármaco, a pesar de que las cifras fueron parecidas entre el grupo sin fallo de movilización previo frente al que sí había presentado fallo (5,89 vs 4,22), dicha diferencia estuvo discretamente por debajo del valor establecido para considerarla como significativa ($p=0,047$). Este hecho se correlaciona a su vez con que los pacientes con más factores de riesgo computados, presentaron respondieron peor a la movilización con G-CSF alcanzando cifras más bajas que el grupo sin fallo de movilización, antes de que llegara a administrarse el fármaco. Por otra parte, una vez administrado el plerixafor, el pico de CD34+/ μl que presentan ambos grupos es claramente superior en el de pacientes sin fallo de movilización previo (31,89 vs 23,11), con una significación estadística esta vez claramente destacable ($p=0,007$). Para confirmar si las diferencias entre dichas variables estaban influenciadas por la cifra basal, se analizó el incremento de CD34+/ μl del pre-plerixafor al post-plerixafor, observando que los pacientes sin fallo de movilización previo presentaron mayor incremento respecto al otro grupo (8,74 vs 6,18), resultando dicha diferencia no estadísticamente significativa ($p=0,649$), lo cual va acorde a los datos reportados en la bibliografía (*DiPersio J, 2009; Okubo M, 2021*).

Respecto al subgrupo de pacientes que recibió más de una dosis de plerixafor en el Estudio 1 ($n=22$; 12,5%), se observa acorde a lo descrito en la literatura como la media de CD34+/ μl post-administración fue peor con la segunda dosis que con la primera tanto

para los que presentaban fallo previo como los que no, sin que tampoco se observaran diferencias significativas entre los dos grupos a estudio (9,62 vs 7,53; $p=0,798$). Este hecho se reproduce también en el análisis del incremento de CD34+/ μ l tras administrar el segundo plerixafor, donde se observó que además de no haber diferencias significativas entre los dos grupos, se confirmó el leve incremento que consigue esta segunda dosis, la cual podríamos decir que más bien es útil para mantener el pico y evitar que descienda de cara a un siguiente día de colecta (0,75 vs 1,12; $p=0,260$) (*Haverkos B, 2014*).

Se comprobó que el día de administración del fármaco fue muy similar para ambos grupos del primer estudio, lo cual era esperable y confirma que se han seguido las mismas pautas establecidas en el Consenso Catalano-Balear para dicho criterio. Otra de las variables que interesaba comparar en este estudio en lo referente a la administración de fármaco, era si los pacientes con fallo de movilización previo acababan recibiendo más dosis de plerixafor que grupo sin fallo previo. No solo se observó que el porcentaje de pacientes que precisa más de una dosis fue minoritario ($n=22$; 12,5%), sino que los que precisaron una tercera ($n=1$; 0,6%) y una cuarta ($n=1$; 0,6%) fue ínfimo. Por dicho motivo, para verificar si había diferencias entre las dosis administradas en ambos grupos solo se tuvieron en cuenta los que recibieron 1 vs 2, observándose que no había diferencias entre ellos ($p=0,600$). Esta cuestión resultó de gran interés de cara a un futuro estudio de análisis de costes entre ambas estrategias (*Schroeder M, 2017; Li J, 2011*).

El objetivo final del plerixafor y del Consenso Catalano-Balear es conseguir un objetivo de celularidad que permita proceder al TASP de la forma más eficiente, para lo cual el análisis comparativo de la celularidad obtenida con las estrategias seguidas por los grupos de estudio (“pre-emptive” vs rescate) resulta crucial. En este apartado, se observó que tal y como era de esperar con una cifra de CD34+/ μ l más alta, en el grupo “pre-emptive” se obtuvieron más millones de CD34+/ μ l que en el de fallo de movilización previo (4,07 vs 2,92; $p<0,001$) en la movilización actual. De la misma manera y acorde a la poca celularidad obtenida en aféresis y en el caso de fallo previo, también en movilizaciones previas, las CD34+/ μ l totales recogidas fue mayor en el grupo “pre-emptive” (4,12 vs 3,12; $p=0,001$). En consonancia con dichos resultados, hubo más pacientes sin fallo de movilización previo que alcanzaron el objetivo para poder proceder a TASP en la movilización actual ($p<0,001$) y en cuanto a la celularidad total obtenida ($p=0,016$) (*Douglas KW, 2018; Sánchez-Ortega I, 2015*).

La mayoría de las aféresis realizadas no solo alcanzaron cifras aptas para proceder a TASP, sino que estos se llevaron a cabo (n=134; 77,46%), pudiéndose analizar la cifras de injerto de neutrófilos y plaquetas entre los dos grupos. En primer lugar, cabe destacar que no se observaron diferencias entre los pacientes de ambos grupos que la obtención de CPH en un TASP (p=0,280). En cuanto a dos variables fundamentales en la evaluación de la calidad del injerto en los pacientes trasplantados, no se observaron diferencias significativas en el día de injerto de neutrófilos (11,73 vs 11,43; p=479) y plaquetas (13,54 vs 18; p=0,057) entre los pacientes sin fallo previo vs los que sí habían presentado fallo. Sin embargo, la diferencia para cifra de plaquetas prácticamente alcanzó la significación estadística, lo cual está en consonancia con algunos artículos de la literatura según los cuales con cifras por debajo de 3×10^6 CD34+/kg totales se puede observar retraso en el injerto plaquetar. Este dato resultó ser un hallazgo de interés en el estudio, especialmente teniendo en cuenta que ambos grupos presentaban cifras por encima de 3×10^6 CD34+/kg totales, siendo mejor cifra de injerto del grupo “pre-emptive” con una media de CD34+/kg infundida más alta que los de fallo de movilización previo (4,12 vs 3,12; p=0,001) (*Teipel R, 2018; Mohty M, 2018*).

En relación a los cultivos clonogénicos para los pacientes que disponían de dichos datos (n=131; 75,7%) reflejaron medias para GM/kg y eclone (5,19 y 40,60%, respectivamente), muy por encima de los dinteles establecidos como óptimos para los mismos para aféresis de CPH (>1,5 y >10, respectivamente). No se llegaron a observar diferencias significativas entre plerixafor “pre-emptive” vs rescate para GM/kg (p=0,070) ni para eclone (p=0,247), lo cual coincide con las expectativas que las buenas cifras de CD34+kg obtenidas se observaron en ambos grupos. Sin embargo, la tendencia a obtener mejores resultados en las colonias granulomonocíticas, vuelve a resultar mejor en el grupo “pre-emptive” respecto al de fallo previo (5,92 vs 3,90), concordando con una mayor cantidad de CD34+/kg obtenidas. A la luz de estos hallazgos, se concluyó que los cultivos clonogénicos aportaron datos positivos sobre las aféresis realizadas, como demostró el hecho de que solo uno de los pacientes con fallo de movilización previo presentó eclone <10% y ninguno en el grupo “pre-emptive” (*Antelo ML, 2021*).

Por último, en el primer estudio descrito en esta tesis, se analizó un subgrupo de pacientes considerados muy malos movilizadores (n=98; 55,68%), es decir, aquellos con cifras de menores de CD34+/ μ l ≤ 5 (*Lefrère F, 2013*). No se encontraron diferencias significativas en la comparación de horquillas de CD34+/ μ l entre el grupo “pre-emptive” y el de fallo de movilización previo (p=0,428), pero se pudo demostrar para este subgrupo de pacientes, a pesar de cifras tan bajas la administración de plerixafor es

eficiente, incluso en el subgrupo con $CD34+/\mu l \leq 1$, la media de $CD34/kg$ obtenida fue $3,41 \times 10^6$. Cabe resaltar que en dicho rango solo se observó que solo un paciente, el cual había presentado fallo de movilización previo, no consiguió alcanzar los 2×10^6 $CD34+/kg$ en la movilización de estudio (cifra previa de $0,4$ $CD34+/\mu l$; $0,2 \times 10^6$ $CD34+/kg$ obtenidos) (*Olivieri A, 2012*).

En las 86 aféresis incluidas en el segundo estudio, se observa que para unos datos analíticos pre-aféresis sin diferencias significativas entre las variables analizadas (a excepción de hemoglobina-hematocrito) entre el grupo que se administra plerixafor a las 23:00 h. (“pre-night”) vs el de las 7:00 h. (“post-night”), la eficiencia de recolección es claramente mejor en el grupo “post-night” (46,43 vs 60,38; $P=0,002$). Cabe destacar las cifras similares de $CD34+/\mu l$ en SP el día previo a la administración del plerixafor (4,81 vs 4,63; $p=0,649$), así como la similitud entre volumen procesado (15051 vs 14444; $p=0,457$), el empleo del mismo modelo de máquina de aféresis, misma dosis de plerixafor administrada y mismo esquema de movilización, la imputabilidad de esta mejor eficiencia al esquema temporal empleado queda demostrada con significancia estadística (*Cid, J, 2020*).

Otro hallazgo que apoya el uso del esquema “post-night” frente al “pre-night” es la mayor pureza de CMN observada de manera significativa en el primer grupo. Partiendo de una cifra muy similar de %CMN en SP (19,54 vs 20,84; $p=0,767$), se consiguen mejores %CMN en las aféresis con esquema “post-night” (76,54 vs 86,57; $p=0,002$). Este hecho impacta no solo sobre la calidad del producto y el menor riesgo de apoptosis celular para $CD34+$ y leucocitos, sino que también tendrá un efecto positivo sobre los efectos adversos asociados a la presencia de polimorfonucleares a la hora de infundir el producto (*Martín-Henao G.A, 2010; Strasser E, 2005*).

Aunque no se observaron diferencias significativas en las CN pre-aféresis entre ambos grupos, sí que fue superior en el de plerixafor “pre-night”, coincidiendo este hecho con datos de la bibliografía que asocian una mayor cantidad de leucocitos previos con menor eficiencia de recolección de $CD34+$ (*Cooling L, 2010*). Otro dato que no fue estadísticamente significativo pero cuya diferencia merece una explicación es la mayor cifra de $CD34+/\mu l$ en SP previo al inicio de aféresis en el grupo “pre-night” (34,43 vs 23,47; $p=0,092$). Al haber administrado el plerixafor solo cuatro antes de dicho control analítico no se ha alcanzado aún el pico máximo de $CD34+$ en SP, pero sin embargo este punto crítico tendrá lugar durante el proceso de aféresis. En muchos de los pacientes del grupo “pre-night” y especialmente tratándose muchas de las analizadas

de aféresis de altos volúmenes, en la fase final de la recogida habremos pasado el máximo de 11 horas que se describen como mejor eficacia del fármaco según la ficha técnica.

Al igual que ocurre con el primer estudio, en el Estudio 2 se analizan el número de dosis recibidas entre los grupos a estudio para descartar que no se estuvieran precisando más dosis de plerixafor con el esquema “post-night” que con su antecesor, lo cual queda reflejado en la no diferencia estadística obtenida para dicha variable ($p=0,432$).

En el análisis de la ERR y ERR-post, se observa que la ERR-post tenía una media más alta solo para el grupo donde el posible la comparativa, las aféresis del grupo “post-night” (60,38% vs 65,66%). Estos datos coinciden con los descritos en la literatura, donde la cifra de CD34+ en sangre periférica post-aféresis debería ser más baja que la previa. Dada la cantidad de variables que pueden influir sobre la eficiencia recolectora, es importante tener en cuenta que los volúmenes totales procesados no muestren diferencias significativas para no llevarnos a conclusiones erróneas (*Reinhardt P, 2011*). En nuestra población los volúmenes de aféresis cumplen esa premisa, aunque por otra parte, encontramos CD34+ post-aféresis, se da la particularidad de que en algunas aféresis el CD34+ post-aféresis fue más alto que el pre-aféresis, lo cual indicaba un notable pico de subida de CD34+ a lo largo del proceso de recolección. Al observar si había diferencias significativas entre estas variables, se detectó un mayor pico de CD34 en el pre-aféresis respecto al post-aféresis, sin significancia estadística (23,47 vs 21,25; $p=0,100$), concordando así con la literatura reportada (*Neyrinck M, 2015*).

A pesar de que en la literatura está descrita que la tendencia de las CD34+ en sangre periférica tiende a ser más baja en la analítica post-aféresis que en la pre-aféresis en nuestro caso, la administración del plerixafor a cuatro horas del inicio de la aféresis, hace que el grupo “post-night” el pico de plerixafor continúe de subida durante la aféresis, llegando incluso a ser superior en algunas de las aféresis analizadas.

En lo referente a la celularidad obtenida, se observan diferencias no significativas entre las CD34+kg obtenidas, estas fueron más altas en el grupo “pre-night” (3,13 vs 2,61; $p=0,352$). Este hecho puede estar influenciado por el horario de aféresis de tardes en el BST Sant Pau (hasta las 17:00 h.). De hecho, se objetivó menos volumen procesado para los “post-night”, lo cual hace podría deberse en parte a que en las aféresis de la mañana y ante la duda de la cinética exacta del pico durante la aféresis, se pudieran alargar los procesos más allá del cálculo exacto para el objetivo de TASP. En cualquier

caso, en ambos grupos se alcanzaron $>2 \times 10^6$ CD34+/kg y los cultivos clonogénicos reflejaron productos de alta calidad para todos los clones estudiadas (*Cid J, 2019*).

En análisis comparativo de la cantidad de células obtenidas para aquellas aféresis bajo segunda dosis de plerixafor, en el grupo “pre-night”, se objetivaron más aféresis sin alcanzar el objetivo, es decir, con $<2 \times 10^6$ CD34+/kg tras administrar la segunda dosis de plerixafor, de forma estadísticamente significativa ($p=0,011$). No ocurrió lo mismo con las aféresis “post-night”, en donde la comparativa no arrojó significancia estadística ($p=0,232$). De este hallazgo se puede inferir la recomendación del esquema “post-night” para aquellos pacientes en los que se precisará una segunda dosis de plerixafor, pues será más probable que alcancen la celularidad necesaria para poder proceder al trasplante (*Haverkos B, 2014*).

La distribución de diagnósticos no era homogénea entre los grupos a estudio, lo cual, teniendo en cuenta que los linfomas pueden presentar mayor riesgo de fallo de movilización según se describe en la bibliografía (especialmente para los linfomas del Manto) y que los factores de riesgo de movilización no fueron analizados como variable independiente en este estudio, se puede haber generado un factor de confusión en el estudio (*Lacativa C, 2012*). Sin embargo, este factor de confusión no habría arrojado diferencias sobre el estudio, ya que es el grupo con mayor proporción de linfomas, es decir, el grupo “post-night”, en el que se observan mejores resultados respecto a la variable principal analizada (ERR), así como para el resto de variables descritas como superiores al grupo “pre-night” en el apartado anterior.

Para aquellos pacientes que se movilizaron con quimioterapia+G-CSF, a pesar de tratarse de una n muy pequeña, se pudo objetivar que para similares eficiencias de recolección (53,26 vs 41,75; $p=0,249$) la cantidad de CD34+/kg obtenida era significativamente mayor en el grupo movilizado solo con G-CSF (3,01 vs 1,11; $p=0,023$), aunque no se puede comparar dichas cifras en una población tan pequeña con las reportadas por otros autores en las que sí se observa mayor celularidad obtenida bajo esquemas con quimioterapia+G-CSF (*Lanza F, 2014; H Schmidt A, 2017*).

8. CONCLUSIONES

- El empleo de plerixafor bajo estrategia “pre-emptive” propuesto por el Consenso Catalano-Balear, reduce el número de aféresis necesarias para alcanzar el objetivo, mejora las CD34+ movilizadas y la cantidad de CD34+ obtenidas. En definitiva, se reduce el número de fallos de movilización respecto al uso de plerixafor de rescate tras fallo de movilización previo.
- El grupo de pacientes del esquema “pre-emptive” ha mostrado una tendencia a acortar el tiempo de recuperación de plaquetas ($p=0,057$), sin que esto se viera reflejado en una mayor clonogenicidad entre las dos estrategias analizadas.
- El número de factores de riesgo de mala movilización que presentan los pacientes, tratados con plerixafor (independientemente de la estrategia de movilización empleada), tiene impacto significativo en el éxito de la aféresis (CD34+/kg obtenidas en la movilización a estudio, así como en el total de CD34+/kg obtenidas) y el resultado de los cultivos clonogénicos de las mismas (GM/kg).
- La administración de plerixafor “post-night” (cuatro horas antes de la aféresis) consigue una mayor eficiencia recolectora de CD34+ respecto a la administración “pre-night” (diez horas antes de la aféresis). A pesar de ello, no hay diferencias significativas entre la cantidad y calidad de CD34+ obtenidas, salvo en la administración de segundas dosis, donde el “post-night” ha demostrado menos fallos de movilización.
- Como conclusión final, la hipótesis de esta tesis avala un consenso de administración de plerixafor “pre-emptive” para aquellos malos movilizadores (CD34+/ μ l <10 en SP), con administración precoz de dicho fármaco (cuatro horas antes de la aféresis), consiguiendo así una mayor eficiencia de recolección, menos fallos de movilización y un mayor número de pacientes capaces de proceder a TASP.

9. LÍNEAS DE FUTURO

En este estudio no se han comparado los datos de coste entre ambos grupos, lo cual se prevé como una de las futuras líneas de estudio de esta tesis. Los resultados nos permiten prever que los costes por aféresis (más aféresis realizadas en el grupo de fallo de movilización previo), así como los de G-CSF de la movilización realizada previamente en este grupo, sin éxito, acabaran arrojando mayores costes al cómputo total de intervenciones requeridas para alcanzar la cifra de CD34+ necesaria para proceder al TASP. Si tenemos en cuenta además que no hubo diferencias significativas entre los pacientes a los que se les administró un segundo plerixafor en comparación con los que se les administró una única dosis entre los dos grupos ($p=0,600$), esta previsión estaría aún más respaldada con los datos de este estudio.

A pesar de que no se recogieron datos sobre los motivos por los que no se procedió al trasplante, las buenas cifras de la celularidad obtenida, a su vez respaldadas por los buenos datos de los cultivos clonogénicos, hacen poco probable que el motivo por el que 39 pacientes no se llegaron a infundir tenga como causa principal un movilización subóptima de CPH. Este análisis queda como propuesta para futuros estudios, al igual que el análisis de la celularidad exacta de CD34+/kg infundida en aquellos que presentaron retraso de injerto en plaquetas y su comparación entre los dos grupos a estudio, en busca de un dintel que pueda predecir dicho retraso en nuestra población.

Aunque todas las intervenciones con plerixafor tuvieron lugar la tarde-noche previa al día de aféresis, no se han comparado las horas exactas de administración del fármaco, lo cual puede haber distorsionado el pico de CD34+ tras administración de plerixafor entre los pacientes analizados.

En relación a los muy malos movilizadores, análisis posteriores de esta serie podrán dilucidar si el plerixafor entre pacientes con cifras por debajo de 5 CD34+/ μ l en sangre periférica el día previo a la administración del fármaco incluyendo también aquellos pacientes con fallo de movilización bajo plerixafor, resulta coste-efectivo.

En este estudio no se realiza análisis sobre la calidad de vida de los pacientes, el cual queda relegado para futuras aproximaciones, ya que es probable que el hecho de no tener que acudir a urgencias la noche antes, sino poder administrar el fármaco el mismo día de aféresis a primera hora, aporte numerosas ventajas desde el punto de vista del paciente, a la vez que desahoga la asistencia en urgencias hospitalarias y evita exponer a pacientes en muchas ocasiones “frágiles” a entornos asistenciales que no son los más aconsejables para su perfil.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alegre A, Tomás JF, Martínez-Chamorro C, Gil-Fernández JJ, Fernández-Villalta MJ, Arranz R et al. Comparison of peripheral blood progenitor cell mobilization in patients with multiple myeloma: high-dose cyclophosphamide plus GM-CSF vs G-CSF alone. *Bone Marrow Transpl.* 1997.
2. Aleš T, Veronika V, Zdeněk K, Daniel L. Cost-effectiveness of hematopoietic stem cell mobilization strategies including plerixafor in multiple myeloma and lymphoma patients. *J Clinical Apher.* 2013;28(6):395–403.
3. Andreola G, Vanazzi A, Radice D, Babic A, Rabascio C, Negri M, et al. Who should be really considered as a poor mobilizer in the plerixafor era? *Transfus Apher Sci.* 2012;47(1):27–32.
4. Antelo ML, Altuna A, Gimeno JJ, Ferreira JJ, Amunárriz C, Mateos JJ et al. Engraftment after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients mobilized with Plerixafor: A retrospective, multicenter study of a large series of patients. *Transfus Apher Sci.* 2021:103130.
5. Arora S,1 Majhail N., Liu H. Hematopoietic Progenitor Cell Mobilization for Autologous Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma in Contemporary Era. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia.* 2019;19(4):200-5.
6. Attolico I, Pavone V, Ostuni A, Rossini B, Musso M, Crescimanno A, et al. Plerixafor added to chemotherapy plus G-CSF is safe and allows adequate PBSC collection in predicted poor mobilizer patients with multiple myeloma or lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012;18(2):241-9.
7. Balogun R. *Principles of Apheresis Technology.* 7th Edition. 2020.
8. Bilgin Y.M. Use of Plerixafor for Stem Cell Mobilization in the Setting of Autologous and Allogeneic Stem Cell Transplantations: An Update. *Journal of Blood Medicine.* 2021;12:403-412.
9. Bilgin YM, de Greef GE. Plerixafor for stem cell mobilization: the current status. *Curr Opin Hematol* 2016;23:67-71.
10. Bluestone JA, Anderson M. Tolerance in the Age of Immunotherapy. *N Engl J Med.* 2020 Sep 17;383(12):1156-1166.
11. Bryder D, Rossi DJ, Weissman IL. Hematopoietic stem cells: The paradigmatic tissuespecific stem cell. *Am J Pathol* 2006;169:338–346.
12. Bueno JL, Alegre A, López-Villar O, Querol S, Arroyo JL, Goterris R, et al. Agreements and uncertainties in autologous haematopoietic stem cell mobilization and collection. A Spanish consensus document. *Bone Marrow Transplant.* 2020;55(4):811–7.
13. Calandra G, McCarty J, et al. AMD3100 plus G-CSF can successfully mobilize CD34⁺ cells from non-Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's disease and multiple

- myeloma patients previously failing mobilization with chemotherapy and/or cytokine treatment: compassionate use data. *Bone Marrow Transplant.* 2007;41(4):331–8.
14. Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N. *EBMT handbook.* 7^a ed. 2019.
 15. Carreras E., Rovira M., Ceverio I., Valcarcel D. *Manual de trasplante hematopoyético.* 5^a ed. 2016.
 16. Castillo N, García-Cadenas I, Barba P, Canals C, Díaz-Heredia C, Martino R, et al. Early and Long-Term Impaired T Lymphocyte Immune Reconstitution after Cord Blood Transplantation with Antithymocyte Globulin. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2017 Mar;23(3):491-497.
 17. Chabannon C, Bijou F, Miclea JM, Milpied N, Grouin JM, Mohty M. A nationwide survey of the use of plerixafor in patients with lymphoid malignancies who mobilize poorly demonstrates the predominant use of the “on-demand” scheme of administration at French autologous hematopoietic stem cell transplant programs. *Transfusion.* 2015;55(9):2149–57.
 18. Chung Y., Hee Kong J., Hu Y., et al. Comparison of spectra optia and amicus cell separators for autologous peripheral blood stem cell collection. *Journal of Clinical Apheresis.* 2021;36:28–33.
 19. Cid J, Carbasse G, Alba C, et al. Leukocytapheresis in nonmobilized donors for cellular therapy protocols: evaluation of factors affecting collection efficiency of cells. *J Clin Apher* 2019; 34:672-9.
 20. Cid J, Castillo C, Marin P, et al. Increased collection efficiency of CD34+ cells after mobilization with preemptive use of plerixafor followed by leukocytapheresis on the same day. *Transfusion.* 2020;60(4):779-785.
 21. Comenzo W, et al. International myeloma working group (IMWG) consensus statement and guidelines regarding the current status of stem cell collection and high-dose therapy for multiple myeloma and the role of plerixafor (AMD 3100). *Leukemia.* 2009; 23(10):1904-12.
 22. Cooling, L., Hoffmann, S., Herrst, M., Muck, C., Armelagos, H., & Davenport, R. (2010). A prospective randomized trial of two popular mononuclear cell collection sets for autologous peripheral blood stem cell collection in multiple myeloma. *Transfusion;* 50(1):100–119.
 23. Cooper DL, Pratt K, Baker J, et al. Late afternoon dosing of plerixafor for stem cell mobilization: a practical solution. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011;11:267-72.
 24. Cooper JN, Young NS. Clonality in context: Hematopoietic clones in their marrow environment. Vol. 130, *Blood.* 2017: 2363–72.

25. Cousins F, Sinclair E, Alcorn J, et al. HPC-A Dose Prediction on the Optia® Cell Separator Based on a Benchmark CE2 Collection Efficiency: Promoting Clinical Efficiency, Minimizing Toxicity, and Allowing Quality Control. *Journal of Clinical Apheresis*. 2015;30:321–328.
26. Crane GM, Jeffery E, Morrison SJ. Adult haematopoietic stem cell niches. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(9):573–90.
27. Crookston K, Novak D. Physiology of Apheresis En: McLeod BC, Szczepiorkowski ZM, Weinstein R, Winters JL, eds. *Apheresis: Principles and Practice*, 4th edition. Bethesda: AABB Press. 2010:45-69.
28. D'Addio A, Curti A, et al. The addition of plerixafor is safe and allows adequate PBSC collection in multiple myeloma and lymphoma patients poor mobilizers after chemotherapy and G-CSF. *Bone Marrow Transplantation* (2010), 1–8.
29. De Haan G, Lazare SS. Aging of hematopoietic stem cells. *Blood*. 2018;131(5):479–87.
30. De la Rubia J, Bladé J, Lahuerta JJ, Ribera JM, Martínez R, Alegre A, et al. Effect of chemotherapy with alkylating agents on the yield of CD34+ cells in patients with multiple myeloma. Results of the Spanish Myeloma Group (GEM) Study. *Haematologica*. 2006;91(5):621-7.
31. Dettke M, Buchta C, Wiesinger H, et al. Anticoagulation in large-volume leukapheresis: comparison between citrate- versus heparin-based anticoagulation on safety and CD34+ cell collection efficiency. *Cytotherapy*. 2012;14:350-358.
32. Devine SM, Vij R, Rettig M, et al. Rapid mobilization of functional donor hematopoietic cells without G-CSF using AMD3100, an antagonist of the CXCR4/SDF-1 interaction. *Blood* 2008;112:990-8.
33. DiPersio JF, Micallef IN, Stiff PJ, Bolwell BJ, Maziarz RT, Jacobsen E, et al. Phase III prospective randomized double-blind placebo-controlled trial of plerixafor plus granulocyte colony-stimulating factor compared with placebo plus granulocyte colony-stimulating factor for autologous stem-cell mobilization and transplantation for patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2009;27: 4767–4773.
34. DiPersio JF, Stadtmauer EA, Nademanee A, Micallef IN, Stiff PJ, Kaufman JL, et al. Plerixafor and G-CSF versus placebo and G-CSF to mobilize hematopoietic stem cells for autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Blood* 2009;113:5720–5726.
35. Donmez A, Yilmaz F, Gokmen N, Tombuloglu M. Risk factors for a poor hematopoietic stem cell mobilization. *Transfus Apher Sci*. 2013;49:485-488.

36. Douglas KW, Gilleece M, Hayden P, Hunter H, Johnson PRE, Kallmeyer C, et al. UK consensus statement on the use of plerixafor to facilitate autologous peripheral blood stem cell collection to support high-dose chemoradiotherapy for patients with malignancy. *J Clin Apher*. 2018;33(1):46–59.
37. Duarte R, Shaw B, et al. Plerixafor plus granulocyte CSF can mobilize hematopoietic stem cells from multiple myeloma and lymphoma patients failing previous mobilization attempts: EU compassionate use data. *Bone Marrow Transplantation*. 2010:1–7.
38. Emma W, Mats R, et al. Quality of the hematopoietic stem cell graft affects the clinical outcome of allogeneic stem cell transplantation. *Transfusion* 2015;55:2339–2350.
39. Empringhama B, Chianga K.Y., Krueger J. Collection of hematopoietic stem cells and immune effector cells in small children. *Transfusion and Apheresis Science* 57. 2018; 614–618.
40. Esquirol A, Querol S, Garcia-Cadenas I, Novelli S, Garrido A, Saavedra S, et al. When an HLA identical donor is not available in adults with hematological neoplasms: single-center comparison of single-unit cord blood transplantation and haploidentical-related PBSC transplantation with PTCy using a standardized conditioning platform (thiotepa-busulfan-fludarabine). *Ann Hematol*. 2020;99(1):157-165.
41. FACT-JACIE International Standards for Hematopoietic Cellular Therapy Product Collection, Processing, and Administration. 8th Edition 2021.
42. Fadini GP, DiPersio JF. Diabetes mellitus as a poor mobilizer condition. *Blood Rev*. 2018;32(3):184-191.
43. Fatorova I, Blaha M et al. Timing of peripheral blood stem cell yield: comparison of alternative methods with the classic method of CD34+ determination. *Biomed Res Int* 2014.
44. Fei-yi Wu, Kee Khiang, et al. Comparing peripheral blood stem cell collection using the COBE Spectra, Haemonetics MCS+, and Baxter Amicus. *Transfusion and Apheresis Science*. 2012;47:345-350.
45. Ferraro F, Lymperi S, Méndez-Ferrer S, Saez B, Spencer JA, Yeap BY, et al. Diabetes impairs hematopoietic stem cell mobilization by altering niche function. *Sci Transl Med*. 2011;3(104):1-26.
46. Fisher SA, Cutler A, Doree C, et al. Mesenchymal stromal cells as treatment or prophylaxis for acute or chronic graft-versus-host disease in haematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipients with a haematological condition. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;1(1).

47. Friedrichs B, Tichelli A, Bacigalupo A, Russell NH, Ruutu T, Shapira MY, et al. Long-term outcome and late effects in patients transplanted with mobilised blood or bone marrow: A randomised trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(4):331–8.
48. Gattillo S, Markt S, Rizzo L, et al. Plerixafor on demand in ten healthy family donors as a rescue strategy to achieve an adequate graft for stem cell transplantation. *Transfusion* 2015;55:1993-2000.
49. Ghobadi A., Fiala M.A., Ramsingh G., et al. Fresh or Cryopreserved CD34+-Selected Mobilized Peripheral Blood Stem and Progenitor Cells for the Treatment of Poor Graft Function after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 2017; 23:1072–1077.
50. Giralt S, Costa L, Schriber J, DiPersio J, Maziarz R, McCarty J, et al. Optimizing autologous stem cell mobilization strategies to improve patient outcomes: consensus guidelines and recommendations. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014; 20: 295-308.
51. Golestaneh L, Mokrzycki MH. Vascular Access in Therapeutic Apheresis: Update 2013. *Journal of Clinical Apheresis.* 2013;28:64-72.
52. Gratama JW, Kraan J, Keeney M, et al. Validation of the singleplatform ISHAGE method for CD34(+) hematopoietic stem and progenitor cell enumeration in an international multicenter study. *Cytotherapy* 2003;5:55-65.
53. Gratwohl A, Pasquini MC, Aljurf M, et al. One million haemopoietic stem-cell transplants: a retrospective observational study. *Lancet Haematol* 2015;2:91-100.
54. Guide to the Quality and Safety of Tissues and Cells for Human Application. EDQM. 4th Edition. 2019.
55. H Schmidt A, Mengling T, Hernández-Frederick C. Retrospective Analysis of 37,287 Observation Years after
56. Harvey RD, Kaufman JL, Johnson HR, et al. Temporal changes in plerixafor administration and hematopoietic stem cell mobilization efficacy: results of a prospective clinical trial in multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19:1393-5.
57. Haverkos B, A McBride A, et al. An effective mobilization strategy for lymphoma patients after failed upfront mobilization with plerixafor. *Bone Marrow Transplantation.* 2014; 49, 1052–1055.
58. Hendrix CW, Flexner C, MacFarland RT, et al. Pharmacokinetics and safety of AMD-3100, a novel antagonist of the CXCR-4 chemokine receptor, in human volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:1667-73.

59. Herbert KE, Demosthenous L, Wiesner G, Link E, Westerman DA, Came N, et al. Plerixafor plus pegfilgrastim is a safe, effective mobilization regimen for poor or adequate mobilizers of hematopoietic stem and progenitor cells: A phase I clinical trial. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49(8):1056–62.
60. Hien K, Bipin N, et al. Peripheral blood progenitor cell mobilization for autologous and allogeneic hematopoietic cell transplantation: guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014 Sep;20(9):1262-73.
61. Hien KD, Savani BN, Copelan E, Devine E, Costa LJ, Wingard JR, et al. Peripheral blood progenitor cell mobilization for autologous and allogeneic hematopoietic cell transplantation: guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(9):1262-73.
62. Hoffbrand V, Moss P. Hoffbrand's Essential Haematology. Haemopoiesis. 7th ed. 2016:2-10.
63. Holmberg L, Linenberger M, et al. Successful Mobilization of Autologous Hematopoietic Peripheral Blood Stem Cells after Salvage Chemotherapy in Patients with Low CD34 Blood Cell Counts. *Transplant Cell Ther.* 2022 Nov;28(11):754-759.
64. Holtick U, Albrecht M, Chemnitz JM, Theurich S, Shimabukuro-Vornhagen A, Skoetz N, et al. Comparison of bone marrow versus peripheral blood allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematological malignancies in adults- a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2015;94(2):179–88.
65. Hubel K, Liles WC, Broxmeyer HE, et al. Leukocytosis and mobilization of CD34+ hematopoietic progenitor cells by AMD3100, a CXCR4 antagonist. *Support Cancer Ther* 2004;1:165-72.
66. Hübel K, Ostermann H, Glaß B, Noppeney R, Kron F, Kron A, et al. Plerixafor in non-Hodgkin's lymphoma patients: a German analysis of time, effort and costs. *Bone Marrow Transplant.* 2019;54(1):123–9.
67. Hübel K. Mobilization and Collection of HSC. *EBTM Handbook.* 2019;117-122.
68. Hübel K. Mobilization and collection of HSC. In: Carreras E, Dufour C, Mohty M et al., editors. *The EBMT handbook. Hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies.* Cham, Switzerland: Springer Nature Switzerland AG. 2019;. 117-22.
69. Jantunen E, Lemoli RM. Preemptive use of plerixafor in difficult-to-mobilize patients: an emerging concept. *Transfusion* 2012;52:906-14.

70. Jantunen E, Partanen A, Valtola J, et al. Pre-emptive plerixafor injection in lymphoma patients mobilized with chemotherapy plus pegfilgrastim followed by apheresis on the same day. *J Clin Apher* 2017;32:594-6.
71. Karres D, Ali S, Hennik PB, Straus S, Josephson F, Thole G, et al. EMA Recommendation for the Pediatric Indications of Plerixafor (Mozobil) to Enhance Mobilization of Hematopoietic Stem Cells for Collection and Subsequent Autologous Transplantation in Children with Lymphoma or Malignant Solid Tumors. *Oncologist*. 2020;25(6):976–81.
72. Kevin Y Chen, Tyler G Bucci et al. Plerixafor strategies for autologous hematopoietic cell transplant mobilization: A comparison of efficacy and cost. *Transfus Apher Sci*. 2022;61(2): 103303.
73. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Gastineau DA, et al. Impact of lenalidomide therapy on stem cell mobilization and engraftment post-peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed myeloma. *Leukemia* 2007; 21: 2035–2042
74. Lacativa C, Lacativa P, Garnica M, Portugal RD, Schaffel R, Dutra H Dos S, et al. Risk factors for unsuccessful peripheral blood stem cell harvesting using granulocyte-colony stimulating factor mobilization in patients with multiple myeloma. *Transfus Apher Sci*. 2012;47(3):331-5.
75. Lanza F, Lemoli RM, Olivieri A, Laszlo D, Martino M, Specchia G, et al. Factors affecting successful mobilization with plerixafor: An Italian prospective survey in 215 patients with multiple myeloma and lymphoma. *Transfusion*. 2014;54(2):331–9.
76. Lefrère F, Mauge L, Réa D, et al. A specific time course for mobilization of peripheral blood CD34+ cells after plerixafor injection in very poor mobilizer patients: impact on the timing of the apheresis procedure. *Transfusion* 2013;53:564-9.
77. Li J, Hamilton E, et al. Effectiveness and cost analysis of “just-in-time” salvage plerixafor administration in autologous transplant patients with poor stem cell mobilization kinetics. *Transfusion* 2011;51(10):2175-82.
78. Librizzi M.S, Jarque J., Trujillo H., et al. Trastornos del metabolismo del calcio, fósforo y magnesio. Manual diagnóstico y terapéutica médica 12 de Octubre. 8ª Ed. Editorial MSD.
79. Liles WC, Broxmeyer HE, Rodger E, et al. Mobilization of hematopoietic progenitor cells in healthy volunteers by AMD3100, a CXCR4 antagonist. *Blood* 2003;102:2728-30.

80. Lundqvist A, Aleah R, et al. Differences in the Phenotype, Cytokine Gene Expression Profiles, and In Vivo Alloreactivity of T Cells Mobilized with Plerixafor Compared with G-CSF. *J Immunol*, 2013;191:6241–9.
81. Marks DI, Woo KA, Zhong X, Appelbaum FR, Bachanova V, Barker JN, et al. Unrelated umbilical cord blood transplant for adult acute lymphoblastic leukemia in first and second complete remission: A comparison with allografts from adult unrelated donors. *Haematologica*. 2014;99(2):322–8.
82. Martín-Henao G., Sureda A., et al. Guía práctica de movilización y aféresis de células progenitoras hematopoyéticas. 2015.
83. Martin-Henao, Resano P, et al. Adverse reactions during transfusion of thawed haematopoietic progenitor cells from apheresis are closely related to the number of granulocyte cells in the leukapheresis product. *Vox Sanguinis* (2010) 99, 267–273.
84. Mendrone A Jr, Arrais CA, Saboya R, Chamone Dde A, Dulley FL. Factors affecting hematopoietic progenitor cell mobilization: an analysis of 307 patients. *Transfus Apher Sci* 2008; 39: 187–192.
85. Micallef I, Stiff P, et al. Successful Stem Cell Remobilization Using Plerixafor (Mozobil) Plus Granulocyte Colony-Stimulating Factor in Patients with Non-Hodgkin Lymphoma: Results from the Plerixafor NHL Phase 3 Study Rescue Protocol. *Biol Blood Marrow Transplant* 15: 1578-1586 (2009).
86. Milano F, Gooley T, Wood B, et al. Cord-Blood Transplantation in Patients with Minimal Residual Disease. Vol. 375. *N Engl J Med*. 2016. p. 2203–5.
87. Mohty M, Azar N, Chabannon C, Le Gouill S, Karlin L, Farina L et al. Plerixafor in poor mobilizers with non-Hodgkin's lymphoma: a multi-center time-motion analysis. *Bone Marrow Transpl*. 2018.
88. Moreb JS, Byrne M, Shugarman I, Zou F, Xiong S, May WS et al. Poor peripheral blood stem cell mobilization affects longterm outcomes in multiple myeloma patients undergoing autologous stem cell transplantation. *J Clin Apher* 2018 Feb;33(1):29-37.
89. Mörtzell Henriksson M, Newman E, Witt V, et al. Adverse events in apheresis: An update of the WAA registry data. *Transfusion and Apheresis Science*. 2016;54(1):2-15.
90. Namdaroglua S, Serdal Korkmaz S, Altuntas F. Management of mobilization failure in 2017. *Transfusion and Apheresis Science*. 2017; 56(6):836-844.
91. Nazha A, Cook R, Vogl DT, Mangan PA, Gardler M, Hummel K, et al. Stem cell collection in patients with multiple myeloma: impact of induction therapy and mobilization regimen. *Bone Marrow Transplant* 2011; 46: 59–63.

92. Neyrinck MM, Vrieling H. Calculations in apheresis. *J Clin Apher* 2015;30:38-42.
93. Okubo M, Furuta Y, Nakamura Y, Osawa T, Tada N, Sawada T, et al. Threshold for optimal administration of plerixafor in autologous peripheral blood stem cell collections through CD34+ cell monitoring based on the experience from two Japanese university hospitals. *Ther Apher Dial*. 2021.
94. Olivieri A, Marchetti M, Lemoli R, Tarella C, Iacone A, Lanza F, et al. Proposed definition of 'poor mobilizer' in lymphoma and multiple myeloma: an analytic hierarchy process by ad hoc working group Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo on behalf of the Italian Group for Stem Cell Transplantation (GITMO). *Bone Marrow Transpl*. 2012;47:342–51.
95. Olivieri J, Attolico I, Nuccorini R, Sara Pascale SP, Chiarucci M, Poiani M, et al. Predicting failure of hematopoietic stem cell mobilization before it starts: the predicted poor mobilizer (pPM) score. *Bone Marrow Transplant*. 2018;53(4):461-473.
96. Pantin J, Purev E, Tian X, Cook L, Donohue-Jerussi T, Cho E, et al. Effect of high-dose plerixafor on CD34+ cell mobilization in healthy stem cell donors: Results of a randomized crossover trial. *Haematologica*. 2017;102(3):600–9.
97. Parody R, Sánchez-Ortega I, Ferrá C, Guardia R, Talarn C, Encuentra M, et al. Mobilization of Hematopoietic Stem Cells into Peripheral Blood for Autologous Transplantation Seems Less Efficacious in Poor Mobilizers with the Use of a Biosimilar of Filgrastim and Plerixafor: A Retrospective Comparative Analysis. *Oncol Ther*. 2020;8(2):311–24.
98. Peripheral Blood Stem Cell Donation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2017; 23(6):1011-1020.
99. Popat U, Saliba R, Thandi R, Hosing C, Qazilbash M, Anderlini P, et al. Impairment of Filgrastim-Induced Stem Cell Mobilization after Prior Lenalidomide in Patients with Multiple Myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15(6):718-23.
100. Pusic I, Jiang SY, Landua S, Uy GL, Rettig MP, Cashen AF et al. Impact of mobilization and remobilization strategies on achieving sufficient stem cell yields for autologous transplantation. *Biol Blood Marrow Transpl*. 2008.
101. Rajsp P, Branka M, et al. Impact of Mobilization Strategies on Peripheral Blood Stem Cell Collection Efficiency and Product Quality: A Retrospective Single-Center Study *Cancers (Basel)*. 2022 Dec 19;14(24):6259.
102. Reinhardt, P., Brauninger, S., et al. Automatic interface-controlled apheresis collection of stem/progenitor cells: Results from an autologous donor validation trial of a novel stem cell apheresis device. *Transfusion*. 2011; 51(6), 1321–1330.

103. Sánchez-Ortega I, Querol S, Encuentra M, Ortega S, Serra A, Sanchez-Villegas JM, et al. Plerixafor in patients with lymphoma and multiple myeloma: Effectiveness in cases with very low circulating CD34+ cell levels and preemptive intervention vs remobilization. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50(1):34–9.
104. Sancho JM, Duarte R, Medina L, Querol S, Marín P, Sureda A. Movilización de progenitores hematopoyéticos a sangre periférica con plerixafor en pacientes malos movilizados. *Med Clin (Barc)*. 2016;147(5):223.e1-223.e7.
105. Sancho JM, Morgades M, Grifols JR, Juncà J, Guardia R, Vives S, et al. Predictive factors for poor peripheral blood stem cell mobilization and peak CD34+ cell count to guide pre-emptive or immediate rescue mobilization. *Cytotherapy*. 2012;14(7):823–9.
106. Schroeder MA, Rettig MP, Lopez S, et al. Mobilization of allogeneic peripheral blood stem cell donors with intravenous plerixafor mobilizes a unique graft. *Blood* 2017;129:2680-92.
107. Schwartz J, Padmanabhan A, Francis R, et al. Mobilization and Collection of Peripheral Blood Hematopoietic Progenitor Cells. En: McLeod BC, Szczepiorkowski ZM, Weinstein R, Winters JL, eds. *Apheresis: Principles and Practice*, 3rd edition. Bethesda: AABB Press, 2010:483-522.
108. Shi PA, Miller LK, Isola LM. Prospective study of mobilization kinetics up to 18 hours after late-afternoon dosing of plerixafor. *Transfusion* 2014;54:1263-8.
109. Sinha S, Gastineau D, Micallef I, Hogan W, Ansell S, Buadi F, et al. Predicting PBSC harvest failure using circulating CD34 levels: developing target-based cutoff points for early intervention. *Bone Marrow Transplant* 2011; 46: 943–949.
110. Sinha S, Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Hayman SR, Buadi FK, et al. Majority of patients receiving initial therapy with lenalidomide-based regimens can be successfully mobilized with appropriate mobilization strategies. *Leukemia* 2012; 26:1119–1122.
111. Söderström A, Nørgaard M, E. Thomsen A, et al. Ultrasound-guidance of peripheral venous catheterization in apheresis minimizes the need for central venous catheters. *Journal of Clinical Apheresis*. 2020;35(3):200-205.
112. Stefan Fruehauf S, Marlon Romano M, et al. A combination of granulocyte-colony-stimulating factor (G-CSF) and plerixafor mobilizes more primitive peripheral blood progenitor cells than G-CSF alone: results of a European phase II study. *Cytotherapy* 2009;11(8):992-1001.
113. Storch E, Mark T, Avecilla S, Pagan C, Rhodes J, Shore T, et al. A novel hematopoietic progenitor cell mobilization and collection algorithm based on preemptive CD34 enumeration. *Transfusion*. 2015;55(8):2010–6.

114. Strasser EF, Zimmermann R, Weisbach V, et al. Mononuclear cell variability and recruitment in non-cytokine-stimulated donors after serial 10-liter leukapheresis procedures. *Transfusion* 2005;45:445-52.
115. Stuart RK, Littleton A, Kramer C, Kang Y, Hogan KR, McDonald K, et al. Growth factor plus preemptive ('just-in-time') plerixafor successfully mobilizes hematopoietic stem cells in multiple myeloma patients despite prior lenalidomide exposure. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47(11):1403–8.
116. Styczynski J, Balduzzi A, Gil L, et al. Risk of complications during hematopoietic stem cell collection in pediatric sibling donors: a prospective European Group for Blood and Marrow Transplantation Pediatric Diseases Working Party study. *Blood*. 2012; 119(12):2935-42.
117. Teipel R, Oelschlägel U, Wetzko K, Schmiedgen M, Kramer M, Rücker-Braun E, et al. Differences in cellular composition of peripheral blood stem cell grafts from healthy stem cell donors mobilized with either granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) alone or G-CSF and plerixafor. *Biol Blood Marrow Transpl*. 2018;24:2171–7.
118. To LB, Levesque JP, Herbert KE. How I treat patients who mobilize hematopoietic stem cells poorly. *Blood*. 2011;118(17):4530-40.
119. Trumpp A, Essers M, Wilson A. Awakening dormant haematopoietic stem cells. *Nat Rev Immunol* 2010;10:201–209.
120. Visram A, Bredeson C, Allan D, et al. Long-term graft function following autologous hematopoietic cell transplantation and the impact of preemptive plerixafor in predicted poor mobilizers. *Blood Cancer J*. 2018;8:14.
121. Warr MR, Pietras EM, Passegué E. Mechanisms controlling hematopoietic stem cell functions during normal hematopoiesis and haematological malignancies. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med* 2011;3(6):681-701.
122. Waterman J, Rybicki L, Bolwell B, Copelan E, Pohlman B, Sweetenham J, et al. Fludarabine as a risk factor for poor stem cell harvest, treatment-related MDS and AML in follicular lymphoma patients after autologous hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2012;47:488–493.
123. Worel N, Apperley JF, Basak GW, Douglas KW, Gabriel IH, Geraldès C, et al. European data on stem cell mobilization with plerixafor in patients with nonhematologic diseases: An analysis of the European consortium of stem cell mobilization. *Transfusion*. 2012;52(11):2395–400.
124. Worel N, Fritsch G, Agis H, et al. Plerixafor as preemptive strategy results in high success rates in autologous stem cell mobilization failure. *J Clin Apher* 2017;32:224-34.

125. Wua F, Heng KK, Salleh RB, et al. Comparing peripheral blood stem cell collection using the COBE Spectra,
126. Wuchter P, Ran D, Bruckner T, Schmitt T, Witzens-Harig M, Neben K, 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(4):490-9.
127. Yang X, Wan M, Yu F, Wang Z. Efficacy and safety of plerixafor for hematopoietic stem cell mobilization for autologous transplantation in patients with non-Hodgkin lymphoma and multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis. *Exp Ther Med.* 2019;1141–8.
128. YanYan Wu. *Apheresis Standard operating procedures manual.* 1st Edition. 2019.
129. Zeller W, Gutensohn K, Stockschlader M, et al. Increase of mobilized CD34-positive peripheral blood progenitor cells in patients with Hodgkin's disease, non-Hodgkin's lymphoma, and cancer of the testis. *Bone Marrow Transplant* 1996;17:709-13.

11. ANEXOS

Se adjuntan como anexos a modo de difusión de trabajos científicos relacionados a esta tesis, dos artículos en los ha participado el doctorando figurando entre los autores.

11.1 ARTÍCULO 1:

- *Sancho JM, Duarte R, Medina L, Querol S, Marín P, Sureda A. Movilización de progenitores hematopoyéticos a sangre periférica con plerixafor en pacientes malos movilizadores. Med Clin (Barc). 2016;147(5):223.e1-223.e7.*



Conferencia de consenso

Movilización de progenitores hematopoyéticos a sangre periférica con plerixafor en pacientes malos movilizadores[☆]

Juan-Manuel Sancho^{a,*}, Rafael Duarte^b, Laura Medina^c, Sergi Querol^c, Pedro Marín^d y Anna Sureda^b, en representación del Grupo de Trabajo de Movilización de la Sociedad Catalana de Hematología y Hemoterapia y de la Sociedad Catalano-Balear de Transfusión Sanguínea[◇]

^a Servicio de Hematología Clínica, Institut Català d'Oncologia (ICO)-Hospital Germans Trias i Pujol, Institut Josep Carreras para la Lucha contra la Leucemia, Badalona, Barcelona, España

^b Servicio de Hematología, Institut Català d'Oncologia (ICO)-Hospital Duran i Reynals, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^c Banc de Sang i Teixits de Catalunya, Barcelona, España

^d Servicio de Hemoterapia y Hemostasia, Hospital Clínic i Provincial, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 5 de mayo de 2016

Aceptado el 19 de mayo de 2016

On-line el xxx

Palabras clave:

Plerixafor

Anticipada

Trasplante autogénico de progenitores hematopoyéticos

Mieloma

Linfoma

R E S U M E N

Fundamento y objetivo: El fracaso de movilización de progenitores hematopoyéticos a sangre periférica (células CD34⁺) desde el compartimento medular es una causa frecuente de no realización de trasplante autogénico de progenitores hematopoyéticos (TAPH) en pacientes con linfoma o mieloma. Plerixafor, un inhibidor reversible de la unión del factor derivado del estroma 1 con su receptor CXCR4, ha demostrado mayor movilización de progenitores hematopoyéticos cuando se administra junto con *granulocyte colony stimulating factor* (G-CSF, «factor estimulante de colonias granulocíticas»), respecto a la movilización con G-CSF solo, por lo que en la actualidad está indicado en pacientes con mieloma o linfoma y escasa capacidad de movilización. En los últimos años algunos estudios han señalado que una estrategia de administración anticipada de plerixafor durante la primera movilización, basada en el número de células CD34⁺ movilizadas a sangre periférica o en la celularidad obtenida en la primera aféresis, podría evitar fracasos de movilización y nuevas movilizaciones, así como el retraso del ulterior trasplante. El objetivo del presente consenso fue realizar una revisión de la bibliografía y establecer unas recomendaciones comunes para hospitales de Cataluña y Baleares para la utilización de una estrategia de administración anticipada de plerixafor.

Métodos: Para la elaboración del documento de consenso se realizaron reuniones presenciales en las que se realizó una revisión de la bibliografía y de datos propios procedentes de los hospitales participantes. Para calificar el grado de la evidencia disponible y establecer las recomendaciones de uso anticipado de plerixafor se ha utilizado el sistema GRADE.

Resultados y conclusiones: Tras la revisión de la bibliografía, el consenso de expertos definió que con un recuento inferior a 10 células CD34⁺/μl en sangre periférica (determinado en la mañana del día cuarto de la movilización con G-CSF solo o en el día de la recuperación hemoperiférica tras la movilización con quimioterapia seguida de G-CSF) se recomienda la administración anticipada de plerixafor.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

[☆] El presente documento de consenso cuenta con los avales de la Sociedad Catalana de Hematología y Hemoterapia y de la Sociedad Catalano-Balear de Transfusión Sanguínea.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jsancho@iconcologia.net (J.-M. Sancho).

[◇] Los nombres de los componentes del Grupo de Trabajo de Movilización de la Sociedad Catalana de Hematología y Hemoterapia y de la Sociedad Catalano-Balear de Transfusión Sanguínea están relacionados en el Anexo.

Mobilization of peripheral blood stem cells with plerixafor in poor mobilizer patients

A B S T R A C T

Keywords:
Plerixafor
Pre-emptive
Autologous stem cell transplantation
Myeloma
Lymphoma

Background and objective: Poor mobilization of peripheral blood stem cells (CD34⁺ cells) from bone marrow is a frequent reason for not reaching the autologous stem cell transplantation (SCT) procedure in patients diagnosed with lymphoma or myeloma. Plerixafor, a reversible inhibitor of the binding of stromal cell-derived factor 1 to its cognate receptor CXCR4, has demonstrated a higher capacity for the mobilization of peripheral blood stem cells in combination with granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) compared with G-CSF alone. For this reason, plerixafor is now indicated for poor mobilizer myeloma or lymphoma patients. Some studies have recently indicated that a pre-emptive strategy of plerixafor use during first mobilization, according to the number of CD34⁺ mobilized cells in peripheral blood or to the harvested CD34⁺ cells after first apheresis, could avoid mobilization failures and re-mobilizations, as well as the delay of autologous SCT. The aim of this consensus was to perform a review of published studies on pre-emptive strategy and to establish common recommendations for hospitals in Catalonia and Balearics on the use of pre-emptive plerixafor.

Methods: For the Consensus, physicians from participant hospitals met to review previous studies as well as previous own data about plerixafor use. The GRADE system was used to qualify the available evidence and to establish recommendations on the use of pre-emptive plerixafor.

Results and conclusions: After a review of the literature, the expert consensus recommended the administration of pre-emptive plerixafor for multiple myeloma or lymphoma patients with a CD34⁺ cell count lower than 10 cells/ μ L in peripheral blood (measured in the morning of day 4 of mobilization with G-CSF or after haematopoietic recovery in the case of mobilization with chemotherapy plus G-CSF).

© 2016 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El trasplante autogénico de progenitores hematopoyéticos (TAPH) es una modalidad de tratamiento eficaz en pacientes con linfoma en recaída quimiosensible o mieloma múltiple (MM). La sangre periférica (SP) constituye hoy en día la fuente principal de obtención de progenitores hematopoyéticos para este tipo de trasplante. No obstante, en condiciones normales existe un escaso número de progenitores hematopoyéticos de SP (PHSP, que se consideran como los que expresan el antígeno CD34) circulantes (del orden del 0,05% de los leucocitos). Así, previamente a su recogida es necesaria la liberación de dichos progenitores del compartimento medular a la SP, proceso que se conoce con el nombre de «movilización». Dicho proceso puede lograrse a través de la administración al paciente de diversas citocinas o fármacos movilizadores, generalmente el *granulocyte colony stimulating factor* (G-CSF, «factor estimulante de colonias granulocíticas»), solas o en combinación con quimioterapia, aprovechando en este último caso la fase de recuperación tras la mielodepresión. La ventaja de la movilización basada en la combinación de quimioterapia más G-CSF consiste en que permite, en general, una mayor recogida de progenitores, aunque la variabilidad en la recuperación hemoperiférica dificulta predecir el día de aféresis, en contraposición con la utilización de G-CSF, donde la recogida se efectúa generalmente al quinto día del inicio de la administración de la citocina. Una vez en sangre, los PHSP son obtenidos mediante aféresis, utilizando para ello separadores celulares automáticos^{1,2}.

En general, existe una correlación entre el número de PHSP (células CD34⁺) movilizadas a la sangre desde el compartimento medular y el número de células CD34⁺ obtenidas, por lo que la determinación del número de células CD34⁺ en SP tras el tratamiento de movilización se emplea como guía para identificar el día óptimo de aféresis. La celularidad mínima recomendada para un trasplante autogénico es de 2×10^6 células CD34⁺ por kilogramo de peso del paciente^{1,3,4}, aunque dosis superiores ($> 5 \times 10^6$ células CD34⁺/kg) se han asociado con una recuperación hemoperiférica más rápida, una reducción en los requerimientos transfusionales, menos infecciones y períodos más cortos de hospitalización^{1,5,6}. Considerando la mencionada correlación entre las células CD34⁺

circulantes y las células CD34⁺ recuperadas, se considera que podría asegurarse una correcta recogida de PHSP cuando el número de células CD34⁺ en sangre periférica excede las 20 células CD34⁺/ μ L, mientras que por debajo de 10 células CD34⁺/ μ L disminuyen mucho las probabilidades de alcanzar la celularidad necesaria para el trasplante^{7,8}, por lo que por debajo de esta cifra no se recomienda efectuar la recogida de PHSP⁹.

El fracaso de la movilización ha constituido una causa frecuente de retraso o de no realización de trasplante autogénico¹⁰, y se ha asociado con diversos factores, principalmente el tratamiento previo recibido^{1,10-12}. Plerixafor es un antagonista del receptor de quemocina CXCR4 que, en combinación con G-CSF, induce mayor movilización respecto a la utilización de G-CSF solo en pacientes con MM y linfoma^{13,14}. Algunos estudios han demostrado que una utilización anticipada de plerixafor¹⁵⁻¹⁸, basada en la determinación de células CD34⁺ en SP durante la movilización o en la celularidad obtenida en el primer día de aféresis, mejora la movilización de PHSP y puede evitar el retraso del trasplante al evitar la necesidad de una ulterior movilización, aunque no está claro el número de células CD34⁺ en SP que debe guiar la administración de plerixafor.

El objetivo del presente consenso, elaborado por un grupo de trabajo constituido por hematólogos clínicos y hematólogos involucrados en los procesos de movilización y aféresis de PHSP de hospitales de Cataluña y Baleares, es el de establecer en qué condiciones debe utilizarse plerixafor de manera anticipada (*pre-emptive*) para reducir el porcentaje de fracasos de movilización de PHSP en aquellos pacientes diagnosticados de MM o de linfoma candidatos a un TAPH y que tienen criterios de malos movilizadores. Para la elaboración del consenso se realizaron 3 reuniones presenciales en las que se realizó una revisión de la bibliografía y de datos propios procedentes de los hospitales participantes. Para calificar el grado de la evidencia disponible y establecer las recomendaciones se ha utilizado el sistema GRADE (tabla 1)¹⁹.

En este documento, todos los umbrales y la utilización de plerixafor se han establecido considerando la realización de aféresis de grandes volúmenes. Por lo tanto, no son aplicables para aquellos centros que utilicen aféresis de volúmenes estándar.

Tabla 1
Sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* –GRADE– de evaluación del nivel de la evidencia y de la fuerza de las recomendaciones

Fuerza de las recomendaciones
Fuerte: los efectos deseados de una intervención claramente superan o no los efectos indeseables
Débil: la compensación es menos segura por evidencia de baja calidad o porque la evidencia muestra que efectos deseados e indeseados de la intervención están estrechamente balanceados
Calidad de la evidencia
Alta o elevada: es improbable que más investigación al respecto vaya a modificar nuestra confianza en la estimación del efecto
Moderada: es probable que más investigación tenga un impacto importante en nuestra confianza en la estimación del efecto y puede cambiar la estimación
Baja: muy probablemente más investigación va a tener un efecto importante en nuestra confianza en la estimación del efecto y es probable que cambie nuestra estimación
Muy baja: cualquier estimación del efecto es muy incierta

Tomada de Guyatt et al.¹⁹.

Fracaso de movilización: concepto, prevalencia y factores asociados

En la mayor parte de los estudios el fracaso de movilización se define como la obtención de menos de 2×10^6 células CD34⁺/kg, al ser considerada esta la cifra mínima estándar para la realización de un trasplante autogénico^{1,12,20}. Asimismo, debido a la correlación entre el número de células CD34⁺ obtenidas mediante aféresis y el de las movilizadas a sangre tras la movilización, este último también se ha utilizado para definir el fracaso de movilización, entendiendo en este caso el fracaso como la movilización a SP de un número inferior a 10 células CD34⁺/μl de sangre periférica en el proceso de movilización^{21,22}.

La prevalencia de fracaso de movilización en pacientes con linfoma o mieloma que son remitidos para TAPH es muy variable en las distintas series publicadas, con porcentajes entre el 15 y el 35%, o incluso superiores en pacientes de muy alto riesgo^{1,8,12,20}, y de hecho es una de las principales causas de no realización de trasplante¹⁰. Entre los factores que se asocian a una mayor probabilidad de fracaso de movilización están los que afectan la reserva medular, como son la edad^{1,23} o los tratamientos previos. Un trabajo español¹² identificó el número de líneas previas (> 3 en comparación con ≤ 2) como factor de riesgo para la obtención de menos de 2×10^6 células CD34⁺/kg, un hallazgo mencionado también en otros estudios^{8,20,24} y que podría estar en relación con el efecto citotóxico directo sobre los progenitores hematopoyéticos, el nicho medular o ambos¹. También el tipo de tratamiento se ha relacionado con el fracaso de movilización. Entre los fármacos que más parecen asociarse con dicho fracaso están los agentes alquilantes, sobre todo si se administran de manera continua^{1,11}, o los análogos de las purinas como fludarabina^{8,12,25-30}. La introducción progresiva de lenalidomida en el tratamiento de primera línea en pacientes con MM, en quienes el TAPH constituye una parte fundamental de la estrategia del tratamiento de primera línea, ha supuesto un incremento de los fracasos de movilización en comparación con otros tratamientos de inducción^{21,31}, con porcentajes de fracaso de movilización de entre un 21-45%^{21,32-34}. Para estos pacientes se ha recomendado una estrategia temprana de movilización, cuando el enfermo ha recibido solo unos pocos ciclos de lenalidomida, o la utilización de estrategias de movilización basadas en el uso de ciclofosfamida y G-CSF o de plerixafor, como se discutirá posteriormente^{21,31,32,34-37}.

La radioterapia es otro conocido factor de riesgo de mala movilización^{1,24}, al igual que la presencia de citopenias previas a la movilización, particularmente la trombocitopenia^{12,20,24,28}, la cual

constituiría un reflejo de la mielodepresión causada por la quimioterapia previa.

Cuantificación de células CD34⁺ en sangre periférica previamente a la aféresis como variable predictiva del éxito en la movilización

A pesar de la relación entre la presencia de los factores de riesgo citados anteriormente y el fracaso de la movilización, ninguno de estos factores tiene suficiente poder predictivo en el momento exacto de dicho proceso. Cada vez existe más evidencia en la bibliografía de que el número de células CD34⁺ en SP tras la movilización es el factor biológico que predice con mayor exactitud el número de células CD34⁺ que se obtendrán en el proceso de aféresis. En un estudio³⁸ se identificó que la cifra mínima de células CD34⁺ en sangre requerida para realizar un proceso de aféresis de progenitores hematopoyéticos era de 5 células CD34⁺/μl, aunque estudios posteriores han señalado que una cifra cercana a las 10 células CD34⁺/μl en SP podría asegurar la celularidad mínima necesaria para el trasplante autogénico. Así, un estudio posterior¹² identificó que la cifra de 13,8 células CD34⁺/μl era capaz de predecir con una elevada sensibilidad (0,9052) y especificidad (0,9130) la obtención de $\geq 2 \times 10^6$ células CD34⁺/kg. Estos resultados son similares a los de Szwajcer et al.²², quienes situaron dicho umbral en 10 células CD34⁺/μl (para separar a buenos de malos movilizadores), o a los de Sinha et al.³⁹, que encontraron que el éxito de la movilización (obtención de $\geq 2 \times 10^6$ células CD34⁺/kg) requiere al menos alcanzar un umbral de 9 células CD34⁺/μl en el día 4 de movilización o de 11 células CD34⁺/μl en el día 5 de movilización para pacientes con discrasias de células plasmáticas, y de 9 y 17 células CD34⁺/μl en los días 4 y 5, respectivamente, para pacientes con linfoma (no hodgkiniano y de Hodgkin).

En este mismo sentido, un estudio no publicado del Banco de Sangre y Tejidos de Cataluña, centro responsable de la aféresis y el procesamiento de células CD34⁺ de varios centros hospitalarios de la comunidad, analizó los datos de 536 movilizaciones (con G-CSF o con quimioterapia seguida de G-CSF) en pacientes con mieloma o linfoma. En dicho estudio, un 15% de los pacientes con MM y un 30% de los que tenían linfoma mostraban valores de células CD34⁺ en SP < 10/μl durante la movilización. De estos, más del 70% no alcanzaron la cifra objetivo de 2×10^6 células CD34⁺/kg. Además, en el caso de los pacientes con MM, más del 90% de los que tenían valores de células CD34⁺ en SP entre 10-20/μl no llegaron al objetivo de 4×10^6 células CD34⁺/kg. Otro hallazgo interesante de este estudio fue el hecho de que, en pacientes movilizadores con G-CSF, más del 70% de los casos con valores de CD34⁺/μl el día +4 < 10/μl mantenían los mismos niveles en el día +5.

En definitiva, estos estudios señalan que la cifra de células CD34⁺ movilizadas a SP durante la movilización constituye en el momento actual el mejor marcador predictivo para indicar el momento idóneo de recogida de PHSP, de modo que en pacientes que no alcancen una movilización adecuada (< 10 células CD34⁺/μl) puedan implantarse estrategias de rescate de la movilización y evitar así ulteriores movilizaciones y un retraso del trasplante.

Utilización de plerixafor en movilización de PHSP

Plerixafor es un fármaco desarrollado inicialmente para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, aunque rápidamente se observó su capacidad movilizadora de PHSP. Su mecanismo de acción se basa en una inhibición reversible de la unión del factor derivado del estroma 1 a su receptor CXCR4, lo que provoca la liberación de las células progenitoras desde el compartimento medular a la SP. Dos estudios aleatorizados fase 3^{13,14} demostraron un aumento significativo de

la capacidad movilizador de este fármaco, en combinación con G-CSF, respecto a la utilización de G-CSF solo en pacientes con MM o con linfoma. Otro estudio posterior⁴⁰ que recogió la experiencia de un programa de uso compasivo en Europa en 56 pacientes con MM o linfoma que habían fracasado previamente a movilización describió en un 75% de los casos la obtención de celularidad $\geq 2 \times 10^6$ células CD34⁺/kg tras removilización con G-CSF y plerixafor (en un 71% se alcanzaron ≥ 10 células CD34⁺/μl). Por ello, plerixafor ha sido aprobado para pacientes con linfoma o mieloma con capacidad escasa de movilización de PHSP. La dosis recomendada de plerixafor es de 0,24 mg/kg de peso/día (en pacientes con aclaramiento de creatinina de 20 a 50 ml/min se debe reducir la dosis de plerixafor en un tercio, hasta 0,16 mg/kg/día) y se administra mediante inyección subcutánea en un plazo de 6 a 11 h antes de iniciar la aféresis y siempre después de pretratamiento con G-CSF⁴¹; sin embargo, un estudio reciente⁴² observó que en malos movilizadores (recuento en SP < 10 células CD34⁺/μl) que recibieron plerixafor entre las 5 a. m. y las 6 a. m. del quinto día de una pauta de movilización con G-CSF, el número de células CD34⁺ aumentaba por encima de 10 células CD34⁺/μl al cabo de 3 h de la administración de plerixafor, para volver a caer por debajo de esa cifra en la mayor parte de los pacientes al cabo de 8-12 h.

En los últimos años, algunos estudios han planteado que la administración de plerixafor guiada por la determinación de células CD34⁺ en sangre periférica durante la movilización podría rescatar a pacientes con movilización de PHSP escasa y evitar, como se ha citado, ulteriores movilizaciones y retraso en la realización del trasplante, una estrategia que se ha denominado «administración anticipada» (en inglés, *pre-emptive*)^{15-18,43}. Dado que una cifra aproximada de 10 células CD34⁺/μl en sangre se ha utilizado, como se ha discutido previamente, para separar a buenos y malos movilizadores en varios estudios^{12,21,22,39}, se ha recomendado este valor para guiar la administración anticipada de plerixafor. Así, un reciente estudio retrospectivo⁴⁴ analizó los resultados de 105 pacientes consecutivos con linfoma o mieloma que tenían un recuento inferior a 10 células CD34⁺/μl en el día 4 de la movilización con G-CSF solo. Un total de 67 pacientes continuaron la movilización únicamente con G-CSF, mientras que 38 recibieron plerixafor en una estrategia anticipada (25 como removilización y 13 como estrategia anticipada en la primera movilización), además de G-CSF. El porcentaje de pacientes que alcanzó 2×10^6 células CD34⁺/kg en ambos grupos fue del 27 y el 74%, respectivamente, y el de alcanzar dicha celularidad en la primera aféresis del 15 y el 58%, respectivamente, con una media (DE) de celularidad global obtenida en ambos grupos de 1,02 (1,42) y 2,88 (1,62) células CD34⁺/kg, respectivamente. La adición de plerixafor aumentó el número de células CD34⁺ en sangre del día 4 al 5 de movilización una media de 4,8 (2,9) veces (de una media de 4,1 [2,4] células CD34⁺/μl en el día 4 a 18,4 [5,12] células CD34⁺/μl en el día 5 de la movilización), mientras que en el grupo de G-CSF solo el incremento fue de 1,8 (1,1) veces (de una media de 4,2 [2,6] células CD34⁺/μl en el día 4 a 7,6 [6,7] células CD34⁺/μl en el día 5 de la movilización). En este trabajo, incluso un 63% de los pacientes con un recuento de células CD34⁺ inferior a 3,5 células CD34⁺/μl en el día 4 de la movilización alcanzaron el objetivo de recogida de 2×10^6 células CD34⁺/kg tras la administración anticipada de plerixafor, en comparación con solo un 3% en aquellos que no recibieron plerixafor a pesar de un recuento de células CD34⁺ inferior a 3,5 células CD34⁺/μl en el día 4 de la movilización. Estos datos se reprodujeron con otros valores igualmente bajos de células CD34⁺ en SP, lo que llevó a afirmar a los autores la eficacia de plerixafor incluso en pacientes con valores muy bajos de células CD34⁺ durante la movilización⁴⁴. Un dato interesante de este estudio fue que aquellos pacientes que recibieron plerixafor como estrategia anticipada durante la primera movilización (n = 13) tuvieron una mayor celularidad recuperada respecto a aquellos que recibieron plerixafor como removilización (n = 25)

(media de 3,73 [1,63] frente a 2,44 [1,46] $\times 10^6$ células CD34⁺/kg). En la misma línea del mencionado estudio, otros trabajos han evaluado la administración anticipada de plerixafor para pacientes con recuentos bajos de células CD34⁺ en SP durante la movilización, o basados en la obtención de una celularidad recuperada insuficiente en la primera aféresis^{15-18,43,45-49} (tabla 2).

La mayor parte de estos estudios incluyeron pacientes movilizados solo con G-CSF, mientras que la evidencia de la administración anticipada de plerixafor en pacientes movilizados con quimioterapia seguida de G-CSF es más limitada. Un estudio en pacientes con MM o linfoma ha observado que plerixafor puede ser administrado de una manera segura tras una movilización con quimioterapia más G-CSF⁵⁰. La cuestión principal acerca de la administración anticipada de plerixafor en este contexto radica en decidir, una vez el paciente inicia la recuperación hemoperiférica tras la aplasia producida por la quimioterapia, cuándo es el momento de dicha administración, ya que la recuperación es variable en función de las características del paciente y del tipo de quimioterapia administrada. En la tabla 3 se proporcionan indicaciones aproximadas acerca del día de aféresis en función de la previsión de recuperación hemoperiférica de algunas de las pautas de quimioterapia de uso frecuente en MM y linfoma (tabla 3).

Recomendaciones para la administración de plerixafor en pacientes malos movilizadores con mieloma o linfoma remitidos para trasplante autogénico

Con base en la revisión efectuada, los autores de la presente guía recomiendan la administración de plerixafor como se expone:

- En pacientes movilizados solo con G-CSF se recomienda determinar el recuento de células CD34⁺ en SP en el día +4 del proceso de movilización (*recomendación de grado fuerte, evidencia de calidad elevada*):
 - o Si el recuento es ≥ 10 células CD34⁺/μl, se recomienda continuar con G-CSF e iniciar el proceso de recogida en el día +5 hasta alcanzar el objetivo previsto de células CD34⁺ (*recomendación de grado fuerte, evidencia de calidad moderada*).
 - o Si la cifra es < 10 células CD34⁺/μl, se recomienda continuar con G-CSF y administrar plerixafor a dosis habituales en la tarde/noche del día +4 (aproximadamente 11 h antes de la aféresis). Se realizará un recuento de células CD34⁺ previo a la aféresis en el día +5 y se iniciará el procedimiento de aféresis si el recuento de células CD34⁺ se considera adecuado para proceder a dicho proceso (idealmente, células CD34⁺ > 10/μl). Si tras la primera aféresis no se ha alcanzado el objetivo de celularidad, se recomienda continuar con la administración de plerixafor y de G-CSF diario hasta la obtención del número adecuado de células CD34⁺ (*recomendación de grado fuerte, evidencia de calidad moderada*).
- En pacientes movilizados con quimioterapia y G-CSF se recomienda la determinación de las cifras de células CD34⁺ en SP después de la recuperación hemoperiférica que sigue a la aplasia de la quimioterapia, cuando la cifra de leucocitos totales en SP es $> 1 \times 10^9$ /l. Debe tenerse en cuenta que el momento de dicha recuperación es variable y depende de características del paciente y de la quimioterapia:
 - o Si el recuento es ≥ 10 células CD34⁺/μl, se recomienda iniciar el procedimiento de aféresis hasta alcanzar el objetivo previsto de células CD34⁺ (*recomendación de grado fuerte, evidencia de calidad moderada*).
 - o Si el recuento es < 10 células CD34⁺/μl y la cifra de leucocitos totales en SP es $< 4,0 \times 10^9$ /l leucocitos, se recomienda continuar con G-CSF y determinar al día siguiente el recuento de

Tabla 2
Estudios sobre el uso de plerixafor como estrategia anticipada (*preemptive*) en malos movilizadores

Estudio, año	n	Pauta de movilización	Estrategia para la administración anticipada de plerixafor	Resultados y comentarios
Li et al. ¹⁵ , 2011	41	G-CSF	Si células CD34 ⁺ < 15/μl en el día +5	93% alcanzan ≥ 2 × 10 ⁶ CD34 ⁺ /kg (frente al 72% que alcanzan ≥ 2 × 10 ⁶ CD34 ⁺ /kg con G-CSF solo)
Abhyankar et al. ¹⁶ , 2011	55	G-CSF	Si en día +5 de movilización: Células CD34 ⁺ < 10/μl y objetivo de un TPH Células CD34 ⁺ < 20/μl y objetivo de 2 TPH	Fracaso del 5% en objetivo de celularidad obtenida (frente al 19% en control histórico previo a implantación de estrategia uso plerixafor)
Costa et al. ⁴⁵ , 2012	131	G-CSF frente a G-CSF pegilado	-	Utilización de plerixafor en 67,5% si movilización con G-CSF comparado con 45,6% si movilización con G-CSF pegilado (p = 0,01)
Horwitz et al. ¹⁷ , 2012	20	G-CSF	Si células CD34 ⁺ < 7/μl en día +5 de la movilización	75% alcanzan ≥ 2 × 10 ⁶ CD34 ⁺ /kg
Lefrère et al. ⁴² , 2013	13	G-CSF	Si células CD34 ⁺ tomadas en primera aféresis < 1,3 × 10 ⁶ CD34 ⁺ /kg Si células CD34 ⁺ < 10/μl en día +5 de la movilización	10 de 11 alcanzan CD34 ⁺ > 10/μl
Sheppard et al. ⁴⁶ , 2014	132 (23 como estrategia anticipada)	Varias ^a	Si factores de riesgo de mala movilización o recolección insuficiente	83% alcanzan ≥ 2 × 10 ⁶ CD34 ⁺ /kg con utilización anticipada de plerixafor (frente al 71% si plerixafor se utilizó como estrategia de rescate)
Storch et al. ⁴⁷ , 2015	24 (comparado con 26 pacientes antes de la implantación de estrategia)	Varias ^a	Si células CD34 ⁺ < 40 × 10 ⁶ /l en día +4 de la movilización	Menor número de aféresis (1,25 días frente a 2,42), volumen procesado (25,91 frente a 57,21), volumen de producto recogido (324 frente a 691 ml), contaminación por hematíes en producto recolectado (9 frente a 18 ml) y de granulocitos neutrófilos (35 frente a 11%) respecto a control previo a utilización estrategia anticipada de plerixafor
Cheng et al. ⁴⁸ , 2015	23	Varias ^a	Si células CD34 ⁺ < 20/μl en día +4 de la movilización Si células CD34 ⁺ recogidas insuficientes en primera aféresis	No diferencias en células CD34 ⁺ recogidas Mediana de 5,6 × 10 ⁶ CD34 ⁺ /kg recogidas (frente a 3,5 × 10 ⁶ CD34 ⁺ /kg en pacientes que no reciben plerixafor) Mediana de 8,5 × 10 ⁶ CD34 ⁺ /kg recogidas (frente a 4,8 × 10 ⁶ CD34 ⁺ /kg en pacientes que no reciben plerixafor)
Sánchez-Ortega et al. ⁴⁴ , 2015	105 (38 necesitan plerixafor, 13 con utilización anticipada)	G-CSF	Si células CD34 ⁺ < 10/μl en día +4 de la movilización	92% alcanzan ≥ 2 × 10 ⁶ CD34 ⁺ /kg 85% alcanzan ≥ 2 × 10 ⁶ CD34 ⁺ /kg en la primera aféresis

G-CSF: *granulocyte colony stimulating factor* («factor estimulante de colonias granulocíticas»); TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

^a Incluyen pautas de movilización con G-CSF y pautas con quimioterapia seguida de G-CSF.

Tabla 3
Día de inicio de recolección de células CD34⁺ de sangre periférica en función de la pauta de quimioterapia administrada

Pauta de quimioterapia ^a	Día teórico ^b de inicio de recolección de células CD34 ⁺
CHOP	10
Ciclofosfamida (1,5-2,0 g/m ²)	8-9
Ciclofosfamida (3,0-4,0 g/m ²)	10-11
DHAP	13
ESHAP	13
IVE	13
ICE	13

CHOP: ciclofosfamida, adriamicina, vincristina, prednisona; DHAP: dexametasona, citarabina, cisplatino; ESHAP: etopósido, cisplatino, metilprednisolona, cisplatino; ICE: ifosfamida, carboplatino, etopósido; IVE: ifosfamida, epirubicina, etopósido.

^a Seguida de G-CSF al finalizar la quimioterapia.

^b Se considera día 0 al de inicio de la pauta de quimioterapia.

células CD34⁺ (*recomendación de grado débil, evidencia de calidad moderada*).

- Si el recuento es < 10 células CD34⁺/μl y la cifra de leucocitos totales en SP es > 4,0 × 10⁹/l se recomienda administrar plerixafor en la tarde/noche (aproximadamente 11 h antes de la aféresis) e iniciar el procedimiento de aféresis al día siguiente. Si tras la primera aféresis no se ha alcanzado el objetivo de celularidad, se recomienda continuar con la administración de plerixafor y de G-CSF diario hasta la obtención del número adecuado de células CD34⁺ (*recomendación de grado débil, evidencia de calidad baja*).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Anexo. Grupo de Trabajo de Movilización de la Sociedad Catalana de Hematología y Hemoterapia y de la Sociedad Catalano-Balear de Transfusión Sanguínea

Banc de Sang i Teixits (Barcelona): Laura Medina, Sergi Querol; Hospital Vall d'Hebron (Barcelona): Pere Barba, Laura Fox; Hospital de Sant Pau (Barcelona): Albert Esquirol, Irene Garcia, Rodrigo Martino; Hospital Clínic i Provincial (Barcelona): Pedro Marín, Miguel Lozano; Institut Català d'Oncologia-Hospital Duran i Reynals (Hospitalet de Llobregat): Anna Sureda, Rafael Duarte, Isabel Sánchez-Ortega; Institut Català d'Oncologia-Hospital Josep Trueta (Gerona): David Gallardo; Institut Català d'Oncologia-Hospital Germans Trias i Pujol (Badalona): Juan-Manuel Sancho; Hospital Arnau de Vilanova (Lérida): Antoni García-Guifón; Hospital Joan XXIII (Tarragona): Carme Talarn; Mútua de Tarrasa (Tarrasa): Josep M. Martí; Hospital Son Espases (Mallorca): Albert Pérez, M. Carmen Ballester; Hospital Son Llàtzer (Mallorca): Joan Bargay, Delia Gómez.

Bibliografía

1. To LB, Levesque JP, Herbert KE. How I treat patients who mobilize hematopoietic stem cells poorly. *Blood*. 2011;118:4530-40.
2. Sancho JM, Ribera JM. Movilización de células progenitoras hematopoyéticas. En: Manual de Trasplante Hemopoyético, 5.ª ed. Barcelona:Editorial Antares; 2016.
3. Jillella AP, Ustun C. What is the optimum number of CD34+ peripheral blood stem cells for an autologous transplant? *Stem Cells Dev*. 2004;13:598-606.
4. Vose JM, Ho AD, Coiffier B, Corradini P, Khouri I, Sureda A, et al. Advances in mobilization for the optimization of autologous stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma*. 2009;50:1412-21.
5. Schulman KA, Birch R, Zhen B, Pania N, Weaver CH. Effect of CD34(+) cell dose on resource utilization in patients after high-dose chemotherapy with peripheral-blood stem-cell support. *J Clin Oncol*. 1999;17:1227.
6. Bolwell BJ, Pohlman B, Rybicki L, Sobecks R, Dean R, Curtis J, et al. Patients mobilizing large numbers of CD34+ cells (super mobilizers) have improved survival in autologous stem cell transplantation for lymphoid malignancies. *Bone Marrow Transplant*. 2007;40:437-41.
7. Pusic I, Jiang SY, Landua S, Uy GL, Rettig MP, Cashen AF, et al. Impact of mobilization and remobilization strategies on achieving sufficient stem cell yields for autologous transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;18:1045-56.
8. Wuchter P, Ran D, Bruckner T, Schmitt T, Witzens-Harig M, Neben K, 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.
9. Howell C, Douglas K, Cho G, El-Ghariani K, Taylor P, Potok D, et al. Guideline on the clinical use of apheresis procedures for the treatment of patients and collection of cellular therapy products. *Transfus Med*. 2015;25:57-78.
10. Sancho JM, Ribera JM, Oriol A, Batlle M, Flores A, Rodríguez LI, et al. Causas por las que no se realiza el trasplante de progenitores hematopoyéticos en pacientes remitidos a una unidad de trasplante. *Med Clin (Barc)*. 2003;121:401-4.
11. Clark RE, Brammer CG. Previous treatment predicts the efficiency of blood progenitor cell mobilisation: Validation of a chemotherapy scoring system. *Bone Marrow Transplant*. 1998;22:859-69.
12. Sancho JM, Morgades M, Grifols JR, Juncà J, Guardia R, Vives S, et al. Predictive factors for poor peripheral blood stem cell mobilization and peak CD34+ cell count to guide pre-emptive or immediate rescue mobilization. *Cytotherapy*. 2012;14:823-9.
13. DiPersio JF, Stadtmayer EA, Nademanee A, Micallef IN, Stiff PJ, Kaufman JL, et al. Plerixafor and G-CSF versus placebo and G-CSF to mobilize hematopoietic stem cells for autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Blood*. 2009;113:5720-6.
14. DiPersio JF, Micallef IN, Stiff PJ, Bolwell BJ, Maziarz RT, Jacobsen E, et al. Phase III prospective randomized double-blind placebo-controlled trial of plerixafor plus granulocyte colony-stimulating factor compared with placebo plus granulocyte colony-stimulating factor for autologous stem-cell mobilization and transplantation for patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2009;27:4767-73.
15. Li J, Hamilton E, Vaughn L, Graiser M, Renfro H, Lechowicz MJ, et al. Effectiveness and cost analysis of "just-in-time" salvage plerixafor administration in autologous transplant patients with poor stem cell mobilization kinetics. *Transfusion*. 2011;51:2175-82.
16. Abhyankar S, Dejarnette S, Aljitawi O, Ganguly S, Merkel D, McGuiRK J. A risk-based approach to optimize autologous hematopoietic stem cell (HSC) collection with the use of plerixafor. *Bone Marrow Transplant*. 2011;47:483-7.
17. Horwitz ME, Chute JP, Gasparetto C, Long GD, McDonald C, Morris A, et al. Pre-emptive dosing of plerixafor given to poor stem cell mobilizers on day 5 of G-CSF administration. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47:1051-5.
18. Jantunen E, Lemoni RM. Preemptive use of plerixafor in difficult-to-mobilize patients: An emerging concept. *Transfusion*. 2012;52:906-14.
19. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE Working Group. GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336:924-6.
20. Mendrone A Jr, Araujo Arrais C, Saboya R, Fischer Chamone DA, Luiz Dulley F. Factors affecting hematopoietic progenitor cell mobilization: An analysis of 307 patients. *Transfus Apher Sci*. 2008;39:187-92.
21. Paripati H, Stewart AK, Cabou S, Dueck A, Zepeda VJ, Pirooz N, et al. Compromised stem cell mobilization following induction therapy with lenalidomide in myeloma. *Leukemia*. 2008;22:1282-4.
22. Szwejcer D, Jennings-Coutts A, Giftakis A, Wall DA. Identification of the CD34 enumeration on the day before stem cell harvest that best predicts poor mobilization. *Transfusion*. 2011;51:587-90.
23. Hosing C, Saliba RM, Ahlawat S, Körbliing M, Kebriaei P, Alousi A, 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.
24. Han X, Ma L, Zhao L, He X, Liu P, Zhou S, et al. Predictive factors for inadequate stem cell mobilization in Chinese patients with NHL and HL: 14-year experience of a single-center study. *J Clin Apher*. 2012;27:64-74.
25. Tournilhac O, Cazin B, Lepêtre S, Diviné M, Maloum K, Delmer A, et al. Impact of frontline fludarabine and cyclophosphamide combined treatment on peripheral blood stem cell mobilization in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2004;103:363-5.
26. Berger MG, Berger J, Richard C, Jeanpierre S, Nicolini FE, Tournilhac O, et al. Preferential sensitivity of hematopoietic (HPs) and mesenchymal (MPs) progenitors to fludarabine suggests impaired bone marrow niche and HP mobilization. *Leukemia*. 2008;22:2131-4.
27. Waterman J, Rybicki L, Bolwell B, Copelan E, Pohlman B, Sweetenham J, et al. Fludarabine as a risk factor for poor stem cell harvest, treatment-related MDS and AML in follicular lymphoma patients after autologous hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47:488-93.
28. Lanza F, Lemoli RM, Olivieri A, Laszlo D, Martino M, Specchia G, et al. Factors affecting successful mobilization with plerixafor: An Italian prospective survey in 215 patients with multiple myeloma and lymphoma. *Transfusion*. 2014;54:331-9.
29. Eve HE, Seymour JF, Rule SA. Impairment of peripheral blood stem-cell mobilisation in patients with mantle-cell lymphoma following primary treatment with fludarabine and cyclophosphamide +/- rituximab. *Leuk Lymphoma*. 2009;50:463-5.
30. Janikova A, Koristek Z, Vinklarkova J, Pavlik T, Sticha M, Navratil M, et al. Efficacious but insidious: A retrospective analysis of fludarabine-induced myelotoxicity using long-term culture-initiating cells in 100 follicular lymphoma patients. *Exp Hematol*. 2009;37:1266-73.
31. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Gastineau DA, et al. Impact of lenalidomide therapy on stem cell mobilization and engraftment post-peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed myeloma. *Leukemia*. 2007;21:2035-42.
32. Mazumder A, Kaufman J, Niesvizky R, Lonial S, Vesole D, Jagannath S. Effect of lenalidomide therapy on mobilization of peripheral blood stem cells in previously untreated multiple myeloma patients. *Leukemia*. 2008;22:1280-1.
33. Popat U, Saliba R, Thandi R, Hosing C, Qazilbash M, Anderlini P, et al. Impairment of filgrastim-induced stem cell mobilization after prior lenalidomide in patients with multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15:718-23.
34. Cavallo F, Bringhen S, Milone G, Ben-Yehuda D, Nagler A, Calabrese E, et al. Stem cell mobilization in patients with newly diagnosed multiple myeloma after lenalidomide induction therapy. *Leukemia*. 2011;25:1627-31.
35. Mark T, Stern J, Furst JR, Jayabalan D, Zafar F, LaRow A, et al. Stem cell mobilization with cyclophosphamide overcomes the suppressive effect of lenalidomide therapy on stem cell collection in multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14:795-8.
36. Nazha A, Cook R, Vogl DT, Mangan PA, Gardler M, Hummel K, et al. Stem cell collection in patients with multiple myeloma: Impact of induction therapy and mobilization regimen. *Bone Marrow Transplant*. 2011;46:59-63.
37. Sinha S, Gertz SA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Hayman SR, Buadi FK, et al. Majority of patients receiving initial therapy with lenalidomide-based regimens can be successfully mobilized with appropriate mobilization strategies. *Leukemia*. 2012;26:1119-22.
38. Perez-Simon JA, Caballero MD, Corral M, Nieto MJ, Orfao A, Vazquez L, et al. Minimal number of circulating CD34+ cells to ensure successful leukapheresis and engraftment in autologous peripheral blood progenitor cell transplantation. *Transfusion*. 1998;38:385-91.
39. Sinha S, Gastineau D, Micallef I, Hogan W, Ansell S, Buadi F, et al. Predicting PBSC harvest failure using circulating CD34 levels: Developing target-based cutoff points for early intervention. *Bone Marrow Transplant*. 2011;46:943-9.
40. Duarte RF, Shaw BE, Marin P, Kottaridis P, Ortiz M, Morante C, et al. Plerixafor plus granulocyte CSF can mobilize hematopoietic stem cells from multiple myeloma and lymphoma patients failing previous mobilization attempts: EU compassionate use data. *Bone Marrow Transplant*. 2011;46:52-8.
41. Mozobil [product information]. Suffolk, UK: Genzyme Ltd.; 2009 [consultado 28 Ago 2013]. Disponible en: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/001030/WC500030686.pdf
42. Lefrère F, Mauge L, Réa D, Ribeil JA, Dal Cortivo L, Brignier AC, et al. A specific time course for mobilization of peripheral blood CD34+ cells after plerixafor

- injection in very poor mobilizers: Impact on the timing of the apheresis procedure. *Transfusion*. 2013;53:564–9.
43. Mohty M, Duarte RF, Croockewit S, Hübel K, Kvalheim G, Russell N. The role of plerixafor in optimizing peripheral blood stem cell mobilization for autologous stem cell transplantation. *Leukemia*. 2011;25:1–6.
 44. Sánchez-Ortega I, Querol S, Encuentra M, Ortega S, Serra A, Sanchez-Villegas JM, et al. Plerixafor in patients with lymphoma and multiple myeloma: Effectiveness in cases with very low circulating CD34+ cell levels and preemptive intervention vs remobilization. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50:34–9.
 45. Costa LJ, Kramer C, Hogan KR, Butcher CD, Littleton AL, Shoptaw KB, et al. Pegfilgrastim- versus filgrastim-based autologous hematopoietic stem cell mobilization in the setting of preemptive use of plerixafor: Efficacy and cost analysis. *Transfusion*. 2012;52:2375–81.
 46. Sheppard D, Bredeson C, Huebsch L, Allan D, Tay J. A plerixafor-based strategy allows adequate hematopoietic stem cell collection in poor mobilizers: Results from the Canadian Special Access Program. *Bone Marrow Transplant*. 2014;49:751–5.
 47. Storch E, Mark T, Avecilla S, Pagan C, Rhodes J, Shore T, et al. A novel hematopoietic progenitor cell mobilization and collection algorithm based on preemptive CD34 enumeration. *Transfusion*. 2015;55:2010–6.
 48. Cheng J, Schmitt M, Wuchter P, Buss EC, Witzens-Harig M, Neben K, et al. Plerixafor is effective given either preemptively or as a rescue strategy in poor stem cell mobilizing patients with multiple myeloma. *Transfusion*. 2015;55:275–83.
 49. Chabannon C, Bijou F, Miclea JM, Milpied N, Grouin JM, Mohty M. A nationwide survey of the use of plerixafor in patients with lymphoid malignancies who mobilize poorly demonstrates the predominant use of the “on-demand” scheme of administration at French autologous hematopoietic stem cell transplant programs. *Transfusion*. 2015;55:2149–57.
 50. Dugan MJ, Maziar RT, Bensinger WI, Nademanee A, Liesveld J, Badel K, et al. Safety and preliminary efficacy of plerixafor (Mozobil) in combination with chemotherapy and G-CSF: An open-label, multicenter, exploratory trial in patients with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma undergoing stem cell mobilization. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45:39–47.

11.2 ARTÍCULO 2:

- *Agreements Bueno JL, Alegre A, López-Villar O, Querol S, Arroyo JL, Goterris R, et al. Agreements and uncertainties in autologous haematopoietic stem cell mobilization and collection. A Spanish consensus document. Bone Marrow Transplant. 2020;55(4):811–7.*



Agreements and uncertainties in autologous haematopoietic stem cell mobilization and collection. A Spanish consensus document

J. L. Bueno¹ · A. Alegre² · O. López-Villar³ · S. Querol⁴ · J. L. Arroyo⁵ · R. Goterris⁶ · A. Sureda⁷ · J. M. García-Gala⁸ · C. Amunarriz⁵ · C. Albo⁹ · F. Fernández-Fuertes¹⁰ · L. Medina⁴ · M. L. Antelo¹¹ · M. Blanquer¹² · C. Vallejo¹³ · M. Canales¹⁴ · I. Vidales-Mancha¹⁵ · R. F. Duarte¹

Received: 1 August 2019 / Revised: 27 September 2019 / Accepted: 30 September 2019 / Published online: 6 November 2019
© The Author(s), under exclusive licence to Springer Nature Limited 2019

Abstract

Although many experts position statements on autologous stem cell mobilization have been published, there are some aspects that are still under discussion. A Spanish Hematologist expert group was summoned to settle on agreements and uncertainties on PBSCs mobilization, including factors not always considered; as apheresis and cytometry key factors that determine a successful PBSC collection. This document reviews critical factors that define poor mobilizer patients and the tools to better collect the desired stem cells for a successful autologous haematopoietic stem cell transplant.

Introduction

A successful PBSC mobilization using first line treatment protocols with rHuG-CSF alone and/or with chemotherapy is not reached in around 15% of the patients [1, 2]. A clear standard protocol for managing mobilization failures is not yet well established, although several consensus or guidelines documents have been published [3–6].

In Spain, there is not a defined National Consensus Guide to treat these patients. In 2017–2018, Spanish hematologists formed a Working Party Group to define a National Consensus Protocol to approach mobilization failure management in hematologic patients. The group was founded on the following premises:

1. The particular focus of this consensus is to provide recommendations on the matter not addressed by previous guidelines.
2. A new and helpful approach would be to define what are the well-established agreements and uncertain areas on this matter, supported on the documents

Supplementary information The online version of this article (<https://doi.org/10.1038/s41409-019-0716-9>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ J. L. Bueno
Jolubuca1898@gmail.com

¹ Hematology Department, Puerta de Hierro-Majadahonda Hospital, Madrid, Spain

² Hematology Department, University Hospital La Princesa & University Hospital Quironsalud, Madrid, Spain

³ Transfusion Service, Hematology Department, University Hospital of Salamanca, Salamanca, Spain

⁴ Cell Therapy Services, Banc de Sang i Teixits, Barcelona, Spain

⁵ Cantabria Blood Transfusion Center, Fundación Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Santander, Spain

⁶ Hematology and Hemotherapy Department, Clinic University Hospital, Valencia, Spain

⁷ Hematology Department, Institut Català d'Oncologia-Hospitalet, IDIBELL, Barcelona, Spain

⁸ Hematology and Hemotherapy Department, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Spain

⁹ Hematology Department, Alvaro Cunqueiro Hospital, Vigo, Spain

¹⁰ Hematology Department, Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas, Spain

¹¹ Transfusion Service, Hematology Department, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, Navarra, Spain

¹² Hematology Cell Therapy Unit, IMIB-University Hospital Virgen de la Arrixaca, University of Murcia, Murcia, Spain

¹³ Hematopoietic Transplant Program, University Hospital Donostia, San Sebastián, Spain

¹⁴ Hematology Department, Hospital La Paz, Madrid, Spain

¹⁵ Carlos-Haya Hospital, Málaga, Spain

- already published and on experts' own experience.
3. Mobilization failures need a multidisciplinary approach considering not only a clinical perspective, but also technical aspects beyond clinical use, as apheresis and cytometry standardization, that are critical to recover patients for a successful mobilization.
 4. The objective of this paper is summarizing the main agreements and uncertain areas in this field.

Methods

In July 2017 eighteen Spanish Hematologist met to agree a common position statement on mobilization failure management in auto-HSCT based on published literature [3, 4, 6–8] and also on experts practice.

A first meeting of the group took place in the 2017 Spring, followed by several online discussion waves to define a consensus draft document. The document was structured in a schematic format including three main chapters: *Clinical, Apheresis, and Cytometry*. Besides, each chapter included a *Main Agreement* and an *Uncertain Areas* subsection.

Results

1. Clinical issues in auto-HSCT

1.1. Autologous transplant efficacy

This issue is beyond the scope of this consensus. Especially, when a recent document on this matter has been recently published [9]. Nevertheless expert agreements on this matter have also been included.

Main agreements 1.1.1. Auto-HSCT after PBSC collection are indicated and extend survival in patients with multiple myeloma and lymphoma (non-Hodgkin's and Hodgkin's lymphoma).

Uncertain areas 1.1.2. HSCT procedures increases every year, due mainly to the increase Centers and age limit [10]. However, it could be expected than new drugs will reduce HSCT and eventually modify the HSCT position in the treatment algorithm for onco-hematological diseases.

1.2. CD34 + dose per transplant (yield)

Main agreements 1.2.1. CD34 + cells dose per transplant is critical to determine engraftment and patient prognosis

[3]. The generally accepted minimum CD34 + dose yield to proceed to transplantation is $\geq 2 \times 10^6$ CD34 + cells /kg; however, higher yields of $4\text{--}5 \times 10^6$ CD34 + cells /kg are aimed by at many centers, since they have been associated with faster neutrophil and platelets recovery, reduced hospitalization, blood transfusions, and antibiotic therapy [11].

Uncertain areas 1.2.2. If double transplant is planned, a double dose, a minimum of 4×10^6 CD34+ cells/kg body weight, should be collected for a double infusion.

1.2.3. Survival advantage in patients receiving more than 4×10^6 CD34+/kg body weight compared with patients receiving $2\text{--}4 \times 10^6$ CD34+/kg body weight is unclear.

1.2.4. The maximum CD34+/kg body weight dose is not established or is unknown.

1.2.5. Adverse events in the patients receiving cells overdose is unknown, including relapse rate risk.

1.3. Primary PBSC mobilization strategies

Main agreements 1.3.1. Recombinant human rHuG-CSF (rHuG-CSF) monotherapy or rHuG-CSF with Chemotherapy are both effective as a primary mobilization strategy.

1.3.2. rHuG-CSF monotherapy is preferred to rHuG-CSF with Chemotherapy for myeloma and lymphoma patients, because of lower toxicity (specially neutropenic fever...) and better apheresis planning [12].

1.3.3. Chemotherapy is not recommended as single mobilization strategy.

1.3.4. Plerixafor should be used as a *preemptive* strategy in identified poor mobilizers patients. (See below).

Uncertain areas 1.3.5. It is unclear if rHuG-CSF plus Chemotherapy increases PBSC yield or may reduce the number of apheresis; especially in multiple myeloma patients.

1.3.6. It is unclear if rHuG-CSF with Chemotherapy changes the mobilization failure rates.

1.3.7. It is unclear if mobilization strategies including chemotherapy plus rHuG-CSF are useful in the plerixafor era.

1.3.8. It is unclear if rHuG-CSF biosimilars are as effective as former molecules.

1.3.9. Identification of poor PBSC mobilizers is controversial in the era of new non-citostatic drugs (Ex. Proteasome inhibitors, Immunomodulators, immunotherapy strategies etc..)

1.4. rHuG-CSF dose safety and schedule

Main agreements 1.4.1. Mobilization using rHuG-CSF is safe and effective. 1.4.2. Filgrastim or filgrastim biosimilars approved dose is $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ per day sc for 4–6 days. Patients

start collection after 4 stimulation's days with rHUG-CSF. Therefore, with a maximum of 3 leukapheresis days, the stimulation will be stopped after 6 days.

Uncertain areas 1.4.3. It is uncertain if it is better to administer subcutaneous rHuG-CSF as a single-day 10 µg/kg dose or 5 µg/kg every 12 h.

1.4.4. It is uncertain if it is better to administer the rHuG-CSF last dose 3 h before apheresis or the evening before.

1.4.5. There is low agreement on using an increasing rHuG-CSF dose in poor mobilizers.

1.5. Poor PBSC mobilizers and mobilization failure definition

Main agreements 1.5.1. The most predictive parameter to define a poor-mobilizer is the CD34⁺/µL count in peripheral blood (See Annexe 3 in the Supplementary document) in the first apheresis collection day. However, at that time, not preemptive rescue with plerixafor or other strategy is feasible.

1.5.2. PBSC poor mobilizers are also well defined if no reaching the desired CD34 + cells blood peak *the day before* to the apheresis collection [2, 4, 5, 13, 14]. This strategy could allow a preemptive rescue.

1.5.3. Poor mobilizers are defined as follows: CD34/microliter: <5 Non mobilizers, 5–10 very poor, 10–20 poor.

1.5.4. Any prior failure also defines the patient as a poor mobilizer, except if it has been a long time since the failed mobilization.

Note: Previous definitions are unconsidering patients response to next mobilization plans; as using plerixafor.

Uncertain areas Other criteria have been proposed to identify the PBSC poor mobilizers, but they are uncertain:

1.5.5. It is uncertain on the *cut-off* level of desired CD34 + cells blood peak *the day before* to the apheresis collection.

1.5.6. Number of apheresis procedures needed to collect the desired CD34 + target. Notice that this criteria is subjective according to the target dose, if the patient requires a double transplant and blood volume processed (BVP) per session.

1.6. Poor PBSC mobilizers and mobilization failure predictors

Main agreements 1.6.1. Heavily pre-treated patients. (More than three treatment lines; including previous Auto-SCT).

1.6.2. Advanced or active disease.

1.6.3. Advanced age. (More than 60 years old)

1.6.4. Low bone marrow reserve, defined as:

1.6.4.1. Delayed hematopoietic recovery in previous chemotherapy cycles.

1.6.4.2. Low leucocytes (lower than 3×10^9 /ml), hemoglobin (lower than 9 g/dl), and specially platelets count (lower than 120×10^9 /ml) in the patient's peripheral blood counts, before mobilization.

1.6.5. Previous radiotherapy treatment, specially those with broad fields irradiated.

1.6.6. Previous chemotherapy drugs; specially: Fludarabine, Bendamustine, or Alkylating agents.

1.6.7. Previous treatment with some *new drugs*; specially IMiDs: (Lenalidomide or Pomalidomide).

1.6.8. When apheresis procedure or machine problems are excluded (see below); low number of CD34⁺ collected during the leukoapheresis (less than 2×10^6 /kg).

Uncertain areas 1.6.9. Previous apheresis not reaching the CD34⁺ desired target. This is subjective according to the CD34⁺ dose required, and also if one or two auto-HSCT are planned.

1.6.10. There is unknown effect and concerns regarding the long term effect on patients PBSC mobilization of very new drugs; as new monoclonal antibodies, tyrosin kinase inhibitors (TKIs), proteasome inhibitors, immunomodulatory drugs (IMiDs), immunotherapy strategies and others non-citostatic but potentially myeloablative therapies.

1.7. Plerixafor in rescue mobilization schedules

Main agreements 1.7.1. Adding plerixafor to rHuG-CSF monotherapy or rHuG-CSF with Chemotherapy increases CD34⁺ yield and is effective as rescue therapy in poor mobilizers.

1.7.2. Plerixafor is well tolerated.

1.7.3. Plerixafor dose is well-established: 240 µg/kg sc 6–11 h before initiating PBSC collection; after rHuG-CSF pretreatment.

1.7.4. Plerixafor is an expensive treatment and should be used rationally under Hematologists expert prescription.

1.7.5. Algorithms and predictors to early define poor mobilizers are needed.

1.7.6. Patients with less than 10 CD34⁺ cells/µl in circulating blood, at day +4 of rHuG-CSF treatment, should be rescued with plerixafor.

1.7.7. Patients with more than 20 CD34⁺ cells/µl in circulating blood at day +4 of rHuG-CSF treatment, do not require rescue with plerixafor. (Note: Referred to the collection for a single transplant).

1.7.8. Plerixafor is more effective if used primary in an identified poor mobilizer (*preemptive*), than used after a proven mobilization failure episode (mobilization failure) [15].

Uncertain areas 1.7.9. It is unknown if plerixafor added to the mobilization schedule improves the patient's clinical benefit.

1.7.10. Plerixafor used in patients with CD34⁺ between 10 and 20 cells/ μ l in circulating blood the first apheresis day, could rescue poor mobilizers, reducing mobilization failures, and the number of apheresis days.

1.7.11. Although plerixafor label states that it should be administered 6–11 h before initiating PBSC, administration timing is still controversial: Some approaches are as follows: 3 h before apheresis, the evening before, just before the apheresis, or when a low yield is identified during the apheresis procedure. (Note: Only when apheresis technical problems have been excluded).

1.7.12. Immune reconstitution after a-HSCT could vary according to the quality of lymphocytes collected or lymphocyte/monocyte ratio; and this could be different according to the mobilizer drug used.

1.7.13. It is uncertain if plerixafor could rescue the poor mobilizer patients during the apheresis procedure, when the CD34⁺ collected during the PBSC apheresis is less than half of the desired dose (Note: Excluded apheresis technical problems).

1.7.14. Estimated calculation of final CD34⁺ collection in samples taken *during* the apheresis (*in process tests*) could be useful to monitoring the procedure and to prevent failures adding plerixafor if necessary.

1.7.15. Cellular subsets in the product obtained from patients mobilized with rHuG-CSF plus plerixafor differs from those obtained with rHuG-CSF, with uncertain effect on the graft [16, 17].

2. Apheresis features that could affect CD34⁺ target collection or product quality

Leukapheresis is usually performed in a specific dedicated [18–24] area called *Apheresis Unit* or close to the Blood Bank unit. Medical staff is usually a Hematologist MD with or without clinical duties, but with a solid training and experience in therapeutic apheresis procedures. Nurse staff is trained, specialized and usually full-time dedicated to apheresis procedures. Their knowledge includes apheresis technology but also to manage the more frequently adverse events that occur in patients undergoing a PBSC collection. Some technical annexes on Apheresis have been included as a supplementary document [18–24].

2.1. General aspects

Main agreements 2.1.1. Apheresis cell collection platforms must be qualified for these procedures and undergo periodical technical verifications.

2.1.2. PBSC collection is preferable to Autologous Bone Marrow transplant because it avoids hospitalization and surgery for bone marrow harvesting. Also, PBSC assure quick engraftment, reducing morbidity and hospitalization costs.

2.1.3. PBSC collection through apheresis, require expert nurses and continuous control by Hematologist MD to achieve the desired product.

Uncertain areas 2.1.4. Number of leukapheresis days should not be more than 3.

2.1.5. Leukapheresis costs, according to the mobilization strategy is not clear.

2.1.6. Failed apheresis cost vs early rescue treatment cost is not clear in cases of poor mobilization

2.1.7. The role of apheresis technical aspect; as large-volume leukapheresis or citrate rate and other aspects are unclear regarding mobilization success

Apheresis safety

Main agreements 2.2.1. PBSC collection by apheresis is performed ambulatory and is a safe procedure.

2.2.2. The most frequent adverse event related to PBSC is hypocalcaemia. However, it is usually mild and easily managed with oral or intravenous calcium supplements.

Uncertain areas 2.2.3. Patient weight should be corrected to calculate patient blood volume when an apheresis machine is set for a PBSC collection; especially in obese patients (see annexe 2).

2.2.4. Calculated *ideal body weight* is preferred to actual weight during the apheresis machine configuration; especially in obese patients. This recommendation prevents a blood volume overestimation and adverse events during the procedures (especially hypocalcemia) (see annexe 2).

2.2.5. Calculations before, during, and after the apheresis to obtain the desired CD34⁺ target (see annexes) are not easy, and errors could severely compromise the patient's clinical evolution. It is recommended a double check by two independent physicians, or against validated software.

Anticoagulant

Main agreements 2.3.1. The preferred anticoagulant for PBSC is a citrate solution usually containing sodium citrate dihydrate 22 g/L; Glucose monohydrate 24.5 g/L and citrate acid monohydrate 8 g/L; namely, ACD-A.

2.3.2. The usual ACD-A/blood rate is set between 1/8 and 1/14 when low or medium processing volumes are planned, or according to the degree of thrombopenia.

2.3.3. Heparin alone or with citrate as an anticoagulant for PBSC is a second line anticoagulant strategy for selected patients or procedures.

Uncertain areas 2.3.4. When more than 3 or 3.5 patient total blood volume (TBV) (see annexe 2) are planned in the PBSC collection, (Large-volumes) it is suggested to reduce the citrate infusion rate, adding sodic heparin to the ACD-A bag, with the aim to reduce late and severe hypocalcemia adverse events in the patient. An indicative guide may be mixing 3000–5000 IU of sodic heparin per 500 ml of ACD-A, then reducing the machine ACD/blood rate to 1/18–1/20.

2.3.5. Prophylactic calcium supplementation (oral or iv) is effective in reducing the incidence of citrate-induced symptoms during apheresis procedures.

2.4. Large or medium-volume apheresis

Main agreements 2.4.1. Large-volume PBSC is defined as processing more than 3–3.5 times the patient TBV.

2.4.2. Large-volume apheresis simplifies and improves mobilization outcomes and is cheaper than medium or low-volume procedures.

Uncertain areas 2.4.3. It is unclear if medium volume apheresis is safer for the patients than large-volume apheresis.

2.5. Venous access

Main agreements 2.5.1. A good vein access is critical for a successful PBSC collection.

2.5.2. A routine intravenous central catheter request for patients underwent PBSC should be avoided unless it is considered necessary due to very poor peripheral veins.

2.5.3. When patients have already laid an intravenous central catheter for any reason, it should be used for the apheresis procedure. If not, a double peripheral vein access should be the first option.

2.5.4. Apheresis machine configuration must be set according to pre-apheresis patient blood counts, coagulation tests and vein access and return flows. These setting must be done according to the apheresis machine manufactures to obtain a better cell collection efficiency and safety.

Uncertain areas 2.5.5. Risk assessment to decide to place a new iv central catheter for apheresis is not well defined.

2.5.6. The objective of achieving a higher flow to perform a quick PBSC collection should never be the reason to place a iv central catheter.

2.5.7. Type of central venous access is not well defined (lumen, ubication...) and risks associated to catheter placement or catheter contamination should be evaluated.

2.6. Apheresis product or cells collected

Main agreements 2.6.1. *Product volume* is important (see annexe 6). A high PBSC volume could lead to cumbersome product processing, especially during cryopreservation. Also, a higher product volume increases the infusion adverse events to the patient.

2.6.2. A recommended apheresis machine for PBSC, collects high concentrated cells in low product volume.

2.6.3. Apheresis machine *efficiency* (see annexe 8) is a technical parameter useful to control a proper CD34⁺ collection *during (in process)* and at the end of the PBSC apheresis procedure.

Uncertain areas 2.6.4. The *efficiency* could be checked during the PBSC collection, preferable around one TBV of the patient BVP (see annexes 5 and 12).

2.6.5. Cell subsets (other than CD34⁺) in the product collected, could be clinically relevant in the transplant success: (primitive precursors, lymphocytes, granulocytes, platelets...).

2.6.6. Granulocyte contamination in the product collected, and their correlation with pre-apheresis leukocyte counts could be a predictor of *problematic* apheresis.

2.6.7. Anticoagulant type could affect in vitro and in vivo product quality.

2.6.8. Product volume offered by the machine should be checked by weighting the bag (see annexe 6).

3. CD34 + measurement by flow cytometry

3.1. General aspects

Main agreements 3.1.1. Flow cytometry is critical to assess blood circulating CD34⁺ in the patient and for defining patient mobilization.

3.1.2. Flow cytometry is critical to define CD34⁺ content in the product obtained by leucoapheresis.

3.1.3. CD34⁺ count in the final product is mandatory and should be performed by flow cytometry department expertise.

3.1.4. External quality control for CD34⁺ standardization is recommended.

Uncertain areas 3.1.5. Flow cytometry protocols are not well standardized. There is high intra and inter-center variability.

3.1.6. The timing when to perform a peripheral blood CD34⁺ count in not well defined.

3.1.7. It is recommended to perform at least one intra-apheresis CD34⁺ count (*in process*) in the product to verify that apheresis procedure is working properly, identifying technical problems that could compromise the final product yield.

Conclusions

In this Consensus Document, we have tried to summarize the main agreements and uncertainties regarding autologous PBSC mobilization for transplantation. Patient clinical characteristics and new strategies and drugs available for poor mobilizer rescue are relevant but also technical aspects of the apheresis and cytometry techniques can determine a successful PBSC collection for ASCT in our patients. Although several consensus documents have been previously published, we think that deepening on those latter technical aspects, including an annex on how to perform some of the calculations during the collection time could be helpful and novel in this area to improve the mobilization success in our patients.

Acknowledgements The authors wish to thank Sanofi Genzyme for logistical support in the organization of author meetings to work on this national consensus. This consensus document has the endorsement of the Spanish Society and Hematology and Hemotherapy (SEHH), the Spanish Group for Hematopoietic Transplantation and Cellular Therapy (GETH) and the Spanish Society of Blood Transfusion (SETS).

Compliance with ethical standards

Conflict of interest JLB, CA, RFD, FFF, JMGG; SQ, IVM, CV; CA, RG have consulted for Sanofi Genzyme and received honoraria. AA has also been a Member of Advisory Boards for Celgene, Janssen, Amgen, Takeda and received research Funding from Celgene, Janssen and Amgen. MC declare Speaker honoraria from Amgen and Support for CME from Sanofi Genzyme. MLA has been a member of Advisory Boards and has received support for CME from Sanofi, Terumo-BCT and Novartis, and has received speaker honoraria and research funding from Novartis. Dr. Blanquer do not declare conflict of interest.

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

References

- Pusic I, Jiang SY, Landua S, Uy GL, Rettig MP, Cashen AF et al. Impact of mobilization and remobilization strategies on achieving sufficient stem cell yields for autologous transplantation. *Biol Blood Marrow Transpl.* 2008. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2008.07.004>.
- Wuchter P, Ran D, Bruckner T, Schmitt T, Witzens-Harig M, Neben K, et al. Poor mobilization of hematopoietic stem cells: definitions, incidence, risk factors, and impact on outcome of autologous transplantation. *Biol Blood Marrow Transpl.* 2010;16:490–9.
- Giralt S, Stadtmauer EA, Harousseau JL, Palumbo A, Bensinger W, Comenzo RL, et al. International myeloma working group (IMWG) consensus statement and guidelines regarding the current status of stem cell collection and high-dose therapy for multiple myeloma and the role of plerixafor (AMD 3100). *Leukemia.* 2009. <https://doi.org/10.1038/leu.2009.127>.
- Douglas KW, Gilleece M, Hayden P, Hunter H, Peter I, Johnson RE et al. UK consensus statement on the use of plerixafor to facilitate autologous peripheral blood stem cell collection to support high-dose chemoradiotherapy for patients with malignancy. *J Clin Apher* 2018;33:46–59.
- Olivieri A, Marchetti M, Lemoli R, Tarella C, Iacone A, Lanza F et al. Proposed definition of 'poor mobilizer' in lymphoma and multiple myeloma: an analytic hierarchy process by ad hoc working group Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo on behalf of the Italian Group for Stem Cell Transplantation (GITMO). *Bone Marrow Transpl.* 2012;47:342–51. <https://doi.org/10.1038/bmt.2011.82>.
- Duong HK, Savani BN, Copelan E, Devine S, Costa LJ, Wingard JR et al. Peripheral blood progenitor cell mobilization for autologous and allogeneic hematopoietic cell transplantation: guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2014. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2014.05.003>.
- Sancho JM, Duarte R, Medina L, Querol S, Marín P, Sureda A. Movilización de progenitores hematopoyéticos a sangre periférica con plerixafor en pacientes malos movilizadores. *Med Clin (Barc).* 2016. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2016.05.019>.
- Mohty M. Autologous haematopoietic stem cell mobilisation in multiple myeloma and lymphoma patients: a position statement from the European group for blood and marrow transplantation. *Bone Marrow Transpl.* 2014;49:865–72.
- Sureda A, Bader P, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Dufour C et al. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. *Bone Marrow Transpl.* 2015. <https://doi.org/10.1038/bmt.2015.6>.
- Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Bonini C, Duarte RF, Dufour C et al. Use of haploidentical stem cell transplantation continues to increase: the 2015 European Society for Blood and Marrow Transplant Activity Survey Report. *Bone Marrow Transpl.* 2017. <https://doi.org/10.1038/bmt.2017.34>.
- Mohty M, Azar N, Chabannon C, Le Gouill S, Karlin L, Farina L et al. Plerixafor in poor mobilizers with non-Hodgkin's lymphoma: a multi-center time-motion analysis. *Bone Marrow Transpl.* 2018. <https://doi.org/10.1038/s41409-017-0033-0>.
- Alegre A, Tomás JF, Martínez-Chamorro C, Gil-Fernández JJ, Fernández-Villalta MJ, Arranz R et al. Comparison of peripheral blood progenitor cell mobilization in patients with multiple myeloma: high-dose cyclophosphamide plus GM-CSF vs G-CSF alone. *Bone Marrow Transpl.* 1997. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1700867>.
- Moreb JS, Byrne M, Shugarman I, Zou F, Xiong S, May WS et al. Poor peripheral blood stem cell mobilization affects long-term outcomes in multiple myeloma patients undergoing autologous stem cell transplantation. <https://doi.org/10.1002/jca.21556>.
- To LB, Levesque JP, Herbert KE. How I treat patients who mobilize hematopoietic stem cells poorly. *Blood.* 2011. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-06-318220>.
- Sánchez-Ortega I, Querol S, Encuentra M, Ortega S, Serra A, Sanchez-Villegas JM et al. Plerixafor in patients with lymphoma and multiple myeloma: Effectiveness in cases with very low circulating CD34+ cell levels and preemptive intervention vs remobilization. *Bone Marrow Transpl.* 2015. <https://doi.org/10.1038/bmt.2014.196>.
- Worel N, Frank N, Frech C, Fritsch G. Influence of plerixafor on the mobilization of CD34+ cell subpopulations and lymphocyte subtypes. *Transfusion.* 2017;57:2206–15.
- Teipel R, Oelschlägel U, Wetzko K, Schmiedgen M, Kramer M, Rücker-Braun E, et al. Differences in cellular composition of peripheral blood stem cell grafts from healthy stem cell donors mobilized with either granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) alone or G-CSF and plerixafor. *Biol Blood Marrow Transpl.* 2018;24:2171–7.

18. Prentice AM, Jebb SA. Beyond body mass index. *Obes Rev.* 2001. <https://doi.org/10.1046/j.1467-789x.2001.00031.x>.
19. Nadler SB, Hidalgo JH, Bloch T. Prediction of blood volume in normal human adults. *Surgery.* 1962;51:224–32.
20. Alegre A, Diaz MA, Madero L, Granda A, de la Vega A, Villa M et al. Large-volume leukapheresis for peripheral blood stem cell collection in children: a simplified single-apheresis approach. *Bone Marrow Transpl.* 1996;17:923–7.
21. Passos-Coelho JL, Braine HG, Wright SK, Davis JM, Schepers KG, Huelskamp AM et al. Large-volume leukapheresis using regional citrate anticoagulation to collect peripheral blood progenitor cells. *J Hematother.* 1995;4:11–9.
22. Bojanic I, Dubravcic K, Batinic D, Cepulic BG, Mazic S, Hren D et al. Large volume leukapheresis: Efficacy and safety of processing patient's total blood volume six times. *Transfus Apher Sci.* 2011. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2011.01.005>.
23. Cid J, Carbassé G, Alba C, Perea D, Lozano M. Leukocytapheresis in nonmobilized donors for cellular therapy protocols: Evaluation of factors affecting collection efficiency of cells. *J Clin Apher.* 2019. <https://doi.org/10.1002/jca.21745>. [Epub ahead of print].
24. Cid J, Carbassé G, Cid-Caballero M, López-Púa Y, Alba C, Perea D et al. The Barcelona Hospital Clínic therapeutic apheresis database. *J Clin Apher.* 2018. <https://doi.org/10.1002/jca.21587>.

Reproduced with permission of copyright owner. Further reproduction prohibited without permission.