

Experiencia en trasplante de progenitores hematopoyéticos en el hospital de niños Sor Maria Ludovica de la Plata, Argentina.

Stem cell transplantation experience at hospital Sor Maria Ludovica, La Plata, Argentina.

Gómez S¹, Iglesias D¹, Fynn A¹

¹Unidad de Trasplante de Progenitores Hemopoyéticos Hospital de Niños Sor María Ludovica. La Plata, Argentina

sergiomgomez_46@hotmail.com



TRASPLANTE
DE CÉLULAS
PROGENITORAS
HEMATOPOYÉTICAS
(TPH) EN PEDIATRÍA

HEMATOLOGÍA
Volumen • 20

Número Extraordinario: 63 - 75
I Jornada Latinoamericana de la SAH:
Agosto 2016

Palabras clave: trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, niños, experiencia.

Keywords: stem cell transplantation, children, experience.

Introducción:

La República Argentina cuenta con una población de 42.980.026 habitantes; el Ingreso Nacional Anual Promedio per cápita es de 15.901 USD. Su economía se encuentra ranking de los países con recursos medios-altos^(1, 2). La población de la Provincia de Buenos Aires supera los 16.6 millones de habitantes. El Hospital de Niños Sor María Ludovica (HNSML) es un hospital pediátrico público situado en la Ciudad de La Plata, Capital de la Provincia de Buenos Aires, cuenta con 29 salas de internación, que permiten albergar 350 pacientes para la realización de prácticas de alta complejidad. La transplanteología infantil comienza a desarrollarse a mediados

de los años 90 en el marco de la Creación de Centro Único para la Coordinación de Ablación e Implantes de la Provincia de Buenos Aires (CUCAIBA), como respuesta del Estado Nacional a la demanda de trasplantes que hasta ese momento debían realizarse en el Exterior^(3, 4). La Unidad de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos (TPCH) de nuestro Hospital inicia sus actividades en Septiembre de 1998 con procedimientos de trasplantes autólogos (A-TPCH) y alogénicos relacionados (Allo-TPCH). En Febrero de 2007 en el HNSML, se realiza el primer trasplante no relacionado en un centro público pediátrico en la República Argentina.

Objetivos

El objetivo primario es revisar los resultados desde el inicio de actividades de TPCCH en un Hospital Pediátrico Público de Republica Argentina, mientras que los objetivos secundarios son, comunicar nuestra experiencia a lo largo de 17 años de trabajo, generar un marco estadístico para implementar garantías de calidad y comparar los resultados en nuestro contexto socio-económico, con centros de países mas privilegiados.

Métodos y pacientes:

En el período comprendido entre 1998 a 2016, 248 procedimientos fueron realizados. La mediana de edad de los pacientes (ptes.) fue de 9.9 años (r 0.19-23). La relación V:M fue de 1:1.43. Ciento cuaren-

ta niños (57%) recibieron trasplante allogéneo y 108 (43%) autólogo. El seguimiento medio de toda la cohorte fue de 12.6 meses (r 0.3-170). Los datos fueron recolectados a partir del análisis de las historias clínicas de manera prospectiva y retrospectiva. Los ptes. fueron derivados desde centros públicos o privados de la Provincia de Bs As, Capital Federal y otras provincias, además de países limítrofes desde Bolivia, Paraguay y Perú.

Las indicaciones mas frecuentes fueron: Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) 68 ptes.. (29%), Tumores Sólidos (TS) 60 pts. (25%), Leucemia Mieloide Aguda (LMA) 32 ptes. (13%), Linfoma de Hodgkin (LH) 31 pts. (12%) Anemia Aplásica Severa (AAS) 18 pts. (7%). (**Tabla 1**)

Tabla 1. Características de los pacientes. Datos Demográficos (N 248)

Características	Trasplantes Autólogos	Trasplantes allogéneo
1. Número total (N) porcentajes (%)	108 (43)	140(57)
2. Edad en años (mediana, rango)	8.7 (0.97-22.7)	10.2 (0.78-22.7)
3. Sexo (Masculino/Femenino)	66/42%	80/60%
4. Patologías		
Leucemia linfoblastica aguda	1 (1%)	68 (49%)
Leucemia mieloide aguda	13 (12%)	19 (14%)
Leucemia de linaje ambiguo	N/A	3 (2%)
Leucemia mieloide crónica	N/A	3 (2%)
Anemia Aplasica Severa	N/A	18 (13%)
Síndrome mieloidisplásico	N/A	7 (5%)
Fallos medulares congénitos	N/A	9 (6%)
Inmunodeficiencias primarias	N/A	10 (7%)
Linfoma de Burkitt	3 (2.8%)	N/A
Linfoma de Hodgkin	31 (28.7%)	N/A
Tumores sólidos	60 (56%)	N/A
<i>Neuroblastoma</i>	42	N/A
<i>Meduloblastoma</i>	3	N/A
<i>Rabdomiosarcoma</i>	3	N/A
<i>Tumor de Ewing</i>	8	N/A
<i>Otros</i>	4	3 (2%)

5. Fuentes celulares		
Sangre periférica	104 (96%)	58 (41%)
Medula ósea	1 (1%)	75 (54%)
MO y SP	3 (3%)	
Células de cordón		7 (5%)
6. Dosis (mediana)		
CD 34x 10 ⁶ /kg	4.5 (0.73-39)	5,0 (0,11 – 34,4)
TNCx 10 ⁸ /kg	14.6 (2.1-52.4)	6,71 (0,36-53.1)
7. Tipo de Donantes	N/A	
Relacionados		129
No relacionados		11
8. Hermanos		124
Singénico		1
Haploidentico		4
HLA	N/A	7 (pts) 10/10 (5%) 4 (pts) 9/10 (3%) 1 (pts) 3/6 (1%) 4 (pts) 5/6 (3%) 124 (pts) 6/6 (88%)

Las fuentes y dosis celulares utilizadas fueron Sangre Periférica (SP) en 163 pts. (65%) y Médula ósea (MO) en 76 pts. (31%), y progenitores de cordón (CPC) 7 (3%) y SP y MO 3 ptes. (1%). Las dosis de CD 34/x10⁶kg y TNCx 10⁸/kg fueron 4.5 (0.73-39) y 14.6 (2.1- 52.4) para los A-TCPH, mientras que las dosis de CD 34/x10⁶kg y TNCx 10⁸/kg fueron 5.0 (0.11–34.4) y 6.71 (0.36-53.1) para los Allo-TPCH. Las colectas de SP se realizaron mediante estimulación con G-CSF a 10 mcg/kg por 4-5 días previos, con posterior utilización de separadores celulares por aféresis (Cobe Spectra® y Cobe Optia®). Para las colectas de MO se utilizaron procedimientos estándares descriptos⁽⁵⁾. En los A-TPCH, las colectas fueron criopreservadas con crioprotector DMSO y congeladas mediante freezer programado. La colecta de células alogénicas se realizaron el día de la

infusión (día 0).

El tipo de donantes fueron: Relacionados 129 (95%), y 11 pts. (5%) recibieron trasplantes no relacionados. Ciento treinta y un ptes. (94%) fueron completamente compatibles con su donante. (6/6 o 10/10), 8 ptes. (6%) tuvieron algún grado de diferencia, en 1 solo antígeno en 3 antígenos. (1pt) Los ptes. cuyos donantes fueron no relacionados se estudiaron en el Exterior con un panel de 10 antígenos a nivel alélico por biología molecular. (**HLA A, B, C, DR y DQ**) Los acondicionamientos utilizados fueron: en los ptes. mayores de 2 años con LLA recibieron irradiación corporal total (TBI). Veinte ptes.(14%) recibieron regímenes basados en fludarabina. En los ptes con trasplantes no relacionados y las AAS hipertransfundidas se adicionó linfoglobulina antilinfocitaria (ATG) de acuerdo a los estándares clásicos⁽⁵⁻¹³⁾.

TABLA 2. Acondicionamientos

Régimen de Acondicionamiento	Indicaciones	Protocolo
TPCH Alogénico	LLA	BU/CY; TBI CY; BU/FLU/THIO(ATG)
	LMA	BU/CY; BU/MEL; BU/CY/MEL; BU/FLU/CLO
	AAS	CY/ATG; CY/FLU/ATG
	IDP y FMC	BU/CY/ATG; BU/FLU (ATG)
TPCH Autólogo	T. SOLIDOS	BU/MEL
	LH	CBV; BU/MEL

En cuanto a profilaxis de la enfermedad de injerto contra huésped (EICH), se utilizó un inhibidor de calcineurina que se inició el día -1 cuyas dosis se ajustaron de acuerdo a los dosajes en sangre y metotrexato a 10 mg /m² días +1,+3,+11 sin rescate leucovorinico^(14, 15).

Prácticas para el Cuidado de apoyo consistieron en profilaxis antibiótica con trimetoprima-sulfametoxazol para prevención de la infección por *Pneumocystis jirovecii* iniciada con un recuento de neutrófilos > 500/l en forma trisemanal, Aciclovir y fluconazol en forma diaria. En el año 2006, el fluconazol fue reemplazado por voriconazol que junto al aciclovir se continúan hasta un año o 6 meses después de la discontinuación de la inmunosupresión.

Hasta el año 2014, los ptes. recibieron G-CSF a 5 mcg/kg/día desde el día +1 hasta obtener un recuento absoluto de neutrófilos \geq 1.500 células/l en 3 días sucesivos. La vigilancia de galactomananos (GM) en sangre es monitorizada dos veces por semana.

Durante la fiebre y neutropenia sin foco clínico, se obtienen hemocultivos de los lúmenes de la vía venosa central y de sangre periférica con volúmenes de sangre recomendados de acuerdo a edad. Se inician agentes antibacterianos antes de los 60 minutos, de manera empírica. Hasta el año 2014 con ceftazidima y amikacina y luego de un relevamiento de datos bacteriológicos, se reemplazó por piperacilina-tazobactam como monodroga y G-CSF en caso de fiebre. Para los pacientes con fiebre persistente y neutropenia más allá de los 4 días, se adiciona anfotericina liposomal, luego de realizar búsqueda de focos profundos mediante RNM o TAC de alta resolución, de pulmones, abdomen, SNC y senos paranasales, y si aplica, lavado broncoalveolar con test para GM; como así también Doppler cardíaco; fondo de ojo; y, más recientemente, tomografía por emisión de positrones. Las lesiones sospechosas de infección fúngica invasiva son biopsiadas⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

Para el análisis estadístico de los datos se realizaron determinación de frecuencias y porcentajes, análisis de variables tiempo dependientes, supervida libre de eventos (SLE), supervida global (SG) y mortalidad relacionada al procedimiento en una base de datos diseñada para los ptes. trasplantados. La SLE se definió como el tiempo desde el procedimiento de TPH a la recaída, segunda neoplasia maligna o muerte como un primer evento. Los pacientes sin un evento fueron censurados en la fecha de la últi-

ma visita de seguimiento. La supervivencia global se define como el tiempo de procedimiento de TPH a la muerte o la fecha del último seguimiento. La muerte relacionada al trasplante (MRT) fue definida como el óbito antes del día +100, e independiente de la progresión de la enfermedad. Para el análisis estadístico se utilizó el software SPSS (versión 20.0).

Resultados

La mediana de injerto para neutrófilos y plaquetas fue de 12 días y 18 días respectivamente para los trasplantes autólogos y de 17 y 25 días para los alogénicos.

En los Allo-TPCH, se realizaron infusiones a partir de SP en 59 ptes. (42%), MO 75 pts (53%) en 7 pts con CPC (5%). En los A-TPCH se utilizaron SP en 106 ptes. (96%) SP y MO en 3 ptes y MO en 1 pt.

La supervida global (SG) de toda la cohorte a los 10 años fue de 0.43 DE 0.79 para los A- TCPH y de 0.56 DE 0.6 para los Allo-TPCH.

La SG para ptes con LLA en 1ra RC fue de 0,62% ES (error estándar) 0,1 y en 2da RC 0,49% ES 0.9. **(Figuras 1, 2 y 3)**

La SG para ptes con LMA con Allo-TPCH en 1era y 2da RC fue de 0,71% ES 0.12 y 100% respectivamente y en los A-TPCH fue de 0.50% ES 0.25 para los ptes. en 1ra RC y 0.80 ES 0.17 en 2da RC. Un pte. falleció antes del día+100 (2.7%)

Las LMA M3 presentaron una SG de 0.50% ES 0.35. Un pte. falleció luego de un segundo trasplante por toxicidad.

Las AAS con menos de 20 transfusiones, presentaron una SG de 100% y con más de 20 transfusiones de 0.78% ES 0.18. (<0.05) En este segundo grupo dos pacientes fallecieron con falla de engraftment luego de un segundo Allo-TPCH.

Los FMC presentaron una SG de 0,78% ES 0.14.

En los LH se observó una SG de 0.71% ES 0.16 y en los tumores sólidos de 0.29% ES 0.16.

Las IDP presentaron una SG de 0.58% ES 0.18. **(Tabla 3)**. Once pts. (7.8%) recibieron trasplante no relacionado, y consiguieron una SG de 0,56% ES a los 34 meses, mientras que 4 niños recibieron trasplantes haploidénticos, 3 de ellos con depleción de linfocitos T, siendo la SG de 0,33 ES 0.27 a los 27 meses. EICH agudo fue diagnosticado en base clínica e histológica en el 35% de los pacientes Allo-TPCH y EICH crónico en el 18%. Presentaron EICH agudo con MO, 24/75 ptes y con SP 24/59. (P=0.29).

Figura 1

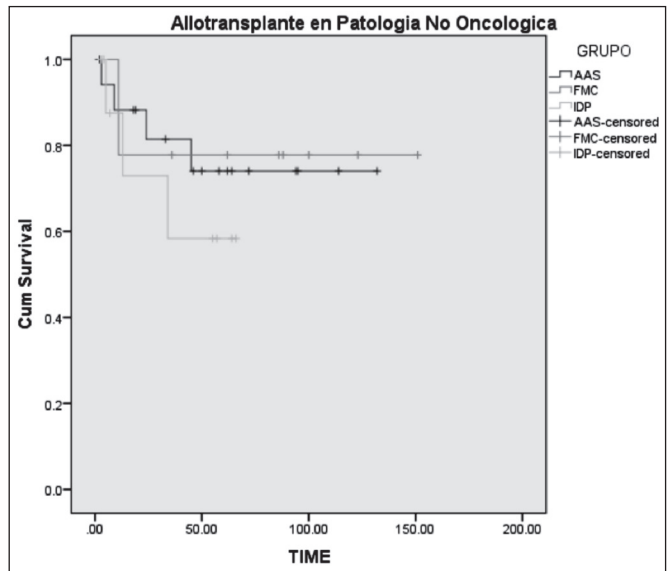


Figura 2

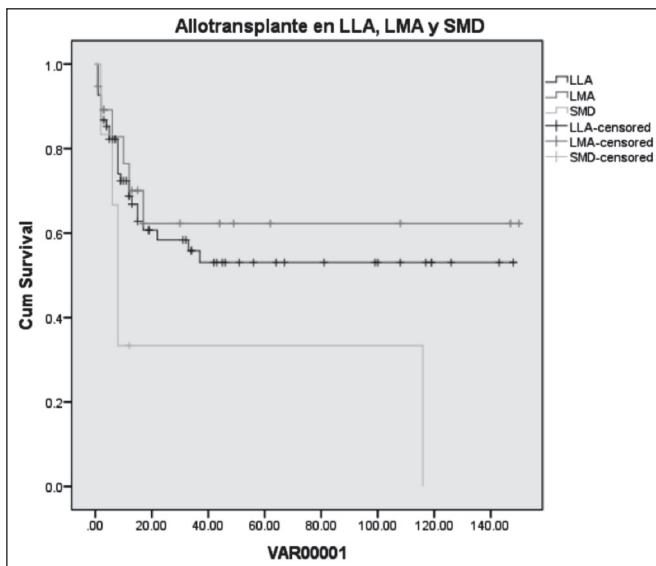
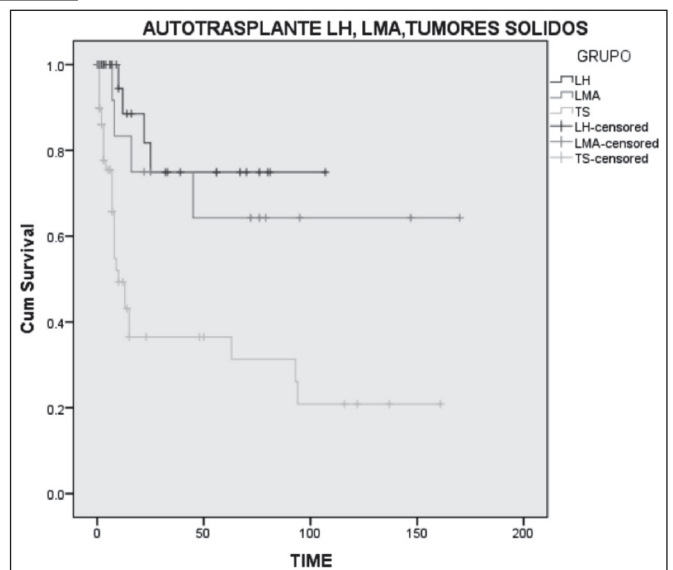


Figura 3



La EICH crónica se evidenció en 6/75 niños con MO vs 11/59 con SP (OR 3.12 IC 95% 1.13-8.78 P0.01) (**Tabla 4**)

Sesenta y nueve ptes (48%) presentaron infecciones en los Allo-TPCH: origen bacteriano en 43 pts (64%), distribuidas como Bacterias Gram Positivas, (GP) 33%, Bacterias Gram Negativas (GN) (29%);

infecciones micóticas 13 ptes (18%) y virales 13 ptes (18%). Los gérmenes más frecuentes fueron el Estafilococo epidermidis (14 ptes), Klebsiella pneumoniae (7 ptes), Streptococo viridans y Bacilos gram negativos spp (4 ptes), Cándida spp (11) ptes. y Aspergillus spp (2 ptes.), VSR y CMV (4 ptes.) (**Tabla5**)

Tabla 3A. Esultados de cohorte de trasplantes autologos y alogenicos

Resultados	Trasplantes Autologos	Trasplantes Alogenicos
Días de injerto (mediana)		
Neutrofilos	12 (8-71)	17 (5-113)
Plaquetas	18 (8-132)	25 (7-179)
Sobrevida Global a 10 años	0,43 +/- 0,79	0,56 +/- 0,6
EICH Agudo (n,%)	N/A	48 (35%)
EICH crónico	N/A	25 (18%)

Tabla 3B. Resultados por patología n 248

Patología	N	%	SG	MRT
LLA	68	28		9 (13%)
1RC	34		0,62 ES 0,1	4 Relac 5 No relac
2RC	32		0,49 ES 0,9	
3RC	2		0	
LMA	32	13		
1RC				
Autologo	4		0,50 ES 0,25	0
Alogeneico	14		0,71 ES 0,12	0
2RC o >				
Autologo	5		0,70 ES 0,18	0
Alogeneico	5		0,80 ES 0,17	1
M3				
Autologo	4			
2 RC	3		0,50 ES 0,35	
3 RC (*)	1		0	
Leucemia lineaje ambiguo	3			
AAS	18	7	60% ES	2
< 20 transfusiones	6		1,00	
>20 transfusiones	12		0,78	

FMC	9	4	0,78 ES 0,14	0
LH	31	12	0,71 ES 0,11	0
Tumores sólidos	60	25	0,29 ES 0,16	2
Inmunodeficiencias	10	4	0,58 DE 0,18	1
Síndrome Mielodisplásico	7	3		
Leucemia mieloide crónica	3	1		
Linfoma de Burkitt	3	1		
Otros (LL, Tal,TS)	3	1		

2do TMO(*) relacionado

Tabla 4. Comparación del EICH agudo y crónico de acuerdo a la fuente celular (*)

	MO N 74	SP N 59
EICH agudo	24	24 (P=0,29),
EICH crónico	8	16 OR 3.12 IC 95% 1.13-8.78 P 0.01

(*) Se excluyen CPC N 7

Tabla 5. Infecciones Trasplantes Allogénico N 69 (49%)

Infecciones bacterianas Gram positivo N 23 (33%)	
Staphylococcus epidermidis	14
Streptococcus viridans	4
Enterococcus spp	1
Streptococcus pneumoniae	1
Streptococcus alfa hemolítico	1
bacilo gram positivo	1
Enterococcus spp	1
Infecciones bacterianas Gram Negativo N 20 (29%)	
Klebsiella spp	7
Bacilos gram negativo	4
Stenotrofomona maltofila	2
Enterobacter cloacae	3
E. coli	1
Serratia marcescens	1
Oncobactrum anthropy	1
Turicella otitidis	1

Infecciones Fúngicas N 13 (19%)	
Candida albicans	6
Candida no albicans	3
Candida parapsilosis	1
Aspergilosis probable	2
Scopularopsis	1
Infecciones Virales N 13 (19%)	
CMV	4
VSR	4
Rotavirus	1
BK	1
Astrovirus	1
VZV	1
EBV	1

En el grupo de los A-TPCH, se observaron infecciones en 61pts (56%): Bacterianas en 53 pts (86%), distribuidas como GP 54% y GN 33%, infecciones micóticas, 5 pts (8%) y virales en 3 pts. (1.6%) los gérmenes más frecuentes fueron, Estafilococo coa-

gulasa negativo (10 ptes.), Estafilococo epidermidis (8 ptes) y E. viridans (5 ptes), Bacilos Gram negativos spp (4pts), Acynetobacter (4 pts) y Proteus spp (4 ptes). 1 pt presento una infección combinada a Aspergillus y Pneumocistis jirovecii. (**Tabla 6**)

Tabla 6. Infecciones Trasplantes Autologo N 61 (56%)

Infecciones bacterianas Gram positivo N 33 (54%)	
Enterococo faecalis	3
Pseudomona aeuriginosa	2
Staphylococcus aureus	4
Staphylococcus coagulasa negativa	10
Staphylococcus epidermidis	8
Staphylococcus epidermidis / Streptococcus beta hemolitico	1
Streptococcus viridans	5
Infecciones bacterianas Gram Negativo N 20 (33%)	
Acynetobacter	2
bacilo gram negativo	4
E. coli	2
Enterobacter	1
Enterobacter Cloacae	1
Klebsiella pneumoniae	1
Ochrobactrum anthropi	1

Proteus mirabilis	4
Pseudomona aeruginosa	1
Pseudomona stutzeri	1
Serratia	1
Serratia marcescens	1
Infecciones Fúngicas N 5 (8%)	
Candida albicans	2
Candida albicans/ Aspergillus	1
Candida parapsilosis	1
Candida tropicalis	1
Infecciones Virales N 3 (5%)	
VZV + Staphilococo aureus	1
rotavirus y astrovirus	1
Aspergilosis y P. jiroveci	1

Mortalidad: en el grupo de los A-TPCH, fallecieron 42 pts. (38%), siendo la progresión la causa más frecuente en 36 pts (86%), seguidos por toxicidad 3 pts (9%) y en 3 por infecciones (5%).

En los Allo-TPCH fallecieron 50 pts. (36%), también en este grupo, la progresión fue la principal causa de muerte en 26 niños (51%), seguidos por in-

fección en 8 ptes (16%), fallo multiorgánico 3 (6%), falla de engraftment en 4 ptes (8%), Toxicidad aguda en 6 Ptes (12%) y finalmente por SOS, hemorragia digestiva y EICH crónico 1 pt (6%).

La MRT antes del día +100 se observó en 5 ptes (4.66%) y en 12 ptes. (8.8%) en los Allo-TPCH y A-TPCH respectivamente (**Tabla 7**)

Tabla 7. Causas de mortalidad N 92

	Trasplante Allogénico N/%	Trasplante Autólogo N/%	P
Mortalidad Global	51(36%)	42 (38%)	
Progresión	26 (18%)	36(33%)	<i>P 0.06</i>
No Progresión	25 (18%)	6 (5.5%)	
ALTE	1 (4%)	2 (32%)	
Sepsis	4 (16%)		
Fallo multiorgánico	3 (12%)		
Falla de engraftment	4 (16%)	1 (17%)	
Toxicidad	4 (16%)	1 (17%)	
Neumonía	4 (16%)	1 (17%)	
SOS	1 (4%)		

Hemorragia digestiva	1 (4%)		
SDRA	2 (8%)		
EICH cronico	1 (4%)		
Aspergilosis		1 (17%)	
Mortalidad < +100	12 (8,8%)	5 (4,6%)	

(*)OR 2.23 (IC 95% 1.20-4.17) RR 1.47 (IC 95% 1.08-2.01)

Discusion

El HNSMLP es el mayor centro pediátrico de la Provincia de Buenos Aires, en Argentina. La unidad de TPCH desde hace 17 años tiene registrados 249 pacientes. En Febrero de 2007 se realizó el primer trasplante no relacionado en un niño con Anemia de Fanconi.

Existe un importante número de pacientes (96%) y donantes (42%) que realizaron las colectas desde sangre periférica. En el caso de los Allo-TPCH la elección se debió fundamentalmente a problemas logísticos institucionales dada su mayor simplicidad. No se registro diferencia en la tasa de EICH agudo en los pts. trasplantados con MO o con SP (P 0,29), en cambio hubo una tendencia a una mayor prevalencia de EICH crónicos en los niños tratados con SP (0,06) coincidiendo con previos reportes⁽¹⁹⁻²¹⁾.

La media de engraftment de PMN en nuestra muestra es de 12 días en los A-TPCH y de 17 días en los Allo-TPCH como esta previamente descripto⁽²²⁾.

Los datos de sobrevivida global en nuestra muestra, es semejante a la descripta por la Health and Human Services de los EE UU⁽²³⁾. Aunque se debe considerar que nuestra muestra es más pequeña, y nuestros pacientes llegan tardíamente al trasplante hecho que puede impactar en los resultados alejados.

Si bien existen pocos reportes concernientes a las tasas de infecciones en ptes. trasplantados en Latinoamérica, hallamos un hecho novedoso, y fue que en los Allo-TPCH las infecciones bacterianas a GP demostraron porcentajes semejantes a las infecciones por GN, 33 y 29% respectivamente. Esto es concordante con tasas de infecciones en leucemias agudas de otros centros de Latinoamérica^(24, 25).

En cambio en los A-TPCH las tasas de GP fueron más prevalentes que las GN (GP 54% y GN 33%), como se describe en países más desarrollados⁽²⁶⁻³⁰⁾. Esta diferencia podría deberse simplemente al escaso número de ptes evaluados.

En nuestra cohorte observamos que el 51% de los Allo-TPCH y el 86% los Auto-TPCH fallecen por progresión de enfermedad, siendo la causa mas frecuente de mortalidad en ambos grupos. Estos porcentajes están en concordancia con los datos reportados por el CIBMTR (70% y 48% respectivamente)⁽³¹⁾.

Las tasas de MRT para Allo-TPCH y auto-TPCH fueron de 8.8 y 4.6%, aceptable si se tiene en consideración que 11 ptes. recibieron trasplantes no relacionados y 4 ptes. trasplantes haploidenticos. Estos resultados también fueron similares a los publicados recientemente⁽³²⁾.

Si bien los trasplantes no relacionados y haploidenticos fueron muy escasos, los resultados de SG de 50% en ambos es alentadora y promueve a continuar mejorando los estándares y explorar estas opciones en mayor profundidad.

Estos datos deben ser analizados cuidadosamente y en el contexto adecuado. En primer lugar deben ser consideradas las dificultades macroeconómicas que sufrió nuestro país a inicios del año 2000. Gratwohl y col.⁽³³⁾ reportaron la asociación entre el presupuesto en salud, el número de proveedores de salud disponibles, el ingreso anual per cápita, con las tasas de trasplantes.

La limitación más importante que tenemos es que solo un porcentaje 25% de los pacientes continúan en seguimiento en nuestro centro y muchos fueron perdidos, por los que las tasas de SG podrían estar sobrevaloradas. Otra de las debilidades, es que siendo un número reducido de ptes., el análisis, podría generar un sesgo en los resultados con la consiguiente pérdida de poder estadístico.

Por último, si bien existe desde el principio homogeneidad de en los protocolos de acondicionamiento, y de soporte clínico, los ptes. no estuvieron reportados en trials colaborativos prospectivos

de trasplante. Afortunadamente a partir de 2014 se comenzaron a registrar los pacientes en grupos europeos para LLA, LMA, Neuroblastomas y anemia aplásicas. Este hecho, consideramos es fundamental para obtener estadísticas que nos permitan evaluar nuestras prácticas de manera crítico-transformadora en nuestro propio contexto socio-económico, el objetivo de mejorar la calidad de atención y los resultados actuales.

Conclusion

Nuestros datos son comparables con los descriptos, en términos de complicaciones, resultados finales, y toxicidad.

Este análisis reproduce el valor del TPCB como oportunidad curativa en enfermedades hematológicas malignas y benignas.

Creemos que el perfil de seguridad es aceptable, y esperamos mejorar aun mas con nuestras políticas actuales de control de infecciones, garantía de calidad y programas de validación. Nuestro próximo paso es implementar de manera sistemática los trasplantes no relacionados y trasplantes haploidénticos a fin de poder otorgar mayores posibilidades de cura a los niños de menores recursos de nuestro país, pero dentro de un marco de manejo óptimo.

Declaración de conflictos de interés:

Los autores declaran que no poseen conflictos de interés.

Bibliografía

- Gobierno de la Provincia de Buenos Aires. Datos Generales. Indec 2016. www.gba.gov.ar Sitio Web Oficial
- Ministerio de Defensa. Presidencia de la Nación. www.ign.gov.ar - Sitio Web oficial
- Sitio Oficial Hospital Sor Maria Ludovica. www.ludovica.org.ar
- Sitio Oficial CUCAIBA. www.cucaiba.gba.gov.ar
- Voak V, Cann R, Finney D y col. Guidelines for the collection, storage and processing of human bone marrow and peripheral stem cells prior to transplantation. *BCSH Blood Transfusion Task Force. Transfusion Medicine* 1994; 4:165-172
- Vey N, De Prijck B, Faucher C, y col. A pilot study of busulfan and melphalan as preparatory regimen prior to allogeneic bone marrow transplantation in refractory or relapsed hematological malignancies. *Bone Marrow Transplant.* 1996;18(3): 495-499.
- Przepiorka D, van Besien K, Khouri I, y col. Carmustine, etoposide, cytarabine and melphalan as a preparative regimen for allogeneic transplantation for high-risk malignant lymphoma. *Ann Oncol.* 1999;10(5):527-532. .
- Tutschka PJ, Copelan EA, Klein JP. Bone marrow transplantation for leukemia following a new busulfan and cyclophosphamide regimen. *Blood.* 1987;70(5): 1382-1388.
- Iravani M, Evazi MR, Mousavi SA y col. Fludarabine and busulfan as a myeloablative conditioning regimen for allogeneic stem cell transplantation in high- and standard-risk leukemic patients. *Bone Marrow Transplant.* 2007;40(2):105-110.
- Lee JH, Joo YD, Kim H, y col. Randomized trial of myeloablative conditioning regimens: busulfan plus cyclophosphamide versus busulfan plus fludarabine. *J Clin Oncol.* 2013;31(6):701-709.
- Pasquini MC, Wang Z. Current use and outcome of hematopoietic stem cell transplantation: CIBMTR Summary Slides 2013. <http://www.cibmtr.org>. Accessed May 16, 2014
- Slavin S, Nagler A, Naparstek E, y col. Non-myeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. *Blood.* 1998;91(3):756-763
- Vettenranta K, on behalf of the EBMT Paediatric Working Party: Current European practice in pediatric myeloablative conditioning. *Bone Marrow Transplant.* 2008; 41: S14-S17
- Nash RA, Pepe MS, Storb R, y col. Acute graft-versus-host disease: analysis of risk factors after allogeneic marrow transplantation and prophylaxis with cyclosporine and methotrexate. *Blood.* 1992;80:1838-1845

15. Ratanatharathorn V, Nash RA, Przepiorka D, y col. Phase III study comparing methotrexate and tacrolimus (prograf, FK506) with methotrexate and cyclosporine for graft-versus-host disease prophylaxis after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. *Blood*. 1998;92:2303–2314
16. Fisher BT, Zaoutis TE, Park JR, y col. Galactomannan Antigen Testing for Diagnosis of Invasive Aspergillosis in Pediatric Hematology Patients. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society* 2012;1(2):103-111.
17. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, y col. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011 (4): 56-93
18. Lehrnbecher T, Phillips R, Alexander S. y col. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and/or Undergoing Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *J Clin Oncol* 2012; 30 (35): 4283 – 4448
19. Storb R, Gyurkocza B, Storer BE y col. Graft-versus-host disease and graft-versus-tumor effects after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2013; (31):1530-1538.
20. Shinzato A, Tabuchi K, Atsuta Y y col., PBSCT is associated with poorer survival and increased chronic GvHD than BMT in Japanese paediatric patients with acute leukaemia and an HLA-matched sibling donor. *Pediatr Blood Cancer*. 2013; 60(9): 1513-1519.
21. Holtick U, Albrecht M, Chemnitz JM, Bone marrow versus peripheral blood allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for haematological malignancies in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; Apr 20;(4):CD010189.
22. Peters C, Schrappe M, von Stackelberg A, y col. Stem-cell transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia: A prospective international multicenter trial comparing sibling donors with matched unrelated donors-The ALL-SCT-BFM-2003 trial. *J Clin Oncol* :2015;33(11):1265-1274
23. U.S. Department of Health and Human Services, U.S. Patient Survival Report, 2014, [http://bloodcell.transplant.hrsa.gov/ RESEARCH/Transplant Data/US Tx Data/ Survival Data/survival.aspx](http://bloodcell.transplant.hrsa.gov/RESEARCH/Transplant%20Data/US%20Tx%20Data/Survival%20Data/survival.aspx)
24. Madrid C, Díaz L, Combariza J. y col. Epidemiología de la neutropenia febril en pacientes adultos con neoplasia hematológica, en un período de 26 meses en el Hospital Pablo Tobón Uribe, Colombia. *Rev Chilena Infectol* 2013; 30 (2): 195-20
25. Sala Soares Lima S, Sedlmaier França M, Gonçalves Godoi CC. y col. Neutropenic patients and their infectious complications at a University Hospital. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2013;35(1):18-22
26. Srinivasan A, Wang C, Srivastava DK, y col. Timeline, epidemiology, and risk factors for bacterial, fungal, and viral infections in children and adolescents after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 2013;19(1):94-101.
27. Poutsika DD, Price LL, Ucuzian A, y col. Blood stream infection after hematopoietic stem cell transplantation is associated with increased mortality. *Bone marrow Transplant* 2007;40(1):63-70.
28. Mikulska M, Del Bono V, Raiola AM, y col. Blood stream infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: reemergence of Gram-negative rods and increasing antibiotic resistance. *Biol of Blood and Marrow Transplant*: 2009;15 (1):47-53.
29. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, y col. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/ Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2008;46(12):1813-1821.

30. Mendes ET, Dulle F, Basso M, Batista MV, Coracin F, Guimaraes T, Shikanai-Yasuda MA, Levin AS, Costa SF. Healthcare-associated infection in hematopoietic stem cell transplantation patients: risk factors and impact on outcome. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases* 2012;16(6):e424-428.
31. Pasquini MC, Zhu X. Current uses and Outcomes of Hematopoietic Stem Cell Transplantation: CIMBTR Summary Slides. 2015. Available at [http:// www.cibmtr.org](http://www.cibmtr.org)
32. Mateos M, O'Brien T, Oswald C y col. Transplant-Related Mortality Following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: 25-Year Retrospective Review. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:1520–1527
33. Gratwohl A, Baldomero H, Mahmoud A, Hematopoietic stem cell transplantation. A Global Perspective. *JAMA*. 2010; 303(16): 1617–1624