

Evaluación de la movilización de células progenitoras hematopoyéticas para trasplante autólogo en hemopatías malignas y tumores sólidos con Filgen JP (Filgrastim Clausen)* Experiencia de un centro (Hospital Maciel, Montevideo, Uruguay)



Dr. Raúl Gabús

Servicio de Hematología, Hospital Maciel

Dr. Gabriel Borelli

Servicio de Hematología, Hospital Maciel

Dra. Estela Citrín

Departamento Médico, Laboratorios Clausen S.A.

Lic. Ramón Álvarez

Instituto de Estadística de la Facultad de Ciencias Económicas (IESTA), UDELAR

Dr. Enrique Bódega

Director del Servicio de Hematología, Hospital Maciel

Servicio de Hematología del Hospital Maciel, Ministerio de Salud Pública, Montevideo, Uruguay, 2006

RESUMEN

La estimulación con filgrastim es un método válido de movilización de células CD34+ para trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). Obtener una celularidad adecuada depende, entre otros factores, del agente movilizador y su dosis. Se analizó la experiencia del Servicio de Hematología del Hospital Maciel en la movilización de progenitores hematopoyéticos con Filgrastim (FILGEN JP, Clausen). Entre enero 2002 y abril 2006 se realizaron 100 movilizaciones: 81 para TPH autólogo y 19 para TPH alogénico. Para TPH autólogo, se utilizó una dosis total media de filgrastim de 78 mcg/kg registrándose una media de 43.9 células CD34+/mm³ en sangre periférica al quinto día de estimulación. Con un promedio de 2,3 aféresis, se obtuvieron 4,7 x 10⁶ células CD34+/kg promedio. Mediante técnica de *cluster analysis* surgen tres grupos diferenciados por: dosis de filgrastim, células CD34+ en sangre periférica, edad y número de aféresis. No hubo efectos adversos que determinaran suspensión del fármaco.

Palabras clave: filgrastim, células CD34+, movilización, aféresis.

SUMMARY

Filgrastim stimulation is a valid method to mobilize CD34+ cells for haematopoietic progenitors transplantation (HPT). Obtaining adequate cells depends, among other factors, on the agent used to mobilize and its dose. The experience in cell mobilization with Filgrastim (FILGEN JP, Clausen), in the Haematology Department of Maciel Hospital, was analyzed. Between January 2002 and April 2006, 100 mobilizations were carried out: 81 for autologous HPT, and 19 for allogenic HPT. For autologous HPT, a total filgrastim mean dose of 78 mcg/kg was used, registering a mean of 43.9 CD34+cells/mm³ in peripheral circulation on the fifth day of stimulation. With an average of 2,3 blood extractions, a mean of 4,7 x 10⁶ CD34+cells/kg were obtained. With cluster analysis technique 3 different groups arose, by: filgrastim dose, amount of CD34+ cells in peripheral circulation, age, and number of blood extractions. There were no adverse events that motivated the discontinuation of the drug.

Key words: Filgrastim; CD34+ cells; Mobilize; blood extraction

Correspondencia: R. Gabús, Hospital Maciel,
25 de mayo 174, CP 11.000, Montevideo, Uruguay.
E-mail: hmgabus@adinet.com.uy
Teléfono (005982)9153000 interno 1443.

* Filgen JP (Filgrastim Clausen en Uruguay, Filgrastim Roemmers en otros países de América Latina).



INTRODUCCIÓN

MARCO TEÓRICO

La estimulación con citoquinas tipo filgrastim (*granulocyte-colony stimulating factor*, G-CSF), asociado o no a quimioterapia, permite la migración o movilización de células progenitoras hematopoyéticas (CPH) desde la médula ósea a la sangre periférica. Estas son identificadas con el anticuerpo monoclonal CD34 por citometría de flujo. Por esta razón, filgrastim es utilizado ampliamente en la práctica clínica en la movilización de CPH, para su cosecha mediante la técnica de citaféresis de células mononucleares y posterior utilización en trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH)⁽¹⁾.

Lograr una movilización exitosa, es decir, alcanzar el número deseado de CPH, depende de diversos factores como la edad, la patología, la extensión de ésta al debut, la carga de quimioterapia y/o radioterapia recibida, y la intensidad de dichos tratamientos. Por otra parte, depende también de las características del producto utilizado para la estimulación, así como de la dosis administrada.

Para el desarrollo de un programa de TPH es crucial lograr movilizaciones exitosas. La movilización ideal es aquella que requiere menos días de factores de crecimiento granulocitario, con menor número de procedimientos de aféresis, obteniendo productos con celularidad CD34+ adecuados, incluso en aquellos pacientes con mayor dificultad en su movilización.

MARCO INSTITUCIONAL

El Hospital Maciel (Ministerio de Salud Pública, Montevideo, Uruguay) es un hospital general de referencia nacional perteneciente al sector público. Su Servicio de Hematología fue inaugurado en junio de 1994, iniciándose el programa de TPH en febrero de 1996. El servicio de Hematología del Hospital Maciel es el único centro público de TPH para pacientes adultos en Uruguay.

El programa de TPH tuvo un desarrollo progresivo y de complejidad creciente. Este programa ha llevado a cabo, hasta abril de 2006, un total de 218 TPH en sus diferentes modalidades: autólogo y alogénico, este último en sus variantes mieloablatoivo y no mieloablatoivo, de donante familiar y no emparentado. Un 80% de los trasplantes realizados han sido autólogos y el 20% restante corresponde a las diversas modalidades de TPH alogénico. La población sometida a TPH en este servicio abarca edades que van de 15 a 66 años. Ac-

tualmente, aproximadamente un 50% de los pacientes provienen del sector público y el 50% restante tiene cobertura asistencial por parte de Instituciones de Asistencia Médica Colectivas (IAMC).

La fuente de CPH utilizada en la gran mayoría de los TPH en el Servicio de Hematología del Hospital Maciel ha sido la sangre periférica, cosechándose las células CD34+ mediante aféresis luego de estimular su pasaje desde la médula a la sangre (movilización) con G-CSF o con quimioterapia más G-CSF.

El Servicio de Hematología del Hospital Maciel, ha utilizado FILGEN JP* (Filgrastim Clausen) como agente movilizador de CPH en su programa de TPH desde el año 2002 hasta la fecha en forma ininterrumpida. No se han utilizado para este propósito otras presentaciones comerciales de filgrastim durante el lapso mencionado. El presente trabajo es una evaluación descriptiva de los resultados del uso de FILGEN JP* (Filgrastim Clausen) para la movilización de CPH en nuestro centro.

ANTECEDENTES

La necesidad de alcanzar un determinado número de CPH cosechadas mediante los procedimientos de movilización y aféresis surge de la estrecha relación que existe entre la dosis de células CD34+ infundidas y la recuperación de la función medular^(2,3,4,5,6). Los valores óptimos de células CD34+ a infundir en el Programa de TPH del Servicio de Hematología del Hospital Maciel fueron establecidos por Gabús y cols. en 1999⁽⁷⁾. Treinta y ocho pacientes consecutivos fueron repartidos en tres grupos de acuerdo al recuento de células CD34+ infundidas: a) entre 3 y 4.99×10^6 células CD34+/kg; b) entre 5 y 10×10^6 células CD34+/kg; y c) más de 10×10^6 células CD34+/kg. Fueron evaluados en cada grupo: tiempo de recuperación de neutrófilos y de plaquetas, requerimientos transfusionales, episodios infecciosos, requerimiento de antibióticos y tiempo de internación. Se encontró que dosis entre 3 y 5×10^6 células CD34+/kg fueron igualmente efectivas que dosis mayores, estableciéndose así como pauta para el resto del programa la infusión de dosis comprendidas en este rango. Este punto fue reevaluado en 2004 por Borelli, Gabús y cols. incluyendo un mayor número de pacientes (170 casos), obteniéndose resultados similares. A diferencia del análisis previo, en este último trabajo se analizaron los resultados en términos de *engraftment* de un grupo de pacientes que fueron infundidos con dosis de entre $1,5$ a 3×10^6 células CD34+/kg, es decir, dosis menores al rango óptimo establecido previa-



mente. No se encontraron en este último grupo diferencias significativas en la recuperación de neutrófilos, requerimientos transfusionales, morbimortalidad infecciosa o duración de la internación; sí se constató en este grupo un ligero retraso en la recuperación plaquetaria (2 días promedio) en comparación con el grupo infundido con dosis de entre 3 y 5 x 10⁶ células CD34+/kg, pero este retraso no implicó una mayor mortalidad relacionada al trasplante en este grupo.

Como corolario de este análisis, la dosis óptima a infundir sigue estando fijada entre 3 y 5 x 10⁶ células CD34+/kg, sabiendo que el trasplante también es posible con dosis entre 1,5 y 3 x 10⁶ células CD34+/kg, a costa de un ligero retraso en el *engraftment* plaquetario.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal, retrospectivo, para el cual se analizaron las historias clínicas centralizadas, las planillas de registro de datos del programa de TPH, las fichas individuales del laboratorio de hemobiología y los resúmenes de alta de TPH de todos los pacientes estimulados para la movilización de CPH para TPH en 100 procedimientos de estimulación-aféresis, durante el período enero de 2002 a abril de 2006. Se incluyeron 81 procedimientos de estimulación-aféresis, realizados a 76 pacientes para trasplante autólogo durante este período.

Se realizaron además, durante el mismo lapso 19 procedimientos de estimulación y aféresis a 19 donantes sanos para el programa de TPH alogénico. Los datos correspondientes a esta población quedan fuera del análisis estadístico de este trabajo y son mostrados separadamente.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes asistidos en el servicio de Hematología del Hospital Maciel entre enero de 2002 y abril de 2006, sometidos a movilización de CPH para programa de TPH autólogo.
- Pacientes que hayan recibido Filgen JP* (Filgrastim Clausen) como agente movilizador de células progenitoras.

CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN

Se incluyeron en el estudio 81 procedimientos de estimulación-aféresis realizados a 76 pacientes. En tres pacientes se realizaron dos movilizaciónes durante el lapso abarcado

por el estudio, y en una paciente, tres movilizaciónes. De 81 procedimientos, 53.1% fueron en hombres y 46.9% en mujeres. La edad promedio fue de 44.1 años [15-66]. En 50 casos (61.7%) los pacientes procedían de Montevideo y en 30 (37%) del resto del país (el paciente restante era de procedencia extranjera). En cuanto a su cobertura sanitaria, 39 (48.1%) procedían del sector de las IAMC y 42 (51.9%) del sector público. Las características de la población se detallan en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Características de la población analizada

Distribución por sexos					
Hombres			Mujeres		
43 (53.1%)			38 (46.9%)		
Promedio de edad					
44,1 años (15-66)					
Distribución por procedencia					
Montevideo		Resto del país		Exterior	
50 (61.7%)		30 (37%)		1 (1.3%)	
Distribución por tipo de cobertura					
Pública			IAMC		
42 (51.9%)			39 (48.1%)		
Distribución por estado de la enfermedad al TPH					
Remisión completa		Remisión parcial		Enfermedad evolutiva	
28 (34.6%)		48 (59.3%)		5 (6.2%)	
Distribución por líneas de quimioterapia recibidas					
1 línea		2 líneas		3 o más líneas	
51 (63%)		22 (27.2%)		8 (9.8%)	
Distribución por Patologías					
LH	LNH	LAM	LAL	MM	TS
14 (17.3%)	31 (38.3%)	9 (11.1%)	3 (3.7%)	20 (24.7%)	4 (4.9%)

LH: Linfoma de Hodgkin, LNH: Linfoma no Hodgkin, LAM: Leucemia aguda mieloblástica, LAL: Leucemia aguda linfoblástica, MM: Mieloma Múltiple, TS: tumor sólido.

La distribución por patologías que motivaron la movilización y el TPH es la siguiente: Linfoma no Hodgkin 38.3% (31); mieloma múltiple 24.7% (20); linfoma de Hodgkin 17.3% (14); leucemia aguda mieloblástica (LAM) 11,1%⁽⁹⁾; leuce-



mia aguda linfoblástica 3.7% (3); tumor sólido 4.9% (4). En 59.3% de los casos, los procedimientos de estimulación-aféresis se realizaron en pacientes cuya patología de fondo se encontraba en remisión parcial, correspondiendo en su gran mayoría a linfopatías tumorales, mieloma múltiple y tumores sólidos.

En 34.6% se llegó a la movilización en remisión completa, y sólo 6.2% tenía enfermedad evolutiva.

Sesenta y tres por ciento de los pacientes habían recibido sólo una línea de tratamiento quimioterápico previo. Un 27.2% había sido tratado con dos líneas de quimioterapia, y el resto (9.8%) había recibido tres o más líneas de quimioterapia.

Un 13.6% había recibido, además, tratamiento radiante en algún momento de la evolución, previo a la movilización.

PROTOCOLO DE MOVILIZACIÓN

El protocolo de movilización de células progenitoras CD34+ hacia la sangre periférica consiste en el uso de filgrastim a dosis de 10 mcg/kg/día por vía subcutánea, repartido en dos dosis diarias, en forma continua durante cinco días. Si la cifra de células CD34+ en sangre periférica al quinto día es adecuada (mayor a 10 células CD34+/mm³), se procede al inicio de la aféresis. De lo contrario, si no se alcanza este valor, se continúa con la estimulación, pero aumentando la dosis de filgrastim, manteniéndolo hasta alcanzar el recuento deseado y entonces se procede a la cosecha.

El uso de quimioterapia y factores de crecimiento como estrategia de movilización se reserva para las siguientes situaciones:

1. En aquellos pacientes en quienes se prevé una dificultad para obtener celularidad CD34+.
2. Para aquellos pacientes en quienes se supone un beneficio terapéutico adicional sobre su patología de base al recibir un ciclo de altas dosis de quimioterapia como protocolo de movilización.
3. Fracaso de la movilización con realizada exclusivamente con G-CSF.

En estos casos la dosis de filgrastim es de 5 mcg/kg/día y se inicia su administración luego de finalizada la quimioterapia (día +1 si se utilizó ciclofosfamida, día +5 en otros planes de poli-quimioterapia).

Finalmente, si el paciente no alcanza el conteo de células CD34+ en sangre periférica adecuado para iniciar la cosecha, sale del programa de movilización y se opta entre repetir la movilización, realizar cosecha de médula ósea o suspender su inclusión en el programa de TPH.

En la población analizada, se realizaron 70 movilizaciones con filgrastim solo (86.4%) y 11 con filgrastim asociado a quimioterapia (13.6%).

PROTOCOLO DE AFÉRESIS

Los procedimientos de aféresis se realizan con separador Cobe Spectra, con flujo continuo, y procesando cuatro volúmenes, a alto flujo (120 ml/minuto), requiriendo una duración variable (de cuatro a seis horas cada procedimiento).

PROTOCOLO DE RECUENTO DE CÉLULAS CD34+

El recuento de células CD34+ en sangre periférica y productos de aféresis se realiza desde el comienzo del programa por citometría de flujo, siguiendo el método Marking-Lysing-Reading, usando el método ISHAGE 1996 modificado, que lleva a cabo el recuento de células CD34+ con un citograma SS/CD34 PE realizado sobre selección previa con CD45 FITC⁽⁹⁾.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para contrastar diferencias se realizaron pruebas de tipo no paramétrico de Mann-Whitney, por tratarse de parámetros clínicos con distribución asimétrica (no gaussiana). Se crearon tres grupos mediante la técnica estadística de *cluster analysis*, en este caso *cluster* jerárquico ascendente con el algoritmo de Ward, lo que asegura que la varianza dentro del grupo es mínima y es máxima entre grupos. Las variables usadas para esta clasificación fueron: dosis de filgrastim, conteo de células CD34+ en sangre periférica al quinto día de estimulación, edad y número de aféresis.

RESULTADOS

En la población de pacientes analizada, se utilizó una dosis total media de Filgen JP (Filgrastim Clausen) de 78 mcg/kg [25-210 mcg/kg]. El conteo en sangre periférica al quinto día de estimulación mostró una media de 43.9 células CD34+/mm³ [1.1-130], siendo este dato evaluable en casi la mitad de los casos analizados. En un 50% de las movilizaciones, fue suficiente una dosis total de filgrastim igual o inferior a 60 mcg/kg para lograr un recuento de células CD34+ mayor a 3 x 10⁶ células/kg en el producto obtenido.

Fue necesario un promedio de 2,3 sesiones de aféresis [1-5]



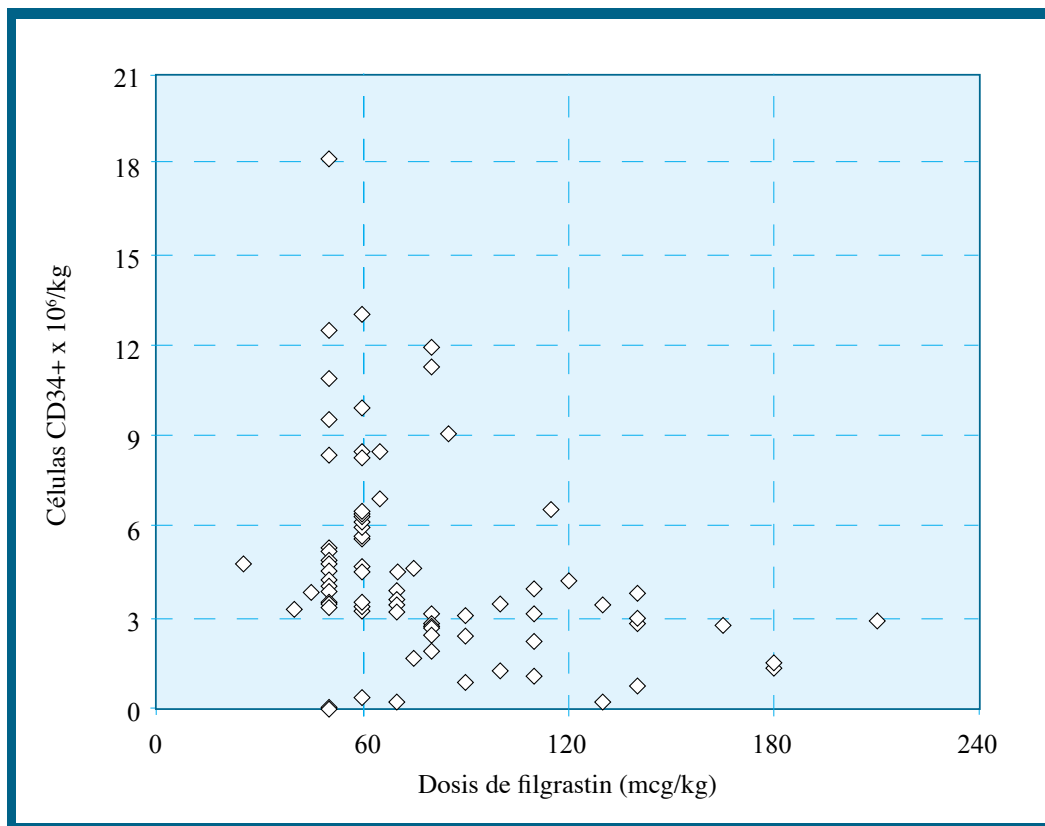
para cosechar productos con el número deseado de células CD34+. En un 32.1% de las movilizaciones, se alcanzó el número deseado de células progenitoras con una aféresis; en un 29.6% de las movilizaciones, se requirieron 2 aféresis. Esto representa que en 61.7% de las movilizaciones con Filgen JP (Filgrastim Clausen) se alcanzó un producto adecuado con una o dos sesiones de aféresis. Un 18.5% adicional de movilizaciones requirió tres aféresis.

En 8/81 movilizaciones (9.8%) no se alcanzaron recuentos adecuados de células CD34+ o, en otras palabras, fracasó la movilización, entendiéndose por fracaso aquél procedimiento en el cual el producto obtenido no alcanza a $1,5 \times 10^6$ células CD34+/kg, según los criterios establecidos por este servicio en los trabajos previos ya mencionados. En estos ocho casos se obtuvieron productos con celularidad de entre 0,05 y $1,41 \times 10^6$ células CD34+/kg. De estos ocho procedimientos de movilización, cuatro fueron realizados a individuos portadores de mieloma múltiple, patología en la cual una mayor dificultad en la obtención de progenitores hematopoyéticos es un hecho reconocido. Todos estos pacientes pudieron finalmente

ser sometidos a TPH: en un caso se realizó cosecha de médula ósea; un paciente fue excluido del programa de TPH autólogo y sometido a TPH alogénico; cuatro fueron sometidos a segunda movilización con igual protocolo, pero diferida en el tiempo, salvo en uno de ellos, en que se asoció GM-CSF; alcanzándose en todos ellos una celularidad óptima. Los dos fracasos de movilización restantes ocurrieron en un mismo paciente. Sin embargo, sumando los productos obtenidos se alcanzó una celularidad de $2,35 \times 10^6$ células CD34+/kg, lo cual permitió proceder al TPH.

En los 81 procedimientos, se cosechó una media de $4,7 \times 10^6$ células CD34+/kg [0.05-18,2]. En la Gráfica 1 puede verse la distribución del número de células cosechadas en función de la dosis de filgrastim administrada.

En cuanto a los 19 donantes sanos cosechados durante este período con igual protocolo de movilización, se utilizó una dosis total promedio de filgrastim de 53 mcg/kg [50-70], con lo cual se obtuvo una celularidad CD34+ promedio de $7,89 \times 10^6$ células CD34+/kg [2,71-14,78], con una media de 1,37 aféresis por donante [1-2].



Gráfica 1. Células CD34+ cosechadas en función de la dosis de Filgrastim.



Filgen J/P

Filgrastim (rHu-G-CSF) 300 mcg
JERINGA PRELENADA



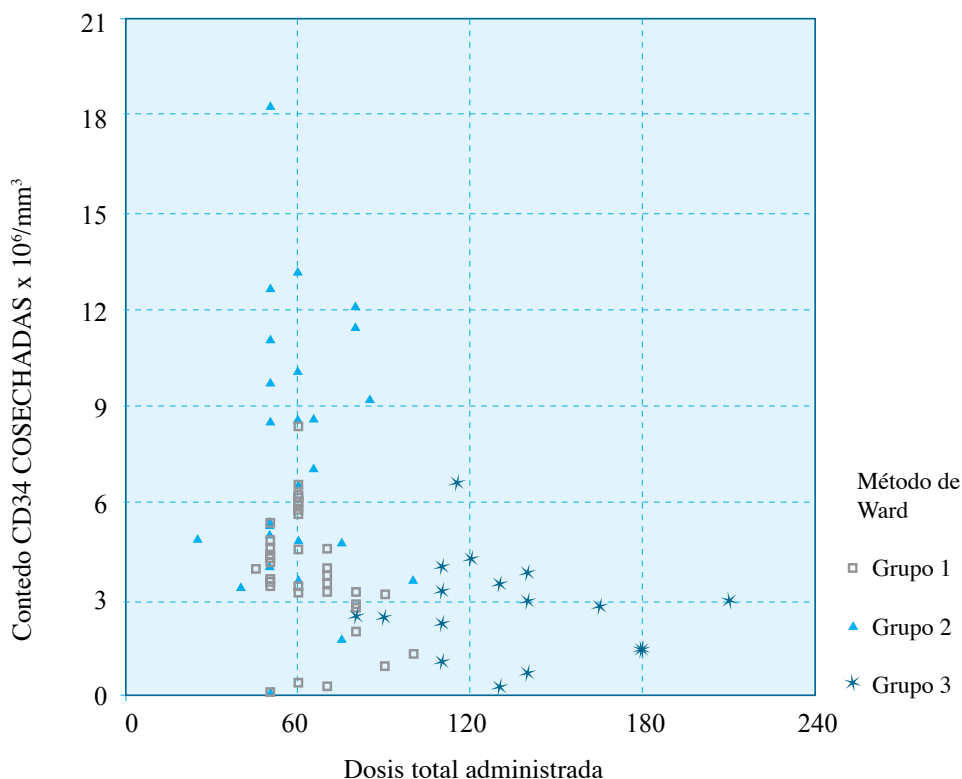
DISCUSIÓN

En un intento por agrupar pacientes con comportamiento similar frente a la estimulación realizada, a través de un análisis de *clusters* se identificaron tres grupos:

1. Grupo 1 (n = 27; 33.3%), con una edad promedio de 31,4 años, en los que se administró una dosis de filgrastim promedio de 60 mcg/kg. El conteo de células CD34+ al 5° día de estimulación fue de 82,8 células CD34+/mm³. Se requirió 1,3 aféresis en este grupo, cosechándose 7.3 x 10⁶ células CD34+/kg.
2. Grupo 2 (n = 36, 44.4%), con una edad promedio de 49,8 años, en los que se administró una dosis de filgrastim promedio de 65 mcg/kg. El conteo de células CD34+ promedio en sangre periférica al quinto día de estimulación fue de 36 cél/mm³. Se requirió un promedio de 2,3 aféresis y se cosecharon 3.8 x 10⁶ células CD34+/kg.
3. Grupo 3, (n = 18, 22.2%) con un comportamiento claramente diferente. Estos pacientes mostraron una edad promedio de 52 años, una dosis media requerida de fil-

grastim de 133 mcg/kg, alcanzando un recuento de 13.4 células CD34+/mm³ en sangre periférica. En estos procedimientos, se requirieron 3.7 aféresis, para cosecharse una media de 2.8 x10⁶ células CD34+/kg. (**Gráfico 2**)

Puede advertirse que el grupo 1 (n = 27; 33.3%), requiere la dosis estándar preestablecida de filgrastim logrando altos recuentos de CD34+ al quinto día, y una alta celularidad cosechada, con un mínimo de procedimientos de aféresis. El grupo 3 (n= 18; 22.2%), por el contrario, requirió dosis superiores de filgrastim logrando, pese a ello, bajos recuentos de CD34+, tanto en sangre periférica como en el producto cosechado, aun a costa de un mayor número de procedimientos de aféresis. El grupo 2 (n = 36; 44.4%) muestra un comportamiento intermedio entre los anteriormente mencionados, pero con un rendimiento suficiente en términos de celularidad obtenida. Entre los grupos 1 y 2, totalizan entonces un 77% de pacientes, en quienes con una dosis de filgrastim de entre de 60-65 mcg/kg se obtienen recuentos óptimos de células CD34+ con hasta 2,3 sesiones de aféresis.





Como características relevantes del grupo 3, con mayor dificultad en obtener la celularidad deseada, pueden señalarse:

- una edad promedio mayor a los otros dos grupos (52 años);
- una mayor frecuencia de pacientes portadores de mieloma múltiple (7/18; 38,8%) comparado con la frecuencia de esta patología en la población analizada (20/81; 24.7%);
- la menor frecuencia de pacientes en remisión completa al momento de la estimulación-aféresis (4/18; 22.2%) comparado con la población analizada (28/81; 34.6%).

Otros factores como radioterapia previa, mayor número de líneas de quimioterapia recibidas, o compromiso medular al debut en el caso de los linfomas, no fueron observados con mayor frecuencia en este grupo de pacientes.

En cuanto a la tolerancia al tratamiento con Filgen JP (Filgrastim Clausen), todos los pacientes pudieron completar el programa de movilización planificado. En ningún caso se debió suspender la administración del producto. No se pudieron evaluar efectos adversos menores (fiebre, artromialgias, astenia), dada la ausencia de consignación de este dato en los documentos fuente. Cabe aclarar que el Servicio recomienda el uso de paracetamol en forma preventiva 30 minutos antes de la inyección del fármaco.

COMENTARIOS FINALES

- La estimulación con factores de crecimiento a altas dosis, como protocolo de movilización para TPH es un procedimiento adecuado para lograr una dosis de células CD34+ que garanticen una buena recuperación medular.
- Entre los pacientes que presentaron una movilización dificultosa, surgen como parámetros relevantes: la edad mayor a 50 años, la patología de tipo mieloma múltiple y la presencia de enfermedad tumoral.
- La mayor parte de estas movilizaciones insuficientes logran rescatarse con un nuevo procedimiento de movilización (segunda movilización con factores de crecimiento, factores de crecimiento más quimioterapia, o cosecha de médula ósea).

AGRADECIMIENTOS

Los autores desean agradecer el apoyo administrativo recibido de parte del Sr. Alfredo Adinolfi, así como también a la Dra. Constanza Olivera Jiménez por sus aportes en las instancias de discusión y planificación de nuestro trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Faucher C, Le Corroller LE, Chabannon C et al. Autologous transplantation of blood stem cells mobilized with Filgrastim alone in 93 patients with malignancies: the number of CD34+ cells reinfused is the only factor predicting both granulocyte and platelet recovery. *J Hematother* 1996; (5): 663-670.
- (2) Bensinger W, Appelbaum F, Rowley S et al. Factors that influence collection of and engraftment of autologous peripheral blood stem cells. *J Clin Oncol* 1995; (13): 2547-55.
- (3) Bender JG, To LB, Williams S et al. Defining a therapeutic dose of peripheral blood stem cells. *J Hematother* 1992; (1): 329-41.
- (4) Bolwell BJ, Fishleder SW, Andresen AE et al. G-CSF primed peripheral blood progenitor cells in autologous bone marrow transplantation: Parameters affecting bone marrow engraftment. *Bone Marrow Transplant* 1993; (12): 609-14.
- (5) Glaspy JA, Lu ZJ, Schpall EJ et al. Economic rationales for infusing optimal number of CD34+ cells in peripheral blood progenitor cell transplants. *ASH* 1997: 465.
- (6) Weaver CH, Birch R, Schulman KA. Effect of cell dose on resource utilization in patients undergoing transplant with peripheral blood progenitor cells. *ASH* 1997: 1647.
- (7) Gabús R, Magariños A, Zamora M et al. Evaluation of hematopoietic progenitors in hematopoietic progenitor cell transplants. CD34+ dose effect in marrow recovery. Retrospective analysis in 38 patients. *Hematol Cell Ther*, 1999; (41): 171-177.
- (8) Borelli G, Gabús R, Zamora M et al. Evaluación de la relación entre dosis de células CD34+ infundidas y recuperación medular: análisis retrospectivo de 170 trasplantes de células progenitoras. Servicio de Hematología y Trasplante de Médula Ósea – H. Maciel, Montevideo, Uruguay. Congreso Uruguayo de Hematología (poster y presentación oral). 2004 [en prensa].
- (9) Suterland DR, Anderson L, Keeney M et al. The ISHAGE guidelines for CD34+ cell determination by flow cytometry. *J Hematother* 1996; (5): 213-26.