



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

**El Trasplante de Células Hematopoyéticas Pediátrico
en la Región de Murcia. El Inicio de una Singladura.**

D^a Ana María Fita

2018

AGRADECIMIENTOS

Quisiera agradecer a los directores de esta tesis, el Dr. Miguel Blanquer Blanquer y el Dr. Andrés Sánchez Salinas, así como al tutor y Jefe del Servicio de Hematología y Terapia Celular del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA), el Dr. José María Moraleda Jiménez por su apoyo y consejos en la elaboración de este proyecto de investigación.

Al Dr. José Luis Fuster Soler y el conjunto del equipo, personal de enfermería y resto de personal sanitario del Servicio de Oncología y Hematología Pediátrica del HCUVA, por su extraordinaria labor diaria y continuo esfuerzo en el cuidado de los pacientes.

A Manuel Sánchez Guisado y al equipo de la Sección de Apoyo Estadístico (SAE) del Servicio de Apoyo a la Investigación (SAI) de la Universidad de Murcia, Antonio Maurandi López y Álvaro Hernández Vicente por su ayuda en el análisis estadístico.

A los pacientes, que son el estímulo constante de la investigación en la búsqueda por encontrar la cura.

A mi querida familia. A mis padres y a mi marido Pedro.

A todos, gracias.

ÍNDICE

ABREVIATURAS	1
FIGURAS, TABLAS Y GRÁFICOS	7
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	17
INTRODUCCIÓN.....	21
1. HEMATOPOYESIS	23
1.1. Regulación de la hematopoyesis	24
1.2. Fenotipo de los progenitores hematopoyéticos.....	27
1.3. Cuantificación de los progenitores hematopoyéticos	28
2. EL TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS.....	30
2.1. Historia.....	30
2.2. Objetivos del TPH.....	36
2.3. Tipos de TPH	37
2.4. Histocompatibilidad	44
2.5. Etapas del trasplante de progenitores hematopoyéticos.....	48
2.10. Complicaciones precoces post trasplante.....	55
2.11. Complicaciones tardías post trasplante.....	66
3. INDICACIONES Y RESULTADOS TPH.....	68
3.1 Patología maligna	68
3.2 Patología no maligna.....	75
PACIENTES Y MÉTODOS.....	81
1. PACIENTES.....	89
2. MÉTODOS.....	90
2.1. Evaluación pre TPH	90
2.2. Selección del donante.....	90
2.3. Movilización (paciente y donante sano).....	91
2.4. Recolección de progenitores hematopoyéticos.....	92
2.5. Manipulación del inóculo	92
2.6. Criopreservación celular.....	93
2.7. Acondicionamiento	93
2.8. Descongelación y lavado (autoTPH)	97
2.9. Recuentos celulares.....	97
2.10. Infusión de progenitores hematopoyéticos.....	98
2.11. Manejo clínico y medidas de soporte post trasplante	98
2.12. Metodología estadística	99

RESULTADOS	105
1. AUTOTPH PEDIÁTRICO	107
1.1. <i>Características del autoTPH</i>	107
1.2. <i>Estatus de la enfermedad al TPH y comorbilidades</i>	108
1.3. <i>Inóculo de PH en el autoTPH</i>	109
1.4. <i>Injerto hematopoyético en el autoTPH</i>	109
1.5. <i>Reconstitución inmune post-autoTPH</i>	110
1.6. <i>Complicaciones precoces post-autoTPH</i>	112
1.7. <i>Complicaciones tardías post-autoTPH</i>	116
1.8. <i>Eficacia del autoTPH</i>	117
2. ALOTPH PEDIÁTRICO.....	124
2.1 <i>Características del aloTPH</i>	124
2.2. <i>Donantes</i>	130
2.3. <i>Acondicionamiento en el aloTPH</i>	131
2.4. <i>Inóculo de PH en el aloTPH</i>	133
2.5. <i>Injerto hematopoyético en el aloTPH</i>	139
2.6. <i>Inmunoterapia post-alotPH (DLI)</i>	145
2.7. <i>Reconstitución inmune post-alotPH</i>	146
2.8. <i>Complicaciones precoces post-alotPH</i>	164
2.9. <i>Complicaciones tardías post-alotPH</i>	182
2.10. <i>Eficacia del aloTPH</i>	186
DISCUSIÓN	199
1. ESTUDIO DEL AUTOTPH PEDIÁTRICO.....	201
1.1. <i>Celularidad del inóculo en el autoTPH</i>	201
1.2. <i>Contaminación bacteriana en el autoTPH</i>	201
1.3. <i>Viabilidad celular en el autoTPH</i>	202
1.4. <i>Cultivos clonogénicos CFU-GM y BFU-E en el autoTPH</i>	202
1.5. <i>Recuperación hematopoyética post-autoTPH</i>	202
1.6. <i>Requerimientos transfusionales en el autoTPH</i>	203
1.7. <i>Reconstitución inmune post-autoTPH</i>	204
1.8. <i>Complicaciones precoces post-autoTPH</i>	205
1.9. <i>Complicaciones tardías post-autoTPH</i>	208
1.10. <i>Eficacia del autoTPH</i>	208
2. ESTUDIO DEL ALOTPH PEDIÁTRICO.....	212
2.1. <i>Celularidad del inóculo en el aloTPH</i>	212
2.2. <i>Recuperación hematopoyética post- aloTPH</i>	212

<i>2.3. Incompatibilidad ABO en el aloTPH</i>	212
<i>2.4. Fallo de injerto en el aloTPH</i>	213
<i>2.5. Inmunoterapia post-aloTPH</i>	213
<i>2.6. Reconstitución inmune post-aloTPH</i>	214
<i>2.7. Complicaciones precoces post-aloTPH</i>	215
<i>2.8. Complicaciones tardías post-aloTPH</i>	219
<i>2.9. Eficacia del aloTPH</i>	221
<i>2.10 Haplotrasplantes</i>	222
<i>2.11. AloTPH de SCU</i>	227
CONCLUSIONES	231
BIBLIOGRAFÍA	235

ABREVIATURAS

Ac	Anticuerpo.
ACF	Anemia de células falciformes.
ADQT	Altas dosis de quimioterapia.
AF	Anemia de Fanconi.
Ag	Antígeno.
AIR	Acondicionamiento de intensidad reducida.
ALD	Adrenoleucodistrofia.
AM	Aplasia medular.
AMA	Acondicionamiento mieloablativo.
ANM	Acondicionamiento no mieloablativo.
AR	Alto riesgo.
ATG	Globulina anti-timocítica/ anti-linfocítica
BFU-E	Unidad formadora de colonias primitivas o <i>Burst forming unit</i> eritroide.
BU	Busulfán.
CF	Citometría de flujo.
CFU-GM	Unidad formadora de colonia de granulocitos y monocitos.
CFU-Meg	Unidad formadora de colonia de megacariocitos.
CHS	Síndrome de Chediak-Higashi
CIBMTR	Center for International Blood and Marrow Transplant Research.
Cy	Ciclofosfamida.
CMH	Complejo mayor de histocompatibilidad.
CMN	Células mononucleadas.
CMV	Citomegalovirus.
CN	Células nucleadas.
CPH	Células progenitoras hematopoyéticas.
CsA	Ciclosporina.
CT	Células totales.
DC	Disqueratosis congénita.
DE	Donante emparentado.
DLI	Infusión de linfocitos de donante.
DMSO	Dimetilsulfóxido.
DNE	Donante no emparentado.
EAI	Enfermedades autoinmunes.

EBMT	Grupo Europeo de Trasplante de médula ósea.
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group.
ECP	Fotoaféresis extracorpórea.
EICR	Enfermedad injerto contra huésped.
EICR	Enfermedad injerto contra receptor.
EMR	Enfermedad mínima residual.
EVOH	Enfermedad veno-oclusiva hepática.
FELL	Fundación Española para la Lucha contra la Leucemia.
Flu	Fludarabina.
GETH	Grupo Español de Trasplante Hematopoyético.
GETMON	Grupo Español para el Trasplante de Médula Ósea en Niños.
G-CSF	Factor estimulante de colonias granulocíticas.
GM	Galactomanano.
GM-CSF	Factor estimulante de colonias granulocíticas y monocíticas.
Haplo	Haploidéntico.
HLA	Human Leucocyte Antigen o Antígeno leucocitario humano.
HHV	Virus del herpes humano.
HU	Hidroxiurea.
IA	Incidencia acumulada.
IBMTR	International Bone Marrow Transplant Registry.
ICC	Insuficiencia cardíaca congestiva.
ICT	Irradiación corporal total.
ID	Idéntico.
IDP	Inmunodeficiencias primarias.
IL	Interleucina.
IV	intravenoso.
IDCS	Inmunodeficiencia combinada severa.
KPS	Karnofsky performance scale.
LBA	Lavado broncoalveolar.
LDH	Lactato deshidrogenasa
LH	Linfoma de Hodgkin.
LHH	Linfocitosis hemofagocítica.
LLA	Leucemia linfoblástica aguda.
LMA	Leucemia mieloide aguda.

LMC	Leucemia mieloide crónica.
LMCA	Leucemia megacarioblástica aguda.
LMMJ	Leucemia mielomonocítica juvenil.
LNH	Linfoma no Hodgkin.
MAT	Microangiopatía trombótica.
MBRP	Muy buena remisión parcial.
MLD	Leucodistrofia metacromática.
MMF	Mofetil micofenolato.
MO	Médula ósea.
MPS	Mucopolisacaridosis.
MRT	Mortalidad relacionada con el trasplante.
MTX	Metotrexato.
NCG	Neutropenia congénita grave.
NB	Neuroblastoma.
NIMA	Antígenos maternos no heredados.
NK	Natural Killer.
OS	Osteosarcoma.
PBS	Tampón fosfato salino.
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa.
PE	Phicoeritrina.
PET	Tomografía por emisión de positrones.
PH	Progenitores hematopoyéticos.
PHSP	Progenitores hematopoyéticos de sangre periférica.
PNET	Tumor neuroectodérmico primitivo.
QT	Quimioterapia.
RC	Remisión completa.
RE	Riesgo estándar.
RI	Riesgo intermedio.
RP	Remisión parcial.
RMN	Resonancia magnética nuclear.
RT	Radioterapia.
Rx	Radiografía.
SCH	Sd Chediak-Higashi.
SCU	Sangre de cordón umbilical.

Sd	Síndrome.
SE	Error estándar.
SG	Supervivencia global.
SLE	Supervivencia libre de evento.
SLL	Supervivencia libre de leucemia.
SLP	Supervivencia libre de progresión.
SMD	Síndrome mielodisplásico.
SOS	Síndrome de obstrucción sinusoidal.
SNC	Sistema nervioso central.
SP	Sangre Periférica.
SRIS	Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.
TASPE	Trasplante autólogo progenitores hematopoyéticos de sangre periférica.
TC	Tomografía computerizada.
TCD	Depleción de células T.
TIS	Terapia inmunosupresora.
TM	Talasemia mayor.
TMO	Trasplante de médula ósea.
TNF- α	Tumor necrosis factor o Factor de necrosis tumoral alfa.
TPH	Trasplante de progenitores hematopoyéticos.
UFC-GEMM	Unidad formadora de colonias granulo-eritro-macrofago-megacariocíticas.
UFC-GM	Unidad formadora de colonias granulomacrofágicas.
UFC-L	Unidad formadora de colonias linfoides.
UFC-LM	Unidad formadora de colonias linfomiéloides.
UFC-Meg	Unidad formadora de colonias megacariocíticas.
VEB	Virus Ebstein-Barr.
VHB	Virus hepatitis B.
VHC	Virus hepatitis C.
VHS	Virus herpes simple.
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana.
VO	vía oral.
VRS	Virus respiratorio sincitial.
VVZ	Virus varicela zóster.
WHO	World Health Organization.

FIGURAS, TABLAS Y GRÁFICOS

Fig. 1. Localización de la hematopoyesis en el ser humano.....	23
Fig. 2. Nicho osteoblástico y nicho vascular.....	25
Fig. 3. Hematopoyesis y lugares de actuación de los factores de crecimiento más importantes.....	26
Fig. 4. Tipos de acondicionamiento.....	42
Fig. 5. Regímenes de acondicionamiento de distinta dosis de intensidad.....	43
Fig. 6. Receptores de células NK.....	46
Fig. 7. Ligandos KIR.....	47
Fig. 8. Ejemplos de haplotipos A y B en el locus KIR.....	47
Fig. 9. Infecciones oportunistas post-aloTPH según fase temporal.....	61

Tabla 1. TPH autólogos por centros. Niños (< 15 años). España 2016.....	34
Tabla 2. TPH alogénicos emparentados. Niños (< 15 años). España 2016.....	34
Tabla 3. TPH alogénicos no emparentados. Niños (< 15 años). España 2016.....	35
Tabla 4. Diferencias entre el trasplante haploidéntico y de cordón umbilical.	41
Tabla 5. N° CD34+ necesarias en la aféresis según el tipo de TPH.....	92
Tabla 6. Regímenes de acondicionamiento en los autoTPH.....	94
Tabla 7. Regímenes de acondicionamiento en los aloTPH.....	95
Tabla 8. Distribución de los autoTPH según edad y sexo.....	107
Tabla 9. Distribución de los autoTPH según diagnóstico, estatus preTPH y acondicionamiento.....	108
Tabla 10. Celularidad del inóculo en el autoTPH.....	109
Tabla 11. Injerto hematopoyético en el autoTPH.....	110
Tabla 12. Reconstitución inmune post-autoTPH.....	110
Tabla 13. Infecciones bacterianas, virales y fúngicas post-autoTPH.....	113
Tabla 14. Complicaciones metabólico-renales post-autoTPH.....	114
Tabla 15. Complicaciones tardías post-autoTPH.....	116
Tabla 16. SLP, SLE y SG post-autoTPH en neuroblastoma, sarcoma de Ewing y tumores SNC.....	118
Tabla 17. Características recaídas post-autoTPH.....	119
Tabla 18. Distribución aloTPH según edad, sexo, serología CMV donante/receptor y sexo donante/receptor.....	124
Tabla 19. Distribución aloTPH en patología no maligna.....	125
Tabla 20. Distribución aloTPH en patología maligna y estatus preTPH.....	126
Tabla 21. Distribución aloTPH según donante, compatibilidad HLA, fuente de PH y estatus preTPH.....	127
Tabla 22. Comorbilidades previas a 2º y 3º aloTPH.....	130
Tabla 23. Distribución donantes según edad y sexo.....	130
Tabla 24. Acondicionamientos empleados en aloTPH según patología.....	131
Tabla 25. Profilaxis de EICR.....	132
Tabla 26. Características y resultados haplotrasplantes manipulados.....	134
Tabla 27. Celularidad del inóculo en aloTPH haploidénticos.....	135
Tabla 28. Celularidad del inóculo en aloTPH de sangre periférica.....	136
Tabla 29. Celularidad del inóculo en aloTPH de médula ósea.....	137

Tabla 30. Injerto hematopoyético en aloTPH de SCU y haploidéntico con depleción CD3/CD19 y TCR $\alpha\beta$ /CD19.	139
Tabla 31. Injerto hematopoyético en aloTPH según fuente de PH y donante.....	140
Tabla 32. Valores p del análisis comparativo de los parámetros de recuperación hematológica, por parejas según tipo de aloTPH.	141
Tabla 33. Compatibilidad ABO donante/receptor.	142
Tabla 34. Fallo de injerto post-aloTPH.....	142
Tabla 35. Fallo de injerto primario y secundario post-aloTPH.....	143
Tabla 36. Inmunoterapia post-aloTPH.	145
Tabla 37. Reconstitución inmune CD3+ post-aloTPH según tipo de donante.....	146
Tabla 38. Reconstitución inmune CD3+ post-aloTPH según fuente de PH y tipo de donante.....	147
Tabla 39. Reconstitución inmune CD3+CD4+ post-aloTPH según tipo de donante...	149
Tabla 40. Reconstitución inmune CD3+CD4+ post-aloTPH según fuente de PH y donante.....	150
Tabla 41. Reconstitución inmune CD3+CD8+ post-aloTPH según tipo de donante...	152
Tabla 42. Reconstitución inmune CD3+CD8+ post-aloTPH según fuente de PH y donante.....	153
Tabla 43. Reconstitución inmune CD56+ post-aloTPH según tipo de donante.....	155
Tabla 44. Reconstitución inmune CD56+ post-aloTPH según fuente de PH y donante.....	156
Tabla 45. Reconstitución inmune CD19+ post-aloTPH según tipo de donante.....	158
Tabla 46. Reconstitución inmune CD19+ post-aloTPH según fuente de PH y donante.....	159
Tabla 47. Reconstitución inmune cociente CD4+/CD8+ post-aloTPH según tipo de donante.....	161
Tabla 48. Reconstitución inmune cociente CD4+/CD8+ post-aloTPH según fuente de PH y donante.	162
Tabla 49. Grados mucositis según tipo de acondicionamiento en los aloTPH.....	164
Tabla 50. Infecciones precoces post-aloTPH según fuente de PH	165
Tabla 51. Infecciones intermedias post-aloTPH según fuente de PH.	166
Tabla 52. Infecciones tardías post-aloTPH según fuente de PH	166
Tabla 53. Infecciones virales post-aloTPH.....	169
Tabla 54. Infecciones bacterianas post-aloTPH.	171

Tabla 55. Infecciones fúngicas post-aloTPH.....	174
Tabla 56. Incidencia acumulada de EICRa grado \geq II y EICRa grado \geq III en aloTPH según donante y fuente de PH.	177
Tabla 57. Nefrotoxicidad secundaria a ciclosporina.	179
Tabla 58. Complicaciones pulmonares no infecciosas post-aloTPH.	180
Tabla 59. Complicaciones neurológicas post-aloTPH.....	181
Tabla 60. Incidencia acumulada de EICRc según tipo de donante y fuente de PH	183
Tabla 61. Bronquiolitis obliterante post-aloTPH.	184
Tabla 62. Complicaciones tardías post-aloTPH.	185
Tabla 63. Recaídas post-aloTPH.	190
Tabla 64. Incidencia acumulada de recaída y MRT en patología maligna post-aloTPH según fuente de PH.....	190
Tabla 65. Incidencia acumulada de recaída y MRT en patología maligna post-aloTPH según donante y fuente de PH.	191
Tabla 66. Características autoTPH y comparación con la literatura.	203
Tabla 67. Reconstitución inmune post-autoTPH y comparación con la literatura	205
Tabla 68. AutoTPH en neuroblastoma y comparación con la literatura.	209
Tabla 69. AutoTPH en Sarcoma de Ewing y comparación con la literatura.....	210
Tabla 70. AutoTPH en tumores del SNC y comparación con la literatura	211
Tabla 71. Haplotrasplantes depleción CD3/CD19 y comparación con la literatura.....	224
Tabla 72. Haplotrasplantes depleción TCR $\alpha\beta$ /CD19 y comparación con la literatura.	226
Tabla 73. AloTPH de SCU y comparación con la literatura.	229

Gráfico 1. TPH en niños (< 15 años). España. 1993-2016.....	33
Gráfico 2. Distribución autoTPH según patología.....	107
Gráfico 3. Reconstitución inmune post-autoTPH: CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+.	111
Gráfico 4. Reconstitución inmune post-autoTPH: CD56+, CD19+, CD4+/CD8+.....	111
Gráfico 5. Gradación de mucositis post-autoTPH.....	112
Gráfico 6. Supervivencia libre de progresión post-autoTPH.....	117
Gráfico 7. Supervivencia libre de progresión post-autoTPH según estatus preTPH....	118
Gráfico 8. Incidencia acumulada de recaída (1) y mortalidad sin recaída (2) como riesgos competitivos post-autoTPH según estatus preTPH.....	120
Gráfico 9. Supervivencia libre de evento post-autoTPH.....	121
Gráfico 10. Supervivencia libre de evento post-autoTPH según estatus preTPH.....	122
Gráfico 11. Supervivencia global post-autoTPH.....	122
Gráfico 12. Supervivencia global post-autoTPH según estatus preTPH.....	123
Gráfico 13. Distribución aloTPH según patología.....	125
Gráfico 14. Distribución aloTPH según fuente de PH.....	128
Gráfico 15. Distribución aloTPH de SP y MO según tipo de donante.....	129
Gráfico 16. Evolución de quimerismo en SP según tipo de acondicionamiento.....	144
Gráfico 17. Reconstitución inmune CD3+ post-alloTPH según tipo de donante.....	146
Gráfico 18. Reconstitución inmune CD3+ post-alloTPH según fuente de PH.....	147
Gráfico 19. Reconstitución inmune CD3+ post-alloTPH de SP según tipo de donante	148
Gráfico 20. Reconstitución inmune CD3+ post-alloTPH de MO según tipo de donante.....	148
Gráfico 21. Reconstitución inmune CD3+CD4+ post-alloTPH según tipo de donante.....	149
Gráfico 22. Reconstitución inmune CD3+CD4+ post-alloTPH según fuente de PH....	150
Gráfico 23. Reconstitución inmune CD3+CD4+ post-alloTPH de SP según tipo de donante.....	151
Gráfico 24. Reconstitución inmune CD3+CD4+ post-alloTPH de MO según tipo de donante.....	151
Gráfico 25. Reconstitución inmune CD3+CD8+ post-alloTPH según tipo de donante.....	152
Gráfico 26. Reconstitución inmune CD3+CD8+ post-alloTPH según fuente de PH....	153

Gráfico 27. Reconstitución inmune CD3+CD8+ post-aloTPH de SP según tipo de donante.....	154
Gráfico 28. Reconstitución inmune CD3+CD8+ post-aloTPH de MO según tipo de donante.....	154
Gráfico 29. Reconstitución inmune CD56+ post-aloTPH según tipo de donante.....	155
Gráfico 30. Reconstitución inmune CD56+ post-aloTPH según fuente de PH.....	156
Gráfico 31. Reconstitución inmune CD56+ post-aloTPH de SP según tipo de donante.....	157
Gráfico 32. Reconstitución inmune CD56+ post-aloTPH de MO según tipo de donante.....	157
Gráfico 33. Reconstitución inmune CD19+ post-aloTPH según tipo de donante.....	158
Gráfico 34. Reconstitución inmune CD19+ post-aloTPH según fuente de PH.....	159
Gráfico 35. Reconstitución inmune CD19+ post-aloTPH de SP según tipo de donante.....	160
Gráfico 36. Reconstitución inmune CD19+ post-aloTPH de MO según tipo de donante.....	160
Gráfico 37. Reconstitución inmune cociente CD4+/CD8+ post-aloTPH según tipo de donante.....	161
Gráfico 38. Reconstitución inmune cociente CD4+/CD8+ post-aloTPH según fuente de PH.....	162
Gráfico 39. Reconstitución inmune cociente CD4+/CD8+ post-aloTPH de SP según tipo de donante.....	163
Gráfico 40. Reconstitución inmune cociente CD4+/CD8+ post-aloTPH de MO según tipo de donante.....	163
Gráfico 41. Gradación de mucositis post-aloTPH.....	164
Gráfico 42. Incidencia acumulada de EICRa \geq II (1) y de mortalidad sin EICRa \geq II (2) como riesgo competitivo para cada tipo de aloTPH.....	175
Gráfico 43. Incidencia acumulada de EICRa \geq III (1) y de mortalidad sin EICRa \geq III (2) como riesgo competitivo para cada tipo de aloTPH.....	176
Gráfico 44. Incidencia acumulada EICRa (1) \geq II (A) y EICRa \geq III (B), mortalidad sin EICRa \geq II y sin EICRa \geq III (2) como riesgo competitivo post-aloTPH de DNE MO vs SP.....	177

Gráfico 45. Incidencia acumulada EICRa (1) \geq II (A) y EICRa \geq III (B), mortalidad sin EICRa \geq II y sin EICRa \geq III (2) como riesgo competitivo post-aloTPH de DE MO vs SP.....	178
Gráfico 46. Incidencia acumulada de EICR crónica (1) y de mortalidad sin EICRc (2) como riesgo competitivo, según tipo de aloTPH.....	182
Gráfico 47. Incidencia acumulada EICRc (1) y mortalidad sin EICRc (2) como riesgo competitivo post-aloTPH de DNE (A) y DE (B) de MO vs SP.....	183
Gráfico 48. Supervivencia libre de progresión post-aloTPH.....	186
Gráfico 49. Supervivencia libre de progresión según tipo de aloTPH.....	187
Gráfico 50. Supervivencia libre de progresión post-aloTPH de DNE según fuente de PH	187
Gráfico 51. Supervivencia libre de progresión post-aloTPH de DE según fuente de PH.....	188
Gráfico 52. Supervivencia libre de progresión y supervivencia libre de evento post-haplotrasplante según tipo de depleción.....	189
Gráfico 53. Incidencia acumulada de recaída (1) y de mortalidad sin recaída (2) como riesgo competitivo para cada tipo de aloTPH.....	192
Gráfico 54. Supervivencia libre de evento post-aloTPH.....	192
Gráfico 55. Supervivencia libre de evento según tipo de aloTPH.....	193
Gráfico 56. Supervivencia libre de evento post-aloTPH de DNE según fuente de PH.	194
Gráfico 57. Supervivencia libre de evento post-aloTPH de DE según fuente de PH... ..	194
Gráfico 58. Supervivencia global post-aloTPH.....	195
Gráfico 59. Supervivencia global según tipo de aloTPH.....	196
Gráfico 60. Supervivencia global post-aloTPH de DNE según fuente de PH	196
Gráfico 61. Supervivencia global post-aloTPH de DE según fuente de PH.....	197
Gráfico 62. Supervivencia global post-haplotrasplante según tipo de depleción.....	198

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) es un procedimiento terapéutico que ha permitido mejorar la supervivencia a largo plazo en niños que padecen enfermedades hematológicas malignas y no malignas, tumores sólidos, enfermedades metabólicas de depósito, enfermedades autoinmunes e inmunodeficiencias congénitas. Además de incrementar la supervivencia, el TPH tiene por objetivos conseguir un injerto estable, minimizar el riesgo de recaída de la enfermedad de base, minimizar la enfermedad injerto contra receptor (EICR) y minimizar la toxicidad a corto y largo plazo, todo ello para ofrecer la máxima calidad de vida.

La morbilidad y mortalidad relacionada con el trasplante es un factor clave en la estimación del balance riesgo/beneficio en el momento de tomar una decisión clínica sobre la indicación del procedimiento.

Tras la apertura de un programa de TPH en edad pediátrica en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA) en el año 2007, desde su inicio, uno de los pilares del programa ha sido el conocimiento, la evaluación y la mejora de este procedimiento en nuestros pacientes y, bajo estas premisas, nos hemos planteado las siguientes HIPÓTESIS DE TRABAJO:

1. El TPH en la edad pediátrica en la unidad de pediatría de HCUVA, es factible y seguro, y presenta tasas de morbilidad y mortalidad que no difieren de las comunicadas en la literatura.
2. El TPH en la edad pediátrica en la unidad de pediatría de HCUVA, es eficaz y presenta tasas de supervivencia que no difieren de las comunicadas en la literatura.

Para contrastar estas hipótesis, se han propuesto los siguientes OBJETIVOS:

1. Estudiar la factibilidad y seguridad del TPH en la edad pediátrica en el HCUVA.

Objetivos específicos

1.1 Estudiar las características del inóculo:

1.1.1 Datos cuantitativos: recuento de células nucleadas totales y células CD34+, contaminación bacteriana, viabilidad celular.

1.1.2 Datos funcionales: recuento de colonias granulomacrofágicas y eritroides.

1.2. Estudiar las características del injerto hematopoyético:

1.2.1 Características del injerto: serie blanca, plaquetaria y eritroide. Requerimientos transfusionales.

1.2.2. Incompatibilidad ABO aloTPH.

1.2.3 Tasa de injerto y fallo de injerto.

1.2.4. Quimerismo post aloTPH.

1.2.5. Inmunoterapia post aloTPH (DLI).

1.2.6. Recuperación inmune.

1.3. Complicaciones precoces: mucositis, infecciones, cistitis hemorrágica, EICR aguda, EVOH-SOSH, hepáticas, metabólico-renales, sd de injerto, pulmonares, neurológicas.

1.4. Complicaciones tardías: EICR crónica, pulmonares, otras.

2. Estudiar la eficacia del TPH en la edad pediátrica en el HCUVA.

Objetivos específicos

2.1 Análisis de la supervivencia libre de progresión.

2.2 Análisis de la recaída/progresión.

2.3 Análisis de la supervivencia libre de evento.

2.4. Análisis de la supervivencia global .

INTRODUCCIÓN

1. HEMATOPOYESIS

El sistema hematopoyético es un sistema con organización jerárquica en el que, a partir de una pequeña población de células madre hematopoyéticas (HSC, del inglés *Hematopoietic Stem Cells*), se generan todas las células de la sangre. Utiliza una gran variedad de sistemas homeostáticos para la regulación de la producción y muerte celular, y para mantener las cifras normales de células en la sangre durante la vida (Majado MJ, 2011).

La hematopoyesis es un proceso muy conservado a lo largo de la evolución de los vertebrados. La actividad hematopoyética es uno de los procesos biológicos más precoces, ya que se inicia durante la vida intrauterina desde las primeras semanas. El programa genético que dirige el destino hematopoyético involucra rutas de señalización que convergen en la expresión directa de un pequeño grupo de factores de transcripción hematopoyéticos. Es el balance (niveles y tiempo) de la expresión de estos factores en los diferentes tejidos embrionarios, lo que lleva a la determinación del destino de los progenitores hematopoyéticos. La hematopoyesis en el ser humano tiene diferentes localizaciones anatómicas a lo largo del desarrollo embrionario (Fig.1.) (García de Insausti C, 2017).

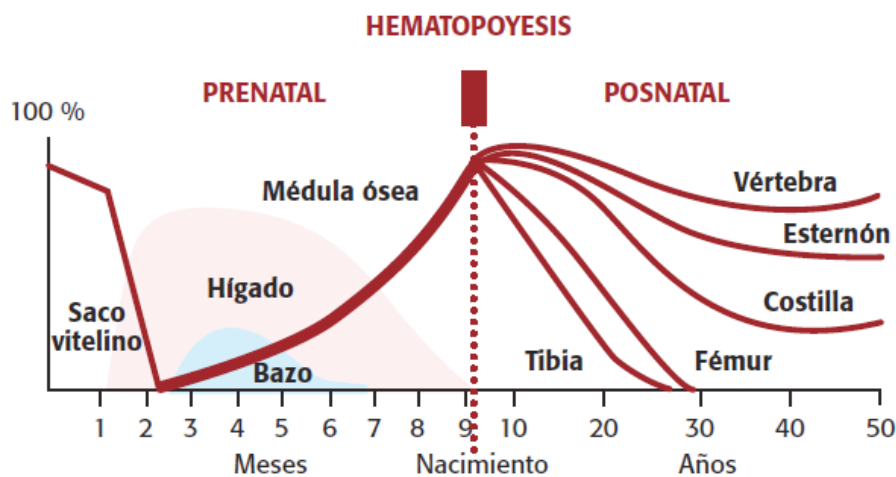


Fig. 1. Localización de la hematopoyesis en el ser humano. (Tomado de García de Insausti C, Moraleda Jiménez JM: "Hematopoyesis. Hematíes: estructura y función"; en Moraleda Jiménez JM: Pregrado de Hematología, 4ª ed. Madrid 2017, p16).

La hematopoyesis medular se inicia hacia el final del tercer mes y luego sustituye de manera gradual la que tenía lugar en el hígado, hasta que al octavo mes es el órgano hematopoyético más importante hasta el nacimiento. Desde entonces es el único foco de hematopoyesis en condiciones normales (Jagannathan-Bogdan M, 2013).

Durante los dos primeros años de vida, la médula ósea activa (médula roja) se localiza en todos los huesos y gradualmente, es reemplazada por tejido medular inactivo (médula amarilla o grasa). Este proceso se inicia en la diáfisis de los huesos largos, hasta que en la pubertad la médula roja se localiza en las epífisis proximales del húmero y del fémur, esternón, costillas, vértebras, cráneo y huesos ilíacos. La expansión del tejido hematopoyético finaliza en la infancia (Florensa L, 2006).

1.1. Regulación de la hematopoyesis

La MO proporciona un microambiente óptimo para el anidamiento, la proliferación y la diferenciación de las células madre hematopoyéticas. El microambiente hematopoyético está constituido por un conjunto de células (endoteliales, reticulares adventiciales, macrófagos, linfocitos, adipocitos y osteoblastos), factores solubles y otras proteínas de la matriz extracelular (fibronectina, colágeno, laminina, etc.) esenciales para el desarrollo normal de las células madre (Majado MJ, 2011; Verfaillie CH, 2000).

Cada tipo celular se desarrolla en un ambiente específico de la médula, denominado *nicho*, que está formado por elementos del microambiente que, además de intervenir en el proceso de diferenciación celular, ofrecen a la célula soporte físico y punto de adhesión (Mayani H, 1992). El concepto de “nicho” de células troncales fue introducido por primera vez por Schofield en 1978 (Schofield R, 1978) y hace referencia a la ubicación de un complejo estructural tisular microambiental con responsabilidad en la generación de células con actividad funcional (Fig.2.).

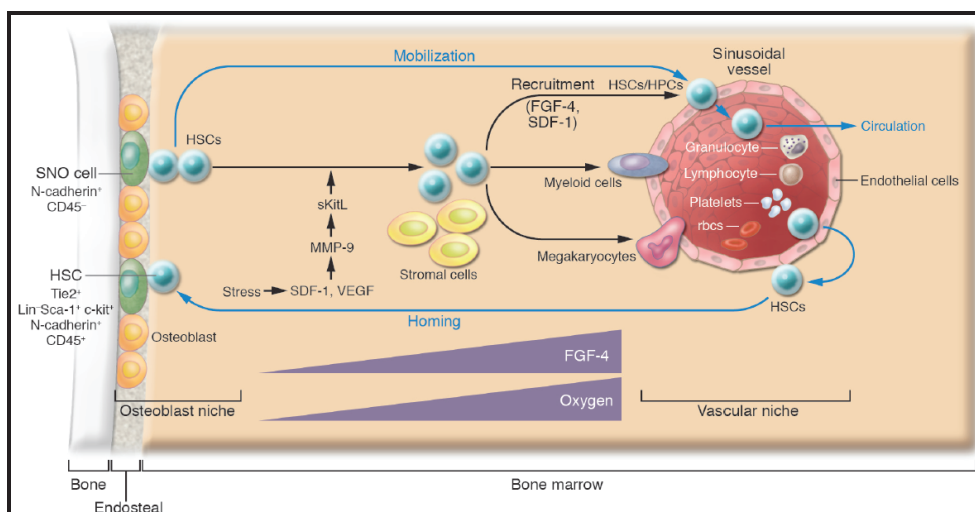


Fig. 2. Nicho osteoblástico y nicho vascular. (Tomado de: Yin T, Li L. The stem cell niches in bone. *J Clin Invest.* mayo de 2006;116, p 1198.)

En un momento crítico de la secuencia madurativa, se produce el paso de las células hematopoyéticas diferenciadas desde los cordones medulares a la sangre periférica a través de la pared sinusoidal, que está constituida por el endotelio, la membrana basal y la capa adventicia, modulando esta última, la intensidad de paso de las células hematopoyéticas a la circulación (Majado MJ, 2011; Levesque JP, 1996).

La migración de las células progenitoras hematopoyéticas es una propiedad clave para el trasplante, y está favorecida por el acondicionamiento. Tras la infusión de los progenitores hematopoyéticos, estos retornan a la MO, lo que permite la reconstitución de la hematopoyesis en los pacientes sometidos a TPH (Méndez-Ferrer S, 2007).

Los factores de crecimiento son responsables de mantener la viabilidad y la supervivencia de las células progenitoras hematopoyéticas; su ausencia conduce a la muerte celular programada (apoptosis), mientras que su presencia preserva la viabilidad celular. La mayoría son glicoproteínas producidas por células del microambiente hematopoyético y otros tejidos que ejercen una actividad endocrina o paracrina coordinada y secuencial. En el mantenimiento de la hematopoyesis, también intervienen moléculas inhibitorias, que tienen un papel en el control de la producción celular normal y evitan fluctuaciones cíclicas del sistema (Florensa L, 2006). A. Maximow en 1909 intuyó la presencia de una célula troncal común circulante en sangre periférica (Korbling M, 1994). En la actualidad se distinguen 3 grupos de células madre (García de Insausti C, 2017):

- *Célula madre totipotencial*: capaz de producir cualquier célula del cuerpo, incluyendo los tejidos extraembrionarios.

- *Célula madre pluripotencial*: capacidad de producir células de cualquiera de las tres capas germinales (endodermo, mesodermo y ectodermo) pero no tiene el potencial de producir tejido extraembrionario.

- *Célula madre multipotencial*: produce células de una misma capa germinal (endodermo, mesodermo o ectodermo). Se encuentran en los tejidos en muy pequeña proporción y son las encargadas de reemplazar las células destruidas en los mismos. La célula madre hematopoyética es el prototipo de célula madre multipotencial que da origen a todas las células de la sangre y del sistema inmune, y mantiene la hematopoyesis durante toda la vida del individuo.

La hematopoyesis se desarrolla de una manera dinámica a lo largo de varios escalones de diferenciación, bajo el influjo del microambiente medular (Fig.3.).

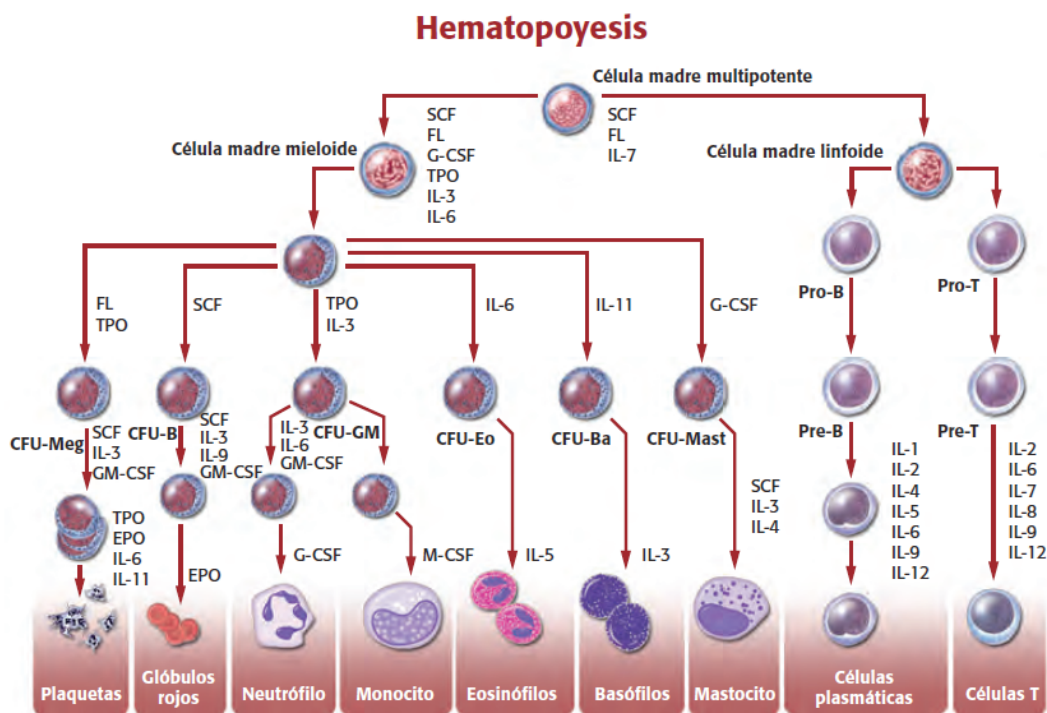


Fig. 3. Hematopoyesis y lugares de actuación de los factores de crecimiento más importantes. (Tomado de García de Insausti C, Moraleda Jiménez JM: “Hematopoyesis. Hematíes: estructura y función”; en Moraleda Jiménez JM: Pregrado de Hematología, 4ª ed. Madrid 2017, p18)

Según el modelo jerárquico del sistema hematopoyético podemos distinguir:

- *Células progenitoras UFC-LM* (unidades formadoras de colonias linfoides y mieloides): capacidad de autorrenovación y diferenciación hacia la línea celular linfoide y mieloide.

- *Células progenitoras UFC-GEMM* (unidades formadoras de colonias granulocíticas, eritroides, monocíticas y megacariocíticas) cuya capacidad de diferenciación está restringida a la línea mieloide, y las células progenitoras UFC-L (unidades formadoras de colonias linfoides). Ambos tipos de células tienen capacidad de autorrenovación limitada.

- *Células progenitoras ya comprometidas en su diferenciación* a cada una de las líneas celulares específicas, eritroide (BFU-E, del inglés *burst forming unit-erythroid*), granulomonocítica (UFC-GM) o megacariocítica (UFC-Meg).

- *Células precursoras*: morfológicamente reconocibles con el microscopio (mieloblastos, promonocitos, eritroblastos, megacariocitos, etc.).

- Células maduras: no tienen capacidad de división y son funcionalmente activas (leucocitos, hematíes y plaquetas) (García de Insausti C, 2017).

1.2. Fenotipo de los progenitores hematopoyéticos

El antígeno CD34 es el marcador más utilizado para el conteo y aislamiento de PH, dado que es una glicofosfoproteína que se expresa en los PH desde el nivel de célula madre hasta el estadio de progenitor comprometido en que pierde la capacidad de formar colonias *in vitro* (Krause DS, 1996). La cuantificación mediante citometría de flujo de células que expresan el CD34+ permite estimar el número de PH de un producto celular para trasplante de forma rápida y específica (Siena S, 1991). En general, dentro de las células CD34+ predomina la población CD34+/CD33-, especialmente en muestras de aféresis de sangre periférica de pacientes movilizados con G-CSF y sin quimioterapia (Siena S, 1989; Mohle R, 1994) y constituyen una subpoblación enriquecida en progenitores indiferenciados que contiene casi todas las células con capacidad de iniciar cultivos a largo plazo, característica de las células madre (Sakabe H, 1997). Esta subpoblación incluye también células comprometidas, capaces de iniciar cultivos a corto plazo y probablemente responsables del injerto inmediato. Por todo ello, el recuento de células CD34+/CD33- es un estimador rápido, fiable y consistente del número de PH y por tanto de la calidad del producto celular trasplantado (Pérez-Calvo J, 2003).

1.3. Cuantificación de los progenitores hematopoyéticos

La citometría de flujo (CF) es una técnica de análisis celular multiparamétrica que consiste en pasar una suspensión de células alineadas por delante de un haz de láser focalizado. Los parámetros que se determinan son el tamaño, complejidad del núcleo y citoplasma celular y sus características antigénicas (inmunofenotipo) (Rodríguez L, 2005).

Las señales producidas por la interacción de las células con el haz de luz son de dos tipos: señales de dispersión que determina el tamaño celular (FSC, *Forward Scatter*) y el material granular del interior de la célula, llamado complejidad (SSC, *Side Scatter*), y las señales de fluorescencia procedentes de complejos antígeno/anticuerpo marcados con un fluorocromo (Rodríguez L, 2005).

La CF constituye hoy en día, el método de elección empleado para el contaje del porcentaje de células CD34+ respecto a la celularidad global. El parámetro que posee utilidad clínica es el número total de células CD34+ vivas que serán infundidas. Para llevar a cabo su determinación la Sociedad Internacional de Hemoterapia e Ingeniería de Trasplantes (en inglés ISHAGE) hace obligatoria la realización de 4 mediciones: volumen total de muestra disponible, número absoluto de células nucleadas por unidad de volumen, el porcentaje de células CD34+ del total de células nucleadas y el porcentaje de células viables (Fornas O, 2000).

Para ello se realizan las siguientes mediciones:

- Identificación específica de células CD34+: se emplean anticuerpos monoclonales anti CD34+ de clase III conjugados con el fluorocromo más sensible de uso más extendido en la actualidad, la ficoeritrina (PE). La expresión de proteína CD34 en precursores hematopoyéticos es heterogénea, siendo superior en la fracción celular más inmadura. Se ha acordado contabilizar únicamente los precursores que expresan CD34+ de alta intensidad con el fin de facilitar la estandarización del contaje de células CD34+ (Belvedere O, 2000).

Para disminuir el contaje de eventos erróneamente positivos como células CD34+, se ha sugerido la utilización del marcaje simultáneo para el antígeno CD45, el uso de fluorocromos de viabilidad celular de tándem ficoeritrina/ciananina 5 o de los parámetros de dispersión de luz (FSC/SSC), que excluiría el contaje de células muertas (Infante E, 2005)

- Contaje del número de células CD34+ por unidad de volumen: el contaje del número absoluto de células CD34+ presentes en una muestra puede llevarse a cabo en dos mediciones distintas o en una sola:

En la primera opción se calcula el número de células CD34+ del total de células nucleadas presentes en la muestra y posteriormente se determina el número de células nucleadas por unidad de volumen en un contador celular estándar.

En la segunda opción se utiliza un estándar interno consistente en un número conocido de microesferas fluorescentes añadido a un determinado volumen de muestra. Por medio de una regla de tres se calcula la concentración de células CD34+ por unidad de volumen de la muestra a partir de la proporción relativa de células CD34+ y de microesferas presentes en la muestra (Infante E, 2005).

- Viabilidad celular: se calcula midiendo las células dañadas, por medio de reactivos como la 7-aminoactinomicina (7-AAD), que puede medirse gracias a la permeabilidad aumentada de la membrana de las células no viables. Esta estrategia permite conocer el porcentaje de células CD34+, CD45+, 7-AAD negativo. Es una técnica más fiable cuando queremos estudiar la viabilidad de PHSP tras su descongelación (Rodríguez L, 2005).

Las técnicas de cultivos de progenitores formadores de colonias proporcionan información acerca de la capacidad clonogénica del producto sembrado. Se siembra una cantidad de producto celular sobre un medio semisólido enriquecido con factores de crecimiento y se cuantifican el número de colonias de cada tipo que se generan tras un período de incubación cercano a las 2 semanas. Las dosis de CFU-GM trasplantadas se correlacionan con la cinética de injerto, con influencia significativa independiente de la dosis de células CD34+. Es una técnica no exenta de inconvenientes, dada la ausencia de resultados inmediatos y variabilidad en precisión y reproducibilidad entre distintos laboratorios (Pérez-Calvo J, 2003; Serke S, 1997).

2. EL TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

2.1. Historia

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) consiste en la infusión intravenosa de células progenitoras hematopoyéticas, extraídas de un donante, con el objetivo de restablecer la función medular en un paciente con la médula ósea dañada o defectuosa (Moraleda JM, 2011).

La historia del trasplante de médula parece comenzar a finales de siglo XIX cuando Brown-Sequard y D'Arsonval administraron médula ósea por vía oral a pacientes afectos de anemia (Forkner C, 1938). En 1939, en una paciente con aplasia medular, se administró sin éxito MO de su hermano vía intravenosa (Osgood EE, 1939).

En la segunda mitad de la década de los años 1940, se investigaron patologías derivadas de las explosiones nucleares a raíz de la 2ª Guerra Mundial, identificándose el efecto destructor de la irradiación sobre la médula ósea. Lorenz, en 1951, comprobó en ratones que la administración parenteral de médula ósea singénica podía rescatar la aplasia producida por una irradiación letal (Lorenz E, 1952).

La era moderna del TPH fue impulsada en gran medida por la experimentación animal sobre modelos caninos llevada a cabo por Dr. Donnall Thomas y su equipo en el Fred Hutchinson Cancer Research Center (Seattle, Estados Unidos), que bien se pueden considerar el antecedente inmediato del trasplante de médula ósea (TMO) en humanos (Ferrebee J, 1958). Entre 1957 y 1959 Thomas *et al* (1957) realizaron trasplantes alogénicos en pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA) en fases avanzadas de la enfermedad, tras irradiación corporal total. Sin embargo todos fallecieron posteriormente por recaída de la enfermedad.

En 1959, Mathé *et al* intentaron sin éxito rescatar a unos pacientes que habían sido víctimas de un accidente nuclear mediante la infusión de médula ósea de familiares y de voluntarios no emparentados (Mathé G, 1959).

Durante la década de los 1960, Dausset y Van Rood demuestran que en el ser humano existe un sistema de histocompatibilidad denominado antígeno leucocitario humano (HLA). La introducción de los estudios de compatibilidad en la selección del donante supuso la inauguración de la “era moderna” del TPH (Thomas ED, 1971). En los años posteriores, los investigadores orientaron sus estudios a localizar y utilizar en la clínica donantes HLA idénticos, tratando de reducir una enfermedad que fue descrita

por Van Bekkum y De Vries como *wasting disease* o "enfermedad secundaria" y conocida ahora como enfermedad injerto contra receptor (EICR) (Balner H, 1964).

Los primeros trasplantes alogénicos con éxito se realizaron en 1968 y 1969 en 2 pacientes afectados de inmunodeficiencia combinada severa, y un paciente con enfermedad de Wiskott-Aldrich, que sobrevivieron al trasplante (Gatti RA, 1968; Bach FH, 1968; De Koning J, 1969).

Desde los primeros años de desarrollo del TPH, la posibilidad de utilizar la médula del propio paciente despertó interés. Su realización fue posible gracias a la descripción de los métodos de criopreservación que permiten mantener el tejido hematopoyético medular viable durante largos períodos de tiempo (Ferrebee J, 1957; Lovelock J, 1959).

Los primeros trasplantes autólogos en humanos se realizaron en 1958 por Kurnick (Kurnick N, 1958) y por McGovern en 1959 (McGovern J, 1959) con un resultado clínico incierto por varias limitaciones: la modesta eficacia de la ICT por sí sola como tratamiento antileucémico, la situación clínica de enfermedad refractaria o en recaída, la ausencia de un soporte transfusional adecuado y la falta de antibióticos y antifúngicos de amplio espectro con un perfil de toxicidad adecuado. El trasplante autólogo se empezó a realizar con éxito en pacientes con linfomas en los años 70 y su uso se extendió a más enfermedades en la década de los 80 (Appelbaum FR, 1978).

El trasplante de PH procedentes de SP se inició en 1962, cuando Goodman y Hodgson demostraron la existencia de PH en la sangre de ratones (Goodman JW, 1962). En los seres humanos los PH de sangre periférica se empezaron a recoger en pacientes en los que no se podían obtener PH de MO, ya fuera por su enfermedad de base o por irradiación previa, y su uso se amplió tras descubrir que los factores de crecimiento hematopoyéticos causaban un aumento transitorio de los PH en la SP. En la década de los 80 la SP se generalizó como una fuente de PH para trasplante (Korbling M, 1981). El desarrollo de separadores celulares capaces de recolectar grandes cantidades de células de sangre periférica permitió llevar a cabo los primeros TPH autólogos con células obtenidas de SP en el Hammersmith Hospital de Londres (Goldman JM, 1978) y en el John Hopkins Hospital de Baltimore (Goldman JM, 1981). Esta técnica se afianzó en la práctica clínica entre 1985 y 1986, cuando varias instituciones de prestigio confirmaron los resultados de TPH utilizando células de SP (Castaigne S, 1986; Korbling M, 1986).

Otro factor que condicionó el éxito de este tipo de TPH, fue el mejor conocimiento del fenómeno de la “movilización”, por el cual el número de células progenitoras circulantes aumenta transitoriamente durante la recuperación hematopoyética tras la quimioterapia (Richman CM, 1976) o tras la aplicación de factores estimuladores del crecimiento de colonias hematopoyéticas (Siena S, 1989; Sheridan WP, 1992).

Las ventajas del TPH autólogo de SP sobre el de MO eran varias: la reducción del tiempo de aplasia y la recogida del producto celular de forma ambulatoria sin necesidad de anestesia (Martin M, 1995). Por ello, la SP se convirtió durante la década de los 90 en la fuente de PH más utilizada para trasplante autólogo en la mayoría de los centros (Gratwohl A, 1998). En el caso del trasplante alogénico, el uso de los PH de SP siguió una evolución similar, aunque limitada por la existencia de una mayor incidencia de EICR crónica que con el uso de PH medulares (Flowers ME, 2002).

En 1983 Boyse señaló por primera vez la posibilidad de utilizar los progenitores de sangre de cordón umbilical (SCU) como fuente de progenitores realizándose un año más tarde las primeras experiencias sobre modelos murinos (Broxmeyer He, 1989). La primera experiencia clínica fue realizada en 1988 en un niño afecto de anemia de Fanconi al cual se le infundió SCU de su hermana HLA idéntica, permaneciendo este paciente vivo y libre de enfermedad en el momento actual (Gluckman E, 1989). Desde entonces la SCU se ha consolidado como una fuente de progenitores para el trasplante de donantes no emparentados y se han creado los Bancos de Cordón Umbilical.

La creación de registros internacionales de donantes altruistas de PH ha permitido la realización de TPH en pacientes que carecían de un donante familiar adecuado. En España, en 1991, la Fundación Josep Carreras creó el Registro de Donantes de Médula Ósea (REDMO). Con los años, a la MO se añadieron la SP y las unidades de SCU criopreservadas en los bancos de cordón umbilical, facilitando aún más el acceso al trasplante. El REDMO está interconectado con la red internacional de registros y, por tanto, puede acceder a los más de 27 millones de donantes voluntarios y a las más de 600.00 unidades de SCU disponibles en cualquier parte del mundo (fcarreras.org). En España, en marzo de 2008 se puso en marcha el Plan Nacional de Sangre de Cordón Umbilical cuyos objetivos eran desarrollar una red de bancos con unos estándares adecuados de cantidad y calidad de muestras de sangre de cordón (plan SCU, 2008). A finales de 2015 España disponía de 62.407 unidades de SCU almacenadas en los bancos españoles (ONT, 2015).

En España, los TPH realizados en niños suponen el 7% del total de TPH. Durante el 2016 se han realizado 234 TPH en esta edad, de los que 77 (33%) son autólogos, 89 (38%) alogénicos emparentados y 68 (29%) alogénicos no emparentados (Gráfico 1).

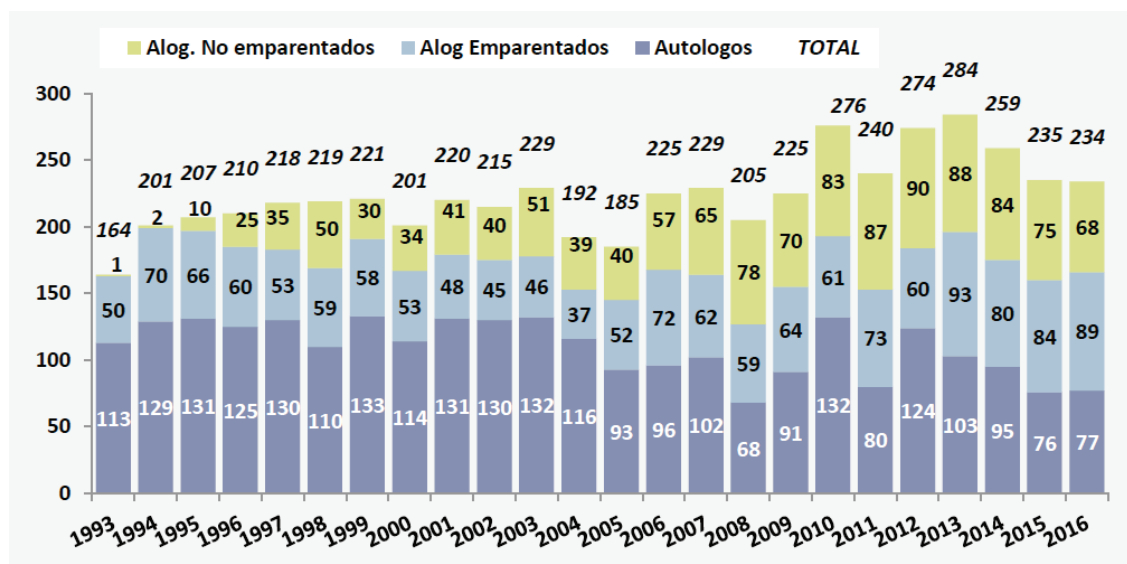


Gráfico 1. TPH en niños (< 15 años). España. 1993-2016. (Tomado de Organización Nacional de Trasplantes: Memoria de actividad TPH 2016, p 44).

En las Tablas 1, 2 y 3 se recogen los TPH autólogos, alogénicos emparentados y no emparentados realizados en receptores menores de 15 años durante el 2016 por centros en España. Se observa una emergencia en el uso del trasplante haploidéntico en sus distintas modalidades.

CC.AA	HOSPITAL	SP
ANDALUCÍA	Reg. Málaga	11
	Reina Sofía	4
	Virgen Rocío	3
ARAGÓN	Miguel Servet	4
ASTURIAS	Central Asturias	4
CANARIAS	Univ. Canarias (Tenerife)	1
CATALUÑA	Sant Joan de Deu	11
	Vall d'Hebrón Inf.	6
COMUNIDAD VALENCIANA	La Fe Inf.	13
GALICIA	C.H.U. Santiago Compostela	2
	Doce Octubre	3
MADRID	Gregorio Marañón	1
	H. Montepíncipe	3
	La Paz Inf.	5
	Niño Jesús	1
	Clínica Univ. Navarra	1
PAÍS VASCO	Cruces	3
	Donostia Ospitalea	1
TOTAL		77

Tabla 1. TPH autólogos por centros. Niños (< 15 años). España 2016. (Tomado de Organización Nacional de Trasplantes: Memoria de actividad TPH 2016, p 45).

CCAA	HOSPITAL	HLA ID MO	HLA ID SP	FAM 8-9/10 MO	HAPLO MO	HAPLO SP	SINGÉNICO SP	TOTAL
ANDALUCÍA	Reg. Málaga	1			1	2		4
	Reina Sofía	1	2			3		6
	Virgen Rocío				2			2
CASTILLA Y LEÓN	H.U. Salamanca		3					3
CATALUÑA	Sant Joan de Deu			1	2			3
	Santa Creu i Sant Pau (pediatría)	3				1		4
	Vall d'Hebrón Inf.	7	3	1	2	2		15
C. VALENCIANA	La Fe Inf.					1		1
GALICIA	C.H.U. Santiago Compostela					2		2
	Gregorio Marañón	1	5					6
MADRID	La Paz Inf.	5				10		15
	Niño Jesús		2			16		18
	Virgen Arrixaca	1	1			6		8
NAVARRA	Clínica Univ. Navarra					1		1
PAÍS VASCO	Donostia Ospitalea						1	1
TOTAL		19	16	2	7	44	1	89

Tabla 2. TPH alogénicos emparentados. Niños (< 15 años). España 2016. (Tomado de Organización Nacional de Trasplantes: Memoria de actividad TPH 2016, p 45).

CCAA	HOSPITAL	10/10 MO	10/10 SP	=9/10 MO	=9/10 SP	SCU	TOTAL
ANDALUCÍA	Reg. Málaga	3					3
	Reina Sofía	1	1				2
	Virgen Rocío	1	2			1	4
CANTABRIA	Marqués Valdecilla	1					1
CASTILLA Y LEÓN	H.U. Salamanca		1	1		2	4
CATALUÑA	Sant Joan de Deu	1			2	1	4
	Santa Creu i Sant Pau (pediatria)	4		4	2	1	11
	Vall d'Hebrón Inf.	7	3	2	1	1	14
C. VALENCIANA	Clínico Univer. Valencia		1				1
	La Fe Inf.		1			1	2
GALICIA	C.H.U. Santiago Compostela		1		1		2
MADRID	La Paz Inf.	4	3	2			9
	Niño Jesús		2			2	4
MURCIA	Morales-Meseguer		1				1
	Virgen Arrixaca	1		1	2	1	5
NAVARRA	Clínica Univ. Navarra					1	1
TOTAL		23	16	10	8	11	68

Tabla 3. TPH alogénicos no emparentados. Niños (< 15 años). España 2016. (Tomado de Organización Nacional de Trasplantes: Memoria de actividad TPH 2016, p 46).

Los primeros trasplantes haploidénticos se realizaron hace 3 décadas utilizando como fuente de progenitores MO sin manipular (Powles RL, 1983). Sin embargo, este procedimiento tenía una elevada tasa de rechazo y de EICR hiperaguda con el aumento de mortalidad consiguiente. Por ello, en 1998 Aversa *et al* (1998) publicaron los resultados del trasplante haploidéntico en leucemias agudas de alto riesgo utilizando como fuente médula ósea y sangre periférica con selección CD34+. El procedimiento se basaba en el uso de megadosis de células CD34+ obtenidas mediante rosetas, con acondicionamiento mieloablativo, y seroterapia con timoglobulina (ATG) como profilaxis de EICR. La incidencia de EICR aguda era menor, pero la mortalidad peritrasplante seguía siendo elevada.

Las técnicas *ex vivo* para eliminar las células T han evolucionado desde la selección de progenitores hematopoyéticos CD34+ (Handgretinger R, 2001) a la depleción de células CD3+ y más recientemente a la depleción de células T $\alpha\beta$ +. Los intentos tempranos de haplotrasplante con selección de CD34+ fueron complicados por una alta tasa de infecciones seguramente relacionada a la demora en la recuperación inmune. Para superar esta limitación de la selección CD34+ se introdujo el concepto de depleción de células T (Gordon PR, 2002) por la ventaja del aumento de células NK y otras células inmunomoduladoras (Im HJ, 2016). Dado que la depleción T es un factor de riesgo bien reconocido para desarrollar sd linfoproliferativo post trasplante se introdujo el anticuerpo anti-CD19 y se realizó una depleción simultánea *in vitro* de

células T y B (Barfield RC, 2004). Esto se tradujo en rapidez de injerto y reconstitución inmune (Lang P, 2005).

En los años siguientes se modificó el método de selección utilizando el sistema CliniMACS (Miltenyi Biotec) (Dvorak CC, 2013). La tecnología MACs “Magnetic Cell Sorting” permite la separación y selección de células mediante un campo magnético de alto gradiente, a través de un potente imán permanente y una columna de separación con una matriz ferromagnética. Este sistema permitió realizar depleción CD3/CD19 (Díaz MA, 2016), mejorando las tasas de injerto.

Aunque las células T del donante tienen propiedades anti infecciosas y anti tumorales, son las responsables del EICR debido en concreto a las células T $\alpha\beta^+$. El recientemente introducido método de depleción negativa de células T $\alpha\beta^+$ ha permitido preservar parte del efecto antitumoral y antiinfeccioso gracias a la conservación de células NK y $\gamma\delta^+$. Las células T $\gamma\delta^+$ pueden activar tanto la respuesta inmunitaria innata como adaptativa frente a tumores e infecciones (Maschan M, 2016; Hu Y, 2016).

En la última década, ha proliferado también el trasplante haploidéntico utilizando como fuente la médula ósea sin manipular y ciclofosfamida a dosis altas (50 mg/kg/día x 2 días) postinfusión, según los trabajos del grupo de Baltimore (Jacoby E, 2016; Klein OR, 2016). El uso de ciclofosfamida postinfusión se basa en que las células progenitoras hematopoyéticas son relativamente quiescentes y expresan altos niveles de aldehído dehidrogenasa, lo que les hace resistentes a la ciclofosfamida, mientras que los linfocitos T activados alorreactivos son muy sensibles a la misma. El principal problema de este método es la recaída post trasplante.

2.2. Objetivos del TPH

El TPH tiene dos objetivos (Carreras E, 2016):

a) La sustitución de la hematopoyesis y la inmunidad del paciente por ser total o parcialmente defectuosa, insuficiente o neoplásica, por una normal mediante la infusión de PH de un donante sano (TPH alogénico) o del propio paciente (TPH autólogo).

b) Permitir la aplicación de tratamientos antineoplásicos e inmunosupresores en dosis altas (mieloablativas), que facilitan la erradicación de poblaciones tumorales clonales y/o la recapitulación del sistema inmunológico. Rescata la hematopoyesis y la inmunidad tras la aplicación de estos tratamientos.

2.3. Tipos de TPH

Se pueden considerar varios tipos de TPH en función del tipo de donante, procedencia de los PH, manipulación del inóculo, acondicionamiento empleado (Carreras E, 2016).

2.3.1. TPH según el tipo de donante y compatibilidad

- a) TPH autólogo : PH del propio paciente.
- b) TPH alogénico : PH de un donante sano.
 - TPH singénico: PH de un hermano gemelo univitelino sano.
 - TPH donante emparentado compatible
 - TPH haploidéntico: hermano o familiar 50% compatible.
 - TPH donante no emparentado

La elección del donante dependerá en primer lugar de la indicación de trasplante y de la fase de su enfermedad de base, no debiendo retrasarse el trasplante por falta de donante HLA-idéntico. Así se escogerá el donante más apropiado para realizarse el trasplante en el momento idóneo para el paciente. En los casos en los que esté indicada la realización de un TPH generalmente se buscará un donante que presente la máxima identidad para el sistema HLA, comenzando por un hermano/a, si lo hay. Sólo un 25% de los niños disponen de un hermano HLA compatible. Los donantes no emparentados se han usado para los pacientes que no disponen de un hermano compatible. Sin embargo desde que se toma la decisión hasta la adquisición de células puede pasar una mediana de 4 meses, durante los cuales el paciente podría presentar una recaída de la enfermedad original (González-Vicent M, 2011). Las alternativas para acortar este tiempo son emplear PH procedentes de donante alogénico como la SCU (Díaz MA, 2009) o el haploidéntico familiar (Lang P, 2008; Klingebiel T, 2010). Los trasplantes haploidénticos son una opción válida para los pacientes pediátricos con enfermedades hematológicas malignas con necesidad de trasplante alogénico que carecen de un donante HLA idéntico (Díaz MA, 2016). También se han aplicado en el tratamiento de tumores sólidos, en base a la alorreactividad de células NK (Re F, 2006), se ha visto un efecto injerto-contra-tumor en niños con sarcoma de Ewing metastásico y en recaída (Koscielniak E, 2005; Schlegel P, 2015) así como en el neuroblastoma (Lang P, 2006).

Si la búsqueda concluye con la localización de dos o más donantes con igual grado de compatibilidad con el paciente, la selección del mejor donante se realiza en base a (Carreras E, 2016):

1. Edad del donante. La edad considerada ideal se sitúa por debajo de los 35-40 años. No hay estudios concluyentes, pero es preferible un hermano compatible independientemente de su edad a un donante no emparentado joven.

2. Sexo del donante. Es un hecho bien demostrado que las donantes mujeres, en especial que han tenido hijos, comportan un mayor riesgo de desarrollar EICR crónica y con ello mayor morbi-mortalidad en los receptores varones. En pacientes con enfermedad en fase avanzada, puede ser preferible emplear donantes mujeres por asociar un menor riesgo de recidivas.

3. Serología frente a CMV de donante y receptor. La morbi-mortalidad derivada de la reactivación del CMV en el TPH, tanto de familiares como de DNE, es muy elevada. Es especialmente relevante en las situaciones en las que el paciente es seropositivo y el donante seronegativo, debido a la ausencia de capacidad de generar anticuerpos por parte de los linfocitos del donante al producirse la reactivación del virus latente durante la fase de inmunosupresión. Se intenta localizar donantes que sean sero-compatibles con el receptor. Las situaciones ideales son: paciente y donante ambos seropositivos o seronegativos; la menos deseable es paciente + y donante -. La combinación paciente – y donante + es de escasa relevancia.

4. Grupo sanguíneo. La incompatibilidad de grupo mayor o menor no supone un problema para la realización de un TPH, aunque es preferible emplear donantes isogrupo ya que con ellos se obtienen mejores resultados.

5. En el supuesto de disponer de diversos donantes “aceptables”, con una diferencia HLA (o 2 si una de ellas es DQB1) deberán considerarse además, los siguientes aspectos:

5.1 Dirección alo-reactividad. En los trasplantes haploidénticos, tiene un potente efecto antitumoral, reduce el riesgo de EICR y de fallo de injerto. Es preferible el donante con riesgo de rechazo del injerto (prevenible) que el donante con riesgo de EICR (de evolución imprevisible).

5.2. NIMAs entre donante y receptor: en receptores de PH de SCU o TPH haploidéntico se ha visto beneficio de que el donante y receptor compartan antígenos maternos no heredados cuando el donante presenta diferencias HLA.

5.3. Incompatibilidad KIR: comporta menor incidencia de fallo de injerto y de EICR, así como una mayor supervivencia en los TPH haploidénticos con eliminación de linfocitos T.

5.2. Presencia de anticuerpos anti-HLA. Debe de ser valorada siempre en todo donante que tenga alguna incompatibilidad con el paciente y, de existir, es obligado estudiar frente a qué anticuerpos HLA existe la sensibilización. Aspecto de máxima importancia en los trasplantes haploidénticos.

2.3.2. TPH según fuente de progenitores hematopoyéticos

Se pueden obtener PH de médula ósea, sangre periférica y de sangre de cordón umbilical. La elección de la fuente de progenitores se basa en la urgencia del TPH y en las diferentes capacidades de injerto e inmunomodulación que aportan estos inóculos, por lo que debe ajustarse a las necesidades de cada paciente. En el caso del autoTPH, los PH proceden en el 90% de los casos de SP.

2.3.2.1. Médula ósea

La médula ósea ha sido tradicionalmente la más usada. La cantidad de células CD34+ en la MO oscila entre 1% y 3%, por lo que durante la recolección, del 25% al 75% del material aspirado es sangre periférica. Por tanto el recuento de células CD34+ es dependiente de la calidad del producto recogido (Snyder E, 2000). La extracción de médula tiene como objetivo recolectar una dosis de al menos 3×10^8 células mononucleadas totales/kg. Esta cantidad representa el 1% - 5% del volumen total medular y se estima que proporciona 3×10^6 células CD34+/kg del paciente (Snyder E, 2000).

Los PH pueden extraerse de la MO mediante aspiración directa del hueso. El procedimiento se realiza en condiciones estériles. Con el donante en decúbito prono se realizan múltiples aspiraciones en las crestas ilíacas posteriores, siendo poco habitual tener que utilizar el esternón o las tibias en niños más pequeños. Las punciones se realizan mediante trocares Jamshidi y es importante que el volumen de cada aspiración no sea superior a 10 ml para evitar la excesiva contaminación por SP (Moraleda JM, 2011). La MO es recogida en un medio anticoagulante (heparina libre de conservantes), se filtra y si no precisa de otras manipulaciones, se infunde por vía iv.

2.3.2.2. Sangre periférica

Los PH circulan en la sangre periférica en cantidades muy pequeñas, 1-9 células CD34+/mcL (Eidenschink L, 2012). Sin embargo estas células aumentan de forma transitoria en SP tras la administración de QT y de factores de crecimiento hematopoyéticos como el G-CSF o el GM-CSF (Brown RA, 1997). Estos procedimientos son muy efectivos movilizando los PH a SP (hasta 20-100 veces la concentración basal), aunque existen factores que influyen en la movilización como la enfermedad de base del paciente, la presencia de tumor o fibrosis medular o la administración previa de RT o QT (NG-Cashin J, 2004). El objetivo en la recolección de PHSP es conseguir una dosis superior a 2×10^6 células CD34+/kg de receptor (Funes Vera C, 1995) aunque dosis superiores a 5×10^6 células CD34+/kg se correlacionan con un injerto más rápido (Scheid C, 1999; Gómez-Espuch J, 2000).

2.3.2.3. Cordón umbilical

Los PH procedentes de SCU tienen una composición diferente a los PH de la MO o de la SP. Aunque el número de CD34+ en la SCU es similar al de la MO (1%), existe un mayor porcentaje de progenitores inmaduros (CD34+ CD38-) que en la MO y SP movilizada (Mills KC, 1996). El comportamiento biológico de estos progenitores es igualmente diferente: los cultivos celulares de SCU perduran más en el tiempo y tienen mayor capacidad de expansión de células CD34+, así como de formación de CFU-GM (Vormoor J, 1994). Aunque la proporción de linfocitos T, B y células NK es la misma que en SP, se comportan funcionalmente como linfocitos inmaduros. Los linfocitos T tienen la misma capacidad proliferativa ante estímulos primarios que los de MO o SP, pero su respuesta citotóxica es prácticamente nula. Esta menor alorreactividad funcional determinará una menor incidencia de EICR incluso cuando exista disparidad HLA (Harris DT, 1994; Rocha V, 2000). La celularidad recomendada por Eurocord en hemopatías malignas es $> 3 \times 10^7$ CNT/kg paciente y $> 2 \times 10^5$ CD34+/kg paciente. En enfermedades no malignas (mayor riesgo de rechazo) es $> 4 \times 10^7$ CNT/kg paciente y $> 3 \times 10^5$ CD34+/kg paciente.

Su utilización tiene ventajas de orden práctico, como la fácil recolección y almacenamiento, la ausencia de riesgos para el donante, el bajo riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas virales y la más rápida localización del donante (Rocha V, 2009). Sin embargo, el principal problema de la SCU es el bajo número de PH comparado con la MO o SP, que se traduce en aumento del riesgo de fallo de injerto,

retraso en el prendimiento hematopoyético (Eapen M, 2007) y retraso en la reconstitución inmune (Komanduri KV, 2007). Como resultado, las infecciones graves continúan siendo el motivo principal de morbilidad y mortalidad tras el TPH de SCU (Montoro J, 2016). En la Tabla 4 se reflejan las diferencias principales entre el trasplante de cordón y haploidéntico.

	SCU	HAPLOIDÉNTICO
Disponibilidad	Inmediata	Inmediata
Coste	Alto	Bajo
Uso	Único	Posibilidad reinfusiones
Linfocitos donante	No	Sí
EICR	Riesgo bajo	Alto sin manipulación
Recaída	Riesgo moderado	Riesgo moderado según manipulación
Injerto	Lento	Rápido
Infecciones	Riesgo alto (> virales)	Riesgo alto (> virales)
Calidad producto	Alta variabilidad	Baja variabilidad
Manipulación no experimental	No	Sí

Tabla 4. Diferencias entre el trasplante haploidéntico y de cordón umbilical. (Tomado de González Vicent M, Díaz Pérez M.A. Trasplante de progenitores hematopoyéticos en oncohematología pediátrica. En: Madero L, Lassaletta Á, Sevilla J, editores. Hematología y Oncología Pediátricas. 3ª ed. Madrid: Ergon; 2015. p.413).

2.3.3. TPH según manipulación del inóculo

- a) No manipulado
- b) Depleción linfoide T (*ex-vivo* o *in-vivo*)

2.3.4. TPH según el acondicionamiento empleado.

Bacigalupo *et al* (Bacigalupo A, 2009) propone 3 categorías de acondicionamiento (Fig.4.):

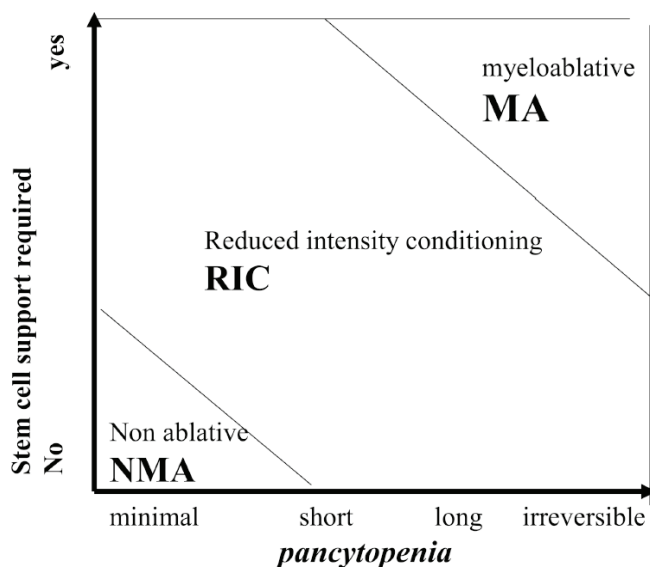


Fig. 4. Tipos de acondicionamiento (tomado de Bacigalupo A *et al.* Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. Biol Blood Marrow Transplant. 2009;15.p1631).

a) Acondicionamiento mieloablativo (AMA): consiste en la administración de altas dosis de QT, RT o ambas, simultánea o secuencialmente, con 3 objetivos: eliminar las células hemopoyéticas y tumorales del receptor; crear espacio medular para la posterior proliferación de los precursores trasplantados; inmunodeprimir al paciente para reducir al mínimo el riesgo de rechazo en el caso de alotrasplante. Produce pancitopenia irreversible (o cercana a irreversible) en el plazo de 1-3 semanas desde su administración. Se requiere soporte con PH para rescatar la función medular y prevenir la muerte relacionada con la aplasia (Bacigalupo A, 2009).

Se emplean agentes alquilantes (busulfán, ciclofosfamida, melfalán, tiotepa), alcaloides vegetales (etopósido/VP-16), ICT (≥ 5 Gy dosis única o ≥ 8 Gy fraccionada). Las combinaciones más utilizadas son Bu-Cy, ICT-Cy. Esta última, propuesta por Thomas hace más de 30 años (Thomas ED, 1977), continúa siendo el régimen de acondicionamiento más utilizado en los TPH de leucemias agudas, sobre todo linfoblásticas. También se ha asociado etopósido, siendo similares los resultados en 1ª RC pero con menor recaída en fases avanzadas. En caso de no utilizar RT, y en LMA la combinación de busulfán y ciclofosfamida es el estándar (Santos GW, 1983). En febrero de 2006 fue autorizado el busulfán en formulación iv para el acondicionamiento de pacientes pediátricos en España. Desde entonces ha sustituido al busulfán oral en sus indicaciones en la mayoría de los centros.

Generalmente el AMA produce un injerto rápido que puede seguirse de EICR en una proporción de pacientes y se asocia a la mortalidad relacionada con el tratamiento (MRT). Sin embargo el reconocimiento de una mejor eficacia del TPH gracias a la contribución del efecto del injerto contra el tumor (GVT), ha llevado a desarrollar los ANM y AIR (Gyurkocza B, 2014) (Fig.5.).

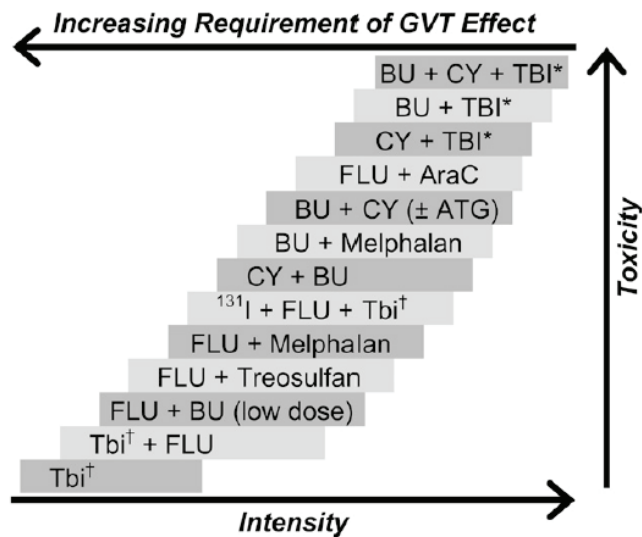


Fig. 5. Regímenes de acondicionamiento de distinta dosis de intensidad (tomado de: Deeg HJ *et al.* Who is fit for allogeneic transplantation?. Blood 2010;116. p4763).

b) Acondicionamiento no mieloablativo (ANM): régimen que produce mínima citopenia y no requiere soporte con PH. Como ejemplo, se emplean ICT ≤ 2 Gy \pm análogo purina; Flu-Cy \pm ATG. Requieren un gran número linfocitos T del donante (eliminan las células hematopoyéticas del huésped) y CD34+, para facilitar el injerto del donante. La MRT es menor comparado con el AMA. La EICR permanece como causa significativa de morbilidad y mortalidad. El ANM se ha usado en pacientes con leucemia, linfoma, tumores sólidos (Bacigalupo A, 2009).

c) Acondicionamiento de intensidad reducida (AIR): es el régimen de acondicionamiento que no satisface las condiciones anteriores (AMA o ANM). Difiere del ANM en que produce citopenia, que puede ser prolongada y requiere soporte con PH. Difiere del AMA porque emplea dosis reducida al menos 30% de los agentes alquilantes o ICT. La MRT es menor comparado con el AMA. El AIR se ha usado en pacientes con leucemia aguda y crónica, linfoma, SMD (Bacigalupo A, 2009).

Se administran inmunodepresores potentes que facilitan el implante y la progresiva sustitución de la hemopoyesis del paciente por la del donante. Se ha visto que que la ATG, la irradiación ganglionar total, la ICT a dosis bajas (2 Gy) y la fludarabina pueden ser suficientes para obtener la tolerancia al injerto alogénico e impedir el rechazo, sin necesidad de usar altas dosis de quimiorradioterapia. Además los linfocitos T del donante ejercen un poderoso efecto citotóxico contra las células neoplásicas del receptor o “efecto injerto contra leucemia” (Moraleda JM, 2011; Martino R, 2002). Los AIR han supuesto un gran avance, ya que al disminuir la toxicidad se puede aplicar a pacientes con edad avanzada, con comorbilidades, ampliando mucho los pacientes que pueden ser susceptibles de recibir un aloTPH con seguridad (De La Serna J, 2016).

2.4. Histocompatibilidad

El sistema HLA es el responsable de la compatibilidad en trasplantes alogénicos. Los genes del sistema HLA se encuentran localizados en el brazo corto del cromosoma 6. Se caracterizan por sus extensos polimorfismos y su herencia mendeliana. Según las características genéticas y funcionales, se pueden diferenciar tres regiones HLA: I, II y III. La región HLA clase I incluye los *loci* clásicos A, B y C con un amplio alelismo, y *loci* que no presentan apenas polimorfismo génico como son E, F y G. Las moléculas de clase I son altamente polimórficas y se expresan en células nucleadas y en plaquetas. Están implicadas en la presentación antigénica a linfocitos T CD8+. El HLA-C está además, implicado en el reconocimiento de antígenos de células natural killer (NK).

El sistema HLA clase II es el *locus* HLA-D que incluye, a su vez, 3 subregiones denominadas DR, DQ y DP. La subregión DR consta, a su vez, de un *locus* para el gen DRA y uno o varios *loci* DRB. La subregión DQ presenta también varios *loci*: DQA₁ y DQB₁, que determinan genes funcionales con un amplio polimorfismo. Asimismo, tiene también otros *loci* DQA₂, DQB₂ y DQB₃, que no codifican proteínas. La subregión DP presenta un *locus* DPA₁ con genes funcionales y escaso polimorfismo. El *locus* DPB₁ presenta un elevado número de alelos y los *loci* DPA₂ y DPB₂ son pseudogenes. En los últimos años, las disparidades no permisivas en el *locus* DPB₁ se han implicado en un aumento de la incidencia de EICR aguda. Los antígenos de clase II son expresados únicamente en linfocitos B, linfocitos T activados y células del sistema mononuclear

fagocítico. De todas las moléculas de clase II, el HLA DR es el más determinante para el TPH. La clase II está implicada en la presentación antigénica a linfocitos T CD4+.

La unidad genética de las regiones de clase I y II en un cromosoma es un haplotipo y los dos haplotipos en una persona son denominados el genotipo HLA. Los antígenos del sistema HLA se transmiten con carácter mendeliano simple, heredando cada persona un haplotipo de su padre y otro de su madre. Por ello, la probabilidad teórica de que un hermano sea HLA idéntico es de un 25%. Debido a la proximidad física entre los distintos *loci* del sistema HLA, se puede producir el fenómeno denominado “desequilibrio de ligamiento”. Se trata de la aparición en un mismo cromosoma de determinados alelos HLA pertenecientes a distintos *loci* con una frecuencia superior a la esperada según sus frecuencias génicas individuales.

La frecuencia en la recombinación entre HLA-A y HLA-C ha sido estimada en 1%, siendo la recombinación HLA-B/HLA-C mucho más rara. La recombinación genética entre regiones de clase I y clase II es también posible, con una frecuencia alrededor de 1%. El tipaje para el trasplante alogénico de un hermano HLA idéntico se realiza por técnicas serológicas o de baja resolución. Sería necesario el tipaje por alta resolución cuando exista homocigosidad en uno de los antígenos. Cuando se trata de un TPH de DNE, es necesario realizar un estudio de alta resolución, tanto de clase I como de clase II, por técnicas de determinación de polimorfismos, por fragmentos de restricción del ADN o mediante técnicas de PCR determinando la secuencia de nucleótido (González Vicent M, 2015; Muro M, 2002).

En el trasplante haploidéntico, las células natural killer (NK) tienen un papel clave en la selección de donante. Las células NK tienen dos tipos de receptores: inhibidores y activadores. Los receptores inhibidores, llamados *killer immunoglobulin-like receptor* (KIR), reconocen ligandos KIR en alelos HLA-clase I (HLA-C1, HLA-C2 y HLA-Bw4) (Fig.6.).

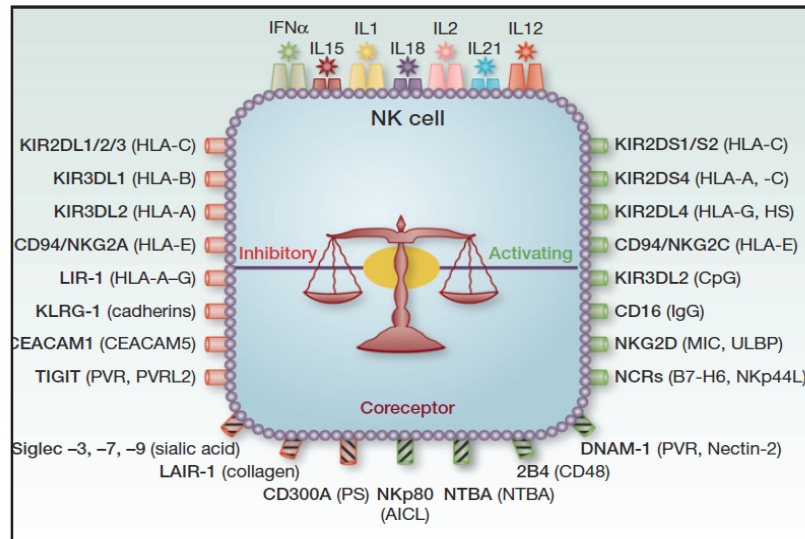


Fig. 6. Receptores de células NK. (Tomado de: Leung W. Infusions of allogeneic natural killer cells as cancer therapy. Clin Cancer Res 2014; 20. p3392).

Las células NK están “licenciadas” para ejercer alorreactividad contra dianas alogénicas que no expresan sus ligandos KIR (HLA-I) (Thielens A, 2012). Se pueden utilizar los siguientes criterios para la elección de donante haploidéntico:

- Incompatibilidad KIR: la selección de donante basada en la disparidad KIR disminuye la incidencia de EICR y la recaída y mejora la supervivencia libre de eventos, principalmente en la leucemia mieloblástica aguda, según fue publicado inicialmente por *Ruggeri et al* (2002). De acuerdo a la hipótesis inicial “ligando-ligando”, una célula NK del donante reconoce a una del receptor como extraña y la mata, cuando esta carece de uno o más alelos HLA clase I específicos para sus receptores KIR. Este modelo “ligando-ligando” asume que cada individuo tiene que expresar al menos un KIR para cada alelo HLA propio y solo estudia los ligandos KIR. El modelo “receptor-ligando” se basa en la determinación directa por citometría de flujo del repertorio de receptores KIR del donante y los ligandos del paciente para predecir la alorreactividad NK (Fig.7.).

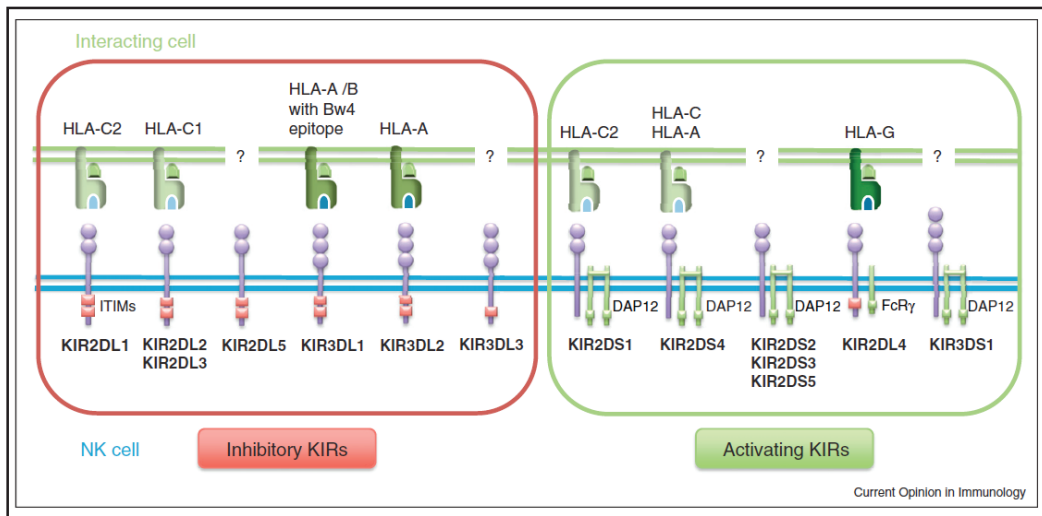


Fig. 7. Ligandos KIR (tomado de: Thielens A, Vivier E, Romagné F. NK cell MHC class I specific receptors (KIR): from biology to clinical intervention. Current Opinion in Immunology 2012; 24. p241).

En el caso de que no haya disparidades KIR, la elección de donante se basará en el genotipo KIR (Fig.8.). Oevermann *et al* (2014), describe en los niños con leucemia aguda sometidos a haploTPH con depleción de células T, que el uso de donantes de haplotipo B, es decir, con un alto número de receptores activatorios KIR, confiere un menor riesgo de recaídas postrasplante y mejor SLE.

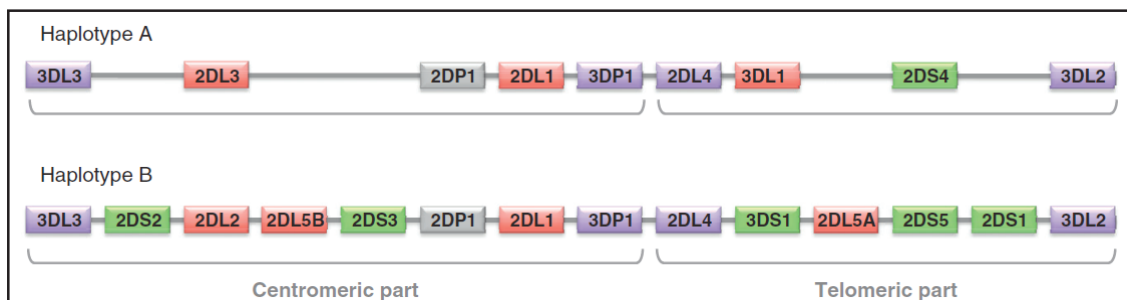


Fig. 8. Ejemplos de haplotipos A y B en el locus KIR. El locus KIR está localizado en la región 19q13.4 del cromosoma humano. En gris los pseudogenes, en verde los genes de los receptores activadores, en rojo los genes de los receptores inhibidores, en morado los genes conservados que pueden codificar receptores activadores, inhibidores o ser pseudogenes (tomado de: Thielens A, Vivier E, Romagné F. NK cell MHC class I specific receptors (KIR): from biology to clinical intervention. Current Opinion in Immunology 2012; 24. p241).

2.5. Etapas del trasplante de progenitores hematopoyéticos

En el TPH se distinguen las siguientes etapas (Carreras E, 2010; Moraleda JM, 2011):

2.5.1. Acondicionamiento

Se realiza los días previos a la infusión de los PH. Actualmente existen numerosos esquemas de acondicionamiento para alo y autoTPH, que varían según la enfermedad de base y el estado general del paciente. El objetivo es conseguir controlar la enfermedad con la mínima toxicidad posible. Su diseño suele ser empírico con pocos estudios aleatorizados publicados que definan la superioridad de un régimen frente a otro (Brunet S, 2010).

2.5.2. Obtención de los precursores hematopoyéticos

Según el tipo de fuente de PH se obtendrá mediante Harvest si es de médula ósea, de la sangre de cordón umbilical o de de sangre periférica tras movilización. En el TPH autólogo deben obtenerse con anterioridad al acondicionamiento, y criopreservarse hasta su posterior uso. En el caso del trasplante alogénico, lo más habitual, es obtenerlos el mismo día del trasplante.

2.5.2.1. Movilización de progenitores hematopoyéticos

El aumento del número de PH circulantes mediado por cualquier circunstancia recibe el nombre de movilización. Los mecanismos por los cuales se produce la movilización aún no han sido definitivamente esclarecidos. En general, se acepta que los PH movilizados proceden de la médula ósea. Se ha demostrado que el tratamiento con G-CSF, la citoquina más utilizada para la movilización, altera los mecanismos de adhesión de las células progenitoras al microambiente medular, facilitando su salida hacia el torrente sanguíneo (Bensinger W, 1993). El fenómeno de movilización parece estar más ligado a la liberación de los anclajes que fijan las células a la médula que a un aumento de la proliferación de los progenitores (To LB, 1997; Osma MM, 1998; Osma MM, 1999; Osma MM, 2000; Gómez-Espuch J, 2000).

El primer procedimiento de movilización que se explotó para su uso clínico fue el que libera células progenitoras a la SP durante la recuperación de una aplasia postquimioterapia (To LB, 1984). Una de las conclusiones de estas experiencias fue que los regímenes capaces de producir una neutropenia profunda (por debajo de $0,5 \times 10^9$

/L) son los que tienen más posibilidades de generar una respuesta movilizadora suficiente (To LB, 1996). Los inconvenientes fundamentales de este tipo de movilizaciones vienen dados por las complicaciones clínicas asociadas y por la variabilidad entre pacientes en la dinámica de recuperación, que hace difícilmente programable la recolección. La asociación de factores de crecimiento recombinantes al mecanismo anterior, ya sea GM-CSF (Siena S, 1989), G-CSF (Fukuda M, 1992), contribuyó a disminuir la duración de las aplasias y a conseguir movilizaciones más intensas (Gómez-Espuch J, 2000).

El efecto movilizador del G-CSF administrado en una situación de hematopoyesis basal se apreció por primera vez a finales de los años 80 (Duhrsen U, 1988). Posteriormente, Sheridan *et al* (1992) demostraron que tras la administración de 12 mcg/kg/día de G-CSF se multiplicaba por 58 la cifra basal absoluta de CFU-GM en la SP y ello permitía recolectar un número suficiente de progenitores como para acelerar la dinámica de injerto respecto a controles históricos de autoTPH. Estudios posteriores confirmaron que la movilización con G-CSF incluye tanto progenitores con un grado intermedio de diferenciación como progenitores inmaduros (Duhrsen U, 1988). En cuanto al número total de células CD34+, la movilización con G-CSF es similar a la obtenida con la combinación de QT con un factor de crecimiento (Prosper F, 1996). La movilización con diferentes formas de G-CSF es la más utilizada, al ser predecible, segura y prácticamente exenta de toxicidad (De Arriba F, 1997; Vallejo C, 2000).

Los efectos secundarios son leves, tales como fiebre (cuadro pseudogripal), atromialgias y dolores óseos. En los niños no se han descrito los raros efectos adversos graves del G-CSF reportados en adultos (esplenomegalia, rotura esplénica, eventos vasculares o tendencia trombótica) (Sevilla J, 2002; Karakukcu M, 2015; Funes C, 2010; Rivera J, 1994).

2.5.2.2. Recolección y criopreservación celular

La recolección de PHSP para el trasplante se basa en la utilización de procesadores celulares de aféresis. Separan los componentes sanguíneos a escala clínica, de forma automática y en un sistema cerrado. Un mecanismo de centrifugación permite discriminar los distintos componentes de la sangre según su densidad. Aunque los PH representan < 1% del total de leucocitos, sus características morfológicas y su densidad son similares a las células linfoides (Woessner S, 2006), por ello, los programas de recolección de PHSP mediante leucoaféresis incluyen toda la población

de células mononucleadas, ya que entre ellas se encuentran las células progenitoras (Osma MM, 1999; Pérez-Calvo J, 2003).

Los procesadores más idóneos para la recolección de PH son los de flujo continuo. Durante el proceso se utilizan dos accesos venosos: uno para extraer la sangre del donante y otro para el retorno de la sangre depleccionada del componente que se está recogiendo. Así se consigue que el volumen de sangre en el circuito extracorpóreo sea mínimo y que la devolución al paciente de sangre anticoagulada con quelantes de calcio sea paulatina, mejorando su tolerancia. En conjunto, con los procesadores de flujo continuo es posible procesar mayores volúmenes de sangre y conseguir un mejor rendimiento que con los de flujo discontinuo (estos últimos utilizan una sola vía por la que extraen y devuelven la sangre alternativamente) (Majado MJ, 2009; Pérez López R, 2015).

El producto celular recolectado por aféresis debe mantenerse en unas condiciones que garanticen su viabilidad y funcionalidad hasta el momento adecuado para su infusión. Hay un período de tiempo necesario para concluir la recolección, administrar el tratamiento de acondicionamiento y un día de descanso para que el organismo metabolice y elimine completamente los citostáticos. Se hace necesario por tanto un método de conservación de los PH que garantice su idónea conservación desde su extracción hasta su infusión. El procedimiento más utilizado para conservar los PH durante este intervalo es la criopreservación. El objetivo principal de la criopreservación de PH es mantener la viabilidad y funcionalidad de los productos celulares a bajas temperaturas durante períodos cortos de tiempo (SP, MO) o incluso durante décadas (SCU). Se utilizan congeladores programables con DMSO al 10% como agente crioprotector y descensos de temperatura de 1°C/minuto. Los productos criopreservados se almacenan a -196°C (N₂ líquido), manteniéndose a esta temperatura por tiempo indefinido (Moraleda JM, 2011; Rosillo MC, 1995; Osma MM, 2000).

El DMSO es el agente crioprotector más utilizado en la congelación de PH de cualquier fuente (Elliot CJ, 1994). Es una sustancia penetrante, de bajo peso molecular y permeable a través de la membrana, que protege a la célula de las lesiones producidas por las congelaciones (Sánchez Salinas A, 2013). La vida media del DMSO en plasma es de 20 horas aunque el DMSO₂ (sulfato de dimetilo), resultante del metabolismo del DMSO, tiene una vida media de 72 horas y es excretado por vía renal (Willhite CC, 1984). Una pequeña proporción del DMSO se reduce a sulfuro de dimetilo (DMS) que es excretado a través de la respiración durante 24 horas después de la infusión (origen

del olor característico, aliento y piel, que aparece durante la infusión) (Distefano V, 1964).

2.5.3. Profilaxis EICR

Todos los pacientes sometidos a trasplante alogénico, tienen el riesgo de desarrollar EICR mediada por células inmunocompetentes del inóculo del donante. Las células T juegan un papel crítico en iniciar la EICR y una de las principales estrategias de prevención se ha enfocado a la depleción de células T (TCD) como profilaxis de la EICR. Están descritas tres estrategias (Soiffer R, 2008): selección negativa de células T *ex vivo*, selección positiva de PH CD34+ *ex vivo*, eliminación de las células T *in vivo*.

Las técnicas de depleción de células T del inóculo de PH utilizan anticuerpos monoclonales y complemento, inmunotoxinas o bolas inmunomagnéticas, y la separación mecánica mediante aglutinación con lecitina de soja. La utilización de estos métodos de depleción de células T se asociaba con una menor incidencia de EICR pero con un mayor número de fracasos de injerto y con un incremento de las recaídas leucémicas. En los últimos años se han perfeccionado las técnicas de manipulación selección CD34+, depleción CD3/CD19, depleción células T alfa/beta (Dvorak CC, 2013; Bertaina A, 2014; Lang P, 2015).

Posteriormente a la infusión de PH, la profilaxis farmacológica busca disminuir la alorreactividad a diferentes niveles de la respuesta linfocitaria, desde la presentación antigénica, la activación linfocitaria y la proliferación celular. Los fármacos empleados en la profilaxis son los corticoides, inhibidores de la calcineurina (ciclosporina A, tacrólimus), inhibidores de mTOR (sirolimus), fármacos anti-proliferativos (MTX, MMF, ciclofosfamida postTPH) y anticuerpos (ATG) (Fox ML, 2016).

2.5.4. Infusión de los precursores hematopoyéticos

La infusión de los PH se realiza en el denominado día 0, normalmente a las 24 horas de terminado el acondicionamiento, a través de un catéter venoso central (Carreras E, 2010). En los aloTPH la infusión de los PH se realiza por lo general sin criopreservación, a diferencia de los autoTPH en los que los PH están criopreservados y su infusión puede producir en los pacientes toxicidad relacionada con alguno de sus componentes, principalmente el dimetilsulfóxido (DMSO), los restos celulares, la hemoglobina libre y los agregados plaquetares (Sauer-Heilborn A, 2004). La toxicidad relacionada con el DMSO es proporcional al volumen del mismo infundido (Syme R,

2004). Estudios recientes han mostrado que la cantidad de granulocitos en el producto criopreservado es el predictor más relevante de los efectos adversos (Martin-Henao GA, 2010). La toxicidad relacionada con la infusión es variable y en general existen pocos efectos adversos graves; sin embargo puede ser importante en pacientes que presentan uno o más fallos orgánicos debido a su enfermedad de base o a los tratamientos previos. Actualmente se puede eliminar el DMSO antes de la infusión mediante técnicas de lavado (Sánchez-Salinas A, 2012). Tras su infusión, los PH anidan en los territorios medulares, donde inician su proliferación y diferenciación (D'Hondt L, 1999).

2.5.5. Fase aplásica

Después del acondicionamiento aparece un período de aplasia profunda, que es el origen de la mayor parte de la morbilidad y mortalidad que sufren los pacientes a los que se ha realizado un TPH a corto y medio plazo (Burnett AK, 1998)

El tratamiento con quimiorradioterapia a altas dosis, los tratamientos anteriores y la propia neoplasia del paciente, compromete casi todos los mecanismos del sistema inmunitario (Roberts MM, 1993). La neutropenia grave es la que se asocia con el riesgo de complicaciones infecciosas, responsable de la muerte en el postrasplante inmediato (Ketterer N, 1999). Para prevenirlas se utilizan distintas estrategias como el ingreso en condiciones de aislamiento invertido, la antibioterapia profiláctica, o el tratamiento antibiótico empírico precoz de amplio espectro. Sin embargo, el riesgo de infección grave bacteriana o fúngica sigue siendo elevado hasta que aparece el injerto hematopoyético. En determinadas situaciones clínicas se puede acortar el tiempo hasta el injerto estimulando la proliferación y diferenciación de los PH administrando factores de crecimiento hematopoyéticos (Ozer H, 2000).

La trombopenia grave hace necesaria la administración de transfusiones de plaquetas profilácticas. A pesar de ello, pueden aparecer episodios hemorrágicos graves responsables en parte de la mortalidad (Ketterer N, 1999). Contribuyen al problema las infecciones, las toxicidades de órganos como el hígado o la mucosa digestiva porque aumentan el consumo periférico de plaquetas, disminuye el rendimiento de las transfusiones, proporciona focos de sangrado o compromete otros mecanismos de la hemostasia (Moraleda JM, 2011).

Junto con las infecciones y las hemorragias, la toxicidad orgánica no hematológica de los citostáticos a altas dosis constituye otro factor importante de morbilidad en el TPH (Rapoport AP, 1999). El tiempo hasta el injerto hematopoyético

es variable de unos pacientes a otros y es dependiente de múltiples factores: el tipo de neoplasia y su estado al trasplante, la infiltración medular, el tratamiento previo acumulado con citostáticos o con radioterapia, el tipo de acondicionamiento, el número de PH trasplantados y el uso de factores de crecimiento hematopoyéticos (Funes Vera C, 1995).

2.5.6. Recuperación hematológica

El injerto hematopoyético, se produce al haber recuperación mantenida de la cifra de neutrófilos en SP por encima de $0,5 \times 10^9/L$ y de plaquetas por encima de $20 \times 10^9/L$, sin soporte hemoterápico (D'Hondt L, 1999). Se inicia entre el día +10 y el día +21. Es más precoz cuando se usa PHSP que con MO, y cuando es alta la dosis de células CD34+ infundidas. Factores como persistencia de enfermedad en el momento del trasplante y QT acumulada pretrasplante se asocian con un injerto más lento y con un mayor consumo de hemoderivados (Pérez-Calvo J, 2003).

2.5.7. Reconstitución inmune

La recuperación del sistema inmune tras el TPH es un proceso altamente dinámico. Se inicia con la reaparición de la inmunidad innata en las primeras semanas post TPH, seguida por el sistema inmune adaptativo (Mehta RS, 2016).

Las células NK son el primer subtipo linfocitario en aparecer en SP tras el TPH y además el primero en adquirir capacidad funcional en 2-4 semanas (Petersen SL, 2003). Otra característica única de las células NK es que su actividad no se altera en presencia de EICR grave lo que normalmente suprime la actividad de los linfocitos T y B. La infección o reactivación de CMV, que ocurre frecuentemente tras el TPH, pueden aumentar más la actividad NK (Della Chiesa M, 2014). Tienen un rol protector frente a infecciones virales comunes tras el TPH como el VHS, VVZ, CMV y virus influenza así como frente algunas infecciones bacterianas (Horowitz A, 2012). El rol de las células NK en la inmunidad antifúngica es más controvertido, aunque se ha visto que en pacientes con IFI, mayor número de células NK se correlaciona con menos lesiones fúngicas (Stuehler C, 2015). La reconstitución de las células NK varían según fuente de PH. Hay una recuperación más robusta en los primeros meses post TPH en receptores de MO y SCU comparado con SP, a pesar de que la SP contiene 10 veces más células NK en números absolutos (Storek J, 2001). Esto podría estar relacionado con el retraso relativo en la recuperación de linfocitos T y B en los receptores de MO y SCU.

La proporción total de células B en la mayoría de pacientes alcanza niveles normales a los 3 meses, pero los números absolutos podrían tardar hasta 6 – 12 meses en normalizarse, lo que se sigue retrasando en los pacientes con EICR (Storek J, 2001). La mayor parte de células B durante el primer año post TPH son subtipos transicionales y naïve, mientras que la recuperación de las células B memoria ocurre mucho más tarde (Marie-Cardine A, 2008). El número de células B total, naïve y memoria es 10-20 veces mayor en TPH de SP que MO por tanto se encuentran en mayor número en los receptores de aloTPH de SP hasta 3 meses post TPH. De otra parte, el ritmo de recuperación de las células B es más pronunciado en MO que SP, probablemente debido al mayor número de progenitores de células B contenidas en el inóculo de MO (Storek J, 2001). Los receptores de SCU alcanzan una rápida recuperación de células B y tienen mayor número de células B totales comparados con los receptores de SP (Jacobson CA, 2012) y MO (Nakatani K, 2014).

La reconstitución de las células T ocurre en 2 fases. La fase inicial es timo independiente, en la que hay una expansión periférica secundaria a antígenos con un repertorio de receptores limitado. En la fase tardía hay una expansión timo dependiente de las células T naïve derivadas de los PH de donante con un repertorio de receptores diverso. La timopoyesis tras el TPH es extremadamente lenta, la recuperación timo dependiente de las células T puede permanecer incompleta durante años. Esto se retrasa aún más en pacientes mayores debido a la involución tímica y en aquellos que desarrollan EICR porque las células epiteliales tímicas se dañan por células T alorreactivas (Ringhoffer S, 2013).

La inversión del cociente CD4/CD8 es una de las características precoces de la reconstitución de células T tras el trasplante autólogo y alogénico de cualquier fuente de PH y puede persistir hasta varios años tras el TPH (Petersen SL, 2003). Los aloTPH de SP tienen mayor número absoluto de células T CD4+ y CD8+ en el inóculo que la MO (Storek J, 2001). En consecuencia el TPH de SP se asocia a una reconstitución de células T más rápida que otras fuentes de PH. Sin embargo, incluso tras TPH de SP el número absoluto de células T CD4+ permanece bajo hasta 2 años post trasplante, mientras que las células T CD8+ se pueden recuperar desde 1 mes hasta 1 año post trasplante, según el acondicionamiento y profilaxis de EICR empleados (Petersen SL, 2003). Comparada con las otras fuentes de PH la SCU contiene el número más bajo de CNT y células T, muchas de las cuales son antígeno-naïve. La recuperación de todos los subtipos de células T se retrasa al menos 6 meses tras el trasplante pero llega a ser

similar a la SP al año y alcanza niveles normales a los 2 años post trasplante (Jacobson CA, 2012).

2.10. Complicaciones precoces post trasplante

2.10.1 Fallo de injerto o rechazo

Es la incapacidad de las células *stem* trasplantadas para regenerar la hematopoyesis y el sistema inmune en el receptor. Se asocia a morbilidad y mortalidad considerables en el TPH debido a las infecciones graves favorecidas por la neutropenia mantenida y la toxicidad orgánica causada por el acondicionamiento.

La incidencia varía entre 2 y 20%, y la frecuencia depende de varios factores como la fuente de células hematopoyéticas, la celularidad (infusión de pocas células en SCU), la manipulación del injerto (mayor fallo de injerto con depleción de linfocitos T) (Ciurea SO, 2011; Blanquer M, 2017), el régimen de acondicionamiento (intensidad reducida), la enfermedad de base, disparidad HLA (DNE, haploidénticos) y la presencia de Ac anti-HLA (Spellman S 2010; Ciurea SO, 2011; Ciurea SO, 2009).

El fallo de injerto primario ocurre cuando nunca se recuperan las cifras normales de neutrófilos y plaquetas. En el fallo de injerto secundario, hay un aumento inicial en las cifras de neutrófilos y plaquetas que se pierde posteriormente. En los aloTPH, se realizan estudios de quimerismo para comprobar la reconstitución hematopoyética (si procede del donante, del receptor, o es mixta).

Antes del trasplante se identifican polimorfismos en el ADN de las células que son diferentes entre donante y receptor. Tras el trasplante una vez que se ha alcanzado el injerto, se vuelven a estudiar los polimorfismos mediante técnicas de PCR. La quimera mixta puede ser indicativa de fallo de injerto y/o de recaída de la enfermedad de base (Childs R, 1999; Hoelle W, 2004; Matthes-Martin S, 2003).

Sin embargo, en patología no maligna como hemoglobinopatías, inmunodeficiencias y síndromes de fallo medular, no se requiere quimerismo completo del donante para la cura de la enfermedad de base (Ozyurek E, 2008). Debido a la incidencia disminuida de EICR aguda, la quimera mixta estable es a menudo el resultado preferido tras un alotrasplante para patología no maligna (Hill RS, 1986). En los pacientes con hemoglobinopatías la quimera puede fluctuar durante años tras el trasplante y una vez que se produce tolerancia a las células del donante, no se produce el rechazo (Ortega M, 1999; Andreani M, 2000).

El fallo del injerto es indistinguible del rechazo, pero este último se debe a las células inmunocompetentes del receptor, que reconocen como extrañas las células hematopoyéticas infundidas y las eliminan. La incidencia de rechazo está en relación inversa con el grado de compatibilidad HLA. La prevención del fallo de injerto se realiza disminuyendo la inmunosupresión, con o sin inmunoterapia: infusión de linfocitos de donante (Hoelle W, 2004; Willash A, 2006), boost con células stem con o sin manipulación (Remberger M, 1998; Rådestad E, 2014). El tratamiento se basa en la administración de factores de crecimiento y, si no hay respuesta, en la realización de un segundo trasplante (Kato M, 2013, ²Lang P, 2008).

2.10.2. Mucositis

Es la inflamación, ulceración y potencial sangrado de la mucosa gastrointestinal por el efecto directo de la quimioterapia y radioterapia sobre las mucosas (Villa A, 2015). Se produce un daño directo de la capa basal del epitelio, llevando a la pérdida de la capacidad de la renovación. Esto ocasiona la muerte celular, atrofia y ulceración.

La incidencia en el trasplante es muy elevada, sobre todo con regímenes mieloablativos y en determinados pacientes con comorbilidades previas, en los que oscila en torno al 90% (Sonis ST, 2004). Los citostáticos que más la producen durante el acondicionamiento son los antimetabolitos, antraciclinas e inhibidores de la topoisomerasa (VP-16, ciclofosfamida, citarabina), así como la ICT y el uso de metotrexato incluido en la profilaxis de la EICR (Knox JJ, 2000). Regímenes de acondicionamiento con altas dosis de melfalán, busulfán, con o sin ICT se han visto asociados, en estudios prospectivos, a mucositis grave (Wardley AM, 2000).

La mucositis debe ser considerada como un factor predisponente de bacteriemia (Sonis ST, 2004). Facilita las infecciones bacterianas (sobre todo anaerobios), virales (herpes), o fúngicas (especialmente cándidas). La mucosa del aparato digestivo se puede afectar desde la boca al ano. Clínicamente se caracteriza por la presencia de edema, úlceras, dolor y disfagia, lo que produce dificultades en la ingesta de alimentos y líquidos, e imposibilita su absorción. Según la zona afecta, produce distintos síntomas: sialorrea (boca), disfagia (esófago), vómitos (estómago), diarrea (intestino).

La gravedad se puede valorar mediante varias escalas, como la Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE 2009) versión 4.0. La mucositis mejora con la resolución de la neutropenia y la recuperación de parámetros hematológicos normales.

2.10.3. Síndrome de obstrucción sinusoidal hepático/ Enfermedad veno-oclusiva hepática (SOSH/EVOH)

El SOSH/EVOH es una de las complicaciones más frecuentes del TPH. Se produce en las primeras tres semanas postrasplante como consecuencia del daño endotelial a nivel del hígado producido por el régimen de acondicionamiento (Carreras E, 2011). La incidencia de EVOH en niños tras TPH varía entre 11% y 60%, con una incidencia media de 25% (Cesaro S, 2005; Corbacioglu S, 2006). La patogenia se deriva del acúmulo de metabolitos tóxicos derivado de la QT por el sistema enzimático citocromo p-450 en la zona 3 del acino hepático. La lesión histológica es una obstrucción de las venas centrolobulillares del espacio porta, consecuencia del engrosamiento subendotelial. Estos metabolitos lesionan los hepatocitos y alteran el endotelio sinusoidal produciendo un estado procoagulante con dilatación sinusoidal y necrosis hepática (Carreras E, 2000).

La incidencia de SOSH/EVOH está aumentada en ciertas enfermedades malignas y hereditarias como el neuroblastoma (Horn B, 2002), la linfocitosis hemofagocítica familiar (Ouachée 2006) y la osteopetrosis (Corbacioglu S, 2006). Otros factores de riesgo son: el tipo de trasplante (allogénico), la alteración de la función hepática pretrasplante (Carreras E, 2000), el uso de fármacos hepatotóxicos (aciclovir, anfotericina y vancomicina) (McDonald G, 1993), trasplantes con acondicionamiento mieloablativos previos (McDonald G, 1993), el acondicionamiento con busulfán y ser menor de 6,7 años de edad (Cesaro S, 2005).

Los criterios diagnósticos más utilizados son los de Baltimore (Jones RJ, 1987). y Seattle (McDonald G, 1993). Recientemente el EBMT ha establecido nuevos criterios para los pacientes pediátricos con el objetivo de conseguir un diagnóstico y una intervención terapéutica precoz (Corbacioglu S, 2016). La profilaxis se realiza con ácido ursodeoxicólico oral. Varios estudios en población pediátrica han demostrado la eficacia del defibrótido tanto en la profilaxis como en el tratamiento (Corbacioglu S, 2006; Richardson PG, 2010). La mortalidad global es del 15-30% y del 75-95% si evoluciona a fallo multiorgánico (Corbacioglu S, 2012; Coppel JA, 2010).

2.10.4. Cistitis hemorrágica

La cistitis hemorrágica (CH) es el daño de la mucosa vesical que produce síndrome miccional con disuria y hematuria en menor o mayor grado. La incidencia es variable del 5-40% según el tipo de trasplante (más frecuente en el no emparentado y

con disparidad HLA) y el régimen de acondicionamiento empleado (más cuanto más mieloablato y mayor inmunosupresión). La mortalidad es baja, pero la morbilidad es elevada (Trotman J, 1999), prolongando el soporte transfusional, la estancia hospitalaria y con riesgo de nefropatía crónica (Hale GA, 2003). La CH precoz se produce los primeros 15 días y se relaciona con toxicidad del acondicionamiento. El fármaco principalmente implicado es la ciclofosfamida, cuyo metabolito activo, la acroleína, es tóxica para la mucosa vesical (Brock N, 1979). También está en relación con busulfán (Millard RJ, 1981), etopósido y el uso de ICT. La CH tardía se produce después del día +15. Se asocia a infecciones virales (Gorczyńska E, 2005): poliomavirus tipo BK o JC, adenovirus (sobre todo el serotipo 11) y citomegalovirus (Han TT, 2014).

2.10.5. Síndrome de implante/injerto

La incidencia en el autoTPH es variable entre el 7 y el 60%. En el aloTPH existe un cuadro similar, la EICR hiperaguda, que es menos frecuente (30%). Consiste en una reacción inflamatoria sistémica que se produce durante la recuperación de los neutrófilos, en las 96 horas en torno al injerto leucocitario (definido como el primer día con $> 0,5 \times 10^9$ neutrófilos/L). Los factores de riesgo son un número elevado de células CD34+/kg infundidas, pacientes trasplantados en fase precoz y tipo de tumor (sobre todo en tumores sólidos). La mortalidad oscila entre el 6% con tratamiento (corticoides) y el 60% sin tratamiento (Spitzer TR, 2001).

2.10.6. Complicaciones pulmonares

Las complicaciones pulmonares que producen hipoxia aguda se producen hasta en el 70% de TPH dependiendo de la enfermedad de base, el régimen de acondicionamiento empleado, el tipo de trasplante y el desarrollo de EICR. Se dividen en infecciosas y no infecciosas. Las complicaciones pulmonares infecciosas pueden ser:

- Bacterianas: durante la fase de neutropenia (gérmenes gram negativo) y acompañando a la EICR (neumococo).
- Fúngicas: el patógeno más común es el *Aspergillus*. Otros gérmenes implicados son *Candida* y *Pneumocystis jiroveci*.
- Virales: reactivaciones y primo-infecciones por CMV, VHS, VEB, virus respiratorios (virus respiratorio sincitial, metapneumovirus, coronavirus, rinovirus, adenovirus, influenza A y B y parainfluenza), y otros.

Las complicaciones pulmonares no infecciosas pueden ser:

- Precoces: hemorragia alveolar difusa, sd de implante, sd de fuga capilar, sd de neumonía idiopática.
- Tardías: bronquiolitis obliterante (BO), bronquiolitis obliterante con neumonía organizada, neumonía intersticial. En el trasplante alogénico la incidencia de BO es de 2-26% (Holland HK, 1988; Chien JW, 2003). Es rara en el trasplante autólogo (Paz HL, 1992; Frankovich J, 2001). Es más frecuente entre los 6-12 meses postrasplante, aunque puede aparecer entre los 3 meses y 2 años después del trasplante. Los factores de riesgo son la presencia de EICR crónica y la hipogammaglobulinemia. Cursa con tos, disnea, ausencia de fiebre e infección y sibilancias en la auscultación pulmonar. En la función pulmonar hay patrón obstructivo, con marcada reducción del volumen espiratorio máximo ($FEV_1 < 75\%$), $FEV_1/CVF < 0,7$ y $VR > 120\%$ (Holland HK, 1988; Clark JG, 1989). La Rx de tórax es normal o con hiperinsuflación pulmonar. Pueden producirse neumotórax y neumomediastino. La TC torácico muestra atrapamiento aéreo con patrón en mosaico, bronquiectasias y engrosamiento de paredes bronquiales (Gunn ML, 2008; Sargent MA, 1995). La respuesta a los corticoides suele ser limitada y la mortalidad es de 40-60% (Clark JG, 1989).

2.10.7. Complicaciones neurológicas

Las complicaciones neurológicas, incluidas las convulsiones, se producen en el 10-60% de los TPH, sobre todo en los alogénicos (Weber C, 2008; Cordelli DM, 2014). La etiología puede ser de origen:

- Infeccioso: aspergilosis, candidiasis, criptococosis, CMV, VVZ, VHS 6, toxoplasmosis, leucoencefalopatía multifocal progresiva (virus JC), infecciones bacterianas (listeria, neumococo). Se diagnostican por aislamiento del germen en sangre y/o LCR o por biopsia.
- Alteraciones cerebrovasculares: hemorragia intracraneal, isquemia cerebral. Se diagnostican por pruebas de imagen.
- Encefalopatía metabólica: hipoxia, trastornos hidroelectrolíticos, hepatopatía (hiperamoniemia), encefalopatía urémica. Se diferencia por el estudio bioquímico y se asocia a otros cuadros clínicos.
- Toxicidad farmacológica: ciclosporina, tacrolimus, corticoides, busulfán, metotrexato, citarabina, globulina antitimocito, antibióticos. El cuadro más característico es la leucoencefalopatía posterior generalmente reversible, asociada con frecuencia a la ciclosporina, pero que caracteriza a los pacientes con EICR. Los

síntomas son cefalea, convulsiones, alteración del nivel de conciencia y ceguera cortical. En el 50% de los casos se asocia a hipertensión arterial (Masetti R, 2015). Se diagnostica por TC y/o RM craneal que muestran lesiones uni o bilaterales y multifocales en la sustancia blanca de predominio a nivel occipital. Se puede asociar a defectos focales principalmente visuales, y a complicaciones de riesgo vital.

- Complicaciones de origen inmunológico: miastenia gravis, polimiositis, neuropatías, habitualmente asociadas a EICR crónica.

- Microangiopatía trombótica (MAT).

2.10.8. Complicaciones infecciosas

La mayor susceptibilidad de desarrollar infecciones en estos pacientes es consecuencia de la profunda y prolongada inmunosupresión derivada tanto de la enfermedad de base como del régimen de acondicionamiento utilizado en el TPH. Además, el desarrollo de EICR, así como los fármacos utilizados en su prevención, añaden un mayor grado de inmunosupresión, lo que hace que virtualmente todos los pacientes sometidos a TPH padezcan infecciones en algún momento de su evolución (González-Vicent M, 2015).

Los factores predisponentes son (Viscoli C, 1999): pérdida de la integridad de la barrera cutáneo-mucosa, como consecuencia de la mucositis y del uso sistematizado de catéteres venosos centrales; la intensidad y duración de la neutropenia; la alteración de la inmunidad celular con el riesgo de reactivación de gérmenes intracelulares (*Pneumocystis jiroveci*, *Toxoplasma gondii*, virus Herpes); la deficiente inmunidad humoral condiciona una disminución en la producción de anticuerpos, lo que favorece repetidas infecciones por organismos encapsulados Gram positivos, especialmente *Streptococcus pneumoniae* (Engelhard D, 2002). En la figura 9 se resumen las infecciones oportunistas post-aloTPH según fase temporal.

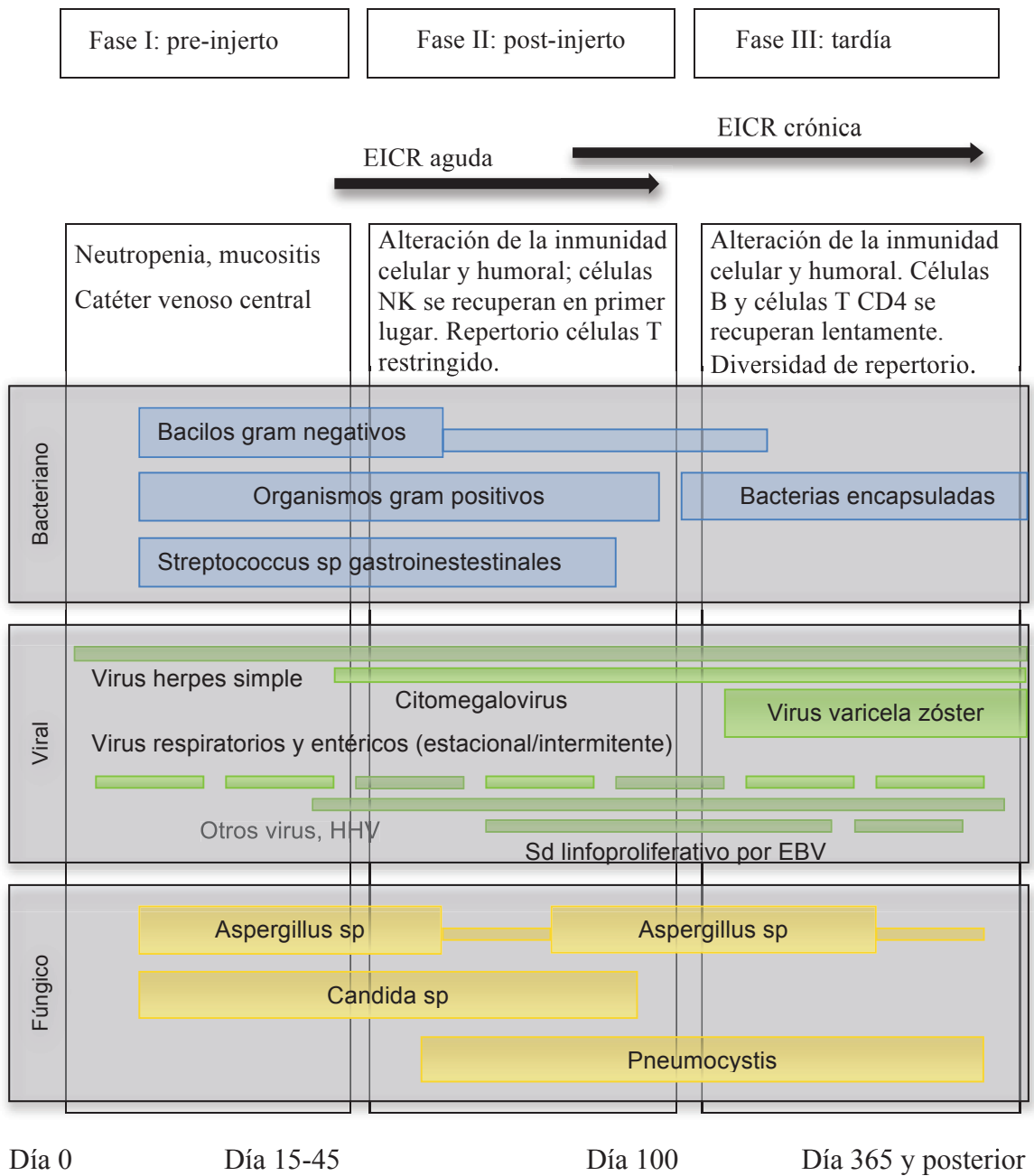


Fig. 9. Infecciones oportunistas post-aloTPH según fase temporal.

1. Fase inmediata (desde día 0 hasta el día +30)

En esta fase la neutropenia es la característica fundamental, favoreciendo una mayor incidencia de infecciones fúngicas y bacterianas. Otros factores predisponentes son la mucositis y el uso de catéteres venosos centrales. Inicialmente las bacterias Gram negativas eran más frecuentes y con altas tasas de morbilidad y mortalidad (Tattersall MH, 1973), pero actualmente hay una mayor incidencia de infecciones por bacterias Gram positivas (especialmente estafilococo coagulasa negativo) en relación al uso de catéteres venosos centrales (Karthaus M, 2002; Lex C, 2001). Las infecciones fúngicas suelen ser por *Candida* y *Aspergillus* (Srinivasan A, 2013). La forma clínica más habitual es la candidiasis oral y esofágica. Menos común, aunque más graves son la candidiasis sistémica o la aspergilosis pulmonar.

2. Fase intermedia (desde el día +30 hasta el día +100)

En esta fase la neutropenia se ha recuperado gracias al injerto. Sin embargo persiste la depresión de la inmunidad humoral y celular. Además es el momento en el que suele aparecer la EICR aguda, que precisa tratamiento con esteroides, lo que aumenta la situación de inmunodeficiencia. Las infecciones características de esta fase son las producidas por el CMV (Srinivasan A, 2013) y menor grado por hongos (*Aspergillus*) o por microorganismos oportunistas como *Pneumocystis jiroveci* o *Toxoplasma*. La infección por CMV se reactiva en aproximadamente el 70-80% de los pacientes y su manifestación más grave es la neumonía intersticial. Los factores de riesgo para desarrollarla son la edad del paciente, seropositividad del receptor previa al trasplante y desarrollo de EICR (Sharma SK, 2013).

3. Fase tardía (desde el día +100 en adelante)

Las infecciones en este período se reducen de forma considerable y el riesgo de infección varía de un paciente a otro dependiendo del estado de recuperación de su respuesta inmunitaria y de la presencia o no de EICR crónica y su tratamiento. En el contexto de EICR crónica, las infecciones bacterianas por cocos gram positivos y otros gérmenes encapsulados son frecuentes. También existe un incremento en la incidencia de infecciones víricas, como el herpes zóster y otros microorganismos oportunistas como el *P. jiroveci* (González-Vicent M, 2015).

En cada período del trasplante, sobre todo en el alogénico se establecen unas medidas profilácticas encaminadas a disminuir la tasa de infecciones (Srinivasan AS, 2013; Martino R, 2001). Se realiza profilaxis antibacteriana con antibióticos de amplio espectro durante la neutropenia. La profilaxis antiviral con aciclovir y la antifúngica con derivados azólicos. La monitorización de la infección por CMV mediante PCR (Choi SM, 2009) y de la infección por *Aspergillus* con el galactomanano (Choi SH, 2013) y las técnicas de imagen sirven de guía para iniciar tratamiento precoz con ganciclovir y voriconazol, respectivamente. Estas medidas han contribuido a disminuir la alta morbimortalidad de este tipo de infecciones y deben mantenerse mientras perdure la inmunosupresión debido a la EICR y su tratamiento.

2.10.9. Enfermedad del injerto contra receptor

La enfermedad del injerto contra receptor (EICR) fue reconocida por primera vez en modelos murinos de TPH (Ramseier H, 1966), como “segunda enfermedad” y caracterizada por anorexia, diarrea, pérdida de peso y alteraciones cutáneas. En 1966 Billingham estableció los postulados básicos para la existencia de EICR (Billingham RE, 1966): administración de un inóculo con células inmunocompetentes; disparidad inmunológica entre donante y receptor; administración del inóculo a pacientes inmunodeprimidos.

Los principales factores de riesgo son: la disparidad HLA (Beatty PG, 1985), mayor edad de receptor y donante (Weisdorf D, 1991; Kollman C, 2001), aloinmunización previa, donantes mujeres para pacientes varones (Weisdorf D, 1991; Kollman C, 2001), serología a CMV (Cantoni N, 2010), uso de sangre periférica, sobre todo para EICR crónico (Cutler C, 2001; ²Eapen M, 2007; Urbano-Ispizua A, 1996), tipo de profilaxis de EICR (Przepiorka D, 1999) y acondicionamiento (Couriel DR, 2004).

En la edad pediátrica se han confirmado como factores de riesgo la edad mayor del donante y donante mujer (Eisner MD, 1995; Martin P, 2003). Se reconocen dos formas de EICR: la aguda y la crónica, que clásicamente se definían por su aparición antes o después del día +100 del TPH (Martin PJ, 1990). Actualmente el diagnóstico se basa en las características clínicas e histológicas más que en la temporalidad.

2.10.9.1. EICR aguda

La EICR aguda es un síndrome en el que los órganos diana son la piel, el hígado y el tracto gastrointestinal. La primera clasificación fue desarrollada por Glucksberg en 1974 (Glucksberg H, 1974) y revisada por Thomas *et al* (Thomas ED, 1975). Establece 4 estadios (del 0 al 4). Posteriormente fue modificada por Przepiorka en 1994 (Przepiorka D, 1995) y por IBMTR en 1997 (Rowlings PA, 1997) incluyendo el estado general del paciente. El diagnóstico es clínico y a ser posible, histológico, al menos en un órgano afecto.

2.10.9.2. EICR crónica

La EICR crónica es la complicación tardía más frecuente del trasplante alogénico (Billingham RE, 1966; Sullivan K, 2004). Suele desarrollarse a partir del día +100 (Gilman AL, 2000), pero se han descrito alteraciones clínicas y lesiones histológicas en algunos pacientes mucho más precozmente (Bunin RE, 2008; Eapen M, 2004), por lo que las características clínicas son las que determinan si se trata de EICR aguda o crónica y no la relación temporal respecto al TPH (Filipovich AH, 2005).

En el año 2005 se propusieron unos criterios diagnósticos y de gradación para establecer la gravedad de la EICR crónica (Filipovich AH, 2005). En 2014 se realizaron modificaciones sobre los criterios anteriores (Jagasia MH, 2015), de forma que se definen mejor las subcategorías de EICR crónica y la gradación de afectación orgánica. Los fundamentos de la gradación global de la EICR crónica permanecen sin cambiar desde los criterios consensuados por la NIH en 2005 (Filipovich AH, 2005). Varios estudios han mostrado que esta clasificación predice la supervivencia global y la mortalidad no relacionada con la recaída (Arai S, 2011; Palmer J, 2014). Para su cálculo se consideran 8 órganos o sitios (piel, boca, ojos, tracto gastrointestinal, pulmones, articulaciones y fascia, genitales).

El diagnóstico de EICR crónica requiere al menos una manifestación diagnóstica de EICR crónica o al menos una manifestación característica más una biopsia u otra prueba complementaria (función pulmonar, evaluación por un especialista, prueba de imagen). La biopsia es valiosa pero no siempre factible y no es mandatoria si el paciente tiene al menos uno de los hallazgos diagnósticos de EICR crónica (Jagasia MH, 2015).

Las formas de presentación de la EICR crónica son (Shulman HM, 1988):

- *De novo*: sin antecedente de EICR aguda (35%).
- Quiescente: tras EICR aguda resuelta (30-40%).
- Progresiva: evolución de EICR aguda sin resolución (20-35%).

En adultos receptores de TPH procedente de hermano HLA idéntico, la incidencia de EICR crónica está entre 30% - 50% (¹Atkinson K, 1990). En niños parece ser inferior, entre 22% - 35% (Diaz MA, 2004; Zecca M, 2002; Kondo M, 2001). Los factores de riesgo asociados son profilaxis de EICR, mayor edad del donante y receptor, EICR aguda grado II a IV (²Atkinson K, 1990), mujer donante para receptor varón, diagnóstico de malignidad, el uso de ICT (Zecca M, 2002), disparidad HLA, las medidas de profilaxis y la enfermedad subyacente (Flowers ME, 2011; Rocha V, 2000; Zecca M, 2002). En contrapartida, la EICR crónica en patología maligna como LLA, disminuye la probabilidad de recaída y mejora la SLE, en base al efecto injerto contra leucemia que se asocia a la EICR crónica (Urbano-Ispizua A, 1996).

La EICR crónica es un síndrome con afectación multisistémica: los órganos más afectados de forma aislada o en combinación, son la piel y la cavidad oral (70%). Les sigue en frecuencia los ojos, el hígado, los pulmones, el tracto gastrointestinal y el sistema músculoesquelético (Filipovich AH, 2005). El manejo clínico es complicado debido a la variabilidad de manifestaciones de la enfermedad, evolución clínica, complicaciones infecciosas y toxicidad relacionada con el tratamiento (Flowers ME, 2002).

Tanto la EICR crónica como el tratamiento conllevan una mortalidad y morbilidad significativa en niños. No obstante, la mayoría de los datos de EICR crónica, provienen de estudios retrospectivos en adultos con una supervivencia global de 60% a 90% en el grupo de bajo riesgo, 40% a 75% en el grupo de riesgo intermedio, y 10% a 60% en el grupo de alto riesgo, según la gradación anterior (Couriel D, 2006). El estudio disponible con la cohorte más grande de niños refiere una SLE a los 6 años de de 68% en la presencia de EICR crónica (Zecca M, 2002).

2.11. Complicaciones tardías post trasplante

El TPH se ofrece cada vez más frecuentemente como opción de tratamiento para niños con patología hematológica maligna y no maligna, y frecuentemente es el tratamiento de elección cuando la quimioterapia no ha logrado inducir la remisión. Los pacientes tratados con TPH tienen un riesgo de morbilidad aumentado frente a los supervivientes de cáncer que no han sido sometidos a TPH. (Locatelli F, 2003; Ishida Y, 2010; Vantighem MC, 2014).

Las alteraciones endocrinas pueden ocurrir como consecuencia del tratamiento previo al TPH y del régimen de acondicionamiento. Su incidencia aumentada en pacientes tratados con TPH comparados con los supervivientes de cáncer no trasplantados (29,7% vs 4,9%) pone de manifiesto la mayor contribución del TPH (Bartelink IH, 2008; Shi-Xia X , 2010).

La disfunción tiroidea, alteración del crecimiento, alteraciones óseas y riesgos reproductivos son complicaciones tardías bien conocidas del TPH (Dvorak CC, 2011; Baker KS, 2010). Otras complicaciones descritas son el síndrome metabólico, diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular precoz (Neville KA, 2006; Vantighem MC, 2014). Los factores de riesgo para un elevado número de condiciones crónicas incluye menor edad al TPH, sexo femenino, alta dosis de radiación y haber padecido EICR crónica. A los 10 años, la incidencia acumulada de eventos tardíos (en orden por mediana de tiempo de inicio) fue: osteonecrosis 13,8%, insuficiencia renal crónica 26,8%, hipotiroidismo 45,1%, déficit de hormona de crecimiento 31,2%, hipogonadismo femenino 57,4%, osteopenia 47,7%, cataratas 43,4%, disfunción pulmonar 63,2% e hipogonadismo masculino 20,3%. La coexistencia de múltiples secuelas tardías es común en supervivientes postTPH (Leung W, 2007).

Hay un aumento del riesgo de disfunciones motoras (alteración de la coordinación, alteraciones en la deglución, debilidad muscular), pérdida auditiva y pérdida visual (la incidencia es relativamente baja, 5-8%, 2% y 2% respectivamente). Además, el riesgo de cataratas es mayor en los supervivientes que han recibido ICT (Gurney JG, 2006).

La incidencia de segundas neoplasias tras el TPH alogénico aumenta con el tiempo (se inicia alrededor de los 10 años tras el TPH y continúa hasta 20 años más tarde). Las neoplasias más comunes son el carcinoma de células escamosas de piel, cavidad oral y tracto genitourinario; cáncer de mama y pulmón. El uso de ICT,

quimioterapia de acondicionamiento, EICR crónica y la duración desde el TPH pueden influir en el riesgo de neoplasias sólidas malignas secundarias, que contribuyen hasta un 10% de la mortalidad tardía. (Adhikari J, 2015).

En cuanto a la aparición de patología hematológica maligna, los pacientes trasplantados tienen un riesgo aumentado de desarrollar síndrome mielodisplásico (SMD) o leucemia mieloide aguda (LMA) en base a la quimioterapia recibida. La incidencia acumulada de SMD/LMA fue de 1,4% a los 20 años, con plateau a los 10 años tras alo o auto TPH (Bakers KS, 2003). El pronóstico es sombrío, con una mediana de supervivencia de 6-12 meses (Schoch C, 2004). La exposición a agentes alquilantes, con una latencia de 5-8 años, predispone a SMD asociado a cariotipos de alto riesgo. Los inhibidores de la topoisomerasa II, con una latencia más corta de 1-3 años, sin fase displásica y con alteraciones en los cromosomas 11q23 y 21q22. (Roziakova L, 2011; Davies SM, 2001; Bloomfield CD, 2002).

Comparados con la población general, los supervivientes de cáncer en la infancia tienen 15 veces mayor riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (Oeffinger KC, 2006) y 7 veces mayor riesgo de muerte prematura debido a causa cardíaca (Armstrong GT, 2009). Casi el 60% de todos los supervivientes de cáncer en la infancia han estado expuestos a antraciclinas, a radiación torácica, o a ambos, con el riesgo aumentado de desarrollar cardiomiopatía. El riesgo es especialmente alto en los niños que han recibido una dosis acumulada de antraciclinas de 250 mg/m² o más, con una incidencia de ICC 10%. (Lipshultz SE, 2013).

Los individuos que han recibido radiación torácica, tanto a dosis moderadas (15 Gy - < 35 Gy) como a altas dosis (35 Gy o >) y los tratados con combinación de radiación torácica y antraciclinas tienen un riesgo especialmente alto de desarrollar ICC, debido a los efectos de daño miocárdico y disfunción generados por estas dos terapias (van der Pal HJ, 2012). La exposición a antraciclinas, lleva a un diagnóstico clínico similar a cardiomiopatía dilatada o rasgos de cardiomiopatía restrictiva. La exposición a la radiación conlleva alto riesgo de desarrollar cardiomiopatía combinada dilatada y restrictiva secundarias a la fibrosis miocárdica. A menudo el período de latencia entre la exposición cardiotóxica y la aparición de enfermedad clínicamente evidente es largo (Lipshultz SE, 2013). En los supervivientes post TPH es necesaria una adecuada vigilancia y seguimiento óptimo, con el objetivo de una identificación e intervención precoz de las secuelas tardías, de forma que se pueda mejorar su calidad de vida.

3. INDICACIONES Y RESULTADOS TPH

3.1 Patología maligna

3.1.1. Hemopatías malignas

3.1.1.1. Leucemia linfoblástica aguda (LLA)

Según las recomendaciones terapéuticas LAL/SEHOP-PETHEMA 2013 las indicaciones para el TPH en la LLA son:

- No RC citomorfológica tras la inducción A (día +33), confirmada por citometría de flujo.
- EMR \geq 1% tras inducción A (día +33) y EMR \geq 0,1% en el día +78 (previo a la consolidación o al bloque AR-1).
- t (4,11) y/o hipodiploidía (< 44 cromosomas) y/o LAL-T con mala respuesta a prednisona (cualquiera de los tres anteriores) con EMR \geq 0,1% en el día +78 (previo al bloque AR-1).
- En los pacientes de alto riesgo: la EMR persistentemente positiva > 0,01% (tras bloque AR-3).

El mejor donante es un hermano HLA-idéntico. Si no existe, la opción sería un familiar HLA idéntico o con una sola diferencia en los loci A, B, C, DRB1 y DQB1 determinado el HLA por técnica de alta resolución (identidad 10/10 o 9/10). En caso de ausencia de un donante familiar adecuado debe procederse a la búsqueda de un DNE. La utilización de un tipo u otro de donante está en función de la experiencia del centro y del tiempo en que el paciente necesite el TPH. La selección del DNE aconsejada en general es:

1ª opción (se prioriza en todas las situaciones la identidad HLA DRB1 sobre la identidad HLA A o B):

- Donante 10/10 (A, B, C, DRB1, DQB1 alta resolución)
- Donante 8/8 (A, B, C, DRB1 alta resolución)
- Donante 9/10 (A, B, C, DRB1, DQB1 alta resolución)
- Unidad SCU 6/6 (HLA A y B baja resolución, DRB1 alta resolución) y con la mayor celularidad posible. Mínima celularidad: CN \geq 3 x 10⁷/kg y CD34+ \geq 1,5 x 10⁵/kg.

2ª opción:

SCU 5/6 (HLA A y B baja resolución, DRB1 alta resolución) y con la mayor celularidad posible. Mínima celularidad: $CN \geq 3 \times 10^7/kg$ y $CD34+ \geq 1,5 \times 10^5/kg$.

3ª opción:

- SCU 4/6 (HLA A y B baja resolución, DRB1 alta resolución) y con la mayor celularidad posible. Mínima celularidad: $CN \geq 5 \times 10^7/kg$ y $CD34+ \geq 2 \times 10^5/kg$.

- Donante familiar haploidéntico.

Las recomendaciones de panel de expertos para la realización de TPH alogénico en los niños con LLA, son (Oliansky DM, 2012):

- RC2 tras recaída medular precoz de LLA-B
- Fallo de inducción con RC1 posterior
- LLA-T en RC2
- LLA en RC3 o mayor.

En los pacientes con fallo de inducción sometidos a TPH, los resultados de supervivencia fueron: en los niños < 6 años con LLA-B (sin reordenamiento MLL) el TPH no mejoró la supervivencia respecto a la QT ($59 \pm 12\%$ vs $72 \pm 5\%$, $p = 0,007$); en los niños ≥ 6 años con LLA-B (sin reordenamiento MLL), el TPH de donante familiar idéntico parece mejorar la supervivencia frente a la QT ($59 \pm 12\%$ vs $35 \pm 5\%$, $p < 0,11$), mientras que otros tipos de TPH alogénicos la empeora debido a la MRT ($22 \pm 10\%$). Entre los pacientes con LLA-T de cualquier edad y donante, la supervivencia fue mayor con el TPH que con QT sólo, aunque no estadísticamente significativa ($40 \pm 9\%$ vs $26 \pm 4\%$) (Schrappe M, 2012) .

Satwani *et al* (2007), mostró en niños con LLA de muy alto riesgo que el aloTPH en RC1 alcanzó una SLE de 58% para todos los pacientes, hasta llegar a una SLE de 78% en los pacientes sin alteraciones citogenéticas.

El TPH haploidénticos con depleción de células T, es una opción para tratar los casos con LLA de muy alto riesgo que carecen de donante HLA idéntico. La supervivencia libre de leucemia (SLL) a 5 años fue de 30% en RC1, 34% en RC2, 22% en RC3 y 0% en recaída. Para aquellos trasplantados en remisión, la MRT, la incidencia de recaída y la SLL a 5 años fueron de 37%, 36% y 27% respectivamente. Se ha

observado una tendencia a mejor SLL y reducción en la incidencia de recaída en los inóculos con mayor número de células CD34+ (Klingebiel T, 2010).

El efecto antileucémico se ha atribuido al efecto aloinmune del sistema inmune del donante en contra de las células residuales leucémicas (Locatelli F, 2000). Tras una recaída se estratifican los pacientes en grupos de riesgo según su inmunofenotipo, el momento y localización de la recaída (von Stackelberg A, 2015). Hay un beneficio probado del aloTPH en pacientes con recaída de LLA y características de alto riesgo (Borgmann A, 2003; Boulad F, 1999).

En los pacientes de riesgo intermedio (RI/S2), sólo aquellos con afectación de la MO y EMR con escasa respuesta a la inducción de rescate, sin duda se benefician más del aloTPH que de la QT (Eckert C, 2013).

En pacientes de RE con afectación de MO, donde no se dispone de resultados de EMR por métodos genéticos moleculares o citometría de flujo, el aloTPH se debería considerar cuando haya un donante “well matched” disponible.

Los pacientes con recaída aislada extramedular tardía (RE/S1) y aquellos con recaída de MO tardía y buena respuesta en EMR definida por los protocolos de recaída, tienen una SLE aceptable con QT-/RT y no son elegibles para aloTPH. En los casos de recaída extramedular combinada o aislada precoz, el pronóstico con QT/RT es intermedio y el beneficio de un aloTPH de donante “well matched” necesita ser comprobado. Desde 2003 se han implementado protocolos estandarizados de aloTPH en LLA, ALL SZT BFM 2003 y la versión internacional ALL-SCT-BFM-International (Peters C, 2005; Schrauder A, 2008). Varios estudios (Einsiedel HG, 2005; Eapen M, 2006; Tallen G, 2010) demostraron la superioridad del uso del aloTPH de donante familiar o DNE compatible frente al uso del autoTPH en pacientes con LLA y recaída.

3.1.1.2. Leucemia mieloblástica aguda (LMA)

El TPH en RC1 se restringe a los casos de LMA de alto riesgo (Taga T, 2016). Pession *et al* (2013) describen una SLE a 8 años de 53% y Tomizawa *et al* (2013) una SLE de 53% y una SG de 69% a 3 años.

3.1.1.3. Leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ)

La LMMJ es un trastorno raro con una incidencia de 1,2 por millón de niños al año (Chan RJ, 2009). Hay una disrupción en la transducción de señal a través de la vía RAS debido a mutaciones en la línea somática o germinal de los genes *PTPN11*, *NRAS*,

KRAS, *NFI* y *CBL*. Aunque el TPH es el único tratamiento curativo, todavía están por determinar un tratamiento adecuado tras el diagnóstico y el régimen de acondicionamiento previo al TPH. El fallo de injerto y la recaída siguen siendo los principales problemas del TPH en la LMMJ. El aloTPH está indicado para todos los pacientes portadores de mutaciones *NFI*, *PTPN11* somáticas y *KRAS* somáticas y en la mayoría de pacientes portadores de mutaciones somáticas *NRAS* y en la línea germinal CBL (Sakashita K, 2016). La SG a 5 años de estos pacientes tras recibir un aloTPH según Yabe *et al* (2015), fue de 72%, mientras ¹Locatelli *et al* (2013) demostraron una SG de 52% y una SLE de 44% a 5 años.

3.1.1.4. Síndromes mielodisplásicos (SMD)

Los SMD representan el 4% de las neoplasias hematopoyéticas pediátricas (Niemeyer CM, 2008). Lo más frecuente es la presentación con citopenias de dos líneas celulares (trombocitopenia > neutropenia y/o anemia), SMD secundarios o relacionados a terapia, monosomía /7q- > trisomía 8, MO hipocelular. La clasificación de los SMD pediátricos hecha por WHO en el 2008 (Baumann I, 2008) comprende 3 grupos: citopenia refractaria de la infancia (el más frecuente), anemia refractaria con exceso de blastos (AREB) y anemia refractaria con exceso de blastos en transformación (AREB-t). Una revisión reciente de esta clasificación elimina la entidad anemia refractaria con exceso de blastos en transformación (Arber DA, 2016).

Los pacientes con alteraciones cromosómicas desfavorables, como monosomía 7 y cariotipo complejo, deben recibir TPH aunque no haya disponibilidad de hermano compatible (Hasegawa D, 2014). Strahm B *et al* (2011), reportaron una SG a 5 años de 63%, una MRT y recaída a 5 años de 21%, ambas en pacientes con SMD avanzados sometidos a aloTPH. Smith *et al* (2013) reportaron una SG y la SLE a los 10 años de 53% y 45%, una recaída de 26% a los 10 años y una MRT a 1 año de 25%.

3.1.1.5. Linfoma de Hodgkin (LH)

En niños existe una escasa experiencia y las indicaciones se reducen a aquellos pacientes resistentes al tratamiento inicial o tras recaídas precoces. Estaría indicado el autoTPH y el aloTPH si hay recaída tras el primero. En el autoTPH, la SG y la SLP fueron de 62% y 53% a los 3 años según Akhtar *et al* (2010). Claviez *et al* (2009) en niños con LH refractario sometidos a aloTPH, refiere una SG y SLP de 45% y 30%, con una recaída de 44% y una MRT de 26% a los 5 años. Hay procedimientos secuenciales,

en los que se realiza el autoTPH con acondicionamiento mieloablativo y después el aloTPH con acondicionamiento de intensidad reducida. Satwani *et al* (2015) comunica una SLE de 59,8% a los 10 años.

3.1.2. Tumores sólidos

Actualmente el procedimiento más utilizado es el autoTPH obtenido a partir de SP movilizada y cuya función es el soporte celular, para asegurar y acelerar la recuperación de la hematopoyesis tras altas dosis de quimioterapia aplicadas con la intención de erradicar el tumor. El tumor debe ser quimiosensible y el TPH debe realizarse en la situación de menor enfermedad posible (en RC o con muy buena remisión parcial). En determinados tumores sólidos, se ha utilizado como tratamiento de rescate el aloTPH (sobre todo haploidéntico).

3.1.2.1. Neuroblastoma

El neuroblastoma es el tumor sólido extracraneal más frecuente en la infancia. La mayoría de niños debutan con localización abdominal y metástasis al diagnóstico y requieren un tratamiento agresivo incluyendo QT, cirugía, RT y autoTPH como consolidación (Yalçın B, 2015). La indicación para realizar autoTPH como terapia de consolidación estaría indicado en los pacientes de alto riesgo: mayores de 1 año con estadio IV que se encuentran en RC, RP o MBRP y a niños de cualquier edad y estadio con amplificación del N-myc. Posteriormente, según el protocolo europeo para NB de AR HR-NBL1 (Ladenstein R, 2002), recibirán RT local sobre el tumor primario y un tratamiento de mantenimiento con ácido cis-retinoico y un anticuerpo monoclonal anti-GD2. En los pacientes con neuroblastoma de alto riesgo que recibieron megaterapia y rescate con PH, Ladenstein *et al* (2008) objetivaron una SG y SLE a 5 años de 37% y 32%, mientras Matthay *et al* (2009) una SG y la SLE a 5 años de 30%.

3.1.2.2. Rabdomiosarcoma

Es el sarcoma de tejidos blandos más frecuente en los niños y alrededor del 70% curan con terapia convencional si la histología es favorable y sin metástasis. Sólo se curan un 25% de los pacientes con histología desfavorable y metástasis. Además, un tercio de los que responden inicialmente recaen y hasta el 90% de estos fallecen por progresión de la enfermedad (Stiff P, 2010). En la actualidad no existe indicación estándar basada en la evidencia para el trasplante en sarcomas de partes blandas en

niños (González-Vicent M, 2015). Stiff PJ *et al* (2010) objetivaron una SLP y SG a los 5 años de 29% y 32%, con una tasa de recaída al año de 4% en pacientes sometidos a megaterapia y rescatados con autoTPH.

3.1.2.3. Sarcoma de Ewing

Las indicaciones para altas dosis de QT y rescate con TPH son: enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico, pobre respuesta al tratamiento de inducción (>10% de viabilidad en el tejido tumoral resecado), tumores con un volumen > 200 ml (Ljungman P, 2010). En el estudio Euro-EWING 99, la SLE a 3 años desde el inicio de la megaterapia fue de 45% para menores de 14 años con sarcoma de Ewing primario multifocal diseminado (Ladenstein R, 2010). Ferrari *et al* (Ferrari S, 2011) refieren una SLE a 5 años de 72% en los pacientes poco respondedores a la QT de inducción que reciben megaterapia con BUMEL y rescate con autoTPH.

3.1.2.4. Tumor de Wilms

El 25% de los tumores de Wilms son de alto riesgo: histología y características moleculares desfavorables (en un 5% de los pacientes hay pérdida de heterocigosidad en los cromosomas 1p y 16q), enfermedad bilateral, recaída (Dome JS, 2015). Un meta-análisis internacional identificó a los pacientes que con más probabilidad se benefician de megaterapia con rescate con autoTPH: aquellos tratados con 4 o más agentes de QT y aquellos con múltiples recaídas o progresión con terapia de rescate (Ha TC, 2013). Spreafico *et al* (Spreafico F, 2008) refieren una SLE y SG a 3 años de 56% y 55% en pacientes con recaída de tumor de Wilms con características de alto riesgo, y que se someten a megaterapia y autoTPH.

3.1.2.5. Tumores cerebrales

Los tumores cerebrales primarios son los tumores sólidos más frecuentes en la infancia y la principal causa de muerte relacionada al cáncer en los niños. A pesar de la utilización de diferentes modalidades terapéuticas, los resultados en muchos casos son aún desfavorables (Pinarli FG, 2012). Una de las razones que podría justificar el fallo de la QT está en la dificultad de atravesar la barrera hematoencefálica. Esto justificaría el uso de altas dosis de QT (Main C, 2015).

El tumor neuroectodérmico primitivo no cerebeloso (PNET) es un tumor raro que representa menos de 5% de los tumores cerebrales. El autoTPH en el PNET estaría

indicado en hallazgos de alto riesgo como la resección incompleta y la edad menor de 4 años. El tratamiento es similar al meduloblastoma, sin embargo presenta peores resultados. Fangusaro *et al* (Fangusaro J, 2008) presentan una SLE y SG a 5 años de 39% y 49% en 43 niños diagnosticados de PNET supratentorial que han seguido un régimen de QT de inducción intensificado seguido de consolidación con megaterapia y autoTPH.

El tumor teratoide rabdoide atípico (ATRT) es el tumor del SNC maligno más frecuente en los niños menores de 6 meses. Representa de 40%-50% del total de tumores embrionarios del SNC en el primer año de vida. El tratamiento no tiene uniformidad en la actualidad y sus resultados son pésimos. Zaky *et al* (2014) objetivaron una SLE y SG a 3 años de 21% y 26% en niños diagnosticados de ATRT del SNC tratados con cirugía, megaterapia y autoTPH. Lafay-Cousin *et al* (2012) objetivaron una SG a 2 años de 48% en pacientes con ATRT que recibieron megaterapia y autoTPH.

La QT ha permitido disminuir la dosis y volumen de la RT en los tumores de células germinales. Baek *et al* (2013) objetivaron una SG a 3 años de 59% (36,4% para tumores de células germinales no germinoma y 88,9% para los germinomas) en pacientes con tumores de células germinales del SNC en recaída o progresión, que recibieron megaterapia y autoTPH.

3.1.2.6. Osteosarcoma (OS)

En los últimos 30 años, el pronóstico de niños y adolescentes con OS localizado ha mejorado hasta alcanzar SG de alrededor 60% con un régimen de QT intensiva. Sin embargo, el pronóstico de los pacientes en recaída o con metástasis al diagnóstico es muy pobre, con una SG a 3 años de 10-50% y una supervivencia libre de recaída de 10-20% (Bacci G, 2005; Mialou V, 2005). Marec-Berard *et al* (2014) objetivaron una SG y SLP a 3 años de 40% y 24% respectivamente, en niños diagnosticados de osteosarcoma en recaída, tratados con megaterapia y autoTPH.

3.2 Patología no maligna

3.2.1. Aplasia medular (AM) adquirida grave

La AM adquirida grave es un fallo medular raro, en el cual la pancitopenia ocurre como consecuencia de la incapacidad de la MO de producir cantidades adecuadas de células sanguíneas maduras. La causa más frecuente es el ataque autoinmune de las células madre hematopoyéticas (Dufour C, 2009). Los niños que presentan un cuadro de aplasia medular, hasta un 10-20% podrían tener un fallo congénito de MO, lo que requiere una evaluación cuidadosa y screening genético (Dietz AC, 2016).

Dufour *et al* (2015) objetivaron una SG y SLE a 3 años de 91% y 87%, tras aloTPH de DE compatible y una SG y SLE a 2 años de 96% y 92% tras aloTPH de DNE como 1ª línea de tratamiento en niños con AM. La terapia de 1ª línea con TPH de DNE es una aproximación terapéutica nueva que podría ser considerada en pacientes pediátricos seleccionados que carecen de un donante familiar compatible. Las guías internacionales sugieren que los pacientes con AM sin disponibilidad de donante compatible deberían ser considerados para TPH con donante alternativo tras múltiples fallos con TSI (Marsch JC, 2009).

3.2.2. Insuficiencias medulares congénitas

Son un grupo heterogéneo de alteraciones hematológicas raras, caracterizadas por la hematopoyesis inefectiva y predisposición al cáncer. El TPH debe realizarse lo antes posible. La MO tiene mejores resultados que la SP debido al mayor riesgo de EICR crónica extensa en la última (Peffault de Latour R, 2015).

3.2.2.1 Anemia de Fanconi (AF)

La AF se caracteriza por anomalías congénitas esqueléticas y orgánicas, fallo medular progresivo y predisposición a malignidad. Los pacientes de riesgo estándar (menores de 18 años de edad, buena función orgánica, ausencia de SMD avanzado o leucemia) deben recibir TPH con citopenia persistente o moderada ($Hb < 8$ g/dl, neutrófilos $< 0,5 \times 10^9/L$ y/o plaquetas $< 20 \times 10^9/L$). El TPH está contraindicado en AF con mosaicismo somático sin evolución clonal, ya que estos pacientes tienen recuentos hematológicos normales o casi normales (Peffault de Latour R, 2015).

Hay que limitar el daño de los tejidos que no pueden ser reparados debido a la inestabilidad cromosómica presentes en todas las células, incluyendo tejido no hematopoyético, por ello el acondicionamiento empleado es de intensidad reducida (ciclofosfamida a bajas dosis, fludarabina con o sin depleción de células T). La SG a 2 años con fludarabina en aloTPH de DE compatible fue de 80-90% (Benajiba L, 2015) y de 70-80% tras aloTPH de DNE (Locatelli F, 2007).

3.2.2.2. Disqueratosis congénita (DC)

La DC se caracteriza por la tríada de hiperpigmentación cutánea reticulada, distrofia ungueal y leucoplaquia oral. Este trastorno se debe a la disfunción de la telomerasa y defecto de ribosomas. La insuficiencia medular ocurre en el 80% de pacientes y es la principal indicación de TPH. El hermano compatible sigue siendo el donante de elección, dado que el familiar no compatible o DNE asocian peores resultados. La SG a 10 años es de 30% (Gadalla SM, 2013).

3.2.3. Linfocitosis hemofagocítica (LHH)

La LHH primaria o genética se clasifica en 2 subgrupos: uno incluye los 5 subtipos de LHH familiar y el otro incluye los defectos inmunes primarios como el Sd de Chediak-Higashi (CHS) o el Sd linfoproliferativo ligado al X (Sieni E, 2014). La LHH familiar se caracteriza por función alterada de las células NK y linfocitos T citotóxicos. Hay una respuesta inmune excesiva con activación de células T y macrófagos, resultando en hipercitoquinemia, fiebre, hepatoesplenomegalia, citopenia y hemofagocitosis. El TPH está indicado en todos los pacientes con LHH primaria, por ello, es necesario iniciar la búsqueda de donante lo antes posible (Jordan MB, 2011).

La SG a 5 años fue de 50% - 70% en los TPH con acondicionamiento mieloablatoivo (Ouachée-Chardin M, 2006; Cesaro S, 2008) y de 75%-92% con acondicionamiento de intensidad reducida (Cooper N, 2008). Los mejores resultados tras acondicionamiento mieloablatoivo, se ha logrado con DE o DNE compatible y con la enfermedad del SNC ausente o quiescente al realizar el TPH (Seo JJ, 2015). El régimen mieloablatoivo se asocia a alta MRT (30%-50%) (Ouachée-Chardin M, 2006; Cesaro S, 2008). Es importante alcanzar la remisión de la enfermedad antes del TPH ya que la MRT puede deberse al control incompleto de la misma.

El CHS se caracteriza por albinismo oculocutáneo, infecciones piógenas recurrentes, tendencia al sangrado leve y alteración neurológica tardía. Se debe a un

defecto genético localizado en el cromosoma 1q42-44, en el gen CHS1. El aloTPH debe ser precoz en los pacientes con ausencia de citotoxicidad de los linfocitos T, dado el alto riesgo de desarrollar LHH, entre el 50-85% de los pacientes (Jessen B, 2011). ¹Eapen *et al* (2007) refieren una SG a 5 años de 62% y plantean el DNE como una alternativa adecuada para pacientes que carecen de hermano HLA compatible.

3.2.4. Errores congénitos del metabolismo

3.2.4.1. Adrenoleucodistrofia (ALD)

La ALD es una enfermedad ligada al X, caracterizada por acúmulo de ácidos grasos saturados de cadena muy larga en tejidos y plasma. Se produce una disrupción de la función y estructura de membrana de las células normales. El 80% de los pacientes desarrollan alteraciones neurológicas. La indicación de TPH sería en los pacientes que presentan enfermedad de Addison como primer signo clínico de ALD o se detectan durante el consejo genético familiar, y en los cuales las RM de control detectan la aparición de los primeros signos de desmielinización cerebral. En los últimos años se ha ido desarrollando la terapia génica con vectores lentivirales como alternativa al aloTPH clásico (Cartier N, 2010). Miller *et al* (2011) refieren una SG a 5 años de 89% en los pacientes trasplantados con score Loes <10 y una SG de 60% para los trasplantados con score Loes ≥ 10 . Para los pacientes con ausencia de enfermedad cerebral clínica al TPH la SG fue de 91% y de 66% para aquellos con alteración neurológica.

3.2.4.2 Mucopolisacaridosis (MPS)

Las MPS son un grupo de enfermedades de depósito lisosómicas que comparten el déficit heredado de una determinada enzima lisosómica y la subsiguiente acumulación de glucosaminoglucanos (GAG) no digeridos. Se produce una pérdida de la función celular, daño de tejido y disfunción orgánica. Las manifestaciones clínicas incluyen retraso mental, displasia esquelética, alteraciones respiratorias y cardíacas, movilidad anormal de las articulaciones. El diagnóstico de Sd de Hurler, la forma más grave de MPS tipo I se diagnostica entre los 4 y 18 meses de edad. La mediana de supervivencia de estos pacientes es < 10 años. En el estudio de Aldenhoven *et al* (2015) la SG y SLE a 5 años fueron de 95,2% y 90,3% en pacientes con MPS que recibieron un aloTPH. Boelens *et al* (Boelens JJ, 2013) objetivaron una SG y SLE a 5 años de 74% y 63% en 258 niños con Sd de Hurler trasplantados con acondicionamiento mieloablativo.

3.2.4.3. Leucodistrofia metacromática (MLD)

La MLD es una enfermedad autosómica recesiva, de depósito lisosomal desmielinizante, rara y de desenlace fatal, causada por deficiente actividad enzimática de la arilsulfatasa A (ARSA). El acúmulo de sulfatida, un componente lipídico principal de la mielina conlleva la destrucción de mielina periférica y central. El TPH permite que la ARSA funcional derivada de las células del donante degrade la sulfatida. Boucher *et al* (2015) objetivaron una SG a 5 años de 59% en 40 pacientes diagnosticados de MLD trasplantados.

3.2.5. Hemoglobinopatías

La anemia de células falciformes (ACF) y la β -talasemia mayor (β -TM) son las enfermedades monogénicas más frecuentes en el mundo con aproximadamente 400,000 nacimientos cada año (Modell B, 2008). Se dividen en dos grupos amplios de mutaciones génicas de la β -globina que resulta en una estructura de la Hb anómala (ACF) o producción reducida/ausente de las cadenas de β -globina (β -TM). Las manifestaciones clínicas de estos trastornos hereditarios, habitualmente aparecen varios meses tras el nacimiento, cuando cambia la expresión génica desde la cadena de γ -globina fetal que forma la HbF (hemoglobina fetal), hacia la cadena de la β -globina del adulto que forma la HbA (Weatherall DJ, 1974).

El aloTPH sigue siendo la opción curativa actual, y los resultados han mejorado considerablemente en las últimas 3 décadas con SG y SLE alrededor de 90% y 80%. Sin embargo, sigue habiendo un riesgo importante de efectos adversos graves y mortalidad. Menos del 25% de los pacientes presentan un donante familiar compatible. Para los pacientes que carecen de un donante HLA idéntico, una opción terapéutica curativa en la que se está investigando es la terapia génica *ex vivo* en PH autólogos (Negre O, 2016) tanto para ACF como en la β -TM.

3.2.5.1. Anemia de células falciformes/Drepanocitosis (ACF)

La ACF es una enfermedad hereditaria, caracterizada por hemólisis crónica, complicaciones vaso-oclusivas y daño multiorgánico progresivo, con una gran repercusión en la esperanza y calidad de vida de los pacientes (Panepinto JA, 2005). De predominio en la India, península Arábiga y África subsahariana, se ha convertido en una enfermedad global debido a la migración (Piel FB, 2013). La mutación responsable

de la enfermedad es la sustitución del ácido glutámico por valina en la posición 6 en la subunidad beta de la hemoglobina dando lugar a la HbS (Schong JB, 2004). El paciente homocigoto (HbSS) hereda dos copias de la mutación HbS y presenta síntomas clínicos y complicaciones de la enfermedad mientras que el portador heterocigoto (HbAS) no presenta manifestaciones clínicas salvo en casos raros. También puede ocurrir que la HbS se herede en heterocigosis con otra mutación de la cadena de la β globina (HbSC) o defectos cuantitativos en la producción de la β globina (talasemia HbS β^0 y HbS β^+). Los pacientes con HbSS y HbS β^0 tienen la peor evolución clínica (Meier ER, 2012).

El TPH a partir de un hermano compatible ofrece los mejores resultados de trasplante, con un 90% - 95% de curación en los receptores pediátricos tras un acondicionamiento convencional (Walters MC, 2015). Los resultados del TPH son mejores a menor edad (<16 años) antes de que las transfusiones a largo plazo se conviertan en necesarias, en ausencia de comorbilidades y daño orgánico (Bernaudin F, 2007). Se ha focalizado la atención en disminuir la morbilidad relacionada con el trasplante mediante el uso de regímenes de acondicionamiento de menor toxicidad. Strocchio *et al* (2015) mostraron una SG y SLE a 7 años de 100% y 93% empleando el treosulfan en el acondicionamiento. En los pacientes jóvenes con ACF sintomática que tienen un hermano HLA compatible se recomienda realizar un TPH precoz, preferentemente en edad preescolar. La MO y SCU no manipulados de un hermano HLA compatible son las fuentes de PH recomendadas (Angelucci E, 2014). Locatelli *et al* (2013) comunicaron una SLE a 6 años de 92% (con MO) y de 90% (con SCU) tras aloTPH de hermano HLA compatible en pacientes con ACF.

3.2.5.2. Talasemia mayor (TM)

La talasemia es una enfermedad hereditaria transmitida de forma autosómica recesiva, que es frecuente en la zona Mediterránea. Se produce una disminución o ausencia en la síntesis de una o más de las cadenas de globina que forman la Hb, como consecuencia de mutaciones, deleciones o inserciones en los genes que codifican dichas cadenas. En la beta-TM la alteración genética resulta en la síntesis de cadena de la beta globina disminuidas o ausentes, por lo que se produce anemia hemolítica y eritropoyesis inefectiva con hiperplasia eritroide masiva en la MO y zonas extramedulares. El tratamiento estándar combinado con transfusiones de hematíes permanente y terapia quelante del hierro ha mejorado considerablemente la supervivencia en las últimas 4 décadas (Borgna-Pignatti C, 2004). Pese a los recientes y prometedores resultados de

terapia génica (Cavazzana-Calvo M, 2010) en la práctica clínica sigue siendo el aloTPH la única opción curativa. En los pacientes jóvenes con TM que posean un hermano HLA-idéntico se recomienda realizar un TPH precoz antes de desarrollar sobrecarga férrica y lesión tisular secundaria. En la actualidad el TPH de MO y de SCU HLA idéntico ofrecen resultados muy similares. Los PHSP deben evitarse debido al aumento de riesgo de EICR crónica (Angelucci E, 2014). Locatelli *et al* (2013) comunican una SLE a 6 años de 86% (con MO) y de 80% (con SCU) tras aloTPH de hermano HLA compatible en pacientes con TM.

PACIENTES Y MÉTODOS

1. PACIENTES

Se trata de un estudio unicéntrico, observacional, retrospectivo, descriptivo y analítico. Se incluyeron en este estudio, 91 pacientes pediátricos menores de 15 años sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos entre el 01 de enero del 2007 y 31 de diciembre del 2015, en el programa de trasplantes de la Unidad de TPH del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA).

Las indicaciones para el trasplante, realizadas por los responsables clínicos de la Unidad de TPH, incluyeron hemopatías malignas y no malignas así como neoplasias sólidas, siguiendo los protocolos de la unidad de TPH, del grupo español de trasplante hematopoyético (GETH), del grupo español de trasplante de médula ósea en niños (GETMON) y del grupo europeo de trasplante de médula ósea (EBMT).

Los datos se recogieron a partir de las historias clínicas y de los registros disponibles en la Unidad de TPH y Terapia Celular del Servicio de Hematología del HCUVA. Para ello, se han respetado los principios fundamentales de confidencialidad de los datos de carácter personal de los sujetos de este estudio, de conformidad a la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal; el Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la misma, así como la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica y documentos contenidos en el archivo.

2. MÉTODOS

Con el objetivo de estudiar la factibilidad y seguridad del procedimiento de TPH en la edad pediátrica se estudió la metodología aplicada en el TPH.

2.1. Evaluación pre TPH

Ante un paciente potencialmente candidato a TPH se realizaron las siguientes evaluaciones:

- Escala funcional de Lansky.
- Análisis sanguíneo: hemograma, estudio de coagulación, bioquímica general completa, proteinograma e inmunoglobulinas, sistemático de orina y sedimento, serología (VHB: HbsAg y HBCore, VHC: Ac y RNA, VIH: 1 y 2, VHS: 1 y 2, VEB: IgG early, IgG e IgM VCA, IgG ebna, CMV: IgG e IgM, VVZ, sífilis, HTLV tipo II, toxoplasma).
- Cromo (^{51}Cr) EDTA: determinación del filtrado glomerular.
- Evaluación cardiológica (ECG, Ecocardiografía).
- Evaluación pulmonar (espirometría en los mayores de 6 años).
- Rx tórax.
- Otras pruebas complementarias de imagen para valorar la extensión de la enfermedad tumoral si procedía: RMN, TC cervico-toraco-abdomino-pélvico, PET.

En función de las comorbilidades del paciente se solicitaron las pruebas específicas adicionales para el estudio óptimo de la patología antes del procedimiento.

2.2. Selección del donante

En todo paciente subsidiario de un trasplante alogénico se realizó la tipificación HLA del paciente, de todos sus hermanos y padres, habiendo sido suficiente analizar los *loci* A, B por técnicas de baja resolución y DRB1 por técnicas de alta resolución para demostrar si son compatibles o no y conocer los haplotipos heredados. Si el hermano presentó una única diferencia en uno de esos *loci*, se procedió a ampliar la tipificación. El estudio de los miembros de la familia de segunda línea (tíos, sobrinos) sólo se indicó en una familia con mucha consanguinidad y si el paciente presentó un haplotipo muy frecuente. De no existir hermanos o familiares de primer grado aceptables se inició una búsqueda internacional de donante a través de REDMO. Siguiendo la normativa española, se consideró como donante voluntario “ideal” aquel que compartiera 8/10,

9/10 o 10 de 10 *loci* HLA (considerando A, B, C, DRB1 y DQB1 por técnicas de alta resolución) con el paciente. En ausencia de disponibilidad de DNE, SCU o por la necesidad de realizar el TPH sin demora, se procedió a buscar a un donante haploidéntico. Si la búsqueda de REDMO concluyó con la localización de dos o más donantes con igual grado de compatibilidad con el paciente, la selección del mejor donante se realizó según:

1. Menor edad del donante.
2. Sexo varón del donante.
3. Serología frente a CMV de donante y receptor: paciente positivo y donante negativo se consideró como la situación menos deseable.
4. Grupo sanguíneo.
5. En caso de SCU, se seleccionaron por orden de compatibilidad HLA: 6/6 > 5/6 > 4/6; celularidad en CNT > $4 \times 10^7/\text{kg}$ y $\text{CD34}^+ > 3 \times 10^5/\text{kg}$; proveniente de un banco FACT-Netcord acreditado y año de congelación > 2000. Se tomaron en consideración los valores de CFU-GM y viabilidad disponibles.
6. En caso de TPH haploidéntico:
 - 6.1. Alo-reactividad KIR.
 - 6.2. Presencia de anticuerpos anti-HLA.

En todos los donantes sanos, además se realizó una anamnesis y exploración física, y se les explicó el procedimiento y la firma de consentimiento.

2.3. Movilización (paciente y donante sano)

Se administró G-CSF recombinante (filgrastim: Neupogen[®] Amgen Europe B.V., ZK Breda, Países Bajos; lenograstim: Granocyte[®] Italfarmaco, S.A., Madrid, España) a una dosis de 5 µg/kg/12 horas por vía subcutánea desde 4 días antes de la primera leucoaféresis (al menos 9 dosis de G-CSF), hasta el día de la última leucoaféresis, de forma ambulatoria salvo concurrencia de otras causas de ingreso. En los casos en que no se alcanzó un número suficiente de PH para el trasplante se planificó una segunda movilización. Para los casos con enfermedades no neoplásicas se realizó harvest, con movilización los tres días previos con lenograstim 5 µg/kg/día.

2.4. Recolección de progenitores hematopoyéticos

2.4.1. Aféresis

Antes de comenzar el proceso de aféresis, se colocó al paciente un catéter venoso central de alto flujo en la unidad de cuidados intensivos pediátricos en caso de no disponer de vías periféricas adecuadas. Los PH de sangre periférica se recolectaron mediante procedimientos de aféresis, el quinto día desde el comienzo de la movilización, previa comprobación en sangre periférica de una cifra ≥ 10 CD34+/ μ l. En la Tabla 5 se detallan las cifras de CD34+ x 10^6 /kg necesarias según el tipo de TPH.

CD34+ x 10^6 /kg	TPH autólogo	TPH alogénico
Mínimo	2	3
Objetivo	≥ 2	≥ 4

Tabla 5. N° CD34+ necesarias en la aféresis según el tipo de TPH.

Las aféresis se realizaron en procesadores celulares de flujo continuo: Cobe[®] Spectra (Gambro BCT, Lakewood, CO, USA) , Optia[®] (Terumo BCT, Lakewood, CO, USA) y Fenwal CS3000 Plus[®] (Baxter, Deerfield, IL, USA).

2.4.2. Harvest

La médula ósea se recolectó (harvest) en quirófano mediante punción de las crestas ilíacas posteriores y múltiples aspiraciones de médula ósea. Mediante el procesador celular COBE[®]2991 (Terumo BCT, Lakewood, CO, USA), se obtuvo el buffy-coat leucocitario. El objetivo a alcanzar fue de 4×10^8 CN/Kg (siempre >3 y nunca <2).

2.5. Manipulación del inóculo

En los trasplantes haploidénticos, tras la recolección de los PH mediante aféresis, se procedió a su manipulación previamente a la infusión. El procedimiento de la manipulación ex vivo se llevó a cabo mediante el procedimiento inmunomagnético del sistema CliniMACs System[®] (MiltenyiBiotec, Bergisch Gladbach, Germany) e incluye la selección CD34⁺, depleción CD3/CD19 y depleción linfocitos T $\alpha\beta^+$ y linfocitos B CD19⁺.

2.6. Criopreservación celular

La criopreservación celular se llevó a cabo en el caso de TPH autólogo y en el caso de PH procedentes de donante sano que no se infundieron el mismo día. El producto de la aféresis se mezcló con una solución crioprotectora compuesta por DMSO y plasma autólogo o heterólogo isogrupo en el caso de pacientes con peso inferior a 20 Kg, para tener una concentración celular (leucocitaria) final máxima de $150 \times 10^6/\text{mL}$ y una concentración final de DMSO del 9%. Todo el proceso se realizó en condiciones estériles, manteniendo las bolsas refrigeradas sobre bloques acumuladores de hielo para evitar la toxicidad del DMSO sobre las células. La solución crioprotectora se añadió lentamente y en agitación suave.

El producto final se repartió en un mínimo de dos bolsas de criopreservación (Cryocyte[®], Baxter Healthcare Corporation, Immunotherapy Division, Deerfield, IL., USA) sin exceder un volumen final por bolsa de 150 mL. Inmediatamente se sometieron a criopreservación programada mediante un congelador biológico programable (CM-2000[®], Carbuos Metálicos, Barcelona, España) para obtener una máxima viabilidad tras el proceso de congelación. Las curvas programadas de congelación se componen de segmentos, cada uno de los cuales tiene una velocidad de enfriamiento ($1\text{-}2^\circ\text{C}/\text{min}$) determinada empíricamente. Tras alcanzar la T^a de -120°C , el producto congelado fue almacenado en tanques de nitrógeno líquido a -196°C .

2.7. Acondicionamiento

Una vez comprobado que el paciente cumplía los criterios para la realización del trasplante, (indicación, donante adecuado, producto celular adecuado y estudio pretrasplante completo), con la firma del consentimiento informado, se planificó el ingreso para el inicio del acondicionamiento. Se utilizaron diferentes esquemas de altas dosis de quimioterapia con/sin irradiación corporal en función de la enfermedad de base (Tablas 6 y 7).

ACONDICIONAMIENTO	DIAGNÓSTICO	FÁRMACOS
BEAM	Linfoma de Hodgkin	Carmustina iv 300 mg/m ² + Etopósido iv 800 mg/m ² + ARA-C iv 1600 mg/m ² + Melfalán iv 140 mg/m ²
Bu-Cy-VP16	LMA	Busulfán iv 12,8 mg/Kg – 19,2 mg/Kg + Ciclofosfamida iv 120 mg/Kg + Etopósido iv 60 mg/Kg
Bu-Mel	Neuroblastoma PNET Sarcoma de Ewing Tumor desmoplásico	Busulfán iv 12,8 mg/Kg – 19,2 mg/Kg + Melfalán iv 140 mg/m ²
Cy-ICT	LMA	Ciclofosfamida iv 120 mg/Kg + Irradiación corporal total 12 Gy
Cisplatino-VP16-Ifosfamida	Tumor germinal	Cisplatino iv 100 mg/m ² + Etopósido iv 1500 mg/m ² + Ifosfamida iv 10000 mg/m ²
Mel-VP16-Carboplatino	Neuroblastoma Sarcoma de Ewing Tumor de Wilms	Melfalán iv 210 mg/m ² + Etopósido iv 1352 mg/m ² + Carboplatino iv 1412 mg/m ²
Mel-VP16	Sarcoma de Ewing	Melfalán iv 140 mg/m ² + Etopósido iv 60 mg/m ²
Tiotepa-VP16-Carboplatino	Osteosarcoma Tumor germinal Tumor rabdoide	Tiotepa iv 900 mg/m ² + Etopósido iv 750 mg/m ² + Carboplatino iv 1500 mg/m ²
Tiotepa-Carboplatino	PNET Tumor rabdoide	Tiotepa iv 600 mg/m ² + Carboplatino iv 1200 mg/m ²
Tiotepa-BCNU	PNET	Tiotepa iv 600 mg/m ² + Carmustina iv 300 mg/m ²

Tabla 6. Regímenes de acondicionamiento en los autoTPH

ACONDICIONAMIENTO	DIAGNÓSTICO	FÁRMACOS
Bu-Cy	Anemia sideroblástica LLA , LMA Sd Hurler Talasemia mayor	Busulfán iv 12,8 mg/Kg – 19,2 mg/Kg + Ciclofosfamida iv 120 mg/Kg
Bu-Cy-ATG	Adrenoleucodistrofia Drepanocitosis LLA, LMA Leucodistrofia metacromática	Busulfán iv 12,8 mg/Kg – 19,2 mg/Kg + Ciclofosfamida iv 200 mg/Kg + Globulina antitimocítica de conejo iv 10 mg/Kg
Bu-Cy-Flu	LMA Sd Chediak-Higashi	Busulfán iv 12,8 mg/Kg – 19,2 mg/Kg + Ciclofosfamida iv 120 mg/Kg + Fludarabina iv 150 mg/m ²
Bu-Cy-Mel	LMMJ SMD	Busulfán iv 12,8 mg/Kg – 19,2 mg/Kg + Ciclofosfamida iv 120 mg/Kg + Melfalán iv 140 mg/m ²
Bu-Cy-Mel-ATG	LMMJ	Busulfán iv 12,8 mg/Kg – 19,2 mg/Kg + Ciclofosfamida iv 120 mg/Kg + Melfalán iv 140 mg/m ² +
Bu-Cy-VP16	LLA LMA	Busulfán iv 12,8 mg/Kg – 19,2 mg/Kg +Ciclofosfamida iv 120 mg/Kg + Etopósido iv 60 mg/Kg
Bu-Cy-VP16-ATG	LHH	Busulfán iv 12,8 mg/Kg – 19,2 mg/Kg + Ciclofosfamida iv 120 mg/Kg + Etopósido iv 30 mg/Kg+ ATG iv 4 mg/Kg
Bu-Flu-ICT	Adrenoleucodistrofia Disqueratosis congénita	Busulfán iv 3,2 mg/Kg + Fludarabina iv 200 mg/m ² + Irradiación corporal total 2 Gy
Bu-Flu-Tiotepa-ATG	LLA	Busulfán iv 9,6 mg/Kg – 14,4mg/Kg +Fludarabina iv 150 mg/m ² + Tiotepa iv 10 mg/Kg + ATG iv 8 mg/Kg
Bu-Flu-Tiotepa-Metilpred	LMMJ Neuroblastoma Osteosarcoma Sarcoma de Ewing	Busulfán iv 6,4 mg/Kg – 9,6 mg/Kg + Fludarabina iv 125 mg/m ² + Tiotepa iv 10 mg/Kg + Metilprednisolona iv 25 mg/Kg

Tabla 7. Regímenes de acondicionamiento en los aloTPH.

ACONDICIONAMIENTO	DIAGNÓSTICO	FÁRMACOS
Cy-ATG	SMD	Ciclofosfamida iv 200 mg/Kg + ATG iv 6 mg/Kg
Cy-Flu-ATG	Anemia de Fanconi Disqueratosis congénita Neuroblastoma	Ciclofosfamida iv 40 mg/Kg + Fludarabina iv 150 mg/m ² + ATG iv 8 mg/Kg
Cy-ICT	LLA LMA	Ciclofosfamida iv 120 mg/Kg + Irradiación corporal total 12 Gy
Cy-ICT-ATG	LLA	Ciclofosfamida iv 120 mg/Kg + Irradiación corporal total 12 Gy + ATG iv 1,5 mg/Kg
Cy-ATG	SMD	Ciclofosfamida iv 200 mg/Kg + ATG iv 6 mg/Kg
Cy-ICT-Flu-Ritux-ATG	Aplasia medular adquirida	Ciclofosfamida iv 40 mg/Kg + Irradiación corporal total 2 Gy + Fludarabina iv 120 mg/m ² + Rituximab iv 170 mg/m ² + ATG iv 8 mg/Kg
Cy-ICT-VP16	LLA	Ciclofosfamida iv 120 mg/Kg + Irradiación corporal total 12 Gy + Etopósido iv 40 mg/Kg
Flu-ICT	LMMJ	Fludarabina iv 90 mg/m ² + Irradiación corporal total 2 Gy
Flu-ICT-ATG	Sarcoma de Ewing	Fludarabina iv 120 mg/m ² + Irradiación corporal total 2 Gy + ATG 3 mg/Kg
Flu-Tiotepa	SMD	Fludarabina iv 160 mg/m ² + Tiotepa iv 15 mg/Kg
Flu-Tiotepa-ATG	SMD	Fludarabina iv 160 mg/m ² + Tiotepa iv 15 mg/Kg + ATG iv 6 mg/Kg
Flu-Tiotepa-ATG-Mel	Neuroblastoma	Fludarabina iv 125 mg/m ² + Tiotepa iv 10 mg/Kg + ATG iv 6 mg/Kg + Melfalán iv 120 mg/m ²

Tabla 7. Regímenes de acondicionamiento en los aloTPH (continuación).

2.8. Descongelación y lavado (autoTPH)

El día del trasplante (día 0) el material criopreservado se descongeló mediante la inmersión en un baño a 37°C. Inicialmente se infundía el inóculo sin lavar en los siguientes 15 minutos. En julio 2008 se inició el lavado mediante los sistemas automatizados y cerrados del procesador Cobe[®] alternando con Sepax[®] (Biosafe S.A., Rte du Petit-Eysins, Eysins, Switzerland) durante un año y posteriormente sólo Sepax[®], para la depleción del DMSO (Sánchez-Salinas A, 2012). Tras finalizar el proceso de lavado se sellaron y se separaron la bolsa de recogida y de desecho. De la bolsa lavada se tomó una muestra de 0,5 ml y se hizo una dilución al 1/10 con PBS para los recuentos celulares, citometría, cultivos de colonias y viabilidad. Para finalizar se midió el volumen de la bolsa con jeringas de 50 mL y del remanente de la bolsa se extrajo 1 mL aproximadamente para los cultivos microbiológicos.

2.9. Recuentos celulares

La cuantificación de CT en los productos celulares se llevó a cabo mediante contadores celulares automáticos. Hasta el año 2012 se trabajó con el contador Sysmex[®] KX-21N (Roche Diagnostics S.L., San Cugat del Valles, Barcelona, España) y a partir de entonces se utilizó el contador Cell-Dyn Sapphire[®] (Abbott laboratorios, Illinois, USA). Actualmente se usan los contadores Sysmex XN-1000[™] y XN-2000[™].

Los cultivos clonogénicos para colonias granulomacrofágicas y eritroides se realizaron en un medio de cultivo enriquecido semisólido (Methocult[®] H4434; Stem Cell Technologies, Vancouver, Canadá). Los resultados se expresaron como número de unidades formadoras de colonias / 2×10^4 por Kg de peso del paciente. La viabilidad celular se determinó con el método de exclusión de azul tripán al 0,2% (Trypan blue[®], Difco laboratorios, West Molesey, Surrey, UK). Las células vivas (viables) no captan el colorante y su porcentaje expresa la viabilidad.

Se empleó el citómetro de flujo BD FACSCanto II[®] (Becton Dickinson, San José, CA. USA) de la Sección de Citometría e Inmunología Tumoral, según los criterios establecidos por ISHAGE (Sutherland DR, 1996). Se midieron en los productos de aféresis, así como en los controles post-descongelación y post-lavado: % de leucocitos viables, linfocitos, monocitos, neutrófilos, CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD3-16/56+ NK, CD19+, CD34+.

2.10. Infusión de progenitores hematopoyéticos

Tras finalizar la quimioterapia de acondicionamiento y dejando un margen mínimo de seguridad de 24 horas se procedió a la infusión del producto celular, a través de una vía venosa central y utilizando un filtro de macroagregados de 170 - 200 micras. Previamente a la infusión se administró premedicación con paracetamol 15 mg/Kg iv y dexclorfeniramina 0,15 mg/Kg mg iv. Durante todo el proceso se monitorizaron las constantes (tensión arterial, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno por pulsioximetría, temperatura).

2.11. Manejo clínico y medidas de soporte post trasplante

Los pacientes fueron ingresados en régimen de aislamiento inverso, mientras el recuento de neutrófilos permaneció por debajo de $0,5 \times 10^9/L$. Todos los pacientes recibieron profilaxis con aciclovir, cotrimoxazol y fluconazol. Los cuidados de soporte fueron los siguientes:

- En caso de fiebre: hemocultivos, urocultivo, paracetamol iv (15 mg/Kg). Si la fiebre cursó con neutropenia se añadió al meropenem iv un glicopéptido iv (teicoplanina iv: 3 primeras dosis a 10 mg/Kg/12 horas y se continuó con 10 mg/kg/24 horas) y/o un aminoglucósido (amikacina iv 15-20 mg/Kg/24 h) según la focalidad clínica, aislamientos microbiológicos o si el paciente presentó inestabilidad hemodinámica. En caso de persistencia de fiebre tras 4 – 7 días del inicio de los antibióticos se añadió anfotericina B liposomal iv (3 mg/Kg/24 h) suspendiendo el fluconazol iv.

- Monitorización: CMV, semanalmente, mediante detección de DNA por PCR (reacción en cadena de la polimerasa); VEB, detección mensual de DNA mediante PCR; *Aspergillus*, dos veces en semana detección del antígeno galactomanano en suero por técnica de enzimoanálisis.

Según la sospecha infecciosa en cada caso, se ampliaron las determinaciones: panel de virus respiratorios en muestra de secreciones respiratorias (test rápido de detección de Ag VRS, virus influenza tipo A y B; PCR de virus respiratorios: influenza A/B/C, VRS A/B, adenovirus, rinovirus, enterovirus, metapneumovirus, bocavirus, parainfluenzae 1-4, coronavirus 229E); panel de diarrea: coprocultivo, *Clostridium difficile* (cultivo heces, detección de toxina A/B), detección Ag rotavirus y adenovirus.

- En el caso de clínica de cistitis hemorrágica, se determinó PCR en sangre de CMV, adenovirus, poliomavirus (virus BK, virus JC), urocultivo para bacterias, hongos y virus (poliomavirus, CMV, adenovirus).

- Soporte transfusional: los hemoderivados se transfundieron filtrados e irradiados (25 Gy). Las indicaciones generales para la transfusión de hematíes fueron cifras de Hb < 8 gr/dL o sd anémico, infundiéndose 10 mL/kg en pacientes pediátricos con peso inferior a 40 Kg o una unidad de concentrado de hematíes. Si el paciente anteriormente había tenido reacción transfusional se administraba premedicación con dexclorfeniramina iv (0,15 mg/Kg) + paracetamol iv (15 mg/Kg) previo al inicio de la transfusión. La indicación para la transfusión de plaquetas fue una cifra < 15×10^9 plaquetas/L infundiéndose 10 mL/Kg en pacientes pediátricos con peso inferior a 40 kg o un pool de adultos (200 cc).

2.12. Metodología estadística

2.12.1. Variables del estudio

2.12.1.1. Variables del paciente y donante

- Edad y sexo.
- Diagnóstico, estatus de la enfermedad al TPH.
- Serología CMV.
- Grupo sanguíneo.

2.12.1.2. Variables del TPH

- Número cronológico de TPH.
- Tipo de donante (emparentado, no emparentado), compatibilidad HLA (compatible, haploidéntico), fuente de PH (sangre periférica, médula ósea, sangre de cordón umbilical).
- Acondicionamiento empleado (mieloablativo, intensidad reducida, no mieloablativo).
- Profilaxis de EICR.

2.12.1.3. Variables del inóculo

- Manipulación del inóculo ex-vivo y tipo de manipulación.
- Células nucleadas totales ($\times 10^8/\text{Kg}$ paciente) por trasplante.
- Células CD34+ ($\times 10^6/\text{Kg}$ paciente) por trasplante.
- Células CD3+ ($\times 10^6/\text{Kg}$ paciente) por trasplante.
- Células T alfa beta ($\times 10^3/\text{Kg}$ paciente) por trasplante.
- Células gamma delta ($\times 10^6/\text{Kg}$ paciente) por trasplante.
- Células CD3+CD4+ ($\times 10^6/\text{Kg}$ paciente) por trasplante.
- Células CD3+CD8+ ($\times 10^6/\text{Kg}$ paciente) por trasplante.
- Células CD19+ ($\times 10^6/\text{Kg}$ paciente) por trasplante.
- Células CD3-CD56+ ($\times 10^6/\text{Kg}$ paciente) por trasplante.
- Control microbiológico del producto infundido por trasplante.
- Viabilidad celular del producto infundido por trasplante.
- CFU-GM ($\times 10^4/\text{Kg}$ paciente) del producto infundido.
- BFU-E ($\times 10^4/\text{Kg}$ paciente) del producto infundido.

2.12.1.4. Variables del injerto hematopoyético

- Día post trasplante en el que se produjo el injerto de leucocitos (primer día de 3 días consecutivos con una cifra superior a 500 y superior a 1000 leucocitos/mcL).
- Día post trasplante en el que se produjo el injerto de neutrófilos (primer día de 3 días consecutivos con una cifra superior a 500 neutrófilos/mcL y superior a 1000 neutrófilos/mcL).
- Día post trasplante en el que se produjo el injerto de plaquetas (primer día con cifra mantenida de plaquetas superior a 20.000 plaquetas/mcL y 50.000 plaquetas/mcL sin requerimiento transfusional).
- Día post trasplante en el que se produjo el injerto eritrocitario (último día en el que se realizó la última transfusión de concentrado de hematíes).
- Requerimientos transfusionales: número de concentrados de hematíes y número de pools de plaquetas transfundidos tras la realización del TPH.
- Análisis de la tasa de injerto y fallo de injerto: el fallo de injerto se definió como un recuento de neutrófilos $< 500/\mu\text{L}$ o un quimerismo del donante $< 5\%$ en leucocitos de

SP. Se consideró fallo de injerto primario si el paciente no alcanzó recuentos automantenidos de > 500 neutrófilos/mcL, > 20.000 plaquetas/mcL y de hemoglobina > 8 g/dl en el día +28 postrasplante. Se consideró fallo de injerto secundario, a la pérdida de al menos, dos líneas celulares previamente implantadas y funcionales.

- Quimerismo post TPH alogénico: determinado en sangre periférica CNT y linfocitos T CD3 en los días +30, +60, +90, +180, +270, +360. Se definió como quimera completa cuando $> 95\%$ de las células del paciente proceden del donante y quimera mixta cuando entre el 5 – 95% de las células del paciente proceden del donante.

- Recuperación inmune: CD3+ (cél/ μ L), CD3+CD4+ (cél/ μ L), CD3+CD8+ (cél/ μ L), CD3-CD56+ (cél/ μ L), CD19+ (cél/ μ L), cociente CD4+/CD8+ determinadas en los días +30, +60, +90, +120, +180, +270, +360. Se tomaron valores referencia de normalidad según la distribución por edad publicado por Shearer *et al* (2003).

- Inmunoterapia post TPH (DLI): indicaciones, número, complicaciones y resultados.

2.12.1.5. Variables de complicaciones post-TPH precoces

Se consideraron complicaciones precoces aquellas que ocurrieron dentro de los 100 primeros días post TPH.

- Mucositis: la gravedad se valoró mediante la escala Common Terminology Criteria for Adverse Events versión 4.3 (National Cancer Institute, 1999).

- Infecciones: se definió infección como aislamiento de un microorganismo ya sea de origen viral, bacteriano o fúngico que estuvo asociado a síntomas o enfermedad. Se definió bacteriemia, SRIS, sepsis, sepsis grave y shock séptico según los criterios recogidos en el documento de consenso de la SECIP-SEUP (Alonso Salas MT, 2017). Según la temporalidad se definió como infección precoz la que ocurría los primeros 30 días post TPH, infección intermedia la que ocurría entre días +31 y +100 post TPH) e infección tardía la que ocurría > 100 días post TPH.

- Cistitis hemorrágica: se consideró como cistitis hemorrágica precoz los primeros 15 días post TPH y tardía después del día +15. Según el grado de afectación, se dividió en grado I (hematuria microscópica), grado II (hematuria macroscópica sin coágulos), grado III (hematuria macroscópica con coágulos) y grado IV (hematuria macroscópica con coágulos y retención urinaria que obliga a tratamiento quirúrgico).

- EICR aguda: Grado I-II/ III-IV según criterios estándar de gradación (Przepiorka D, 1995).
- EVOH-SOSH: se recogieron los casos diagnosticados de EVOH-SOSH mediante los criterios de Seattle modificados (McDonald G, 1993).
- Toxicidad hepática: manifestada como hipertransaminasemia aislada transitoria y se clasificó según la escala Common Terminology Criteria for Adverse Events versión 4.0 (National Cancer Institute, 1999).
- Toxicidad renal: cualquier evento renal secundario a tratamiento.
- Sd de implante/prendimiento: los criterios diagnósticos fueron aparición de fiebre (sin causa infecciosa) \pm rash \pm necesidad de apoyo diurético en las 96 horas que rodearon al injerto leucocitario.
- Complicaciones metabólicas: las alteraciones por fuera de los límites de la normalidad de los electrolitos (calcio, magnesio, sodio, potasio) y se clasificaron según la escala Common Terminology Criteria for Adverse Events versión 4.0 (National Cancer Institute, 1999).
- HTA: se definió como HTA la TA \geq p95 para la edad y talla durante la evolución post TPH. Se clasificó según la escala Common Terminology Criteria for Adverse Events versión 4.0 (National Cancer Institute, 1999).
- Complicaciones pulmonares precoces infecciosas y no infecciosas. Se recogieron los casos que presentaron cualquier tipo de complicación pulmonar (infecciosa y no infecciosa) durante su evolución post TPH.
- Complicaciones neurológicas: se recogieron los casos que presentaron cualquier tipo de complicación neurológica durante su evolución post TPH.

2.12.1.6. Variables de complicaciones post-TPH tardías

Se consideraron complicaciones tardías aquellas que ocurrieron por encima del día +100 post-TPH como consecuencia del procedimiento del trasplante. Se excluyeron aquellas derivadas de la patología de base.

- EICR crónica: se recogieron los casos diagnosticados de EICRc, según los criterios estándar de gradación empleados en su momento como EICRc limitado o extenso (Shulman HM, 1980).

- Complicaciones pulmonares tardías: se recogieron los casos que presentaron cualquier tipo de alteración pulmonar tardía.
- Alteraciones endocrinas: se recogieron los casos que presentaron cualquier tipo de alteración endocrina tardía.
- Segundas neoplasias post-TPH: se recogieron los casos que presentaron alguna neoplasia posterior a su diagnóstico previo inicial.
- Otras complicaciones: se recogieron los casos que presentaron alteración crónica en cualquier otro órgano o sistema no mencionado anteriormente.

2.12.1.7. Variables de resultado del TPH

En las leucemias se definió el estado de la enfermedad al trasplante según los criterios de la guía de recomendaciones LAL/SEHOP-PETHEMA 2013.

En los tumores sólidos se definió el estado de la enfermedad al trasplante como remisión completa (RC): resolución completa de toda evidencia de enfermedad clínica y por imagen así como niveles normales de los marcadores tumorales; remisión parcial (RP): disminución de más del 50% del tamaño tumoral; enfermedad estable: no incremento del tamaño tumoral más del 25% o no aparición de un nuevo tumor; progresión: incremento del tamaño tumoral más del 25% o la aparición de un nuevo tumor.

Con el objetivo de determinar la eficacia del TPH en la edad pediátrica en el HCUVA, se analizó:

- Análisis de la mortalidad. La mortalidad relacionada con el trasplante (MRT) se ha definido como la muerte por cualquier causa en los primeros 28 días post TPH independientemente del estado de recaída. La muerte más allá del día +28 se consideró relacionada con el trasplante si la enfermedad estaba en remisión.
- Análisis de la recaída de la enfermedad de base. El diagnóstico de recaída se realizó con los mismos parámetros morfológicos que el diagnóstico inicial.
- Supervivencia global (SG): se ha definido como el tiempo que transcurre desde la realización del TPH al momento de la muerte por cualquier causa.

- Supervivencia libre de eventos (SLE): se ha definido como el tiempo que transcurre desde la realización del TPH a la primera recaída, progresión de la enfermedad o muerte por cualquier causa.
- Supervivencia libre de progresión (SLP): tiempo transcurrido desde la realización del TPH a la presentación de recaída o progresión de la enfermedad de base.

2.12.2. Análisis estadístico

Los datos fueron incluidos en una base de datos y analizados con el programa IBM[®] SPSS[®] Statistics versión 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Se realizó la estadística descriptiva de cada una de las variables consideradas, utilizándose para las variables cuantitativas continuas, la mediana y rango. Para estudiar la asociación entre variables numéricas, continuas o cuantitativas y un determinado hecho, han sido utilizadas la T-Student (tras confirmar la normalidad de la distribución mediante el test de Kolmogorov-Smirnov) o la prueba no paramétrica U-Mann Whitney (cuando hay menos de 30 individuos por categoría). La comparación de más de dos medias se realizó mediante el análisis de la varianza (ANOVA), en el caso de cumplirse las condiciones de normalidad y homogeneidad de varianzas (prueba de Levene). En contrario se realizó la prueba no paramétrica H de Kruskal-Wallis (se empleó la corrección de Bonferroni en caso de obtener un resultado $p < 0,05$). Para las variables cualitativas se utilizaron las frecuencias, porcentajes y el test de la Chi-cuadrado de Pearson o el test exacto de Fisher (cuando al menos el valor de una frecuencia esperada es menor que 5) para estudiar la asociación entre estas y un determinado hecho.

Mediante el programa informático R[®] (R 3.3.2, R Foundation for Statistical Computing, 2016) y el paquete cmprsk, se estimó la incidencia acumulada de EICR aguda, EICR crónica, recaída y MRT. Se consideraron los factores de riesgo competitivos en cada caso y se calcularon las curvas de incidencia acumulada \pm error estándar. Mediante el método no paramétrico de Kaplan-Meier se estimaron las SG, SLE y SLP, expresadas como porcentajes \pm error estándar y se compararon las curvas de supervivencia mediante el test de Log-Rank. Todos los resultados se consideraron significativos para un nivel de $p < 0,05$. Para la elaboración de los restantes gráficos y la edición del trabajo se utilizó el software Microsoft[®] Excel y Word 2011 versión 14.6.6.

RESULTADOS

ESTUDIO DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL TPH PEDIÁTRICO EN LA REGIÓN DE MURCIA

En el período comprendido entre enero 2007 y diciembre 2015 se realizaron un total de 107 procedimientos de TPH en 91 pacientes: 38 TPH autólogos (35%) y 69 TPH alogénicos (65%).

1. AUTOTPH PEDIÁTRICO

1.1. Características del autoTPH

Se realizaron un total de 38 procedimientos de autoTPH en 35 pacientes, de los cuales hubo un paciente que recibió 3 autoTPH consecutivos, un paciente que recibió autoTPH en tándem y otro paciente un 2º autoTPH. La mediana de edad al trasplante fue de 5 años (0 - 13). La distribución según grupos de edad y sexo se refleja en la Tabla 8.

Edad (años)	n	(%)
> 0 - < 2	5	(14,3)
≥ 2 - <12	25	(71,4)
≥ 12 - ≤ 15	5	(14,3)
Sexo Varones	23	(65,7)
Mujeres	12	(34,3)

Tabla 8. Distribución de los autoTPH según edad y sexo.

La distribución de los autoTPH según grupo de patologías fue del 89,5% (34) tumores sólidos y de 10,5% (4) hemopatías malignas (Gráfico 2).

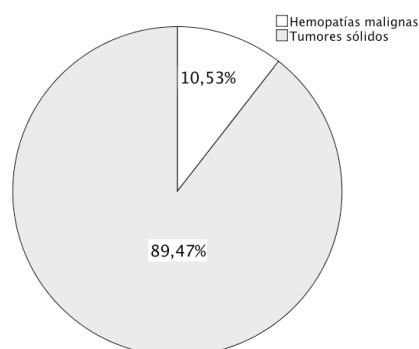


Gráfico 2. Distribución autoTPH según patología.

1.2. Estatus de la enfermedad al TPH y comorbilidades

En la Tabla 9 se reflejan la distribución y el estatus al trasplante de los tumores sólidos y hemopatías malignas por lo que se realizó el autoTPH, así como los distintos acondicionamientos utilizados. Los pacientes no presentaron comorbilidades previas al autoTPH.

TUMORES SÓLIDOS	n	(%)	Estatus TPH	n	Acondicionamiento	n
Neuroblastoma	13	(34,2)	1ª RC	3	BuMel	13
			RP	10	Mel-VP16-Cisplatino	2
Sarcoma de Ewing	8	(21,1)	1ª RC	3	BuMel	6
			2ª RC	1	Mel-VP16-Cisplatino	1
			RP	3	Mel-VP16	1
			Progresión	1		
PNET	5	(13,2)	1ª RC	1	BuMel	1
			RP	3	Tiotepa-Carboplatino	3
			Progresión	1	Tiotepa-BCNU	1
Tumor germinal	3	(7,9)	1ª RC	1	Cisplatino-VP16-Ifosfamida	1
			2ª RC	1	Tiotepa-VP16-Carboplatino	2
			RP	1		
Tumor rabdoide	2	(5,3)	1ª RC	1	Tiotepa-VP16-Carboplatino	1
			2ª RC	1	Tiotepa-Carboplatino	1
Tumor desmoplásico	1	(2,6)	1ª RC	1	BuMel	1
Tumor de Wilms	1	(2,6)	RP	1	Mel-VP16-Cisplatino	1
Linfoma de Hodgkin	1	(2,6)	RP	1	BEAM	1
Osteosarcoma	1	(2,6)	RP	1	Tiotepa-VP16-Carboplatino	1
HEMOPATÍAS MALIGNAS						
LMA	3	(7,9)	1ª RC	3	Bu-Cy-VP16	2
					Cy-ICT	1

Tabla 9. Distribución de los autoTPH según diagnóstico, estatus de la enfermedad al TPH y acondicionamiento empleado. RC: remisión completa; RP: remisión parcial.

1.3. Inóculo de PH en el autoTPH

En todos los autoTPH realizados, los progenitores hematopoyéticos fueron obtenidos a partir de sangre periférica. En la Tabla 10 se reflejan las características del inóculo en los autoTPH. El control microbiológico fue positivo en un 0,026% de los pacientes (1 paciente con aislamiento de un *Staphylococcus epidermidis* sin repercusión clínica tras la infusión de los PH).

CNT	(x 10 ⁸ /kg)	3,55	(1,12 – 17,98)
CD34+	(x 10 ⁶ /kg)	4,45	(0,96 – 15,77)
Microbiología	n (%)		
Negativa		37	(97,4)
Positiva		1	(2,6)
Viabilidad celular	(%)	86	(50 – 98)
CFU-GM	(x 10 ⁴ /kg)	1,53	(0,25 – 18)
BFU-E	(x 10 ⁴ /kg)	0,98	(0,05 – 14)

Tabla 10. Celularidad del inóculo en el autoTPH. Resultados expresados en mediana y rango. BFU-E: unidad formadora de colonias primitivas o *Burst forming unit* eritroide; CFU-GM: unidad formadora de colonia de granulocitos y monocitos; CNT: células nucleadas totales.

1.4. Injerto hematopoyético en el autoTPH

La tasa de injerto fue de 100%. El injerto de leucocitos fue mayor a 500 y 1000 cél. /µL con una mediana de 10 y 11 días respectivamente. El injerto de neutrófilos fue mayor a 500 y 1000 cél. /µL con una mediana de 11 y 14 días respectivamente. El injerto de plaquetas fue mayor a 20.000 y 50.000 plq/ µL con una mediana de 13 y 21 días respectivamente.

La mediana de concentrados de hematíes y de pool de plaquetas transfundidas hasta alcanzar el injerto fue de 1 y 2 respectivamente. Se alcanzó el injerto eritrocitario con una mediana de 7,5 días (Tabla 11). El 15% (5) de los pacientes, no precisaron transfusiones de concentrado de hematíes.

Leucocitos (días)	
> 500 cél. /mcL	10 (8 – 13)
> 1000 cél. /mcL	11 (8 – 15)
Neutrófilos (días)	
> 500 cél. /mcL	11 (9 – 17)
> 1000 cél. /mcL	14 (10 – 103)
Plaquetas (días)	
> 20.000 plq/mcL	13 (0 – 166)
> 50.000 plq/mcL	21 (5 – 288)
Injerto eritrocitario	7,5 (0 – 155)
Concentrados de hematíes (n)	1 (0 – 18)
Pooles de plaquetas	2 (0 – 28)

Tabla 11. Injerto hematopoyético en el autoTPH. Resultados expresados en mediana y rango.

1.5. Reconstitución inmune post-autoTPH

Se estudió la reconstitución inmune en el 48% (17) de los pacientes que recibieron autoTPH (Tabla 12, Gráficos 3 y 4).

Días post TPH	CD3+	CD3+CD4+	CD3+CD8+	CD4/CD8	CD56+	CD19+
30	819 ± 679	260 ± 140	573 ± 541	1.07 ± 1.40	193 ± 165	93 ± 158
60	428 ± 187	224 ± 121	292 ± 195	1.17 ± 1.27	151 ± 93	417 ± 417
90	420 ± 359	147 ± 100	257 ± 249	0.69 ± 0.35	202 ± 285	314 ± 349
180	1290 ± 930	524 ± 411	719 ± 566	0.89 ± 0.45	243 ± 144	597 ± 312
360	2412 ± 999	1215 ± 599	874 ± 322	1.39 ± 0.43	616 ± 732	1181 ± 771

Tabla 12. Reconstitución inmune post-autoTPH CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD4/CD8, CD56+, CD19+. Valores expresados como media ± desviación estándar, cel/mcl.

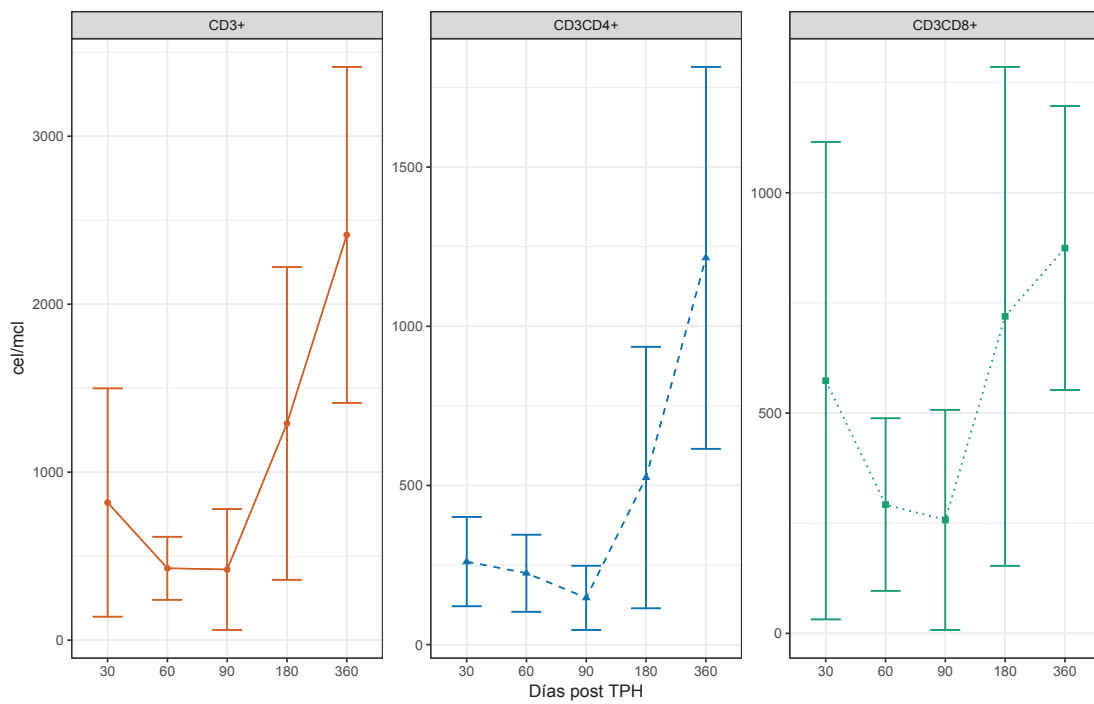


Gráfico 3. Reconstitución inmune post-autoTPH: CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+.

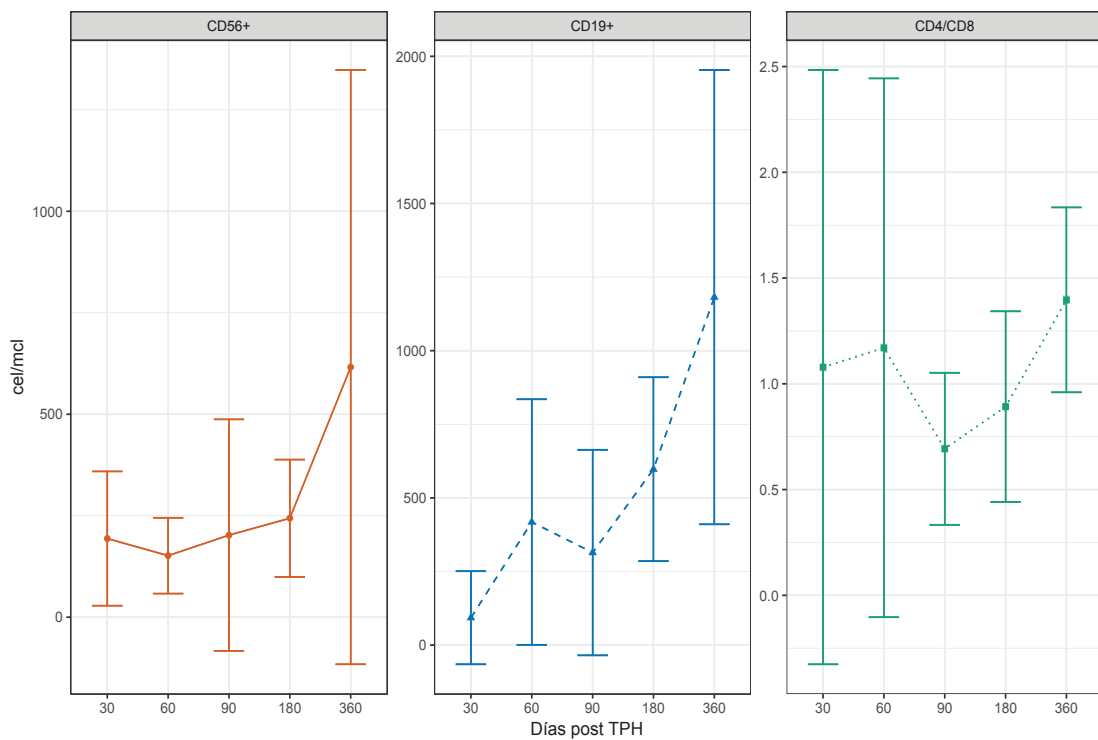


Gráfico 4. Reconstitución inmune post-autoTPH: CD56+, CD19+, CD4+/CD8+.

1.6. Complicaciones precoces post-autoTPH

1.6.1. Mucositis

Presentaron mucositis el 92,1% (35) de los procedimientos de autoTPH: grado I un 11,4% (4), grado III un 34,3% (12) y grado IV un 54,3% (19). Se administró nutrición parenteral en el 71,4% (25) durante una mediana de 7 (3 – 20) días y perfusión de morfina en el 85,7% (30) durante una mediana de 7 (3 – 19) días (Gráfico 5). Hubo un paciente con mucositis grado I, que recibió nutrición parenteral durante 7 días por hiporexia. No hubo ningún caso de mucositis grado II, y 3 procedimientos acondicionados con tiotepa-carboplatino no presentaron mucositis.

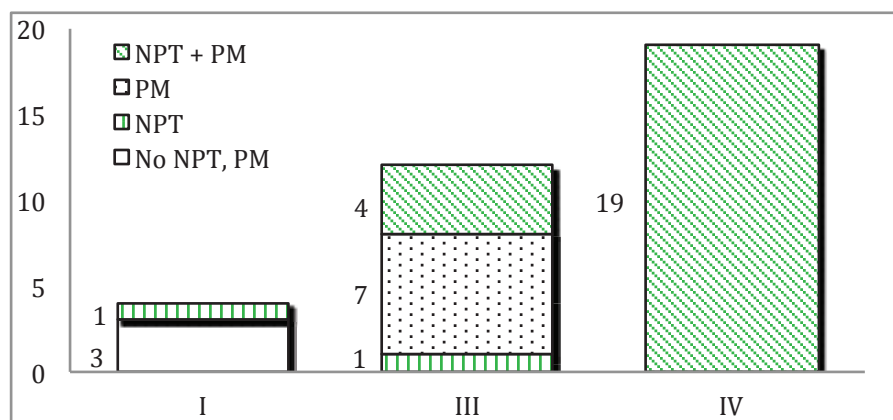


Gráfico 5. Gradación de mucositis post-autoTPH. NPT: nutrición parenteral; PM: perfusión de morfina.

1.6.2. Infecciones

En el período post trasplante precoz se documentaron infecciones en el 34% (13) de pacientes de los cuales 8% (3) fueron infecciones virales y el 26% (10) restante bacterianas. Durante este período, hubo síndrome febril en el 68,4% (26) de los procedimientos y 10% (4) fueron sepsis no graves documentadas. La tasa de bacteriemia fue de 10%, 7% y 2% durante el período post trasplante precoz, intermedio y tardío. En el período post trasplante intermedio se documentaron infecciones en el 21% (8) de los cuales 3% (1) fueron virales, 13% (5) bacterianas y 5% (2) fúngicas. En el período post trasplante tardío se documentaron infecciones en el 42% (16) de los cuales el 13% (5) fueron virales, 26% (10) bacterianas y 3% (1) fúngicas. La infección en el período intermedio por el VVZ y en el período tardío tuvieron buena evolución con tratamiento antivírico. Con respecto a las infecciones fúngicas post autoTPH,

durante el período intermedio post TPH hubo un paciente que presentó sospecha de aspergilosis invasiva probable el día +37 siendo la evolución favorable con tratamiento antifúngico. Otro paciente el día +52 ingresó en cuidados intensivos por cuadro compatible con aspergilosis broncopulmonar, siendo exitus tras 5 días (Tabla 13).

Tipo infección	Tipo de muestra		PRECOZ Día 0 - +30 n	INTERMEDIO Día +31 - +100 n	TARDÍO Día > +100 n
Bacteriana	Sangre	Bacteriemia	<i>Enterococcus faecalis</i> 1 <i>Enterococcus faecium</i> 1 <i>Staphylococcus haemolyticus</i> 1 <i>Staphylococcus hominis</i> 1	<i>Escherichia coli BLEE</i> 1 <i>Micrococcus luteus</i> 1 <i>Staphylococcus capitis</i> 1	<i>Staphylococcus cohnii</i> 1
		Sepsis	<i>Enterobacter cloacae</i> 1 <i>Enterococcus faecium</i> 1 <i>Klebsiella pneumoniae</i> 1 <i>Staphylococcus epidermidis</i> 1	<i>Klebsiella pneumoniae</i> 1	<i>Staphylococcus epidermidis</i> 1
		Shock séptico			<i>Streptococcus pneumoniae</i> 1
	Orina	Bacteriuria	<i>Klebsiella BLEE</i> 1		<i>Citrobacter freundii</i> 1
		ITU		<i>Escherichia coli</i> 1	<i>Citrobacter koseri</i> 1 <i>Escherichia coli</i> 2 <i>Enterococcus sp</i> 1 <i>Morganella morganii</i> 1 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 1
		Heces	Enteritis	<i>Clostridium difficile</i> 1	
	Viral	Heces		Rotavirus 2	
Respiratorio		Rhinovirus 1		Influenza C 1 Parainfluenza 2	
Cutáneo			VVZ 1	VVZ 1	
Fúngicas	Sangre			GM + 2	
	Oral				Candidiasis 1

Tabla 13. Infecciones bacterianas, virales y fúngicas post-autoTPH. ITU: Infección tracto urinario.

1.6.3. Complicaciones metabólico-renales

Hubo complicaciones metabólicas en el 18,4% (7) de los autoTPH realizados (Tabla 14). El paciente diagnosticado de germinoma hipofisario con diabetes insípida secundaria, recibió autoTPH en tándem y presentó en ambos alteraciones metabólico-renales secundarias. Durante el ingreso del 2º autoTPH desarrolló HTA grado III que se controló con antihipertensivos desde el día -5 a +26; el día -2 presentó tetania secundaria a hipocalcemia e hipomagnesemia con desaparición de los síntomas tras corrección metabólica. Posteriormente desarrolló a partir del día +50 hipercalcemia de etiología multifactorial (inmovilización prolongada, hipertiroidismo farmacológico, acidosis metabólica) asociada a somnolencia marcada que se corrigió con aportes de calcitonina subcutánea. De los 5 pacientes que asociaron alteraciones metabólico-renales secundarias a tubulopatía, todas fueron transitorias salvo un paciente que se diagnosticó de Sd de Gitelman que requirió aportes de magnesio orales posteriormente y el paciente con diabetes insípida secundaria que presentó una normalización progresiva de la función tubular salvo persistencia de hipercalciuria y proteinuria leve sin requerir suplementos orales.

n	Patología metabólico-renal	K ⁺	Na ⁺	Ca ⁺	Mg ⁺	Otros
1	No			HipoCa G2	HipoMg G1	
2	No	HipoK G1	HipoNa G1			
3	Diabetes insípida 2ª Tubulopatía proximal	HipoK G1	HipoNa G1 HiperNa G1			HipoP G1 Glucosuria G1
4	Diabetes insípida 2ª Tubulopatía proximal		HipoNa G1 HiperNa G1	HipoCa G2 HiperCa G4	HipoMg G2	HTA G3 Proteinuria G2 Microalbuminuria G2
5	Tubulopatía Sd Gitelman	HipoK G2		HipoCa G2 Hipocalciuria G2	HipoMg G2 Hiper magnesiu- ria G2	Hipoalbuminemia G1 Proteinuria G1
6	Tubulopatía	HipoK G1				Glucosuria G1
7	Tubulopatía					Proteinuria G2 Glucosuria G1

Tabla 14. Complicaciones metabólico-renales post-autoTPH. G: grado; HipoNa: hiponatremia; HiperNa: hipernatremia; HipoK: hipopotasemia; HipoCa: hipocalcemia; HiperCa: hipercalcemia; HipoMg: hipomagnesemia.

1.6.4. EVOH-SOSH

Todos los pacientes recibieron profilaxis con ácido ursodeoxicólico (5 mg/Kg/8h) y heparina de bajo peso molecular (0,5 mg/Kg/día). Ninguno presentó EVOH salvo el paciente con germinoma hipofisario que presentó sospecha diagnóstica de colangitis lenta *versus* EVOH tardía, resuelto en d+91 tras tratamiento con defibrotido (día +40 hasta el día +84), vitamina K y plasma fresco congelado (día +48), aumento de la dosis de ácido ursodeoxicólico (día +58), acetilcisteína y vitamina E. La cifra máxima de bilirrubina total fue de 6.74 mg/dl el día +52. El despistaje de virus hepatotropos fue negativo.

1.6.5. Toxicidad hepática

Desarrollaron toxicidad hepática transitoria 5 pacientes (13,2%): 2 pacientes grado I, 1 paciente grado II y 2 pacientes grado III.

1.6.6. Síndrome de implante o prendimiento

Presentaron síndrome de prendimiento el 24% (9) de los pacientes manifestado con síndrome febril sin documentación microbiológica periinjerto y retención hídrica tratada con diuréticos en todos los casos. Un paciente asoció exantema leve generalizado y tres pacientes presentaron síntomas de edema pulmonar con necesidad de oxígeno en gafas nasales y taquipnea. La evolución fue favorable en todos los casos.

1.6.7. Complicaciones neurológicas

Ocurrieron complicaciones neurológicas en un 13,2% (5) de los autoTPH:

1. Una crisis generalizada aislada coincidiendo con tratamiento de mebendazol durante el ingreso del 2º TPH en una paciente sometida a megaterapia (tres cursos de consolidación) y rescate hematopoyético autólogo por un PNET supratentorial en remisión parcial (acondicionamiento con carboplatino y tiotepa).

2. Una crisis comicial secundaria a busulfán en el día -1 (recibía profilaxis con clonazepam) en una paciente sometida a megaterapia y rescate hematopoyético autólogo por neuroblastoma de alto riesgo en remisión parcial (acondicionamiento BuMel). Cedió tras administración de una dosis de diazepam iv. Se realizó TC urgente que fue normal y se constató hipocalcemia e hipomagnesemia. La incidencia de crisis comicial a busulfán en los autoTPH fue de 2,6%.

3. Un paciente diagnosticado de tumor germinal intracraneal, sometido a megaterapia y rescate hematopoyético autólogo en tándem (acondicionamiento con carboplatino, etopósido y tiotepa) en 2ª remisión parcial, desarrolló neurotoxicidad grado II (desorientación y agitación) durante el 1º TPH atribuida a alteraciones del ion sodio vs neurotoxicidad secundaria a fármacos. Tras el 2º TPH presentó neurotoxicidad grado III (somnia, agitación y confusión sin crisis convulsivas).

4. Neuropatía periférica grado I, (día +27 hasta el día + 85) que se manifestó con marcha anómala y abolición de reflejos osteotendinosos con pruebas de imagen negativas, en un paciente que había recibido megaterapia y rescate hematopoyético autólogo por neuroblastoma de alto riesgo (acondicionamiento BuMel). La evolución ha sido favorable con resolución completa.

1.7. Complicaciones tardías post-autoTPH

Hubo complicaciones tardías post autoTPH en el 13% (5) de los pacientes (Tabla 15). Los 2 pacientes con hipotiroidismo detectado recibieron tratamiento sustitutivo.

Paciente	Complicación tardía	Enfermedad	Acondicionamiento	Tiempo post auto TPH	Clínica
1	Digestiva	Neuroblastoma AR	Bu-Mel	4 años	Nódulos hepáticos asintomáticos
2	Endocrina	Tumor teratoide/rabdoide hepático metastásico	Tiotepa-Carboplatino	3,5 años	Peso y talla < p3
3	Endocrina	Sarcoma abdominal	Bu-Mel	7 años	Hipotiroidismo Amenorrea 1ª *
4	Endocrina ORL	Neuroblastoma AR	Bu-Mel	4,5 años	Hipotiroidismo Hipoacusia leve
5	Endocrina	PNET 2º teratoma inmaduro retroperitoneal	Bu-Mel	3 años	Talla baja con mejoría velocidad crecimiento

Tabla 15. Complicaciones tardías post-autoTPH. *Recibió tratamiento hormonal.

1.8. Eficacia del autoTPH

La mediana de seguimiento para los pacientes que recibieron un autoTPH fue de 18,5 (1 – 86) meses.

1.8.1. Análisis de la supervivencia libre de progresión (SLP) post-autoTPH

Los 34 pacientes que recibieron un primer autoTPH presentaron una probabilidad de SLP de $57 \pm 9\%$ con una media de 53 ± 7 meses (IC 95% 39 – 67) (Gráfico 6). La SLP fue de $85 \pm 6\%$ en el día +100 y de $66 \pm 8\%$ al año post trasplante.

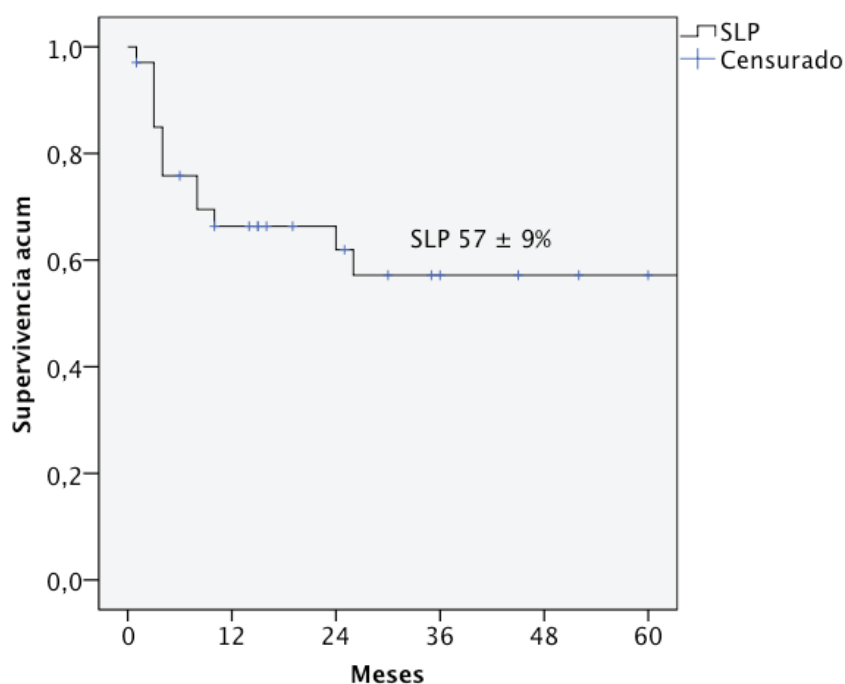


Gráfico 6. Supervivencia libre de progresión post-autoTPH.

Los pacientes que se trasplantaron en remisión completa ($n = 14$) presentaron una probabilidad de SLP de $75 \pm 12\%$ con una media de 67 ± 9 meses (IC 95% 49 – 86). Los pacientes que se trasplantaron con enfermedad activa ($n = 20$) presentaron una probabilidad de SLP de $45 \pm 12\%$ con una media de 42 ± 9 meses (IC 95% 24 – 60) (Gráfico 7). La SLP no ha sido diferente de forma estadísticamente significativa ($p = 0,08$) entre los pacientes que recibieron un autoTPH en remisión completa frente a los que lo hicieron con enfermedad activa (Tabla 16).

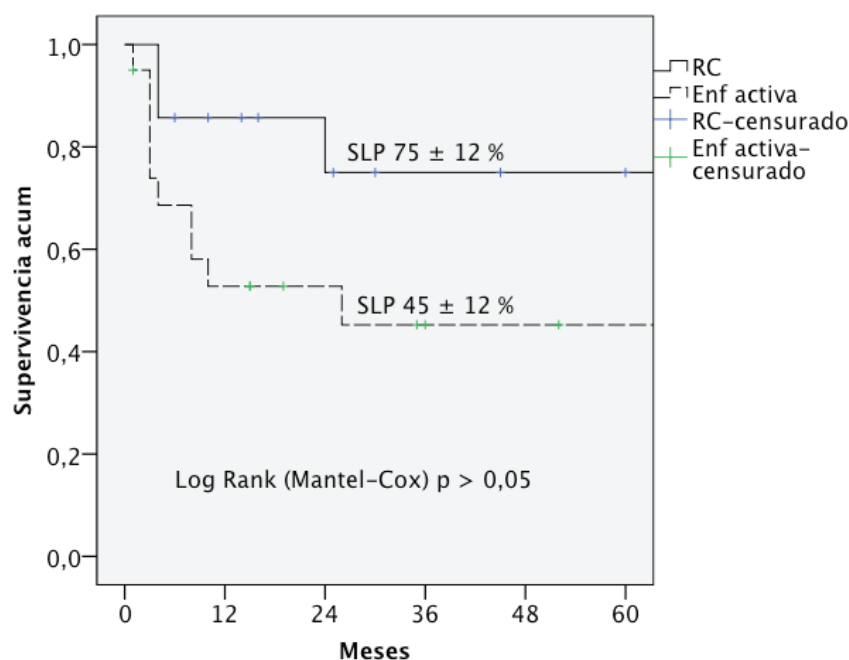


Gráfico 7. Supervivencia libre de progresión post-autoTPH según estatus preTPH. RC: remisión completa; Enf activa: enfermedad activa.

Diagnóstico	Status preTPH n	SLP			SLE			SG		
		+100	12 m	60 m	+ 100	12 m	60 m	+100	12 m	60 m
Neuroblastoma (n = 13)	Total	77 ± 12	61 ± 13	46 ± 17	77 ± 12	61 ± 13	46 ± 17	92 ± 7	76 ± 12	40 ± 17
	RC 3	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	EA 10	70 ± 14	50 ± 16	33 ± 17	70 ± 14	50 ± 16	33 ± 17	90 ± 9	70 ± 14	30 ± 17
	p			NS			NS			NS
Sarcoma de Ewing (n = 8)	Total	87 ± 12	31 ± 18	31 ± 18	87 ± 12	31 ± 18	31 ± 18	87 ± 12	73 ± 16	29 ± 17
	RC 4	50 ± 25	50 ± 25	50 ± 25*	50 ± 25	50 ± 25	50 ± 25*	66 ± 27	66 ± 27	33 ± 27
	EA 4	75 ± 21	25 ± 21	25 ± 21	75 ± 21	25 ± 21	25 ± 21	75 ± 21	75 ± 21	25 ± 21
	p			NS			NS			NS
Tumores SNC (n = 5)	Total	100	100	100	80 ± 18	80 ± 18	80 ± 18	80 ± 18	80 ± 18	80 ± 18
	RC 2	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	EA 3	100	100	100	67 ± 27	67 ± 27	67 ± 27	67 ± 27	67 ± 27	67 ± 27
	p						NS			NS

Tabla 16. SLP, SLE y SG post-autoTPH en neuroblastoma, sarcoma de Ewing y tumores SNC. RC: remisión completa; EA: enfermedad activa; *: a los 25 meses de seguimiento. NS: no significativo. m: meses.

1.8.2. Análisis de la recaída post-autoTPH

Recayeron 13 de los 34 pacientes que recibieron un primer autoTPH, con una incidencia acumulada (IA) de $14,7 \pm 6\%$, $35,7 \pm 8\%$ y $41,9 \pm 9\%$ en el día +100, al año y a los 3 años (Tabla 17).

Estatus preTPH	Diagnóstico	Acondicionamiento	Meses TPH-Recaída	Status post autoTPH
RC	LMA 1	Bu-Cy-VP16	24	Vivo
	Sarcoma de Ewing 1	Bu-Mel	4	Exitus
	Sarcoma de Ewing 1	Bu-Mel	4	Exitus
EA	Neuroblastoma 1	Bu-Mel	3	Exitus
	Neuroblastoma 1	Bu-Mel	3	Exitus
	Neuroblastoma 1	Bu-Mel	3	Exitus
	Neuroblastoma 1	Bu-Mel	26	Exitus
	Neuroblastoma 1	Mel-VP16-Carboplt	4	Exitus
	Osteosarcoma 1	TT-VP16-Carboplt	1	Exitus
	Sarcoma de Ewing 1	Mel-VP16-Carboplt	3	Exitus
	Sarcoma de Ewing 1	Bu-Mel	8	Exitus
	Sarcoma de Ewing 1	Bu-Mel	10	Exitus
	Tumor de Wilms 1	Mel-VP16-Carboplt	8	Exitus

Tabla 17. Características recaídas post-autoTPH. RC: remisión completa. EA: enfermedad activa.

La IA de recaída para el grupo en RC fue de 0%, $16 \pm 11\%$ y $16 \pm 11\%$ en el día +100, al año y a los 3 años. La IA de recaída para el grupo con EA fue de $22,7 \pm 9\%$, $45 \pm 11\%$ y $53,7 \pm 12\%$ en el día +100, al año y a los 3 años. La diferencia entre ambos grupos, aunque muy notable, no fue significativa ($p < 0,07$) (Gráfico 8).

No hubo ningún fallecimiento a causa del trasplante en el grupo trasplantado en remisión completa y falleció un paciente a causa de complicaciones relacionadas al trasplante (shock séptico) en el grupo trasplantado con enfermedad activa (IA $4,5 \pm 4,5\%$, IC 95% 0,3 – 19 el día +100). Esta diferencia entre ambos grupos no fue significativa ($p=0,46$) (Gráfico 8).

De los 12 pacientes con neuroblastoma de alto riesgo 9 fueron sometidos a megaterapia y autoTPH con enfermedad activa y 3 en remisión completa. Recayeron 5, todos con enfermedad activa al trasplante (IA 62 ± 22 , IC 95% 13 – 90).

De los 8 pacientes con sarcoma de Ewing, 4 fueron sometidos a megaterapia y autoTPH con enfermedad activa y 4 en remisión completa. Recayeron 5 y todos fallecieron a consecuencia de ello. La incidencia acumulada (IA) de recaída en el grupo

trasplantado con enfermedad activa fue de 75 ± 29 (IC 95% 2 – 97) y en el grupo en remisión completa de 50 ± 28 , (IC 95% 3 – 77).

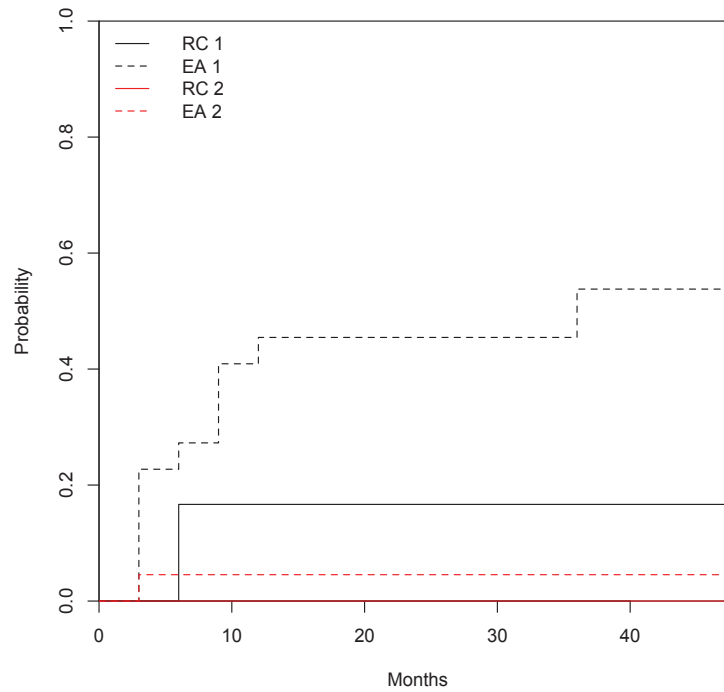


Gráfico 8. Incidencia acumulada de recaída (1) y mortalidad sin recaída (2) como riesgos competitivos post-autoTPH según estatus preTPH. RC: remisión completa; EA: enfermedad activa.

1.8.3. Análisis de la supervivencia libre de evento (SLE) post-autoTPH

Los 34 pacientes que recibieron un primer autoTPH presentaron una probabilidad de SLE de $55 \pm 9\%$ con una media de 51 ± 7 meses (IC 95% 37 – 65) (Gráfico 9). La SLE fue de $82 \pm 6\%$ en el día +100 y de $64 \pm 8\%$ al año post trasplante.

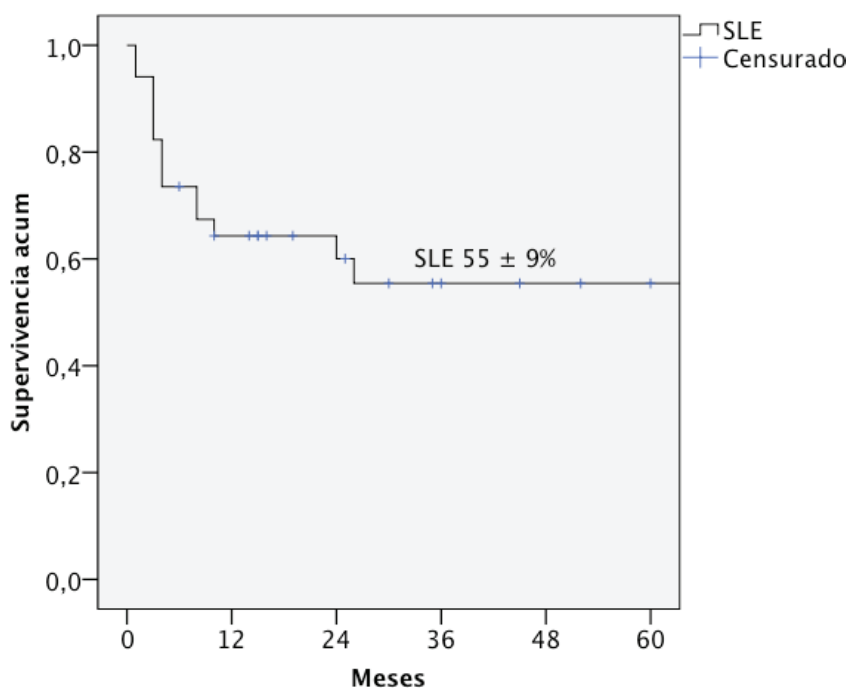


Gráfico 9. Supervivencia libre de evento post-autoTPH.

Los pacientes que se trasplantaron en remisión completa ($n = 14$) presentaron una probabilidad de SLE de $75 \pm 13\%$ con una media de 67 ± 9 meses (IC 95% 49 – 86). Los pacientes que se trasplantaron con enfermedad activa ($n = 20$) presentaron una probabilidad de SLE de $43 \pm 11\%$ con una media de 40 ± 9 meses (IC 95% 23 – 57). La SLE no ha sido diferente de forma estadísticamente significativa ($p = 0,054$) entre los pacientes que se trasplantaron en remisión completa frente a los que lo hicieron con enfermedad activa (Gráfico 10).

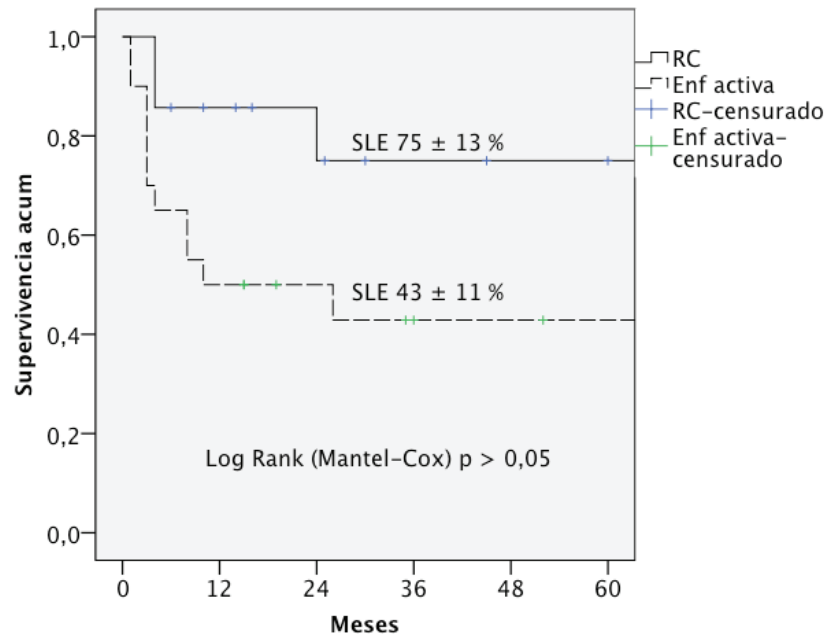


Gráfico 10. Supervivencia libre de evento post-autoTPH según estatus preTPH. RC: remisión completa; Enf activa: enfermedad activa.

1.8.4. Análisis de la supervivencia global (SG) post-autoTPH

Los 34 pacientes que recibieron un primer autoTPH presentaron una probabilidad de SG de $56 \pm 9\%$ con una media de 54 ± 6 meses (IC 95% 41 – 67). La SG fue de $94 \pm 4\%$ en el día +100 y $79 \pm 7\%$ al año post trasplante (Gráfico 11).

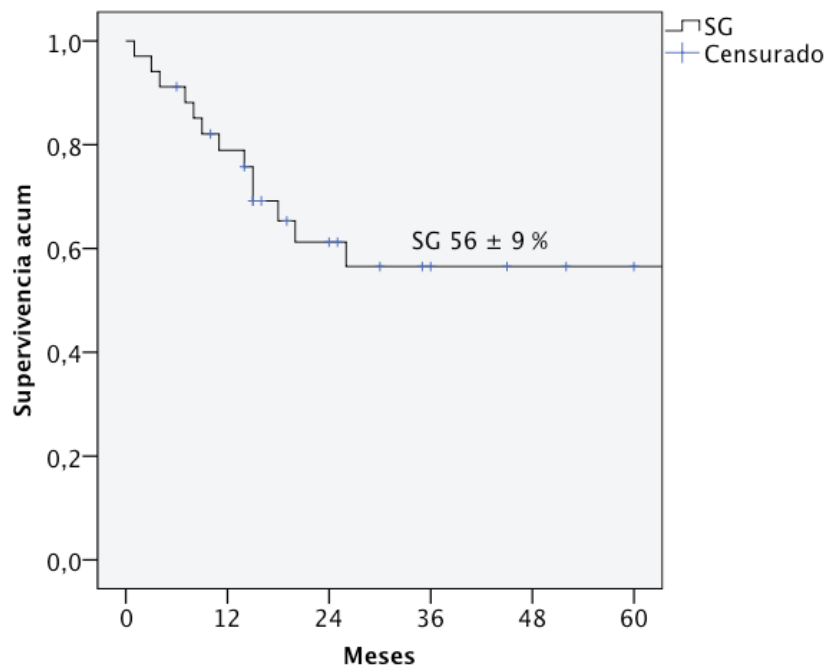


Gráfico 11. Supervivencia global post-autoTPH.

Los pacientes trasplantados en remisión completa ($n = 14$) presentaron una probabilidad de SG de $85 \pm 10\%$ con una media de 75 ± 7 meses (IC 95% 60 – 89). Los pacientes trasplantados con enfermedad activa ($n = 20$) presentaron una probabilidad de SG de $40 \pm 12\%$ con una media de 41 ± 8 meses (IC 95% 25 – 57) (Gráfico 12). Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

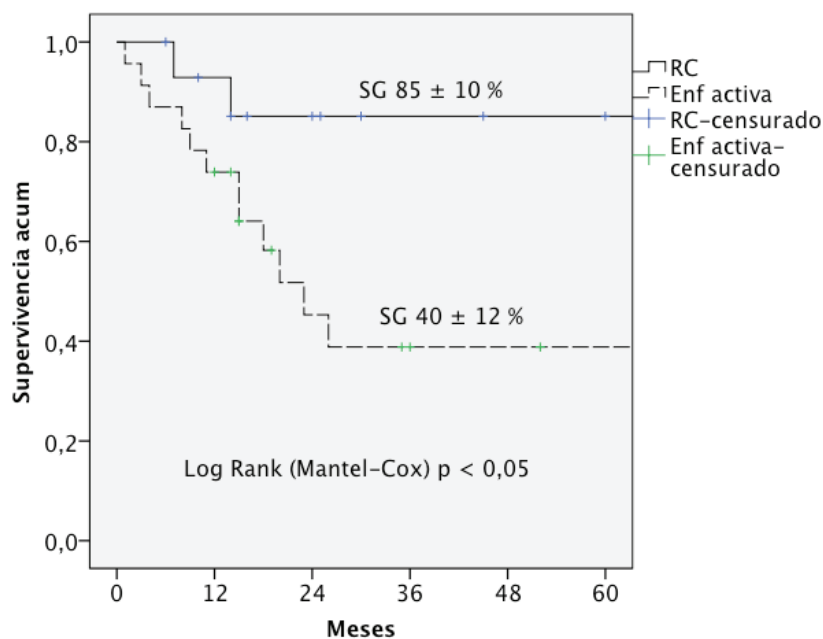


Gráfico 12. Supervivencia global post-autoTPH según estatus preTPH. RC: remisión completa; Enf. activa: enfermedad activa.

De los 34 pacientes que recibieron un primer autoTPH, fallecieron un 38,2% (13) a consecuencia de la recaída o progresión de la enfermedad de base. La MRT fue de 3%, atribuida a un paciente diagnosticado de PNET supratentorial que falleció a causa de una sepsis-neumonía secundaria a aspergilosis broncopulmonar en el día +57 post autoTPH. La mortalidad en el día +100 fue de $6 \pm 4\%$ y al año post trasplante de $21 \pm 7\%$.

2. ALOTPH PEDIÁTRICO

2.1 Características del aloTPH

Se realizaron un total de 69 procedimientos de aloTPH en 56 pacientes. De los 69 aloTPH realizados, el 81% (56) fueron 1º TPH, el 16% (11) 2º TPH y el 3% (2) fue 3º TPH. La mediana de edad al realizar el aloTPH fue de 5 (0,4 - 15) años. La distribución según grupos de edad y sexo se refleja en la Tabla 18. Según la serología CMV (donante/receptor) hubo 34 procedimientos +/+, 10 procedimientos +/-, 12 procedimientos -/- y 13 procedimientos -/+

Edad (años)	n	(%)
> 0 - < 2	10	(18)
≥ 2 - <12	40	(71)
≥ 12 - ≤ 15	6	(11)
Sexo Varones	30	(54)
Mujeres	26	(46)
Serología CMV (D/R)		
+/+	34	(49,3)
+/-	10	(14,5)
-/-	12	(17,4)
-/+	13	(18,8)
Sexo Donante/Receptor		
Varón/Varón	17	(24,6)
Varón/Mujer	22	(31,9)
Mujer/Varón	11	(15,9)
Mujer/Mujer	19	(27,5)

Tabla 18. Distribución aloTPH según edad, sexo, serología CMV donante/receptor y sexo donante/receptor.

Las causas de aloTPH fueron hemopatías malignas en el 62,3% (43), patología no maligna 27,5% (19) y tumores sólidos 10,1% (7) (Gráfico 13).

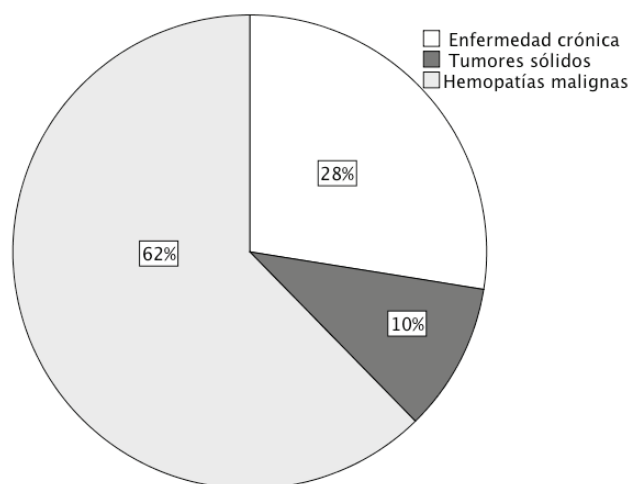


Gráfico 13. Distribución aloTPH según patología.

En la Tabla 19 se detallan las patologías no malignas de los pacientes trasplantados y en la Tabla 20 las patologías malignas y el estado de la enfermedad preTPH.

PATOLOGÍA NO MALIGNA	DIAGNÓSTICO	n
Errores congénitos del metabolismo	Adrenoleucodistrofia	3
	Leucodistrofia metacromática	1
	Sd Hurler	1
Hemoglobinopatías	Drepanocitosis	4
	Talasemia mayor	1
Inmunodeficiencias primarias	IDCS	1
Insuficiencias medulares		
	- CONGÉNITAS	
	- ADQUIRIDA	
	Anemia de Fanconi	1
	Disqueratosis congénita	2
	Aplasia medular adquirida	1
LHH primaria	LHH	2
	Sd Chédiak-Higashi	1
Anemia sideroblástica	Anemia sideroblástica congénita	1

Tabla 19. Distribución aloTPH en patología no maligna.

HEMOPATÍAS MALIGNAS	n (%)	Estatus preTPH	n
LLA	26 (52)	1ª RC	9
		2ª RC	12
		3ª RC	4
		4ª RC	1
LMA	8 (16)	1ª RC	4
		2ª RC	1
		3ª RC	1
		Progresión	1
		Primario	1
SMD	5 (10)	Primario	5
LMMJ	4 (8)	Primario	4
TUMORES SÓLIDOS			
Sarcoma de Ewing	3 (6)	2ª RC	3
Neuroblastoma	3 (6)	RP	2
		Progresión	1
Osteosarcoma	1 (2)	2ª RC	1

Tabla 20. Distribución aloTPH en patología maligna y estatus preTPH. RC: remisión completa; RP: remisión parcial.

En la Tabla 21 se muestran la clasificación de los aloTPH realizados según el tipo de donante, grado de compatibilidad HLA, fuente de PH y estatus de la enfermedad al trasplante.

DONANTE	HLA	FUENTE DE PH Y ESTATUS DE LA ENFERMEDAD AL TPH					
		SP	n	MO	n	SCU	n
DE	Compatible	RC1	6	Primario	5		
		RC2	7				
		RC3	4				
		RC4	1				
		RP	1				
		Progresión	1				
		Primario	4				
	9/10	RC2	1	Primario	1		
	8/10	RC2	1				
	Haploidéntico	RC1	1				
		RC2	3				
		RP	1				
		Progresión	2				
		Primario	4				
DNE	Compatible	Primario	1	Primario	2		
		12/12	RC1	4	Primario	5	
		10/10	RC2	2			
			Primario	1			
		11/12			Primario	1	
		9/10	RC1	1	Primario	2	
		7/10	RC2	1			
		6/6				RC2	1
	5/6				RC1	1	
					RC2	1	
					Primario	2	
	4/6				RC3	1	

Tabla 21. Distribución aloTPH según donante, compatibilidad HLA, fuente de PH y estatus preTPH. DE: donante emparentado. DNE: donante no emparentado. SP: sangre periférica, MO: médula ósea. SCU: sangre de cordón umbilical. RC1: 1ª remisión completa, RC2: 2ª remisión completa, RC3: 3ª remisión completa, RC4: 4ª remisión completa, RP: remisión parcial.

Se realizaron aloTPH de SCU en el 9% (6), haploidénticos en el 16% (11), de MO en el 23% (16) y de SP en el 52% (36) (Gráfico 14).

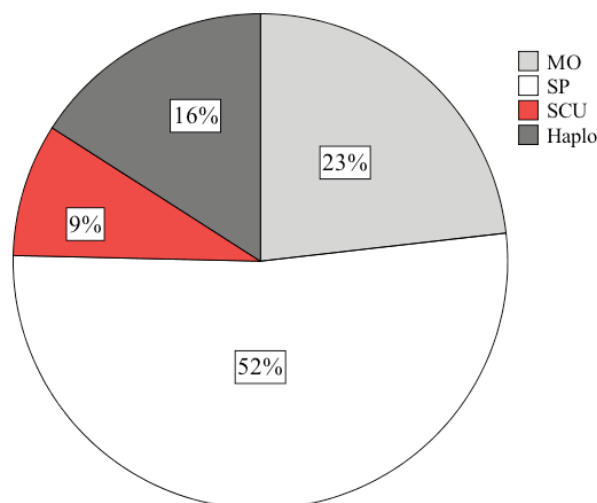


Gráfico 14. Distribución aloTPH según fuente de PH.

Se empleó SCU en 2 pacientes con patología no maligna (Sd Hurler y adrenoleucodistrofia) y 4 con hemopatía maligna (LLA). Se empleó trasplante haploidéntico en un paciente con IDCS y el resto fueron patología maligna (2 neuroblastoma, 2 sarcoma de Ewing, 1 osteosarcoma, 3 LMMJ, 1 LMA, 1 LLA). Se empleó MO en 12 aloTPH por patología no maligna (1 talasemia mayor, 1 anemia sideroblástica, 1 aplasia medular adquirida, 1 adrenoleucodistrofia, 2 LHH, 4 drepanocitosis y 2 disqueratosis congénita) y en 4 aloTPH por patología maligna (3 SMD y 1 LMMJ). Se empleó SP en 4 aloTPH por patología no maligna (1 anemia de Fanconi, 1 leucodistrofia metacromática, 1 adrenoleucodistrofia y 1 sd de Chédiak-Higashi) y en 32 aloTPH por patología maligna (1 neuroblastoma , 1 sarcoma de Ewing, 2 SMD, 7 LMA y 21 LLA).

De los 36 procedimientos de aloTPH realizados a partir de SP, el 72% procedió de DE y el 28% de DNE. De los 16 procedimientos de aloTPH realizados a partir de MO, el 38% procedió de DE y el 63% de DNE (Gráfico 15).

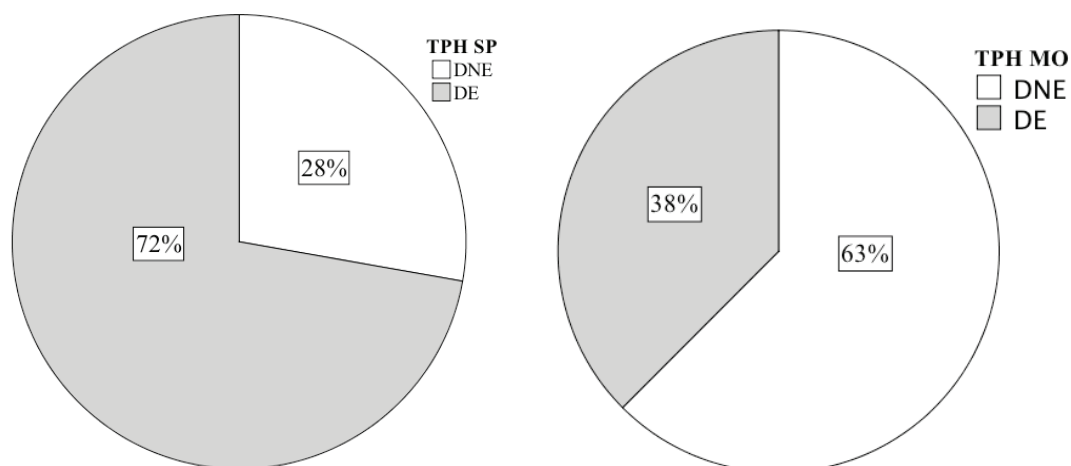


Gráfico 15. Distribución aloTPH de SP y MO según tipo de donante.

El 2% de los pacientes evaluados antes del primer aloTPH presentó comorbilidades asociadas. Se trató de un paciente diagnosticado de IDCS que presentaba infección por CMV (HTC-CI score 1, EBMT score 2). El 78% (7) de los aloTPH realizados en 2º y 3º lugar presentó un riesgo intermedio (HTC-CI score 1 – 2), seguido por un 22% (2) que presentaron un riesgo alto. Según el EBMT score hubo un 11% (1) con score 0, un 44% (4) con score 2, un 33% (3) con score 3 y un 11% (1) con score 4 (Tabla 22).

Patología	Nº orden de aloTPH	Comorbilidad	HTC-CI score	EBMT score	Resultado
SMD	2	Sospecha infección fúngica pulmonar	1	0	Viva 3 años post TPH.
DQ	2	Pulmonar (FEV1 74%)	2	2	Exitus 2º EICR
LLA B	2	Hepática	3	4	Exitus 2º EICR
Sacoma de Ewing	2	Infección documentada	1	2	Vivo 5 años post TPH.
Neuroblastoma	2	Hepática	1	3	Exitus 2º progresión
LMMJ	2 3	Hepática, infección Hepática, infección	2 2	2 2	Exitus 2º progresión
Neuroblastoma	2 3	Hepático Hepático	2 3	3 3	Exitus 2º progresión

Tabla 22. Comorbilidades previas a 2º y 3º aloTPH. DQ: disqueratosis congénita; LLA: leucemia linfocítica aguda tipo B; LMMJ: leucemia mielomonocítica juvenil. SMD: síndrome mielodisplásico. Grupos de riesgo HTC-CI: bajo (0), intermedio (1-2), alto (≥ 3). MRT a 5 años según el EBMT score: score 0 de 15%, score 3 de 30%, score 6 – 7 de 45%.

2.2. Donantes

Los donantes fueron el 59% (41) mujeres y el 41% (28) varones. La mediana de embarazos de las donantes mujeres fue de 2 (1 - 5). En la Tabla 23 se detallan la mediana y rango de edad así como el número de donantes ≤ 20 años y > 20 años para todo el grupo de donantes y distribuido por sexos.

	Donantes	Mujeres	Varones
Edad mediana (rango)	18 (2 – 58)	23 (2 - 58)	15,5 (4 - 46)
Edad (años)	n (%)	n (%)	n (%)
0 – ≤ 20	38 (55,1)	20 (48,8)	18 (64,3)
> 20	31 (44,9)	21 (51,2)	10 (35,7)

Tabla 23. Distribución donantes según edad y sexo.

2.3. Acondicionamiento en el aloTPH

De los 69 procedimientos de aloTPH realizados, se administró acondicionamiento mieloablativo en el 71% (49), intensidad reducida en el 24,6% (17) y no mieloablativo en el 2,9% (2). En la Tabla 24 se reflejan los acondicionamientos recibidos según patología.

No se administró acondicionamiento ni profilaxis de EICR en una paciente diagnosticada de SMD hipoplásico que recibió un primer aloTPH de su hermana singénica.

En los aloTPH de SCU se usó acondicionamiento mieloablativo: Bu-Cy (Sd de Hurler), Bu-Cy-ATG (adrenoleucodistrofia), Tiotepa-Fludarabina-Bu-ATG e ICT-Cy-ATG (LLA).

ACONDICIONAMIENTOS MIELOABLATIVOS					
Bu-Cy	Anemia sideroblástica	(1)	Bu-Cy-ATG	ALD	(2)
	LLA	(3)		Drepanocitosis	(4)
	LMA	(1)		LLA	(1)
	Sd Hurler	(1)		LMA	(2)
	Talasemia mayor	(1)		Leucodistrofia metacromática	(1)
Bu-Cy-Flu	LMA	(1)	Bu-Cy-VP16-ATG	LHH	(2)
	Sd Chediak-Higashi	(1)		Bu-Flu-Tiotepa-ATG	LLA
Bu-Cy-Mel	LMMJ	(1)	Cy-ICT	LLA	(9)
	SMD	(1)		LMA	(1)
Bu-Cy-Mel-ATG	LMMJ	(1)	Cy-ICT-ATG	LLA	(7)
Bu-Cy-VP16	LLA	(3)	Cy-ICT-VP16	LLA	(1)
	LMA	(2)			

Tabla 24. Acondicionamientos empleados en aloTPH según patología.

ACONDICIONAMIENTOS DE INTENSIDAD REDUCIDA			
Flu-Bu2-ICT	ALD (1) Disqueratosis congénita (1)	Flu-Cy-ICT- Ritux-ATG	Aplasia medular adquirida (1)
Flu-Bu4-ATG	IDCS (1)	Flu-Tiotepa	SMD (2)
Flu-Bu2-Tiotepa- Metilprednisolona	LMMJ (1) Neuroblastoma (1) Osteosarcoma (1) Sarcoma de Ewing (2)	Flu-Tiotepa-ATG	SMD (1)
		Flu-Tiotepa- ATG-Mel	Neuroblastoma (1)
Flu-Cy- ATG	Anemia de Fanconi (1) Disqueratosis congénita (1) Neuroblastoma (1)	Cy-ATG	SMD (1)
ACONDICIONAMIENTOS NO MIELOABLATIVOS			
Flu-ICT	LMMJ (1)	Flu-ICT-ATG	Sarcoma Ewing (1)

Tabla 24. Regímenes de acondicionamiento empleados en aloTPH según patología (continuación).

Se realizó profilaxis de EICR en el 94% (65) de los aloTPH (Tabla 25).

Profilaxis EICR n (%)	65 (94,2)
CSP - MTX	49 (71)
CSP - MMF	8 (11,6)
CSP	6 (8,7)
Cy - CSP - MMF	1 (1,4)
MMF	1 (1,4)
No profilaxis EICR	4 (5,8)

Tabla 25. Profilaxis de EICR. CSP: Ciclosporina; Cy: Ciclofosfamida; MMF: Micofenolato mofetil; MTX: Metotrexato.

Todos los haplotrasplantes con depleción CD3/CD19 recibieron profilaxis de EICR con CSP y MTX menos tras el 2º haplotrasplante de un paciente con LMMJ que recibió MMF. La profilaxis frente a EICR en los aloTPH de SCU se hizo con CSP en un paciente, CSP-MMF en 3 pacientes y CSP-MTX en 2 pacientes (ambos con enfermedades no malignas).

No se realizó profilaxis de EICR en 4 aloTPH:

- Una paciente diagnosticada de SMD hipoplásico, recibió un 2º aloTPH singénico tras presentar fallo de injerto 2º del primer aloTPH singénico de su hermana gemela. En ninguno de los 2 recibió profilaxis de EICR.

- Un paciente diagnosticado de LAL de AR recibió 2º aloTPH de hermana compatible en 3ª RC tras presentar 2ª recaída testicular y medular el día +120 post aloTPH de hermana compatible. No recibió profilaxis de EICR.

- Un paciente diagnosticado de LMMJ, recibió 3º TPH haploidéntico de la madre sin profilaxis de EICR (acondicionamiento ICT-Flu) tras fallo de injerto 1º de TPH haploidéntico de la misma donante (acondicionamiento Flu-Bu-Tiotepa-Metilprednisolona).

2.4. Inóculo de PH en el aloTPH

De los 69 aloTPH realizados, hubo manipulación del inóculo en el 13,9% (10). El 50% (5) fueron depleción CD3/CD19, el 40% (4) fueron depleción TCR TCR $\alpha\beta$ /CD19 y el 10% (1) fue selección CD34+. De los trasplantes con depleción CD3/CD19, todos fueron haplotrasplantes salvo una paciente diagnosticada de LLA, que recibió un aloTPH de donante emparentado HLA compatible 8/10 con depleción CD3/CD19 (acondicionamiento ICT-Cy-ATG) en 2ª RC. Recayó a los 5 meses post trasplante (LLA) siendo exitus. En la Tabla 26 se detallan las características de los pacientes que recibieron un haplotrasplante manipulado y en la Tabla 27 se detalla la celularidad del inóculo en los haplotrasplantes sin y con manipulación así como de los aloTPH realizados a partir de SCU.

Diagnóstico	Estatus preTPH	n° TPH/ donante	Manipulación	Acondicionamiento	Resultado
Sarcoma de Ewing	2ª RC	1º haplo/padre	dep. CD3/CD19	Tio-Flu-Bu-Mp	Fallo injerto 2º aloTPH hermana idéntica Vivo 5 años post TPH.
Neuroblastoma	RP	1º autoTPH 2º haplo/madre	dep. CD3/CD19	Tio-Flu-Mel-ATG	Fallo injerto 3º TPH hermana idéntica Progresión, exitus
LMMJ	Primario	1º haplo/madre 2º haplo/madre	dep. CD3/CD19 dep. CD3/CD19	Tio-Flu-Bu-Mp Bu-Cy-Mel	Fallo injerto primario, exitus
Sarcoma de Ewing	2ª RC	1º haplo/madre	dep. TCR $\alpha\beta$ /CD19	Tio-Flu-Bu-Mp	Viva 3 años post TPH.
Neuroblastoma	Progresión	1º autoTPH 2º haplo/padre	dep. TCR $\alpha\beta$ /CD19	Tio-Flu-Bu-Mp	Progresión, exitus
Osteosarcoma	2ª RC	1º haplo/madre	dep. TCR $\alpha\beta$ /CD19	Tio-Flu-Bu-Mp	Progresión, exitus
LLA B	1ª RC	1º haplo/hermana	dep. TCR $\alpha\beta$ /CD19	ICT-Cy-ATG	Viva 3 años post TPH.
IDCS	Primario	1º haplo/madre	selección CD34+	Flu-Bu-ATG	Shock séptico, exitus

Tabla 26. Características y resultados haplotrasplantes manipulados. dep. : depleción.

CELULARIDAD (n) ALOTPH	HAPLO SIN (2) MANIPULAR	HAPLO MANIPULADOS (9)		SCU (6)
		CD3+ CD19+ (4)	TCR αβ/CD19 (4)	
CNT (x10 ⁸ /Kg)	13 (9 – 16)	15 (3 – 17)	7 (2 – 23)	0,7 (0,3 – 50)
CD34 ⁺ (x10 ⁶ /Kg)	9 (6 – 12)	6 (3 – 10)	9 (5 – 25)	0,5 (0,1 – 0,8)
CD3 ⁺ (x10 ⁶ /Kg)	372 (262 – 482)	0	7 (1 – 19)	10 (3 – 43)
αβ CD3 ⁺ (x10 ³ /Kg)			73 (15 – 224)	
γδ CD3 ⁺ (x10 ⁶ /Kg)			7 (1 – 17)	
CD3 ⁺ CD4 ⁺ (x10 ⁶ /Kg)	207 (155 – 260)			7 (3 – 36)
CD3 ⁺ CD8 ⁺ (x10 ⁶ /Kg)	155 (98 – 213)			3 (0 – 7)
CD19 ⁺ (x10 ⁶ /Kg)	32 (0 – 64)	0	0	5 (1 – 15)
CD3 ⁻ CD56 ⁺ (x10 ⁶ /Kg)	50 (31 – 70)	29 (6 – 91)	17 (6 – 24)	3 (0,7 – 13)
Microbiología n (%) Negativa Positiva	2 (100)	4 (100)	4 (100)	6 (100)
Viabilidad celular (%)	77 (54 – 100)	100 (100 - 100)	98 (93 – 100)	78 (67 – 92)
CFU-GM (/2 x 10 ⁴)	29 (14 – 45)	37 (14 - 63)	38 (30 – 58)	33 (9 – 45)
BFU-E (/2 x 10 ⁴)	84 (41 – 127)	26 (8 – 82)	97 (64 – 220)	29 (3 – 86)

Tabla 27. Celularidad del inóculo en aloTPH haploidénticos (no incluido haploTPH con selección CD34+) y de SCU. Resultados expresados en mediana y rango. BFU-E: *Burst forming unit* eritroide; CFU-GM: unidad formadora de colonia de granulocitos y monocitos; CNT: células nucleadas totales. Haplo: haplotrasplante.

En las Tablas 28 y 29 se detalla la celularidad del inóculo en los alotrasplantes realizados a partir de sangre periférica y médula ósea según el tipo de donante (excluidos los haploidénticos).

Se documentó aislamiento microbiológico en el 0,014% del total de alotrasplantes. Se trató de un *Staphylococcus hominis* en un paciente sometido a un aloTPH de donante emparentado HLA idéntico. El paciente presentó pico febril aislado el día de la infusión y se documentó el mismo germen en el hemocultivo de sangre periférica. La evolución fue favorable con antibioterapia empírica.

CELULARIDAD (n) ALOTPH SP	SP TOTAL (36)	SP DNE (10)	SP DE (26)
CNT (x10 ⁸ /Kg)	8 (0 – 29)	6 (0 – 29)	9 (1 – 25)
CD34 ⁺ (x10 ⁶ /Kg)	5 (2 – 26)	5 (5 – 26)	5 (2 – 15)
CD3 ⁺ (x10 ⁶ /Kg)	217 (0 – 1076)	134 (5 – 1076)	279 (6 – 639)
CD3 ⁺ CD4 ⁺ (x10 ⁶ /Kg)	164 (23 – 861)	109 (39 – 861)	185 (23 - 724)
CD3 ⁺ CD8 ⁺ (x10 ⁶ /Kg)	106 (17 – 446)	53 (20 – 445)	119 (17 - 419)
CD19 ⁺ (x10 ⁶ /Kg)	73 (0 – 457)	41 (20 – 176)	85 (0 – 457)
CD3 ⁺ CD56 ⁺ (x10 ⁶ /Kg)	24 (6 – 172)	28 (6 – 141)	28 (6 – 172)
Microbiología n (%)			
Negativa	35 (97)	10 (100)	23 (96)
Positiva	1 (3)		1 (4)
Viabilidad celular (%)	98 (62 – 100)	97 (70 – 99)	98 (62 – 100)
CFU-GM (/2 x 10 ⁴)	38 (11 - 211)	38 (13 – 78)	46 (11 – 211)
BFU-E (/2 x 10 ⁴)	28 (3 – 119)	53 (7 – 119)	26 (3 – 97)

Tabla 28. Celularidad del inóculo en aloTPH de sangre periférica (se han excluido los aloTPH haploidénticos y SCU). Resultados expresados en mediana y rango. BFU-E: *Burst forming unit* eritroide; CFU-GM: unidad formadora de colonia de granulocitos y monocitos; CNT: células nucleadas totales. SP: sangre periférica.

CELULARIDAD (n) ALOTPH MO	MO TOTAL (16)	MO DNE (10)	MO DE (6)
CNT (x10 ⁸ /Kg)	4 (1 – 10)	4 (2 – 10)	4 (1 – 8)
CD34 ⁺ (x10 ⁶ /Kg)	5 (2 – 14)	5 (2 – 14)	6 (4 – 14)
CD3 ⁺ (x10 ⁶ /Kg)	38 (0 – 94)	39 (0 – 74)	31 (11 – 94)
CD3 ⁺ CD4 ⁺ (x10 ⁶ /Kg)	20 (0 – 61)	20 (0 – 42)	16 (4 – 61)
CD3 ⁺ CD8 ⁺ (x10 ⁶ /Kg)	18 (0 – 40)	18 (0 – 40)	11 (5 – 32)
CD19 ⁺ (x10 ⁶ /Kg)	21 (8 – 53)	18 (8 – 29)	38 (19 – 53)
CD3 ⁻ CD56 ⁺ (x10 ⁶ /Kg)	5 (1 – 28)	5 (3 – 28)	4 (1 – 8)
Microbiología Negativa (%)	16 (100)	10 (100)	6 (100)
Viabilidad celular (%)	98 (82 – 100)	98 (82 – 100)	99 (94 – 100)
CFU-GM (/2 x 10 ⁴)	18 (2 – 80)	23 (2 – 80)	15 (13 – 38)
BFU-E (/2 x 10 ⁴)	24 (1 – 80)	21 (1 – 60)	25 (10 – 80)

Tabla 29. Celularidad del inóculo en aloTPH de médula ósea. Resultados expresados en mediana y rango. BFU-E: *Burst forming unit* eritroide; CFU-GM: unidad formadora de colonia de granulocitos y monocitos; CNT: células nucleadas totales. MO: médula ósea.

Al comparar la celularidad del inóculo entre las distintas fuentes de PH obtuvimos los siguientes resultados:

El contenido en CNT fue menor en la SCU y en MO comparados con SP de forma estadísticamente significativa ($p < 0,024$ y $p < 0,020$). También fue menor en SCU comparado con haploideéntico depleción CD3/CD19 ($p < 0,088$) y depleción TCR TCR $\alpha\beta$ /CD19 ($p < 0,806$), así como en MO comparado con haploideéntico depleción CD3/CD19 ($p < 0,218$) pero no estadísticamente significativo.

El contenido en células CD34⁺ fue menor de forma estadísticamente significativa en SCU comparada con SP ($p < 0,002$), MO ($p < 0,004$) y haploideéntico depleción TCR TCR $\alpha\beta$ /CD19 ($p < 0,001$). También fue menor en SCU comparado con haploideéntico depleción CD3/CD19 ($p < 0,140$) y en SP comparado con haploideéntico depleción TCR TCR $\alpha\beta$ /CD19 ($p < 0,865$) pero no estadísticamente significativo.

El contenido en linfocitos CD3⁺ fue mayor de forma estadísticamente significativa en SP comparado con haploideéntico depleción CD3/CD19 ($p < 0,001$), haploideéntico depleción TCR TCR $\alpha\beta$ /CD19 ($p < 0,010$), SCU ($p < 0,005$) y MO ($p < 0,011$). También fue mayor en MO comparado con haploideéntico depleción CD3/CD19 ($p < 0,604$) pero no estadísticamente significativo.

El contenido en linfocitos CD3⁺CD4⁺ y CD3⁺CD8⁺ fue mayor de forma estadísticamente significativa en la SP comparado con SCU ($p < 0,000$) y con MO ($p < 0,000$).

El contenido en células CD56⁺ fue mayor de forma estadísticamente significativa en SP comparado con SCU ($p < 0,002$) y MO ($p < 0,000$). El contenido fue menor en SCU y MO comparado con haploideéntico depleción CD3/CD19 ($p < 0,136$, $p < 0,114$) y depleción TCR TCR $\alpha\beta$ /CD19 ($p < 0,818$, $p < 0,909$) pero no estadísticamente significativo.

El contenido en células CD19⁺ fue mayor de forma estadísticamente significativa en SP comparado con SCU ($p < 0,000$) y MO ($p < 0,004$). También fue mayor en SP comparado con haploideéntico depleción CD3/CD19 ($p < 0,283$) y en MO comparado con SCU ($p < 0,774$) pero no estadísticamente significativo.

La viabilidad fue menor de forma estadísticamente significativa en SCU comparado con MO ($p < 0,016$) y con haploideéntico depleción CD3/CD19 ($p < 0,000$) así como fue menor en SP comparado con haploideéntico depleción CD3/CD19 ($p < 0,046$). También fue menor pero no estadísticamente significativo, en SCU comparado con SP ($p < 0,052$) y con haploideéntico depleción TCR TCR $\alpha\beta$ /CD19 ($p < 0,076$) así como en MO comparado con haploideéntico depleción CD3/CD19 ($p < 0,269$).

Con respecto a las unidades formadoras de colonias, objetivamos un menor número de CFU-GM de forma estadísticamente significativa en MO comparado con SP ($p < 0,006$) y no estadísticamente significativo en MO comparado con haploideéntico depleción TCR TCR $\alpha\beta$ /CD19 ($p < 0,949$), y en el caso de la BFU-E, un menor número de forma estadísticamente significativa en MO comparado con haploideéntico depleción TCR TCR $\alpha\beta$ /CD19 ($p < 0,021$) y no estadísticamente significativa en haploideéntico depleción CD3/CD19, SCU y SP comparados con haploideéntico depleción TCR TCR $\alpha\beta$ /CD19 ($p < 0,319$, $p < 0,209$, $p < 0,051$).

2.5. Injerto hematopoyético en el aloTPH

2.5.1. Características del injerto

Se describe la recuperación hematológica de los aloTPH de donantes alternativos (haplotrasplante y SCU) en la Tabla 30 y de SP y MO según DE y DNE en la Tabla 31. Los aloTPH de SP fueron los primeros en la recuperación de la serie roja, seguidos de los haplotrasplantes y por último los aloTPH de MO y SCU presentaron tiempos similares.

Días	Total aloTPH	SP (36)	MO (16)	HAPLO (11)	SCU (6)
Leucocitos					
> 500	13 (0 – 41)	13 (2 – 20)	17 (0 – 27)	11 (1 - 21)	16 (12- 41)
> 1000	15 (1- 46)	14 (6 – 21)	19 (13 – 30)	13 (1 - 28)	20 (13 – 46)
Neutrófilos					
> 500	17 (11 – 51)	16 (11 – 25)	25 (13 – 38)	14 (12 – 29)	20 (12 – 43)
> 1000	24 (12 – 72)	20 (12 – 55)	35 (16 – 47)	19 (13 – 23)	35 (17 – 46)
Plaquetas					
> 20.000	13 (6 – 253)	12 (6 – 96)	20 (7 – 35)	12 (11 – 18)	18 (16 – 35)
> 50.000	19 (8 – 363)	14 (8 – 96)	27 (13 – 54)	15 (14 – 41)	45 (20 – 76)
Injerto serie roja	46 (10 – 342)	10 (0 – 342)	32 (7 – 155)	22 (0 – 96)	30 (9 – 76)
Tx hematíes	5 (0 – 52)	2 (0 – 52)	7 (1 – 32)	9 (0 – 33)	7 (1 – 46)
Tx plaquetas	8 (1 – 85)	4 (1 – 85)	12 (2 – 83)	12 (1 – 54)	12 (2 – 73)

Tabla 30. Injerto hematopoyético en los aloTPH de SCU y haploidéntico con depleción CD3/CD19 y TCR TCR $\alpha\beta$ /CD19. Resultados expresados en mediana y rango de días, células/ μ L. tx: transfusiones.

No hubo injerto de la serie roja en los haplotrasplantes con depleción CD3/CD19 debido a los fallos de injerto (Tabla 31).

	SP DNE (10)	SP DE (26)	MO DNE (10)	MO DE (6)	HAPLO	
					CD3+ CD19+ (4)	TCR TCR αβ/CD19 (4)
Leucocitos						
> 500	14 (10 – 20)	12 (2 – 18)	15 (0 – 24)	19 (17 – 27)	12 (1 – 21)	11 (11 – 12)
> 1000	17 (11 – 21)	14 (6 – 19)	17 (13 – 29)	22 (19- 30)	13 (1 – 28)	12 (12- 14)
Neutrófilos						
> 500	18 (12 - 22)	15 (11 – 22)	24 (13 – 38)	26 (22 – 35)	14 (14 - 29)	12 (12 – 14)
> 1000	25 (12 – 32)	20 (12 – 55)	34 (16 – 44)	38 (29 – 47)		19 (13 – 23)
Plaquetas						
> 20.000	15 (6 – 96)	11 (8 – 27)	14 (7 – 35)	23 (20 - 30)	12 (12 – 14)	12 (11- 12)
> 50.000	22 (8 – 96)	14 (8 – 27)	27 (13- 54)	29 (23 – 40)	14 (14 – 15)	16 (14 – 41)
Injerto serie roja	11 (4 - 90)	8 (0 – 342)	16 (7 – 155)	38 (29 – 114)	ND	22 (0 – 96)
Tx hematíes	3 (2 – 22)	2 (0 – 52)	8 (1 – 32)	4 (3 – 11)	7 (5 – 33)	3 (0 – 27)
Tx plaquetas	4 (1 - 52)	2 (1 – 85)	13 (2 – 83)	7 (6 – 17)	11 (8 – 16)	5 (1 – 20)

Tabla 31. Injerto hematopoyético en los aloTPH según fuente de PH (SP, MO) y donante (DNE, DE). Resultados expresados en mediana y rango de días, células/ μ L. tx: nº transfusiones. ND: no disponible.

Hubo diferencia significativa en la recuperación hematológica entre los grupos de aloTPH SP - MO, SP - SCU y HAPLO - MO (Tabla 32). Aunque la mediana de días de recuperación hematológica fue menor en el haplotrasplante respecto a la SCU, la diferencia no fue significativa. En la recuperación post aloTPH del injerto de serie roja no se encontraron diferencias entre grupos ($p=0,05$). No se encontró diferencia entre los grupos MO - SCU y HAPLO - SP, salvo en la última pareja una tendencia a la significación en la media de transfusiones de hematíes y plaquetas.

	p	SP - MO	SP - SCU	MO - SCU	HAPLO - MO	HAPLO - SCU	HAPLO - SP
Leucocitos							
> 500	0,002	0,005	0,160	1	0,052	0,291	1
> 1000	0,000	0,000	0,182	1	0,010	0,275	1
Neutrófilos							
> 500	0,001	0,001	0,977	1	0,007	0,719	1
> 1000	0,006	0,018	1	1	0,025	0,393	1
Plaquetas							
> 20.000	0,011	0,062	0,079	1	0,702	0,328	1
> 50.000	0,001	0,002	0,043	1	0,571	0,657	1
Serie roja	0,05	1	1	1	1	1	1
Tx hemat.	0,005	0,025	0,386	1	1	1	0,064
Tx plaq.	0,001	0,002	0,216	1	1	1	0,058

Tabla 32. Valores p del análisis comparativo (prueba de Kruskal-Wallis y post hoc Bonferroni de muestras independientes) de los parámetros de recuperación hematológica, por parejas según tipo de aloTPH. hemat.: hematíes; plaq.: plaquetas.

2.5.2. Incompatibilidad ABO

Hubo incompatibilidad menor ABO (receptor A/B y donante 0) en 13 casos (18%) e incompatibilidad mayor ABO (receptor 0 y donante A/B) en 13 procedimientos (18%) (Tabla 33). De todas las incompatibilidades ABO, sólo una paciente con anemia de Fanconi desarrolló una aplasia pura de serie roja, confirmada en el aspirado medular del día +35.

N (%)		DONANTE			
		0	A	B	AB
R E C E P T O R	0	21 (29,2)	4 (5,6)	9 (12,5)	0
	A	10 (13,9)	12 (16,7)	0	3 (4,2)
	B	3 (4,2)	1 (1,4)	5 (6,9)	0
	AB	1 (1,4)	2 (2,8)	1 (1,4)	0

Tabla 33. Compatibilidad ABO donante/receptor.

2.5.3. Fallo de injerto

La tasa de fallo de injerto fue de 9,7% (7). Presentaron fallo de injerto primario 2 aloTPH y secundario 5 aloTPH (Tabla 34 y 35).

Tasa de injerto	n (%)	65	(90,3)
Fallo de injerto		7	(9,7)
Fallo de injerto primario		2	(2,8)
- Haploidéntico familiar		1	
- SCU 5/6		1	
Fallo de injerto secundario		5	(6,9)
- Singénico		1	
- Compatible emparentado		1	
- Haploidéntico familiar		2	
- Compatible no emparentado		1	

Tabla 34. Fallo de injerto post-alloTPH.

FALLO DE INJERTO PRIMARIO					
	Diagnóstico	Tipo aloTPH	Acondicionamiento	Rescate	Resultado
1	ALD	SCU 5/6	Bu-Cy-ATG	2° aloTPH DNE 11/12 MO (Flu-Bu-ICT)	2° aloTPH injerta, EICR digestivo grave día 4° mes post TPH, exitus
2	LMMJ	HaploTPH madre dep. CD3/ CD19	Flu-Bu-Tiotepa-Metilprednisolona	2° haploTPH madre dep. CD3/CD19 (Bu-Cy-Mel) Boost PH madre 3° haploTPH madre sin depleción (ICT-Flu)	Progresión, exitus
FALLO DE INJERTO SECUNDARIO					
1	DQ	AloTPH DNE compatible MO	Flu-Cy-ATG	2° aloTPH DNE compatible MO (donante distinto, Flu-Bu-ICT)	2° aloTPH injerta, EICR digestivo grave 4° mes post TPH, exitus
2	SMD	AloTPH hermana compatible MO	Flu-Tiotepa	AloTPH DE compatible MO (misma donante, Cy-ATG)	DLI por quimerismo mixto Viva 3 años post TPH.
3	SMD	AloTPH singénico (gemela) SP	Ninguno	2° aloTPH singénico SP (Flu-Tiotepa)	2° aloTPH injerta. Viva 4 años post TPH.
4	NB	HaploTPH madre dep. CD3/CD19	Flu-Tiotepa-Mel-ATG	3° TPH DE compatible SP (Flu-Cy-ATG)	3° TPH injerta. Progresión, exitus.
5	Sarcoma de Ewing	HaploTPH padre dep. CD3/CD19	Flu-Bu-Tiotepa-Metilprednisolona	2° TPH DE compatible SP (Flu-ICT-ATG)	2° aloTPH injerta. Vivo 5 años post TPH.

Tabla 35. Fallo de injerto primario y secundario post-alloTPH. ALD: adrenoleucodistrofia; dep.: depleción. DQ: disqueratosis congénita; NB: neuroblastoma; SMD: sd mielodisplásico.

2.5.4. Quimerismo

En los acondicionamientos mieloablativos, la media de quimerismo en CNT fue de 95% en el día +30 y de 99,5% el día +360; en linfocitos T CD3+ fue de 92% el día +30 y de 98,4% el día +360. En los acondicionamientos de intensidad reducida, la media de quimerismo en las CNT fue de 77,9% el día +30 y de 90,5% el día +360; en linfocitos T CD3+ fue de 69,3% el día +30 y de 78% el día +360 (Gráfico 16).

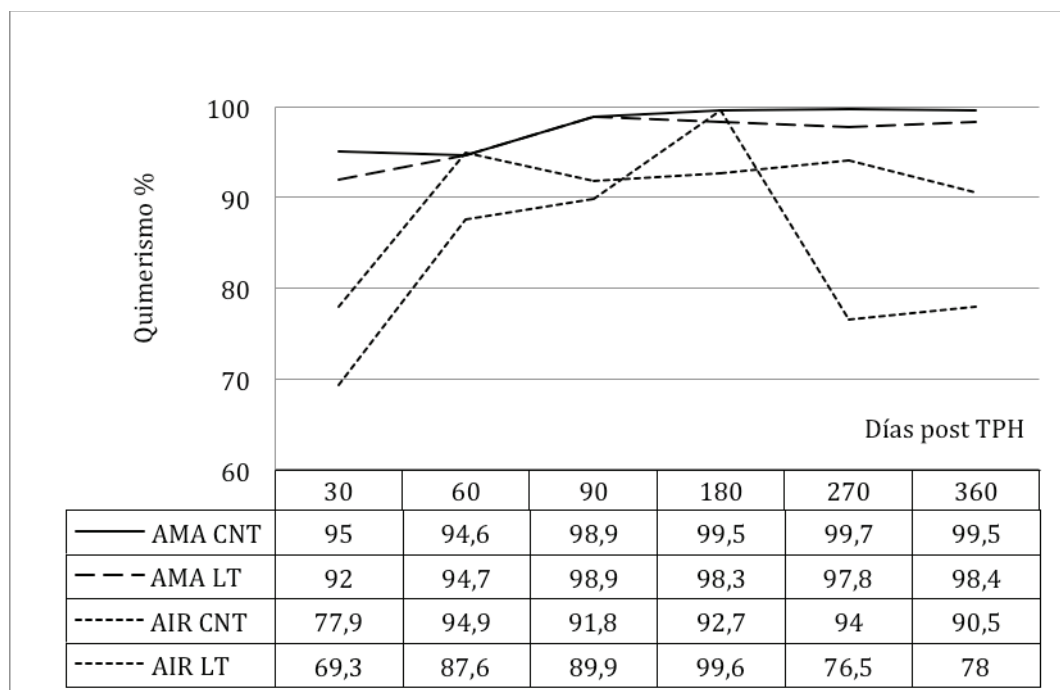


Gráfico 16. Evolución de quimerismo en SP según tipo de acondicionamiento. Resultados expresados como media de %. AMA: acondicionamiento mieloablativo. AIR: acondicionamiento de intensidad reducida. CNT: células nucleadas totales. LT: linfocitos T CD3⁺.

2.6. Inmunoterapia post-aloTPH

Se utilizó inmunoterapia post-aloTPH con infusiones de linfocitos de donante (DLI) en el 9% (5) de pacientes y en el 12% de los pacientes con patología maligna. El motivo fue quimera mixta creciente en el 60% (3/5) de los pacientes. La mediana de tiempo hasta la primera DLI fue de 105 (51 – 245) días. La mediana de células CD3+ infundidas fue de 1 (0,03 – 195) $\times 10^6$ /Kg. Ninguno desarrolló EICR secundario y un paciente presentó reacción adversa consistente en taquicardia, HTA y dolor abdominal al inicio de la infusión por lo que se suspendió. En la Tabla 36 se resumen las características de estos pacientes.

	Estatus preTPH	Acondicionamiento	Donante	Indicaciones	DLI	CD3+ (x10 ⁶ /kg)	Evolución
Sarcoma de Ewing	2ª RC	FLU-BU-MP	Haplo padre SP, depleción CD3/CD19	QM (+30)	1	0,03	Fallo injerto 2 ^o , quimerismo mixto; 2º aloTPH DE compatible; Vivo 29 meses post TPH
LLA B	2ª RC	ICT-CY-VP16	DNE compatible SP	Recaída MO, SP (+211)	1*		Progresión, exitus
LMA 7	1ª RC	BU-CY	DE compatible SP	QM Ascenso EMR (+30)	2	5,5 (1 – 10)	Progresión, exitus
LMA 7	1ª RC	BU-CY-ATG	DNE compatible	Recidiva medular (+ 90)	5	61 (1 - 195)	Descenso transitorio EMR. Progresión, exitus
SMD	Primario	CY-ATG	DNE compatible	QM (+60)	7	1 (1 – 10)	Ascenso quimera; Viva 20 meses post TPH

Tabla 36. Inmunoterapia post-aloTPH. *Suspendida al inicio por reacción adversa (taquicardia, HTA, dolor abdominal). EMR: enfermedad mínima residual; infusiones de linfocitos de donante (DLI). MP: metilprednisolona. CD3+: resultados expresados en mediana y rango. QM: quimerismo mixto.

2.7. Reconstitución inmune post-aloTPH

Se dispuso de los valores de recuperación inmune de los 16 aloTPH de MO (6 DE, 10 DNE), de 28 de los 36 aloTPH de SP (19 de DE y 9 de DNE), de 4 de los 6 aloTPH de SCU y de 4 de los 11 haploTPH realizados (depleción TCR TCR $\alpha\beta$ /CD19 los 4). En la recuperación de células CD3+ en el día 30 en los aloTPH según el tipo de donante encontramos diferencia significativa ($p < 0,02$) (se pierde la significación con el ajuste de Bonferroni) (Tabla 37 y Gráfico 17).

Día postTPH	DNE	DE	Haplo	SCU
30	1527 \pm 2896	771 \pm 583	255 \pm 346	38 \pm 28
60	1333 \pm 1463	927 \pm 635	1107 \pm 1308	77
90	1195 \pm 1219	1077 \pm 626	430 \pm 489	78 \pm 16
180	1510 \pm 1471	1136 \pm 678	678 \pm 588	128 \pm 56
270	1867 \pm 2021	2029 \pm 1416	773	196
360	1790 \pm 1129	2077 \pm 1071	878	877
720	1776 \pm 431	1891 \pm 539		1644 \pm 590

Tabla 37. Reconstitución inmune CD3+ post-aloTPH según tipo de donante. Valores expresados como media \pm desviación estándar células/ μ L.

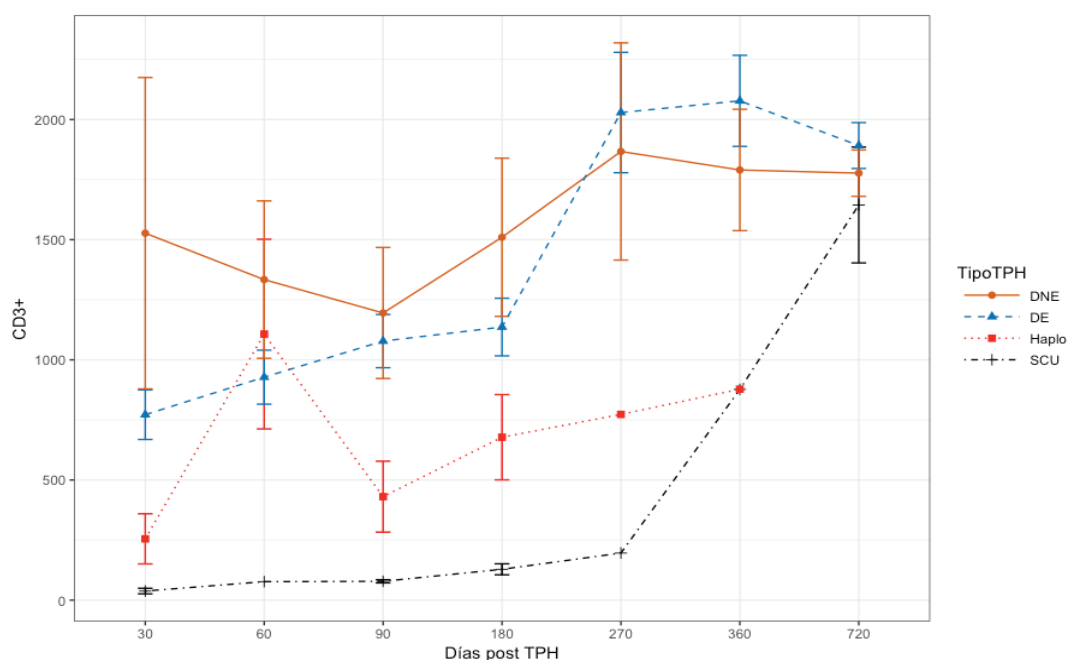


Gráfico 17. Reconstitución inmune CD3+ post-aloTPH según tipo de donante. Valores expresados como media \pm desviación estándar células/ μ L.

No hubo diferencia significativa en la recuperación de CD3+ en los aloTPH de SP y MO, ni entre los aloTPH de SP de DE y DNE y MO de DE y DNE (Tabla 38, Gráficos 18, 19 y 20).

	SP total	SP DE	SP DNE	MO total	MO DE	MO DNE
30	815 ± 569	933 ± 614	462 ± 148	1451 ± 2700	576 ± 432	2325 ± 3845
60	1171 ± 560	1253 ± 668	1047 ± 403	1185 ± 1439	719 ± 362	1476 ± 1796
90	1279 ± 1016	1145 ± 550	1503 ± 1567	1024 ± 773	1155 ± 697	930 ± 864
180	1115 ± 649	1444 ± 606	732 ± 492	1680 ± 1495	883 ± 621	2677 ± 1750
270	1936 ± 1439	2425 ± 1624	1120 ± 614	1991 ± 2002	1368 ± 837	2613 ± 2857
360	1881 ± 1181	2435 ± 1133	1235 ± 935	2009 ± 991	1451 ± 657	2455 ± 1039
720	1843 ± 445	2030 ± 473	1619 ± 317	1822 ± 637	1474 ± 673	2170 ± 528

Tabla 38. Reconstitución inmune CD3+ post-alotPH según fuente de PH y tipo de donante.

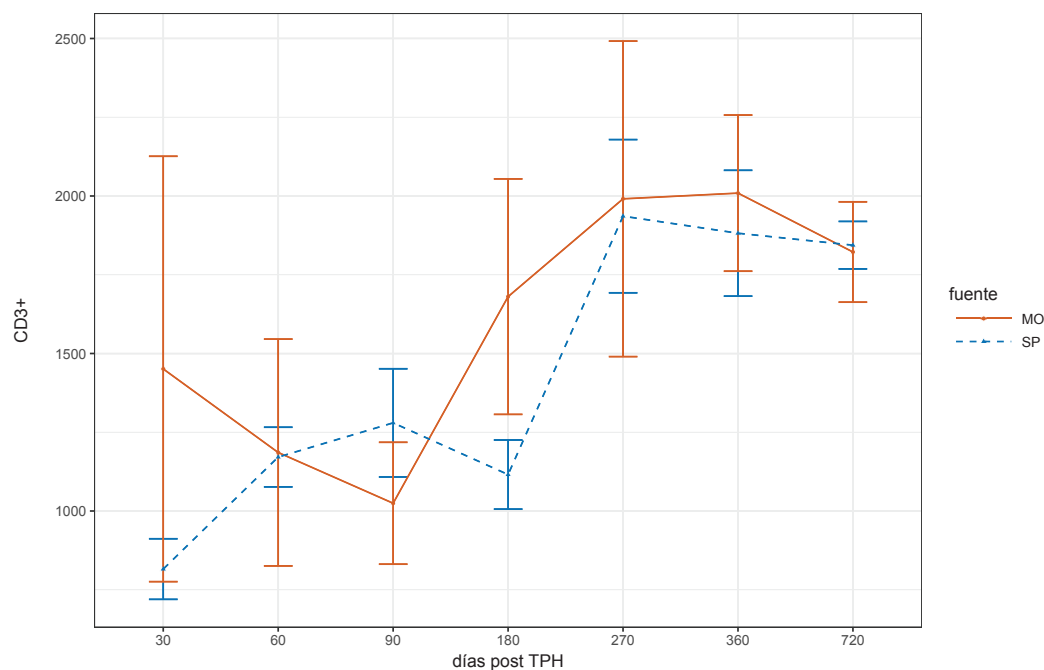


Gráfico 18. Reconstitución inmune CD3+ post-alotPH según fuente de PH (MO y SP). Valores expresados como media ± desviación estándar células/ μ L.

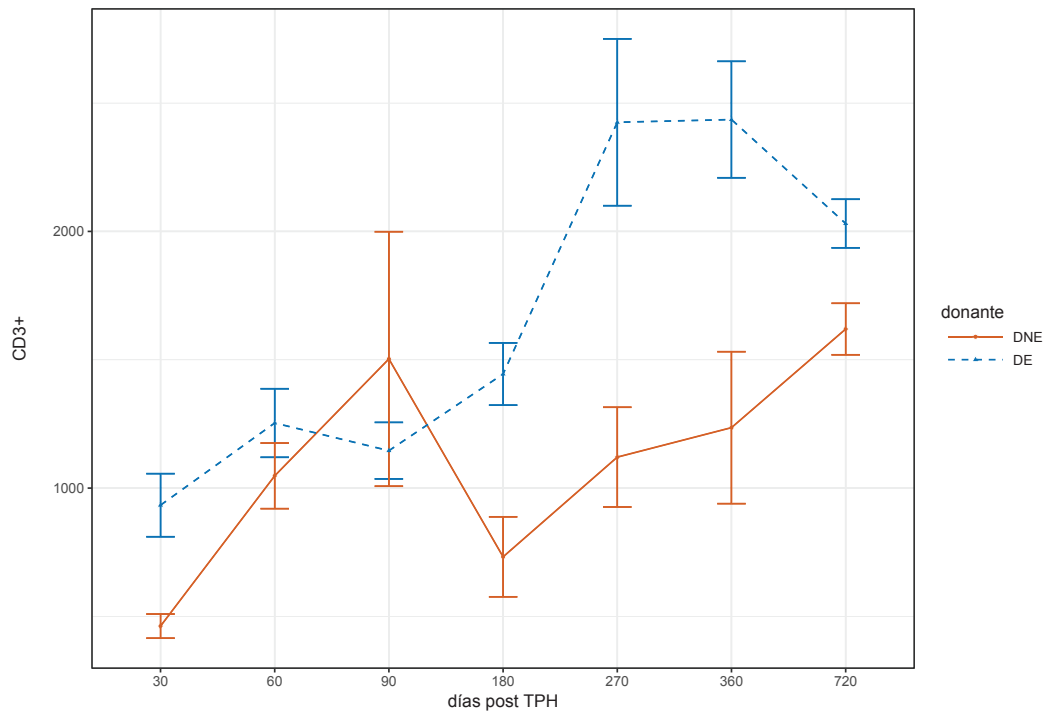


Gráfico 19. Reconstitución inmune CD3+ post-aloTPH de SP según tipo de donante (DNE y DE). Valores expresados como media ± desviación estándar células/ μ L.

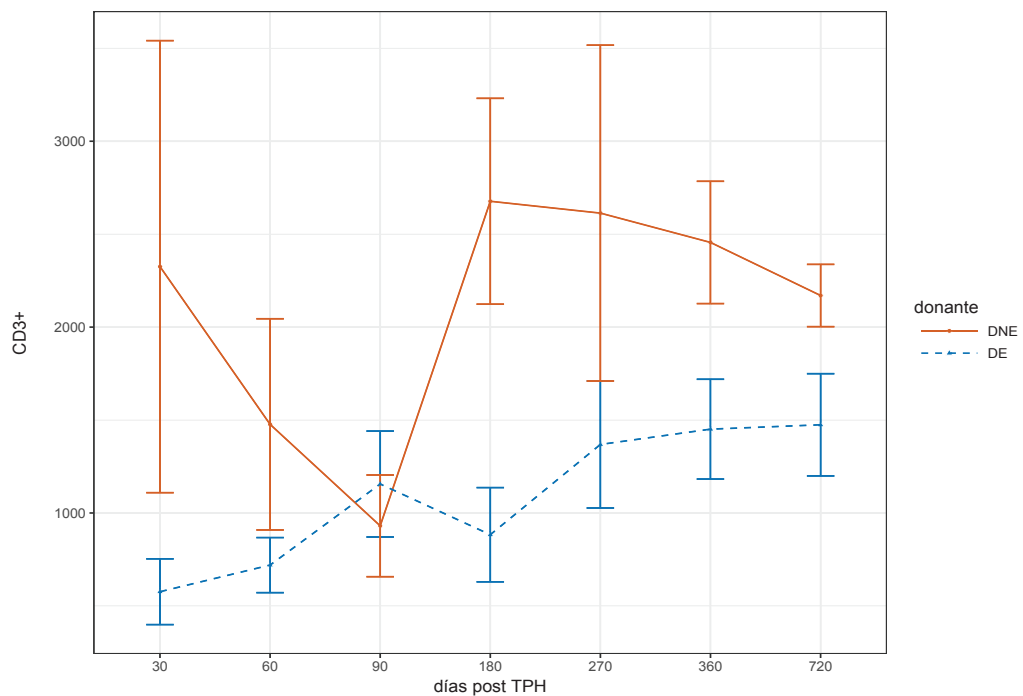


Gráfico 20. Reconstitución inmune CD3+ post-aloTPH de MO según tipo de donante (DNE y DE). Valores expresados como media ± desviación estándar células/ μ L.

En la reconstitución inmune en el día +30 de CD3+CD4+ entre los distintos tipos de donante hubo diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,01$) (esta significación se pierde al realizar ajuste con Bonferroni) (Tabla 39 y Gráfico 21).

Día posTPH	DNE	DE	Haplo	SCU
30	173 ± 228	379 ± 326	161 ± 241	24 ± 13
60	137 ± 105	317 ± 307	283 ± 310	64
90	250 ± 193	369 ± 300	156 ± 117	61 ± 26
180	369 ± 323	538 ± 400	243 ± 105	144 ± 87
270	345 ± 219	957 ± 965	266	311 ± 155
360	564 ± 490	853 ± 680	336	835 ± 241
720	856 ± 147	1070 ± 463		903 ± 582

Tabla 39. Reconstitución inmune CD3+CD4+ post-aloTPH según tipo de donante. Valores expresados como media ± desviación estándar células/ μ L.

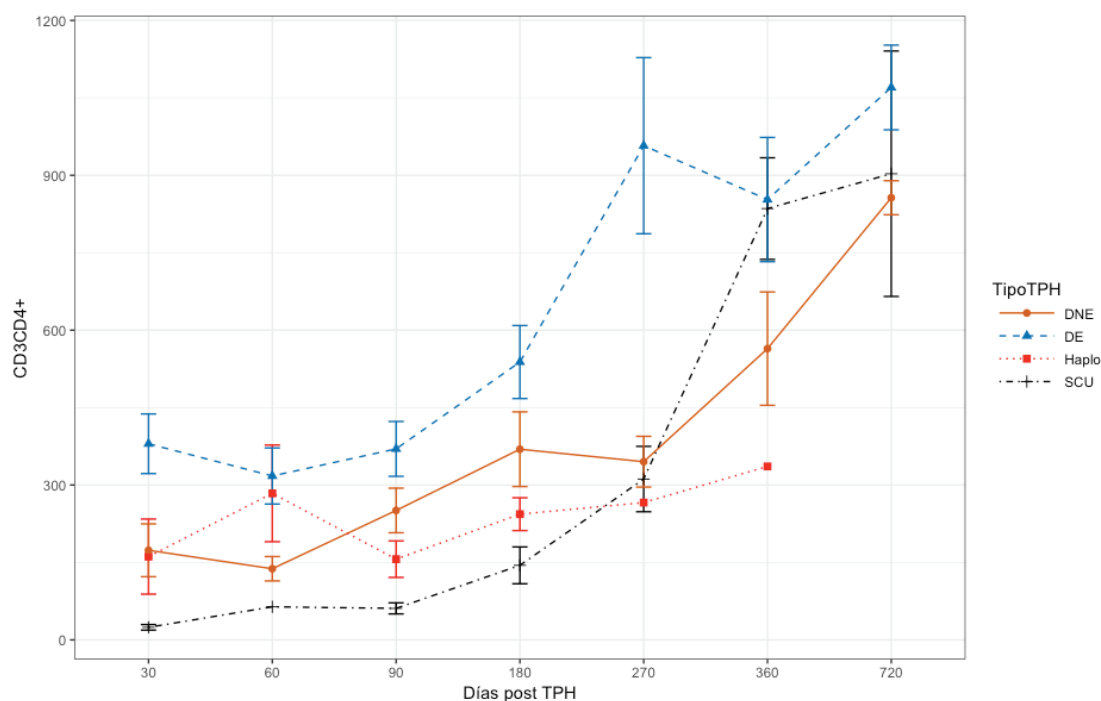


Gráfico 21. Reconstitución inmune CD3+CD4+ post-aloTPH según tipo de donante. Valores expresados como media ± desviación estándar células/ μ L.

En la recuperación de CD3+CD4+ el día +60 ($p < 0,02$) y el día +90 ($p < 0,0002$) en los aloTPH de SP y MO encontramos diferencias significativas. En los aloTPH de SP de DE y DNE hubo diferencia significativa el día +30 ($p < 0,04$), +60 ($p < 0,01$), +90 ($p < 0,0004$), +180 ($p < 0,02$) y +270 ($p < 0,01$). No hubo diferencia significativa entre los aloTPH de MO de DE y DNE (Tabla 40, Gráficos 22, 23 y 24).

Día postTPH	SP total	SP DE	SP DNE	MO total	MO DE	MO DNE
30	357 ± 328	191 ± 252	590 ± 541	235 ± 261	216 ± 194	254 ± 347
60	320 ± 289	135 ± 103	623 ± 388	130 ± 110	107 ± 40	146 ± 142
90	440 ± 262	145 ± 94	693 ± 260	142 ± 93	163 ± 89	130 ± 100
180	522 ± 403	359 ± 283	1172 ± 158	384 ± 308	236 ± 126	570 ± 387
270	866 ± 944	363 ± 200	2036 ± 619	380 ± 214	340 ± 272	420 ± 188
360	726 ± 682	660 ± 476	1193 ± 1083	696 ± 490	475 ± 222	873 ± 597
720	1034 ± 363	749 ± 216	1372 ± 572	749 ± 216	579 ± 124	920 ± 95

Tabla 40. Reconstitución inmune CD3+CD4+ post-alotPH según fuente de PH (SP, MO) y tipo de donante (DE, DNE). Valores expresados como media ± desviación estándar células/ μ L.

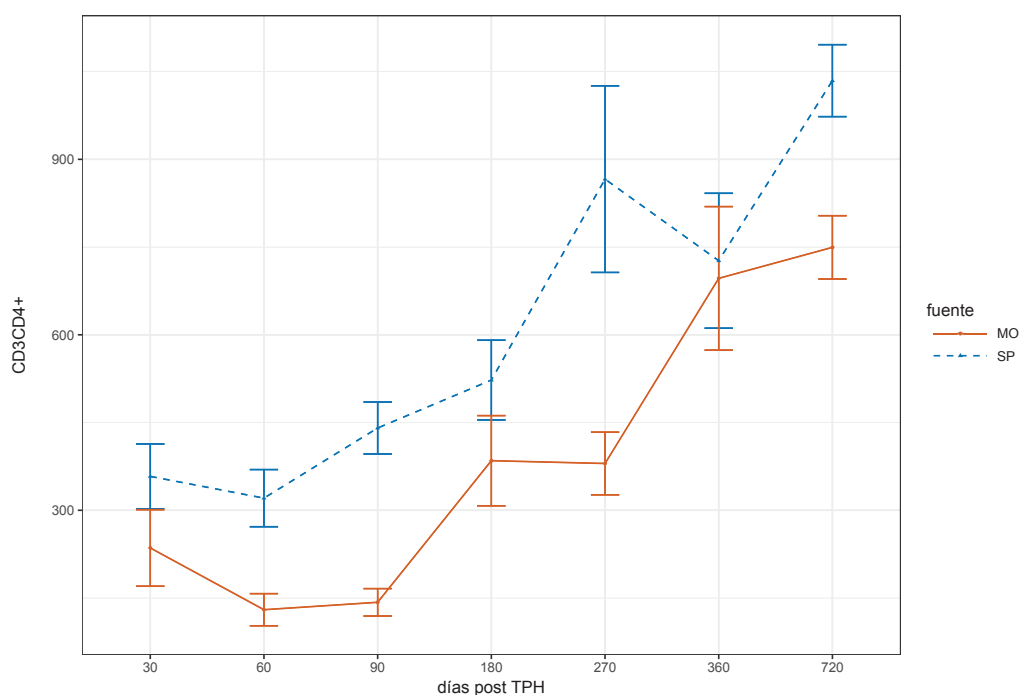


Gráfico 22. Reconstitución inmune CD3+CD4+ post-alotPH según fuente de PH (SP, MO). Valores expresados como media ± desviación estándar células/ μ L.

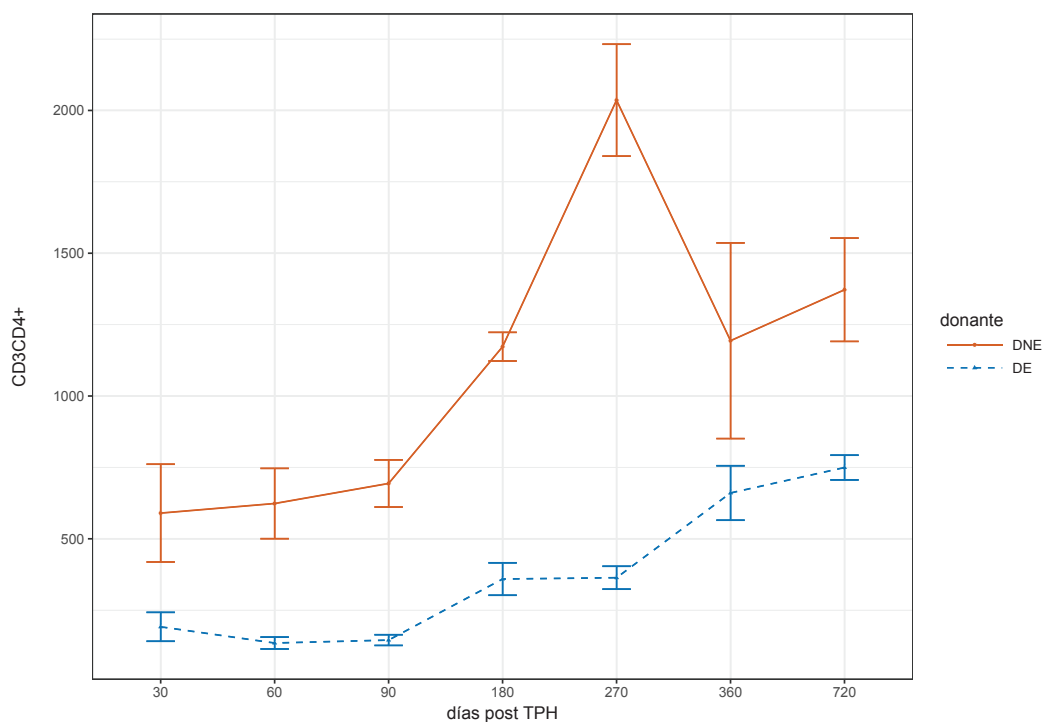


Gráfico 23. Reconstitución inmune CD3+CD4+ post-aloTPH de SP según tipo de donante (DNE, DE). Valores expresados como media ± desviación estándar células/μL.

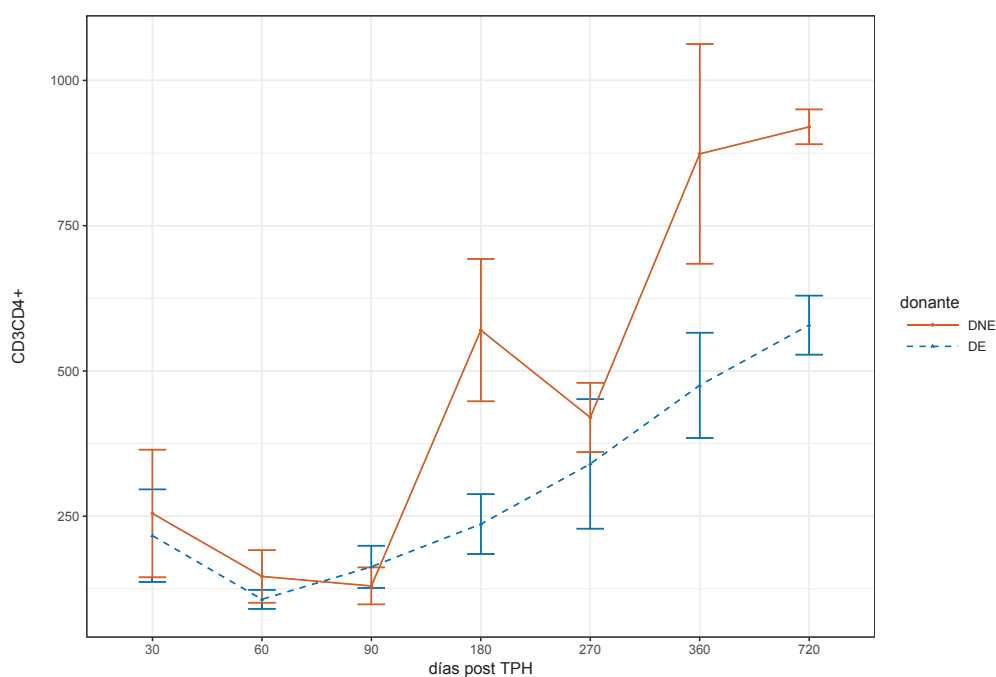


Gráfico 24. Reconstitución inmune CD3+CD4+ post-aloTPH de MO según tipo de donante (DNE, DE). Valores expresados como media ± desviación estándar células/μL.

En la recuperación de CD3+CD8+ en los aloTPH de DE y haploidentico (p <0,012) hubo diferencia significativa y tendencia a la significación entre Haplo y DNE (p <0,06) y entre SCU y DE (p <0,05) en el día +30. También encontramos diferencia significativa en el día +90 (p <0,03) entre los aloTPH según tipo de donante. Tras el ajuste de Bonferroni hubo tendencia a la significación entre los aloTPH de SCU y DNE (p=0,05). En el día +180 encontramos tendencia a la significación (p <0,06) entre los aloTPH según tipo de donante, con diferencia significativa (p < 0,02) en los aloTPH de SCU y DE (Tabla 41 y Gráfico 25).

Día posTPH	DNE	DE	Haplo	SCU
30	1042 ± 2304	380 ± 248	68 ± 67	34 ± 39
60	945 ± 1313	625 ± 472	796 ± 1013	12
90	818 ± 1024	676 ± 476	242 ± 373	19 ± 14
180	919 ± 1249	560 ± 342	415 ± 482	129 ± 122
270	1369 ± 1722	885 ± 516	486	253 ± 166
360	1108 ± 769	1039 ± 851	520	392 ± 284
720	799 ± 371	699 ± 227		604 ± 88

Tabla 41. Reconstitución inmune CD3+CD8+ post-alloTPH según tipo de donante. Valores expresados como media ± desviación estándar células/μL.

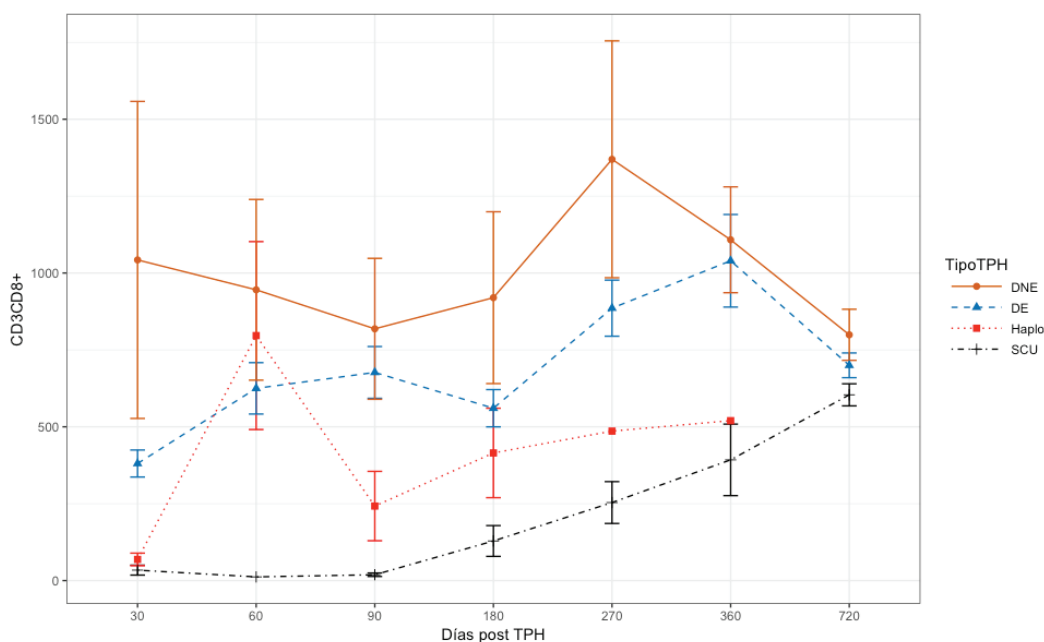


Gráfico 25. Reconstitución inmune CD3+CD8+ post-alloTPH según tipo de donante. Valores expresados como media ± desviación estándar células/μL.

Encontramos diferencia en la recuperación CD3+CD8+ el día +180 entre aloTPH de SP y MO ($p < 0.04$), no encontrando diferencia el resto de días. No hubo diferencia significativa en la reconstitución inmune CD3+CD8+ en los aloTPH de SP de DE y DNE, MO de DE y DNE (Tabla 42, Gráfico 26, 27 y 28).

Día posTPH	SP total	SP DE	SP DNE	MO total	MO DE	MO DNE
30	376 ± 211	427 ± 239	272 ± 89	1344 ± 2579	348 ± 261	2673 ± 3901
60	683 ± 482	722 ± 535	638 ± 452	977 ± 1401	592 ± 329	1461 ± 1901
90	807 ± 894	613 ± 335	1074 ± 1324	711 ± 613	951 ± 638	562 ± 588
180	520 ± 338	594 ± 237	437 ± 431	1219 ± 1331	600 ± 472	1992 ± 1730
270	718 ± 503	848 ± 555	554 ± 449	1702 ± 1732	947 ± 552	2456 ± 2344
360	996 ± 915	1110 ± 1001	844 ± 851	1191 ± 594	899 ± 525	1424 ± 587
720	665 ± 210	655 ± 101	676 ± 294	1001 ± 425	834 ± 511	1167 ± 412

Tabla 42. Reconstitución inmune CD3+CD8+ post-alloTPH según fuente de PH (MO, SP) y tipo de donante (DNE, DE). Valores expresados como media ± desviación estándar células/ μ L.

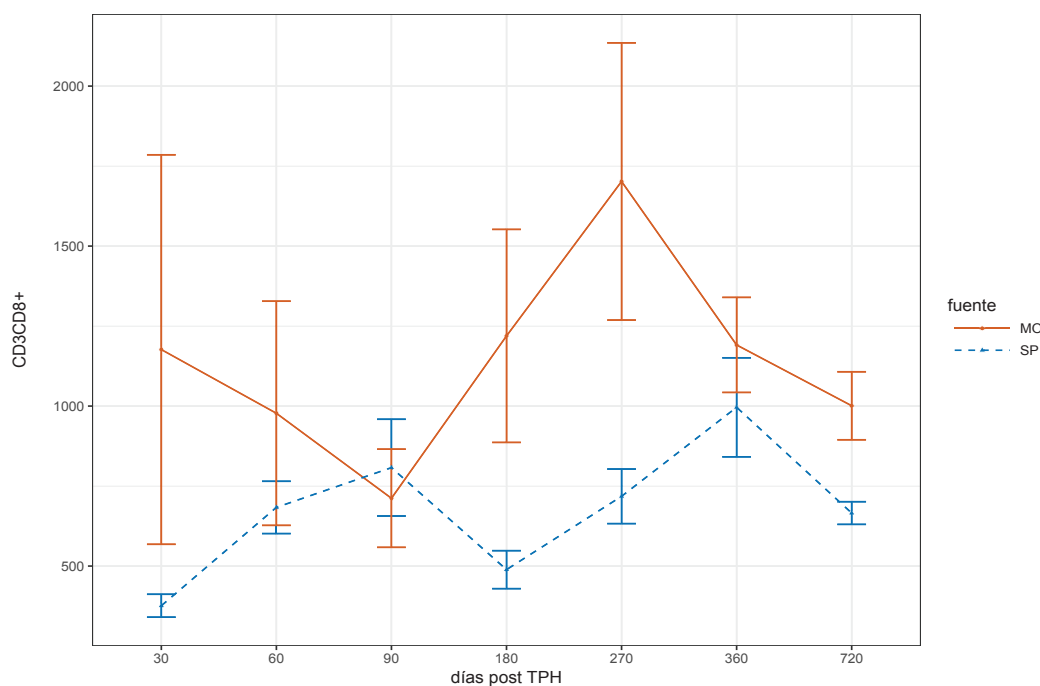


Gráfico 26. Reconstitución inmune CD3+CD8+ post-alloTPH según fuente de PH (MO, SP). Valores expresados como media ± desviación estándar células/ μ L.

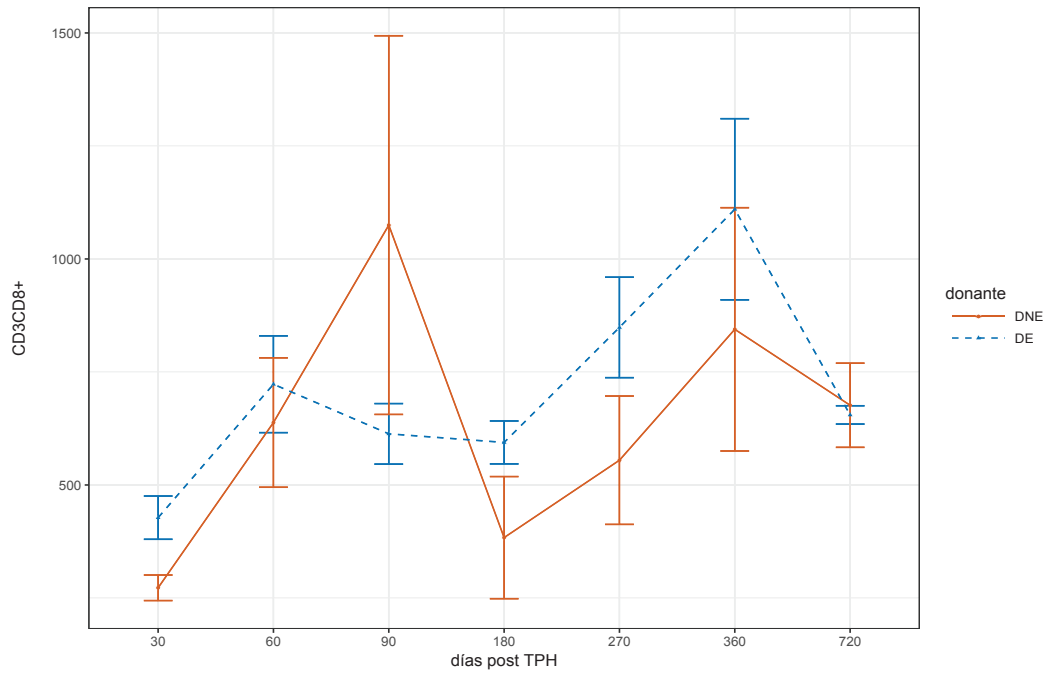


Gráfico 27. Reconstitución inmune CD3+CD8+ post-aloTPH de SP según tipo de donante (DNE, DE). Valores expresados como media ± desviación estándar células/ μ L.

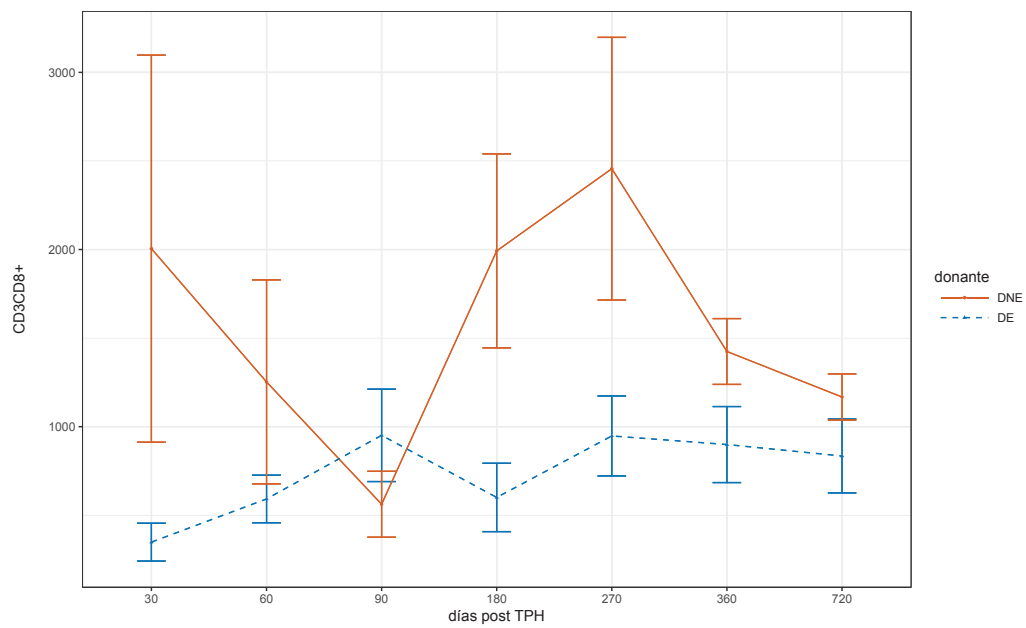


Gráfico 28. Reconstitución inmune CD3+CD8+ post-aloTPH de MO según tipo de donante (DNE, DE). Valores expresados como media ± desviación estándar células/ μ L.

En la recuperación inmune de células CD56+ no encontramos diferencia significativa en los aloTPH según el tipo de donante (Tabla 43 y Gráfico 29). No encontramos diferencia significativa en los aloTPH de MO y SP ni en los aloTPH de MO de DE y DNE.

Día posTPH	DNE	DE	Haplo	SCU
30	250 ± 378	243 ± 154	202 ± 149	138 ± 105
60	227 ± 333	268 ± 143	206 ± 105	131
90	359 ± 373	231 ± 155	219 ± 24	208 ± 130
180	268 ± 157	263 ± 281	162 ± 87	165 ± 118
270	218 ± 241	513 ± 820	180	181 ± 76
360	291 ± 230	213 ± 126	103	195 ± 123
720	184 ± 191	389 ± 309		131

Tabla 43. Reconstitución inmune CD56+ post-aloTPH según tipo de donante. Valores expresados como media ± desviación estándar células/ μ L.

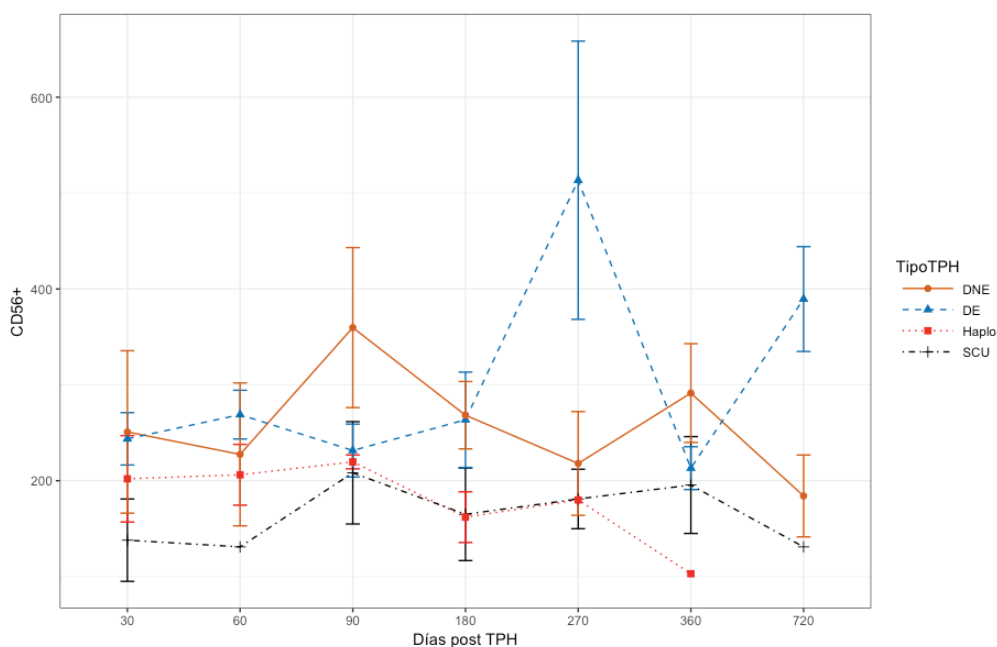


Gráfico 29. Reconstitución inmune CD56+ post-aloTPH según tipo de donante. Valores expresados como media ± desviación estándar células/ μ L.

En los aloTPH de SP de DNE y DE encontramos diferencia significativa ($p < 0,02$) el día +60 en la recuperación de células CD56+ y una tendencia a la significación el día +270 ($p < 0,06$) y el día +360 ($p < 0,09$) (Tabla 44, Gráficos 30, 31 y 32).

Día posTPH	SP total	SP DE	SP DNE	MO total	MO DE	MO DNE
30	234 ± 157	273 ± 154	157 ± 148	254 ± 399	140 ± 135	368 ± 565
60	240 ± 139	318 ± 142	150 ± 62	263 ± 359	212 ± 140	295 ± 455
90	325 ± 304	246 ± 167	433 ± 418	250 ± 259	215 ± 157	275 ± 324
180	290 ± 257	361 ± 340	219 ± 117	243 ± 178	146 ± 88	365 ± 198
270	436 ± 727	677 ± 944	134 ± 55	239 ± 290	103 ± 12	329 ± 371
360	216 ± 92	166 ± 81	267 ± 77	304 ± 267	283 ± 161	320 ± 350
720	321 ± 299	427 ± 355	215 ± 211	182 ± 124	275 ± 66	89 ± 86

Tabla 44. Reconstitución inmune CD56+ post-aloTPH según fuente de PH (SP, MO) y tipo de donante (DNE, DE). Valores expresados como media ± desviación estándar células/ μ L.

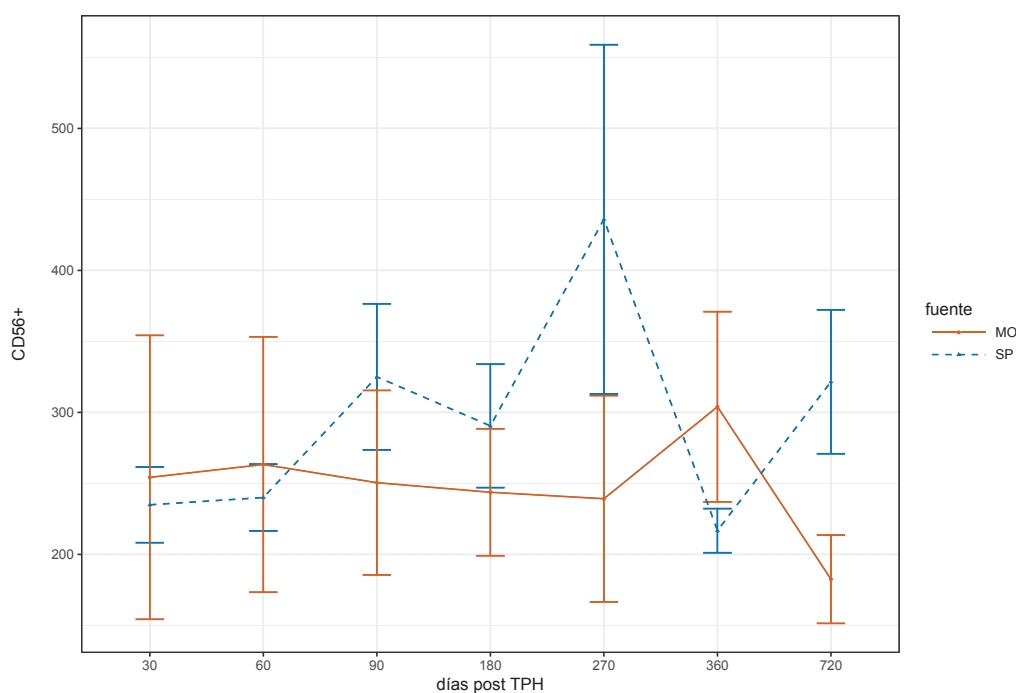


Gráfico 30. Reconstitución inmune CD56+ post-aloTPH según fuente de PH (MO, SP). Valores expresados como media ± desviación estándar células/ μ L.

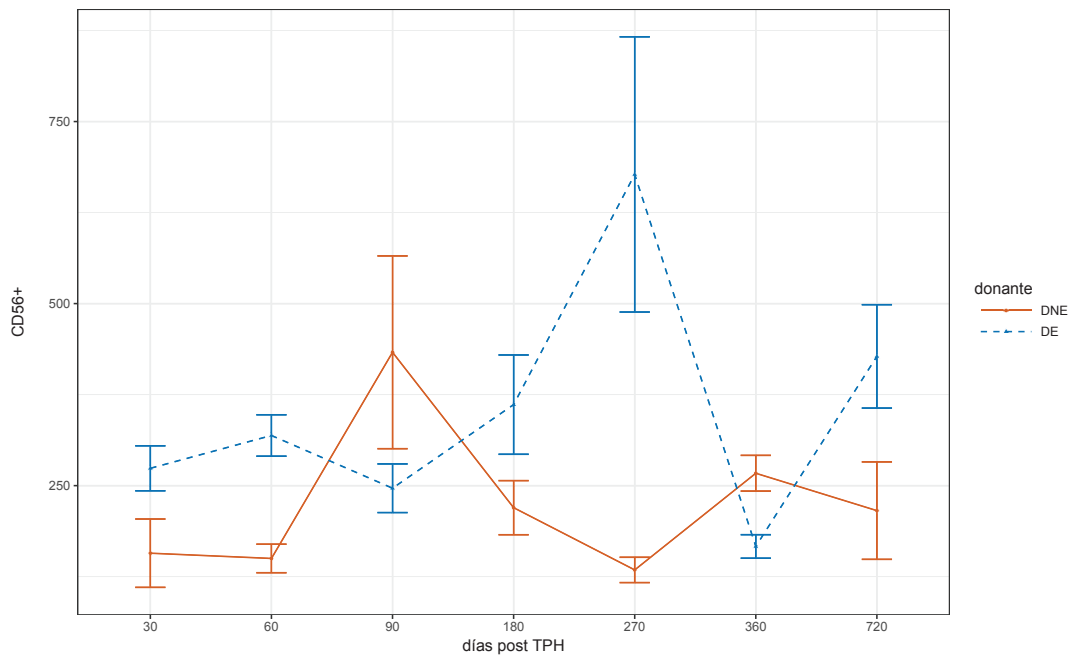


Gráfico 31. Reconstitución inmune CD56+ post-aloTPH de SP según tipo de donante (DNE, DE). Valores expresados como media ± desviación estándar células/ μ L.

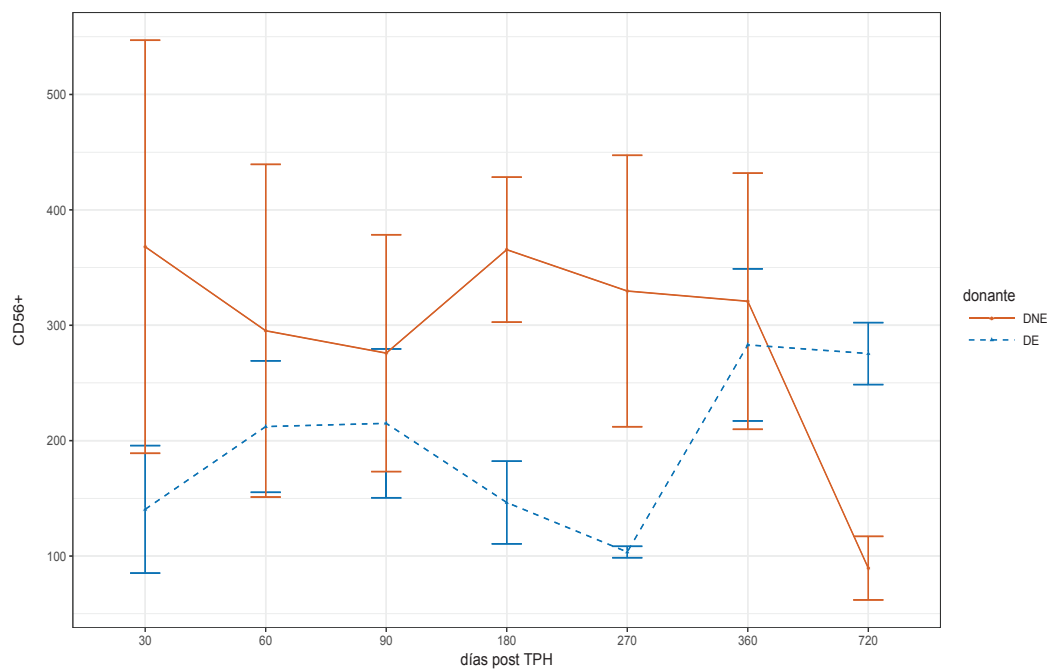


Gráfico 32. Reconstitución inmune CD56+ post-aloTPH de MO según tipo de donante (DNE, DE). Valores expresados como media ± desviación estándar células/ μ L.

En la recuperación inmune de células CD19+ en los aloTPH según tipo de donante en el día +30, hallamos una tendencia a la diferencia significativa ($p < 0,09$), que fue significativa en el día +60 ($p < 0,02$) aunque al realizar el ajuste con Bonferroni no hubo significación. Hubo una diferencia significativa en el día +90 ($p < 0,04$) en los aloTPH de DE y DNE y el día +720 ($p < 0,01$) (no se pudo calcular entre qué grupos) (Tabla 45 y Gráfico 33).

Día posTPH	DNE	DE	Haplo	SCU
30	14 ± 29	52 ± 177	2 ± 3	4 ± 5
60	92 ± 227	254 ± 296	46 ± 83	290
90	65 ± 133	230 ± 232	72 ± 123	77 ± 86
180	172 ± 209	541 ± 579	145 ± 188	155 ± 147
270	189 ± 236	1202 ± 1157	37	427 ± 311
360	406 ± 458	956 ± 1078	101	702 ± 465
720	442 ± 301	795 ± 339		1280 ± 447

Tabla 45. Reconstitución inmune CD19+ post-alotPH según tipo de donante. Valores expresados como media ± desviación estándar células/ μ L.

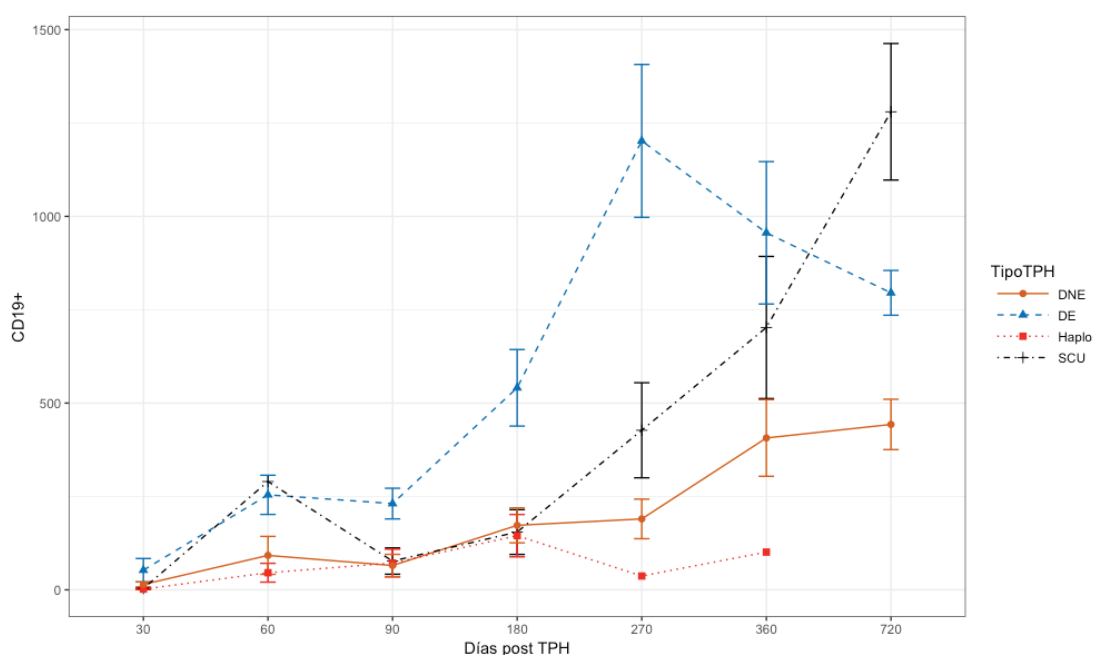


Gráfico 33. Reconstitución inmune CD19+ post-alotPH según tipo de donante. Valores expresados como media ± desviación estándar células/ μ L.

En la recuperación inmune de células CD19+ encontramos una tendencia a la diferencia significativa el día +180 ($p < 0,09$) entre los aloTPH de SP y MO. En los aloTPH de SP de DNE y DE hallamos diferencia significativa el día +30 ($p < 0,009$), día +60 ($p < 0,03$), día +90 ($p < 0,02$), día +180 ($p < 0,004$), día +360 ($p < 0,02$). No hubo diferencia significativa en los aloTPH de MO de DNE y DE (Tabla 46, Gráficos 34, 35 y 36).

Día postTPH	SP total	SP DE	SP DNE	MO total	MO DE	MO DNE
30	52 ± 177	77 ± 216	1.4 ± 2	18 ± 30	5 ± 4	31 ± 41
60	161 ± 253	284 ± 299	20 ± 28	201 ± 312	253 ± 338	165 ± 314
90	146 ± 218	236 ± 252	21 ± 26	164 ± 202	252 ± 221	109 ± 182
180	383 ± 601	728 ± 705	38 ± 66	384 ± 156	337 ± 199	442 ± 68
270	938 ± 1236	1637 ± 1297	65 ± 55	416 ± 255	477 ± 247	356 ± 301
360	700 ± 1055	1168 ± 1283	155 ± 177	653 ± 501	585 ± 538	708 ± 527
720	652 ± 375	820 ± 348	483 ± 345	520 ± 338	719 ± 430	322 ± 14

Tabla 46. Reconstitución inmune CD19+ post-aloTPH según fuente de PH (SP, MO) y tipo de donante (DNE, DE). Valores expresados como media ± desviación estándar células/ μ L.

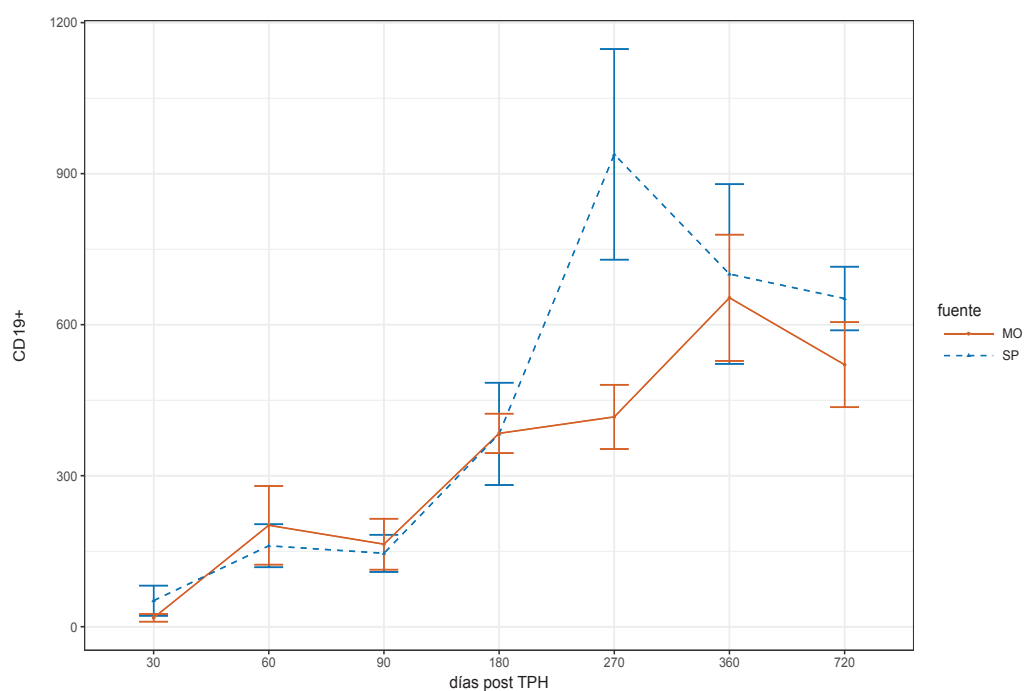


Gráfico 34. Reconstitución inmune CD19+ post-aloTPH según fuente de PH (MO, SP). Valores expresados como media ± desviación estándar células/ μ L.

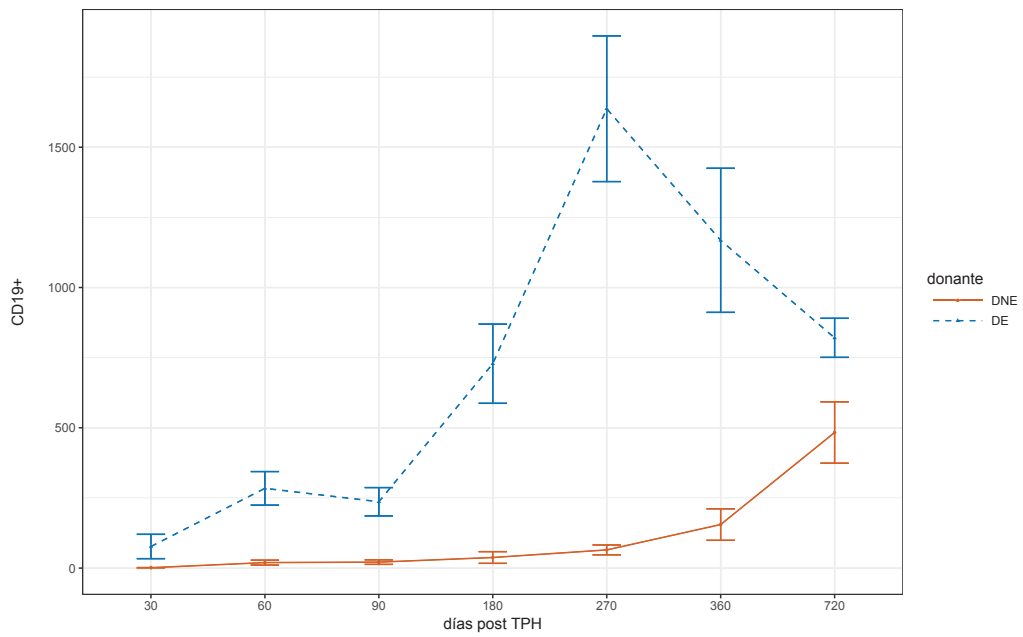


Gráfico 35. Reconstitución inmune CD19+ post-aloTPH de SP según tipo de donante (DNE, DE). Valores expresados como media ± desviación estándar células/μL.

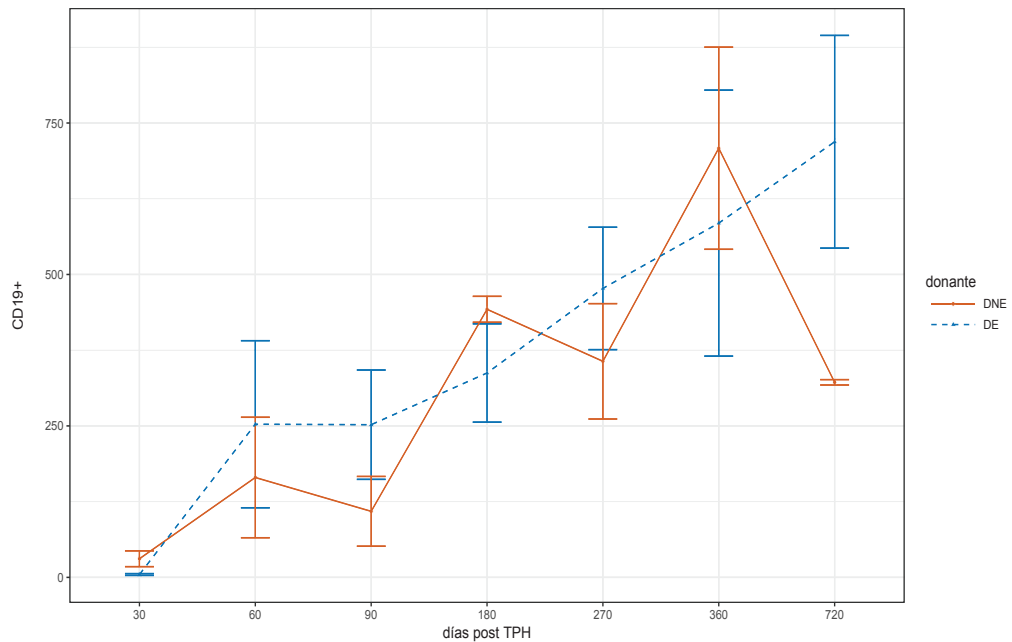


Gráfico 36. Reconstitución inmune CD19+ post-aloTPH de MO según tipo de donante (DNE, DE). Valores expresados como media ± desviación estándar células/μL.

En el cociente CD4+/CD8+ hallamos diferencia significativa en aloTPH en el día +30: entre DE y DNE ($p < 0,01$) y entre DNE y haplo ($p < 0,04$). Encontramos una tendencia a la diferencia significativa en el cociente CD4+/CD8+ en el día +60 ($p < 0,06$) y en el día +180 ($p < 0,08$). Hubo una diferencia significativa ($p < 0,04$) el día +90 (con pérdida de la misma con ajuste de Bonferroni) (Tabla 47 y Gráfico 37).

Día postTPH	DNE	DE	Haplo	SCU
30	0,3 ± 0,2	1 ± 0,7	1,6 ± 1,6	1,7 ± 1,5
60	0,5 ± 0,7	0,9 ± 0,8	1,6 ± 2,5	5,4
90	0,4 ± 0,5	0,7 ± 0,6	2,4 ± 1,9	5 ± 4
180	0,5 ± 0,4	1 ± 0,7	1,3 ± 1,3	1,7 ± 1
270	0,5 ± 0,4	1,2 ± 0,9	0,5	1,5 ± 1,2
360	0,6 ± 0,4	1,1 ± 0,8	0,6	2,6 ± 1,2
720	1,3 ± 0,8	1,6 ± 0,7		1,6 ± 1,4

Tabla 47. Reconstitución inmune cociente CD4+/CD8+ post-aloTPH según tipo de donante. Valores expresados como media ± desviación estándar.

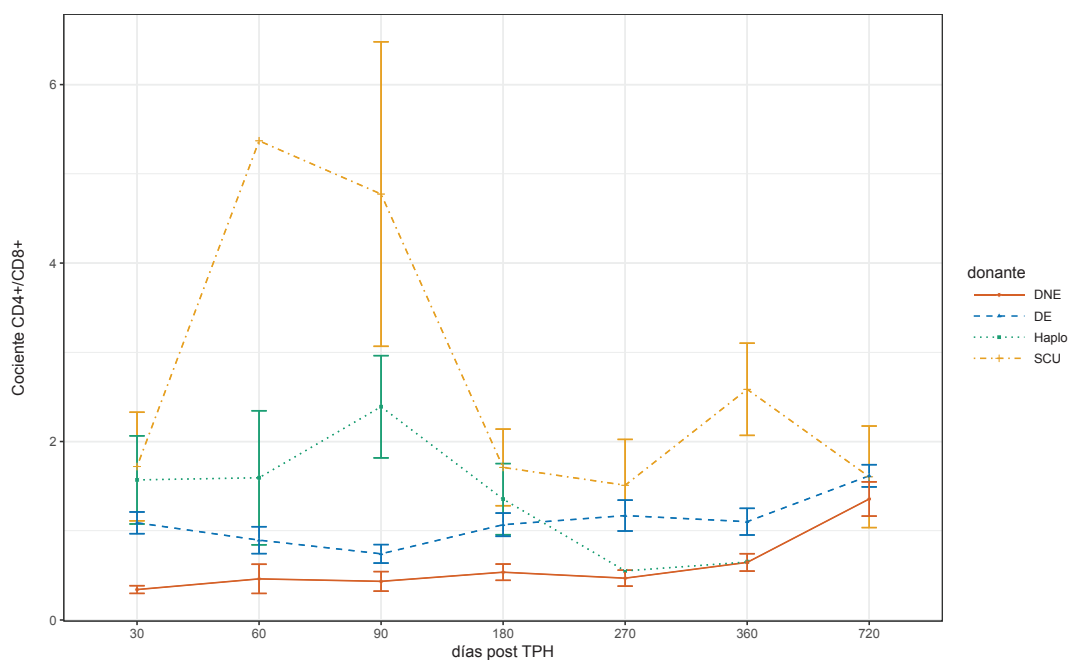


Gráfico 37. Reconstitución inmune cociente CD4+/CD8+ post-aloTPH según tipo de donante. Valores expresados como media ± desviación estándar.

En el cociente CD4+/CD8+ encontramos diferencia significativa en el día +30 ($p < 0,01$), +90 ($p < 0,0002$), +180 ($p < 0,02$), +270 ($p < 0,02$) y +720 ($p < 0,02$) en aloTPH de SP y MO. No hubo diferencia en aloTPH de MO entre DE y DNE. En aloTPH de SP entre DE y DNE los días +30 ($p < 0,002$), +60 ($p < 0,01$) y +180 ($p < 0,02$) hallamos diferencias significativas. En aloTPH de SP ente DE y DNE encontramos tendencia a la significación ($p=0,05$) en el día +90 en el cociente CD4+/CD8+ (Tabla 48, Gráficos 38, 39 y 40).

Día posTPH	SP total	SP DE	SP DNE	MO total	MO DE	MO DNE
30	1 ± 0,7	1,3 ± 0,6	0,4 ± 0,2	0,3 ± 0,2	0,5 ± 0,3	0,3 ± 0,2
60	0,8 ± 0,8	1,3 ± 0,8	0,3 ± 0,3	0,5 ± 0,8	0,3 ± 0,4	0,6 ± 0,9
90	0,8 ± 0,6	0,9 ± 0,6	0,6 ± 0,6	0,2 ± 0,2	0,2 ± 0,2	0,2 ± 0,1
180	1 ± 0,7	1,4 ± 0,7	0,6 ± 0,4	0,4 ± 0,3	0,4 ± 0,2	0,4 ± 0,4
270	1,2 ± 0,9	1,6 ± 0,9	0,6 ± 0,4	0,3 ± 0,1	0,3 ± 0,1	0,2 ± 0,1
360	1 ± 0,8	1,3 ± 0,9	0,6 ± 0,4	0,6 ± 0,4	0,6 ± 0,3	0,6 ± 0,4
720	1,7 ± 0,8	2 ± 0,5	1,5 ± 0,9	0,8 ± 0,2	0,8 ± 0,3	0,8 ± 0,2

Tabla 48. Reconstitución inmune cociente CD4+/CD8+ post-aloTPH según fuente de PH (SP, MO) y tipo de donante (DNE, DE). Valores expresados como media ± desviación.

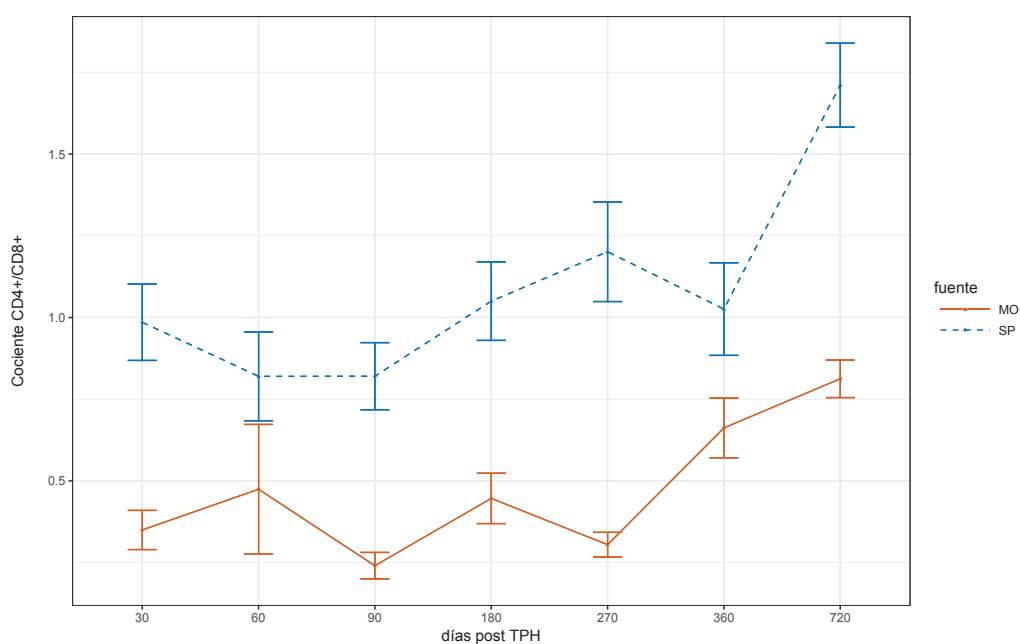


Gráfico 38. Reconstitución inmune cociente CD4+/CD8+ post-aloTPH según fuente de PH (MO, SP). Valores expresados como media ± desviación estándar.

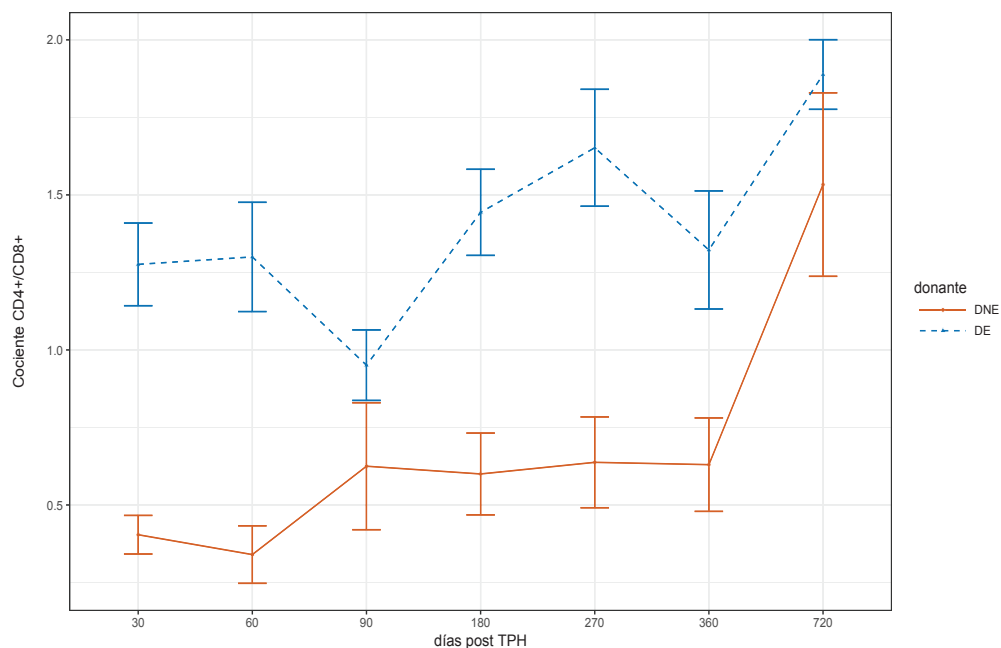


Gráfico 39. Reconstitución inmune cociente CD4+/CD8+ post-aloTPH de SP según tipo de donante (DNE, DE). Valores expresados como media ± desviación.

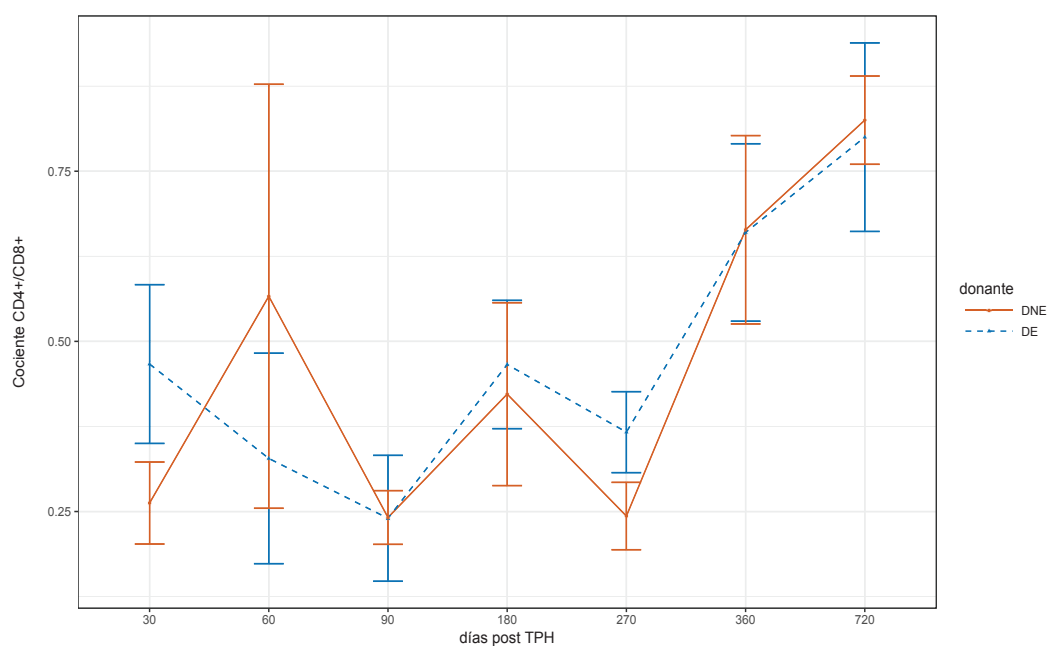


Gráfico 40. Reconstitución inmune cociente CD4+/CD8+ post-aloTPH de MO según tipo de donante (DNE, DE). Valores expresados como media ± desviación estándar.

2.8. Complicaciones precoces post-aloTPH

2.8.1. Mucositis

El 83% (57) de los procedimientos de aloTPH cursaron con mucositis. De estos, el 65% de las mucositis fueron grados 3-4 (Tabla 49).

Grados Mucositis	Acondicionamiento		
	Mieloablatoivo	Intensidad reducida	No mieloablatoivo
0	4	6	1
I	2	1	1
II	11	5	0
III	19	5	0
IV	13	0	0

Tabla 49. Grados mucositis según tipo de acondicionamiento en los aloTPH.

Recibieron nutrición parenteral el 44% (25) de los pacientes, durante una mediana de 10 días (4 – 37) y perfusión de morfina un 75% de los pacientes (43) durante una mediana de 10 días (1 – 30) (Gráfico 41).

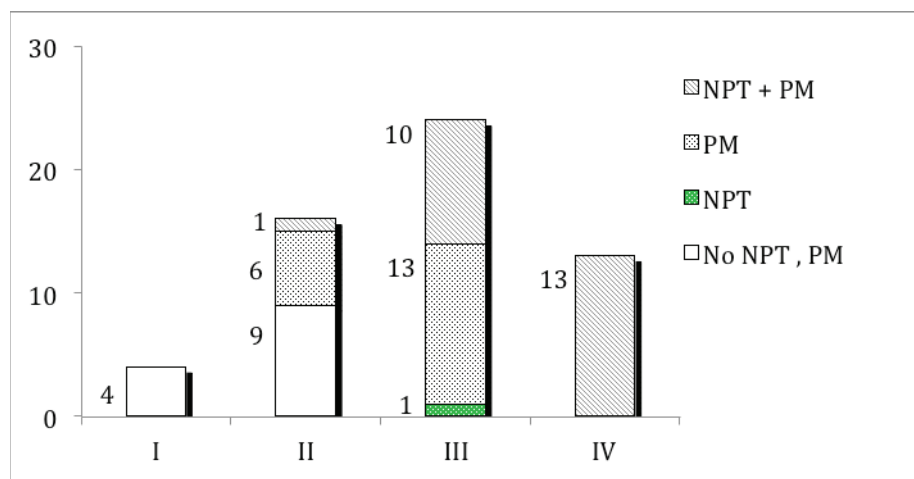


Gráfico 41. Gradación de mucositis post-aloTPH. NPT: nutrición parenteral; PM: perfusión de morfina.

2.8.2. Infecciones

En las Tablas 50, 51 y 52 se reflejan la distribución de infecciones según el tipo de infección (viral, bacteriano, fúngico), el tipo de TPH (SCU, haplo, SP, MO) y el período post TPH. No se encontró diferencia significativa entre grupos.

INFECCIÓN PRECOZ	Fuente PH	n	n pacientes infectados (%) / p		Nº infecciones (media) / p	
VIRAL	SCU	6	4 (67)	0,40	5 (0,8)	0,36
	Haplo	11	3 (27)		3 (0,3)	
	SP	36	12 (33)		15 (0,4)	
	MO	16	6 (37)		11 (0,7)	
BACTERIANA	SCU	6	3 (50)	0,63	4 (0,6)	0,64
	Haplo	11	5 (45)		7 (0,6)	
	SP	36	12 (33)		16 (0,4)	
	MO	16	8 (50)		11 (0,7)	
FUNGICA	SCU	6	0 (0)	0,81	0 (0)	0,82
	Haplo	11	1 (9)		2 (0,2)	
	SP	36	4 (11)		4 (0,1)	
	MO	16	1 (6)		1 (0,06)	
GLOBAL	SCU	6	4 (67)	0,92	9 (1,5)	0,66
	Haplo	11	7 (64)		12 (1,0)	
	SP	36	20 (56)		35 (0,9)	
	MO	16	10 (62)		23 (1,4)	

Tabla 50. Infecciones precoces post-aloTPH según fuente de PH. %: nº pacientes infectados / nº total aloTPH tipo. media: nº total infecciones en el grupo de aloTPH tipo / nº total aloTPH tipo.

INFECCIÓN INTERMEDIA	Fuente PH	n	n pacientes infectados (%) / p		Nº infecciones (media) / p	
VIRAL	SCU	6	4 (67)	0,57	6 (1,0)	0,42
	Haplo	11	6 (54)		7 (0,6)	
	SP	36	15 (42)		21 (0,6)	
	MO	16	9 (56)		14 (0,9)	
BACTERIANA	SCU	6	2 (33)	0,61	4 (0,6)	0,63
	Haplo	11	4 (36)		6 (0,5)	
	SP	36	7 (19)		12 (0,3)	
	MO	16	5 (31)		6 (0,4)	
FUNGICA	SCU	6	1 (17)	0,89	2 (0,3)	0,86
	Haplo	11	1 (9)		1 (0,1)	
	SP	36	4 (11)		4 (0,1)	
	MO	16	1 (6)		1 (0,06)	
GLOBAL	SCU	6	5 (83)	0,17	12 (2,0)	0,22
	Haplo	11	8 (73)		14 (1,3)	
	SP	36	18 (50)		37 (1,0)	
	MO	16	12 (75)		21 (1,3)	

Tabla 51. Infecciones intermedias post-aloTPH según fuente de PH. %: nº pacientes infectados/ nº total aloTPH tipo; media: nº total infecciones en el grupo de aloTPH tipo / nº total aloTPH tipo.

INFECCIÓN TARDIA	Fuente PH	n	n pacientes infectados (%) / p		Nº infecciones (media) / p	
VIRAL	SCU	6	4 (67)	0,54	5 (0,8)	0,69
	Haplo	11	4 (36)		9 (0,8)	
	SP	36	13 (36)		25 (0,7)	
	MO	16	7 (44)		17 (1,06)	
BACTERIANA	SCU	6	3 (50)	0,94	6 (1,0)	0,95
	Haplo	11	5 (45)		12 (1,09)	
	SP	36	16 (44)		27 (0,7)	
	MO	16	6 (37)		13 (0,8)	
FUNGICA	SCU	6	1 (17)	0,12	1 (0,2)	0,11
	Haplo	11	3 (27)		4 (0,3)	
	SP	36	3 (8)		3 (0,08)	
	MO	16	0 (0)		0 (0)	
GLOBAL	SCU	6	4 (67)	0,96	12 (2,0)	0,98
	Haplo	11	6 (54)		25 (2,3)	
	SP	36	20 (55)		55 (1,5)	
	MO	16	9 (56)		30 (1,9)	

Tabla 52. Infecciones tardías post-aloTPH, según fuente de PH. %: nº pacientes infectados / nº total aloTPH tipo. media: nº total infecciones en el grupo de aloTPH tipo / nº total aloTPH tipo.

2.8.2.1. Infecciones virales

Desarrollaron cistitis hemorrágica (CH) el 19% (13) de los pacientes, todas de origen infeccioso. El 92% (12) fueron secundarias a BKV y el 8% (1) restante a adenovirus. Hubo CH precoz en 3 pacientes (2 pacientes que presentaron CH grado I por BKV y 1 paciente con CH grado II por adenovirus) y tardía en 10 pacientes (1 paciente con CH grado I, 6 pacientes con CH grado II y 3 pacientes con CH grado III). La mediana de presentación de la CH precoz fue de 10 días (7–13). La mediana de presentación de la CH tardía fue de 57 días (16 - 145), todas por BKV.

En los aloTPH de SCU se detectaron infecciones virales en el 100% de los pacientes en algún momento del postrasplante. La tasa fue del 67% en los tres periodos postrasplante, siendo los agentes más frecuentemente documentados en el periodo precoz reactivación por CMV (3 pacientes) y GEA secundaria a adenovirus en 2 pacientes; durante el período intermedio se documentó CH secundaria a BKV (2 pacientes), reactivación por CMV (2 pacientes) y en un paciente con hematemesis y diarrea se aisló VHH-6 en la biopsia digestiva; y finalmente se documentaron reactivación por CMV (2 pacientes), un paciente con reactivación del VVZ a nivel cutáneo y una infección respiratoria por VRS.

En los haploTPH se detectaron infecciones virales en el 64% a lo largo de los 3 períodos post trasplante. Durante el período precoz hubo una infección por CMV manifestada con coriorretinitis en un paciente y otro paciente desarrolló CH secundaria a BKV. Durante el período intermedio hubo un paciente que desarrolló infección por CMV manifestada con fiebre y adenopatía submandibular. Durante el período tardío un paciente desarrolló neumonía secundaria a rinovirus y virus parainfluenzae, un paciente CH secundaria a BKV, un paciente infección oral por VHS y un paciente queratitis herpética.

En los aloTPH de SP se detectaron infecciones virales en el 75% a lo largo de los 3 períodos post trasplante. Durante el período precoz 2 pacientes presentaron CH secundaria a BKV y 1 paciente a adenovirus. Una paciente presentó encefalitis y neumonía por VHH-6 (documentación en plasma LCR, aspirado bronquial y biopsia de recto) siendo exitus el día +38 en cuidados intensivos. Durante el período intermedio hubo 2 pacientes que presentaron infección sintomática por CMV (diarrea y transaminitis leve en uno y pancitopenia en el otro), un paciente presentó queratitis herpética y un paciente CH secundaria a BKV. Se aisló en biopsia digestiva VEB en un

paciente y CMV en 2 pacientes. Un paciente tras recibir aloTPH de DNE compatible acondicionado con BuCyATG (mieloablatoivo) presentó sd linfoproliferativo secundario a infección por VEB (documentado en citometría de biopsia de ganglio) en el día +44. Presentó fiebre, diarrea, exantema, aumento de adenopatías laterocervicales bilaterales y supraclaviculares. La evolución clínica fue favorable tras recibir 4 dosis de rituximab. Durante el período tardío hubo un paciente presentó neumonía no complicada secundaria a virus parainfluenza 3, diarrea con evidencia de VHH-6 en la biopsia digestiva e infección oral por VHS. Se reactivó el VVZ a nivel cutáneo en 4 pacientes y un paciente presentó CH secundaria a BKV.

En los aloTPH de MO se detectaron infecciones virales en el 87% a lo largo de los 3 períodos post trasplante. Durante el período precoz hubo un paciente con enteritis secundaria a CMV y un paciente con CH secundaria a BKV. Durante el período intermedio hubo 2 pacientes con CH secundaria a BKV y un paciente con enteritis secundaria a CMV (úlceras colónicas). Durante el período tardío hubo reactivación del VVZ a nivel cutáneo en 5 pacientes y un paciente presentó neumonía secundaria a virus Influenza A. En la Tabla 53 se detallan los patógenos virales aislados según el período post TPH y tipo de TPH.

L o c.	Fuente PH	PRECOZ Día 0 - +30		INTERMEDIO Día +31 - +100		TARDÍO Día > +100	
			n		n		n
S A N G R E	SCU	CMV	3	CMV	2	CMV	2
	Haplo	CMV	2	CMV BKV VEB	4 1 1	CMV	3
	SP	CMV VHH-6 VEB	7 1 1	CMV VEB	10 3	CMV VEB	3 3
	MO	CMV	3	CMV BKV VEB	7 1 1	CMV VEB	3 2
O R I N A	SCU			BKV	2		
	Haplo	BKV	1			BKV	2
	SP	BKV Adenovirus	2 1	BKV	3	BKV	1
	MO	BKV	1	BKV	2	BKV	1
H E C E S	SCU	Adenovirus	2	Rotavirus	1	Rotavirus	1
	SP	Rotavirus	2	Adenovirus Rotavirus	1 1	Rotavirus	2
	MO	Rotavirus	2	Adenovirus	2	Adenovirus	1
R E S P I R A T O R I O	SCU					VRS	1
	Haplo			Rhinovirus	1	Rhinovirus Parainfluenza	1 1
	SP	Bocavirus Rhinovirus	1 2	Parainfluenza	1	Influenza B VRS Parainfluenza Bocavirus Gripe H1N1 Rhinovirus Metaneumovirus	2 3 2 1 1 1 1
	MO	Parainfluenza Rhinovirus VRS	2 2 1	Rhinovirus	1	Influenza B Influenza A Rhinovirus Enterovirus	2 1 1 1

Tabla 53. Infecciones virales post-aloTPH. Distribución según localización del patógeno, fuente de aloTPH y período post aloTPH. Loc.: localización; PH: progenitores hematopoyéticos.

2.8.2.2. Infecciones bacterianas

En la Tabla 54 se detalla la documentación bacteriana en los períodos post aloTPH. De los 72 procedimientos de aloTPH realizados, un 50% (36) presentó síndrome febril durante el período precoz post TPH, de los cuales 33,3% (12) fueron sepsis no graves con documentación microbiológica en hemocultivo. Asociado a sepsis hubieron una celulitis preseptal por *Enterococcus faecium* y una celulitis en el área del reservorio del port-a-cath por *Staphylococcus haemolyticus*.

Durante el período post trasplante tardío, hubo 1 sepsis por *Pseudomonas aeruginosa* asociada a celulitis anal y 1 otitis supurada por *Streptococcus pneumoniae*.

En los aloTPH de SCU hubo infecciones bacterianas en el 100% de los trasplantes a lo largo de los 3 períodos post trasplante. El 28% de las infecciones fueron por *Staphylococcus*, 14% fueron por *Streptococcus* y 14% por *Clostridium*. El resto de infecciones fueron por *Campylobacter jejuni*, *Salmonella enteritidis*, *Enterobacter cloacae*.

En los haplotrasplantes hubo infecciones bacterianas en el 63% a lo largo de los 3 períodos post trasplante. El 36% de las infecciones fueron por *Staphylococcus*, 16% por *Escherichia*, 16% por *Klebsiella* y el resto por *Clostridium*, *Enterobacter* y *Pseudomonas*.

En los aloTPH de SP hubo infecciones bacterianas en el 64% a lo largo de los 3 períodos post trasplante. El 40% de las infecciones fueron por *Staphylococcus*, 13% por *Clostridium*, 13% por *Campylobacter* y 14% por *Escherichia* siendo el resto infecciones minoritarias por *Klebsiella*, *Streptococcus* y *Enterococcus*.

En los aloTPH de MO hubo infecciones bacterianas una o más en el 81% a lo largo de los 3 períodos post trasplante. El 26% de las infecciones fueron por *Staphylococcus*, 13% por *Pseudomonas*, 10% por *Klebsiella*, 10% por *Enterococcus* y el resto por *Citrobacter*, *Coli*, *Corynebacterium* y *Salmonella*.

L o c.	Fuente PH	PRECOZ Día 0 - +30		INTERMEDIO Día +31 - +100		TARDÍO Día > +100	
			n		n		n
B A C T E R I E M I A	SCU	<i>S. epidermidis</i>	1	<i>S. epidermidis</i> <i>S. capitis</i>	1 1	<i>S. mitis</i> <i>S. anginosus</i>	1 1
	Haplo	<i>Micrococcus sp</i>	1	<i>S. epidermidis</i> <i>S. hominis</i> <i>S. haemolyticus</i>	1 1 1	<i>S. warneri</i> <i>S. epidermidis</i> <i>E. faecium</i> <i>K. pneumoniae</i>	1 1 1 1
	SP	<i>S. hominis</i> <i>S. epidermidis</i> <i>Bacillus sp</i>	3 2 1	<i>S. hominis</i> <i>S. epidermidis</i>	2 2	<i>S. epidermidis</i> <i>E. coli</i> <i>Micrococcus sp</i> <i>S. warneri</i>	4 1 1 1
	MO	<i>P. putida</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. hominis</i>	1 2 1	<i>Corynebacterium</i> <i>S. epidermidis</i>	1 1	<i>S. epidermidis</i>	1
S A N G R E	SCU	<i>E. faecalis</i>	1			<i>S. epidermidis</i>	1
	Haplo	<i>S. haemolyticus</i>	2			<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i> <i>P. aeruginosa</i>	2 1 1
S E P S I S	SP	<i>S. epidermidis</i> <i>S. hominis</i> <i>Streptococcus sp</i>	2 2 1	<i>S. hominis</i> <i>S. epidermidis</i>	1 1	<i>S. epidermidis</i> <i>S. viridans</i> <i>E. coli</i>	2 1 1
	MO	<i>S. epidermidis</i> <i>Enterococcus sp</i> <i>S. hominis</i>	1 1 1	<i>S. epidermidis</i>	1	<i>S. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i>	1 1
B A C T E R I U R I A	SCU			<i>P. vulgaris</i>	1		
	Haplo	<i>E. coli</i> <i>E. cloacae</i> <i>K. pneumoniae</i>	1 1 1	<i>K. pneumoniae</i>	2	<i>C. freundii</i>	1
	SP			<i>K. pneumoniae</i>	1	<i>Enterococcus sp</i> <i>E. coli</i>	1 1
	MO	<i>Enterococcus sp</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>K. pneumoniae</i>	1 1 1			<i>C. freundii</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>E. faecium</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>E. coli</i>	1 1 1 1 2

Tabla 54. Infecciones bacterianas post-aloTPH. Distribución según localización del patógeno, fuente de aloTPH y período post aloTPH. Loc.: localización; PH: progenitores hematopoyéticos; Respi.: respiratorio.

I T U	SCU			<i>E. coli</i>	1		
	Haplo		<i>E. cloacae</i>	1	<i>E. coli</i> 1 <i>P. aeruginosa</i> 1 <i>Salmonella sp</i> 1 <i>K. pneumoniae</i> 1		
	SP	<i>E. faecium</i>	1	<i>E. coli</i> 1 <i>Enterococcus sp</i> 1	<i>P. mirabilis</i> 1 <i>E. coli</i> 4 <i>K. pneumoniae</i> 2		
	MO		<i>K. pneumoniae</i>	1			
H E C E S	SCU	<i>C. difficile</i>	1	<i>C. jejunii</i>	1	<i>Salmonella e.</i>	1
	Haplo	<i>C. difficile</i>	1				
	SP	<i>C. difficile</i>	4	<i>C. jejunii</i> 3 <i>C. difficile</i> 1		<i>C. jejuni</i> 4 <i>C. difficile</i> 2	
	MO	<i>C. difficile</i>	1	<i>C. jejunii</i> 1 <i>C. difficile</i> 1		<i>Salmonella sp</i> 1 <i>C. jejunii</i> 1 <i>C. difficile</i> 1	
R E S P I	SCU	<i>Acinetobacter haemolyticus</i>	1			<i>E. cloacae</i>	1
	Haplo					<i>H. influenzae</i>	1
	SP					<i>H. influenzae</i>	1

Tabla 54. Infecciones bacterianas post-aloTPH (continuación). Distribución según localización del patógeno, fuente de aloTPH y período post aloTPH. Loc.: localización; PH: progenitores hematopoyéticos; Respi.: respiratorio

2.8.2.3. Infecciones fúngicas

En el período precoz post TPH, de los 4 pacientes que presentaron antígeno galactomanano positivo, 1 paciente presentó aspergilosis broncopulmonar probable (patrón nodular difuso en la TC pulmonar, asintomático). A nivel cutáneo, 1 paciente desarrolló intertrigo candidiásico axilar bilateral y 2 pacientes candidiasis genital.

Durante el período post TPH intermedio hubo 3 pacientes que desarrollaron candidiasis oral y 1 paciente con intertrigo cutáneo. Los 3 pacientes que presentaron positividad para el antígeno galactomanano permanecieron asintomáticos.

Durante el período post TPH tardío hubo dos pacientes con probable infección fúngica invasiva con documentación de *Aspergillus niger* en secreciones respiratorias; el segundo paciente presentó neumonía no documentada y abscesos esplénicos con documentación de *Candida glabrata* en coprocultivo. La evolución fue favorable en ambos casos tras recibir tratamiento antifúngico.

En los aloTPH de SCU hubo infecciones fúngicas en el 16% a lo largo de los 3 períodos post trasplante. El 66% de las infecciones fúngicas fueron por hongos levaduriformes.

En los haplotrasplantes hubo infecciones fúngicas en el 36% a lo largo de los 3 períodos post trasplante. El 71% de las infecciones fueron sospecha de hongo filamentoso, con aislamiento en un caso de *Aspergillus niger* durante el período tardío como probable IFI secundaria con buena evolución.

En los aloTPH de SP hubo infecciones fúngicas una o más en el 25% a lo largo de los 3 períodos post trasplante. El 45% de las infecciones fueron secundarias a *Candida*, con aislamiento de *Candida glabrata* en el coprocultivo de un paciente durante el período tardío manifestada con candidiasis esplénica. El resto de infecciones fueron sospechas por índice de galactomanano positivo.

En los aloTPH de MO hubo infecciones fúngicas una o más en el 12% a lo largo de los 3 períodos post trasplante. Durante el período precoz hubo un paciente con índice de GM positivo en 2 determinaciones (0.7). Durante el período intermedio hubo un paciente que desarrolló candidiasis oral y durante el período tardío no se registraron infecciones fúngicas. En la Tabla 55 se detalla la documentación fúngica post-aloTPH.

L o c.	Fuente PH	PRECOZ		INTERMEDIO		TARDÍO	
		Día 0 - +30	n	Día +31 - +100	n	Día > +100	n
S A N G R E	SCU			GM +	1	<i>C. parapsilosis</i>	1
	Haplo	GM +	1	GM +	1	GM +	2
	SP	GM +	2	GM +	2	GM +	1
	MO	GM +	1				
P I E L	Haplo	Candidiasis genital, intertrigo	1				
	SP	Candidiasis genital Intertrigo candidiásico	1 1	Intertrigo candidiásico	1		
O R A L	SCU			Candida sp	1		
	Haplo					Candida sp	1
	SP			Candida sp	1	Candida sp	1
	MO			Candida sp	1		
Respiratorio							
Haplo					<i>A. niger</i>	1	
Heces							
SP					<i>C. glabrata</i>	1	

Tabla 55. Infecciones fúngicas post-aloTPH. Distribución según localización del patógeno, fuente de aloTPH y período post aloTPH. Loc.: localización; PH: progenitores hematopoyéticos; GM: antígeno galactomanano.

2.8.3. EICR aguda

La incidencia acumulada (IA) de EICRa grado \geq II fue de $33 \pm 6\%$ (25) con una mediana de inicio de 2 días para el total de aloTPH realizados. Por tipo de aloTPH, la IA de EICRa grado \geq II fue de $72 \pm 11\%$ (IC 95% 43 – 88) en el aloTPH de DNE, de $23 \pm 8\%$ (IC 95% 10 – 39) en DE, de $18 \pm 12\%$ (IC 95% 2 – 45) en el haplotrasplante y de $37 \pm 24\%$ (IC 95% 3 – 76) en el aloTPH de SCU. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0,007$) entre los 4 grupos. (Gráfico 42).

La IA de mortalidad sin EICRa grado \geq II fue de $5 \pm 5\%$ (IC 95% 0,3 – 21) en el aloTPH de DNE, de $3 \pm 3\%$ (IC 95% 0,2 – 14) en DE, de $27 \pm 14\%$ (IC 95% 5 – 55) en el haplotrasplante y de $21 \pm 22\%$ (IC 95% 0,2 – 66) en el aloTPH de SCU. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0,02$) entre los 4 grupos (Gráfico 42).

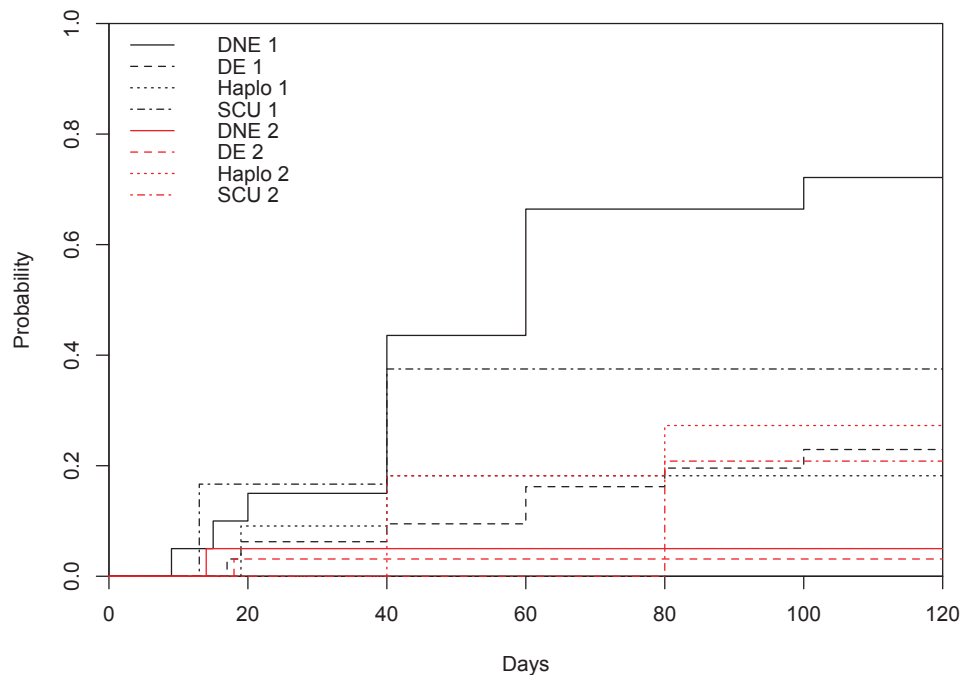


Gráfico 42. Incidencia acumulada de EICRa \geq II (1) y de mortalidad sin EICRa \geq II (2) como riesgo competitivo para cada tipo de aloTPH.

La IA de EICRa grado \geq III fue de $21 \pm 5\%$ (17) con una mediana de inicio de 30 días para el total de aloTPH realizados. Por tipo de aloTPH, la IA de EICRa grado \geq III fue de $45 \pm 11\%$ (IC 95% 22 – 65) en el aloTPH de DNE, de $15 \pm 6\%$ (IC 95% 5 – 30) en el aloTPH de DE, de $18 \pm 12\%$ (IC 95% 2 – 45) en el haplotrasplante y de $16 \pm 16\%$ (IC 95% 0,4 – 54) en el aloTPH de SCU. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p > 0,05$) entre los 4 grupos. (Gráfico 43).

La IA de mortalidad sin EICRa grado \geq III fue de 0% tanto en el aloTPH de DNE como de SCU, de $3 \pm 3\%$ (IC 95% 0,2 – 14) en el aloTPH de DE y de $9 \pm 9\%$ (IC 95% 0,4 – 35) en el haplotrasplante. La diferencia fue altamente significativa ($p < 0,004$) entre los 4 grupos. (Gráfico 43).

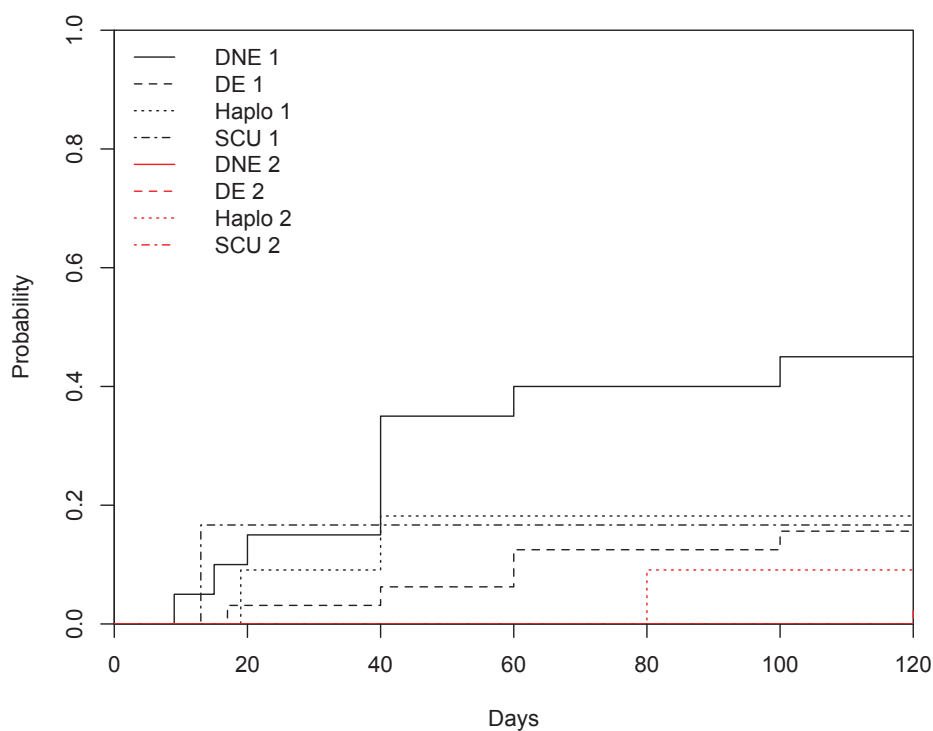


Gráfico 43. Incidencia acumulada de EICRa \geq III (1) y de mortalidad sin EICRa \geq III (2) como riesgo competitivo para cada tipo de aloTPH.

De los 20 aloTPH de DNE, 10 fueron de MO. De éstos, 4 desarrollaron EICRa grado \geq II con una media de seguimiento de 56 días y 3 desarrollaron EICRa grado \geq III con una media de seguimiento de 59 días. La IA de EICRa grado \geq II fue de $50 \pm 19\%$ y de EICRa grado \geq III de $30 \pm 15\%$ el día +100. Se realizaron 10 aloTPH de DNE de SP. De éstos, 9 desarrollaron EICRa grado \geq II con una media de seguimiento de 30 días y 6 desarrollaron EICRa grado \geq III con una media de seguimiento de 23 días. La IA de

EICRa grado \geq II fue de $80 \pm 15\%$ y de EICRa grado \geq III de $60 \pm 17\%$ el día +100 (Tabla 56).

De los 32 aloTPH de DE, 6 fueron de MO. De éstos, un paciente desarrolló EICRa grado \geq II con una media de seguimiento de 92 días y un paciente desarrolló EICRa grado \geq III con una media de seguimiento de 92 días. La IA de EICRa grado \geq II fue de $16 \pm 16\%$ y de EICRa grado \geq III de $16 \pm 16\%$ el día +100. Se realizaron 26 aloTPH de DE de SP. De éstos, 7 desarrollaron EICRa grado \geq II con una media de seguimiento de 76 días y 4 desarrollaron EICRa grado \geq III con una media de seguimiento de 31 días. La IA de EICRa grado \geq II fue de $24 \pm 9\%$ y de EICRa grado \geq III de $15 \pm 7\%$ el día +100 (Tabla 56).

(n)	DNE (20)			DE (32)		
	MO (10)	SP (10)	p	MO (6)	SP (26)	p
% \geq II	50 ± 19	80 ± 15	0,001	16 ± 16	24 ± 9	0,5
% \geq III	30 ± 15	60 ± 17	0,08	16 ± 16	15 ± 7	0,9

Tabla 56. Incidencia acumulada de EICRa grado \geq II y EICRa grado \geq III en aloTPH según donante y fuente de PH. Resultados expresados en % y estadístico p.

La diferencia en la incidencia de EICRa grado \geq II el día +100 entre los aloTPH de DNE de MO y SP fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$) sin llegar a serlo en la incidencia de EICRa grado \geq III ($p < 0,08$) (Gráficos 44 A y B).

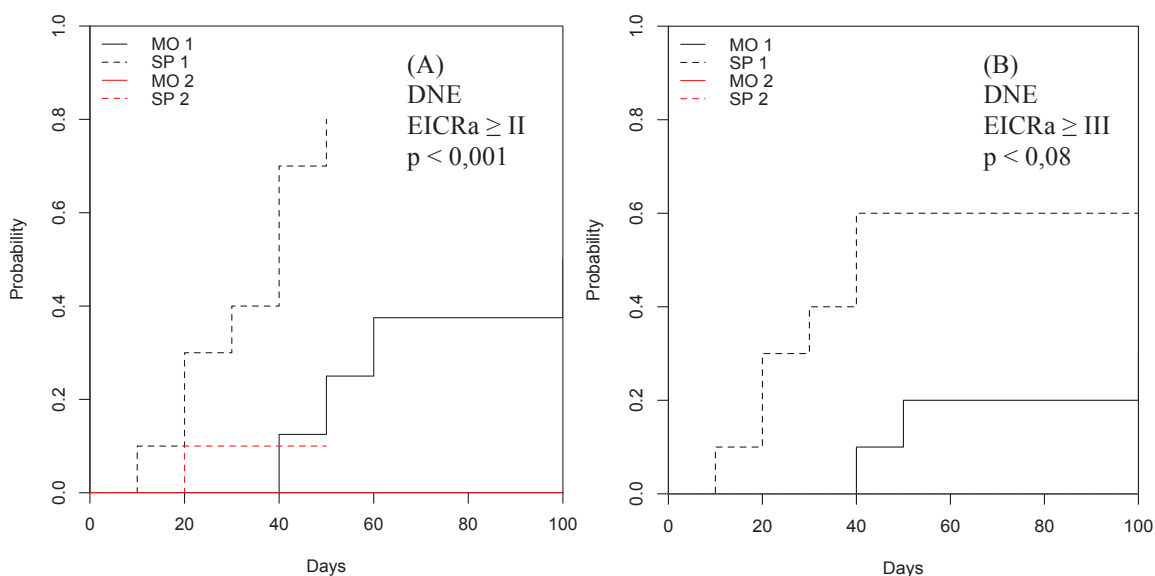


Gráfico 44. Incidencia acumulada EICRa (1) \geq II (A) y EICRa \geq III (B), mortalidad sin EICRa \geq II y sin EICRa \geq III (2) como riesgo competitivo post-alotPH de DNE MO vs SP.

La diferencia en la incidencia de EICRa grado \geq II y \geq III el día +100 entre los aloTPH de DE de MO y SP no fue estadísticamente significativa ($p < 0,5$ y $p < 0,9$) (Gráfico 45 A y B).

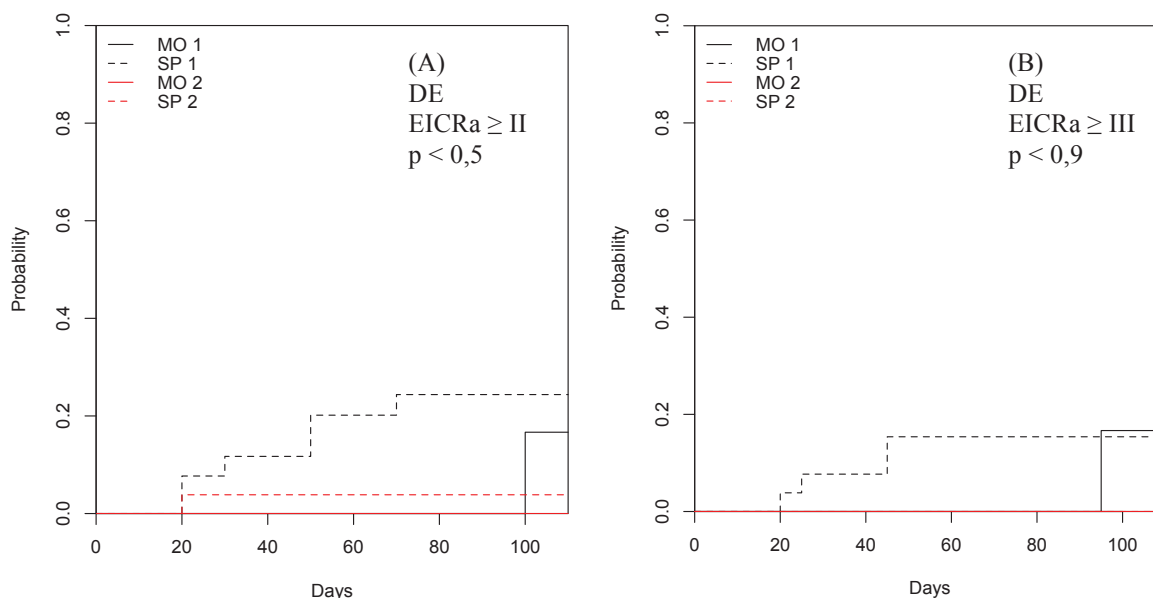


Gráfico 45. Incidencia acumulada EICRa (1) \geq II (A) y EICRa \geq III (B), mortalidad sin EICRa \geq II y sin EICRa \geq III (2) como riesgo competitivo post-aloTPH de DE MO vs SP.

2.8.4. EVOH-SOSH

Todos los pacientes recibieron profilaxis con ácido ursodeoxicólico y HBPM. De éstos, 3 pacientes (4%) desarrollaron EVOH-SOSH y fueron tratados con defibrotide: 2 presentaban enfermedades metabólicas y evolucionaron satisfactoriamente y el tercero que presentaba LAM secundaria a SMD fue exitus.

2.8.5. Toxicidad hepática

Se produjo toxicidad hepática transitoria en 15 aloTPH (22%): grado I en 2 pacientes, grado II en 6 pacientes, grado III en 6 pacientes y grado IV en 1 paciente.

2.8.6. Complicaciones metabólico - renales

2.8.6.1. Toxicidad renal secundaria a ciclosporina

De los 64 aloTPH en los que se empleó la CSP como profilaxis de EICR, hubo nefrotoxicidad aguda 2ª a ciclosporina en el 12,5% (8) y todos presentaron una evolución favorable tras ajuste de dosis y fluidoterapia iv (Tabla 57).

Diagnóstico	Status preTPH	Donante	Acondicionamiento	Día postTPH
SMD	Primario	DNE compatible	CY-ATG	+13
Sarcoma de Ewing	2ª RC	Haplo madre	BU-FLU-TIOTEPA	+ 19
Leucodistrofia metacromática	Primario	DE compatible	BU-CY-ATG	+ 32
Neuroblastoma	Progresión	Haplo padre	BU-FLU-TIOTEPA-METILPREDNISOLONA	+ 33
LAM-M7	1ª RC	DNE compatible	BU-CY-ATG	+ 44
LAL AR	1ª RC	DE compatible	BU-CY	+ 42
LAL	2ª RC	SCU 5/6	BU-FLU-TIOTEPA-ATG	+ 124
LAL	2ª RC	DNE 7/10	ICT-CY-ATG	+ 172, + 265, + 302, + 347, + 480

Tabla 57. Nefrotoxicidad secundaria a ciclosporina.

2.8.6.2. Microangiopatía

Fueron diagnosticados de microangiopatía 2 pacientes (3%) ambos con evolución favorable tras suspender la CSP. Un paciente diagnosticado de LAL subtipo L1, el día +69 post aloTPH de SP de DE compatible (hermano) en 3ª RC (acondicionamiento Bu-Cy). Otro paciente diagnosticado de neuroblastoma de alto riesgo, el día +38 post TPH haploidéntico del padre en situación de progresión (acondicionamiento Flu-Bu-Tiotepa-Metilprednisolona).

2.8.6.3. Complicaciones metabólicas

Hubo 5 pacientes (7%) que presentaron alteraciones electrolíticas durante el período post trasplante precoz: hipomagnesemia en 4 pacientes (1 pacientes grado 2 y 3 pacientes grado 1), hipopotasemia en 2 pacientes (grado 1 y grado 2), hipercolesterolemia (grado 2) e hipertrigliceridemia (grado 3). Un paciente diagnosticado de IDCS, que había recibido TPH haploidéntico de su madre (acondicionamiento Flu-Bu-ATG), desarrolló nefritis túbulointersticial, HTA grave (grado 3), tubulopatía con proteinuria en rango nefrótico, glomerulopatía con deterioro del filtrado glomerular, hipoalbuminemia (grado 2) secundaria a pérdidas renales, hipopotasemia (grado 2) e hipernatremia (grado 1). Presentaron HTA asociada el 33% (23) de los procedimientos de aloTPH (15 grado 2, 7 grado 3 y 1 grado 4) durante el período post trasplante precoz.

2.8.7. Sd de implante/injerto

Se objetivó síndrome de injerto en el 1,5% de los aloTPH. Se trató de un paciente diagnosticado de LLA AR en 1ª RC que había recibido un aloTPH de DNE compatible con acondicionamiento ICT-CY-ATG. Presentó fiebre sin documentación microbiológica periinjerto (días +24 - +26).

2.8.8. Complicaciones pulmonares

Hubo un 19% (13) de los procedimientos de aloTPH que cursaron con complicaciones pulmonares: 16% (11) aloTPH asociados a procesos infecciosos pulmonares y 3% (2) a procesos pulmonares no infecciosos. Presentaron TRALI 2 pacientes, con necesidad de cuidados intensivos, siendo la evolución favorable del paciente con sarcoma de Ewing y exitus del paciente con IDCS (Tabla 58).

Diagnóstico	Status preTPH	Donante	Acondicionamiento	Día posTPH	Complicación pulmonar
Sarcoma de Ewing	2ª RC	Haplo padre	BU-FLU-TIOTEPA-MP	+ 104	TRALI 2º concentrado de hematías
IDCS	Primario	Haplo madre	BU-FLU-ATG	+ 103	TRALI 2º infusión de células mesenquimales.

Tabla 58. Complicaciones pulmonares no infecciosas post-aloTPH. BO: bronquiolitis obliterante. IDCS: inmunodeficiencia combinada severa. TRALI: Transfusion-related acute lung injury.

2.8.9. Complicaciones neurológicas

Las complicaciones neurológicas observadas en el 11% (8) de los procedimientos de aloTPH, quedan reflejadas en la Tabla 59.

Diagnóstico	Status preTPH	Donante/ Fuente PH	Acondicionamiento	Día postTPH	Complicación neurológica	Evolución
SMD	Primario	DE compatible /MO	CY-ATG	+ 34	PRES	Favorable, sustitución CSP por tacrólimus.
Sd Chédiak-Higashi	Primario	DNE compatible /SP	BU-CY-FLU	+ 38 + 630	PRES Convulsión febril	Favorable tras suspensión CSP.
LHH 1 ^a	Primario	DNE 9/10/ MO	BU-CY-V16-ATG	+ 347	PRES	Favorable tras UCIP, suspensión CSP.
LAM 2 ^a SMD	Primario	DNE compatible /SP	BU-CY-MEL	+ 17	Estatus convulsivo 2 ^o encefalitis VHH-6	UCIP y exitus 2 ^o EICR
LAL	1 ^a RC	DE compatible /SP	ICT-CY	+ 46	Intoxicación CSP (alteraciones visuales, ataxia, vómitos)	Favorable tras reducción dosis CSP.
Anemia de Fanconi	Primario	DE compatible /SP	FLU-CY-ATG	+ 13	Crisis convulsiva generalizada 2 ^a intoxicación CSP e hipoMg.	Favorable tras reducción dosis CSP.
LAL	2 ^a RC	DNE 7/10 / SP	ICT-CY-ATG	+ 29	Somnolencia 2 ^a neurotoxicidad voriconzol	Favorable tras suspensión.
Disqueratosis congénita	Primario	DNE compatible /MO	FLU-BU-ICT	+ 99	Convulsión tónico-clónica 2 ^a microangiopatía	Favorable, tratamiento microangiopatía.

Tabla 59. Complicaciones neurológicas post-alloTPH. PRES: síndrome de encefalopatía posterior reversible.

2.9. Complicaciones tardías post-aloTPH

2.9.1. EICR crónica

La IA de EICR crónica (EICRc) fue de $12 \pm 4\%$ (8) con una mediana de inicio de 206 días para el total de aloTPH realizados. La EICRc fue limitada en 5 pacientes (3 SP, 1 MO, 1 SCU) y extensa en 3 pacientes (2 MO, 1 SP). La IA de EICRc fue de $15 \pm 8\%$ (IC 95% 3 – 34) en el aloTPH de DNE, $10 \pm 5\%$ (IC 95% 2 – 23) en el aloTPH de DE, $9 \pm 9\%$ (IC 95% 0,3 – 35) en el haplotrasplante y $21 \pm 22\%$ (IC 95% 0,2 – 66) en el aloTPH de SCU. La diferencia no fue estadísticamente significativa ($p > 0,05$) entre los 4 grupos.

La IA de mortalidad sin EICRc fue de $35 \pm 11\%$ (IC 95% 15 – 56) en el aloTPH de DNE, de $36 \pm 9\%$ (IC 95% 19 – 54) en el DE, de $72 \pm 15\%$ (IC 95% 31 – 91) en el haploidenteico y de $37 \pm 24\%$ (IC 95% 3 – 76) en el aloTPH de SCU. La diferencia no fue estadísticamente significativa ($p > 0,05$) entre los 4 grupos (Gráfico 46).

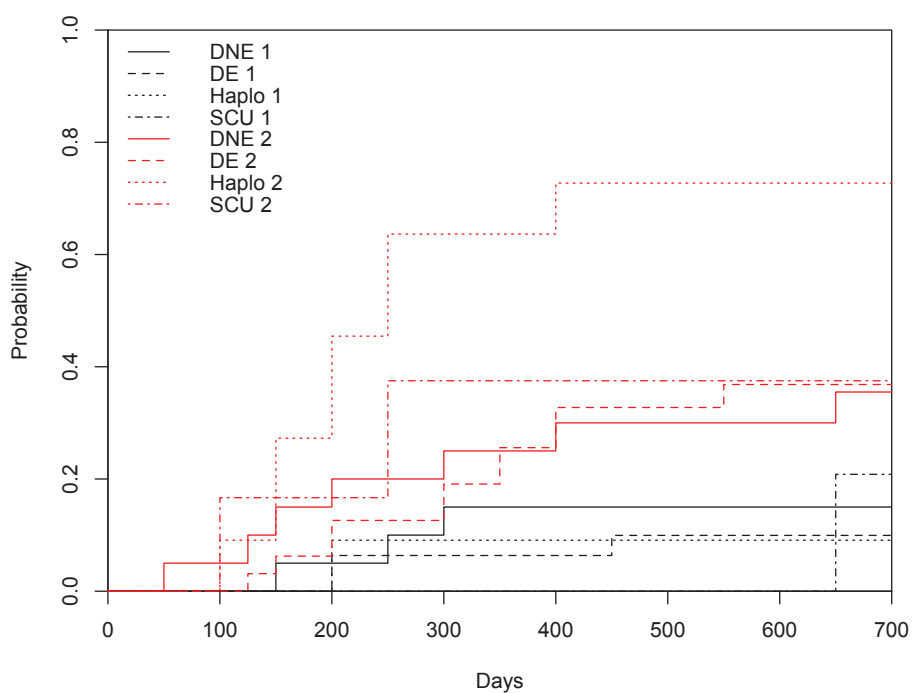


Gráfico 46. Incidencia acumulada de EICR crónica (1) y de mortalidad sin EICRc (2) como riesgo competitivo, según tipo de aloTPH.

En la Tabla 60 se reflejan las incidencias acumuladas de EICRc en el aloTPH de DNE y DE según la fuente de progenitores hematopoyéticos. De los 10 aloTPH de DNE de MO realizados, un paciente desarrolló EICRc (extensa) con una mediana de seguimiento de 261 días. De los 10 aloTPH de DNE de SP realizados, 2 pacientes desarrollaron EICRc (uno extenso y otro limitado) con una mediana de seguimiento de 189 días. La IA de EICRc en los aloTPH de DNE fue de $10 \pm 10\%$ en MO y de $20 \pm 13\%$ en SP a los 3 años, sin encontrar diferencia significativa ($p < 0,5$). De los 6 aloTPH de DE de MO realizados, 2 pacientes desarrollaron EICRc (extensa y limitado) con una mediana de seguimiento de 305 días. De los 26 aloTPH de DE de SP realizados, un paciente desarrolló EICRc (limitado) con una mediana de seguimiento de 161 días. La IA de EICRc en los aloTPH de DE fue de $37 \pm 24\%$ en MO y de $4 \pm 4\%$ en SP a los 3 años, con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,02$) (Gráfico 47).

DNE n (20)			DE (32)		
MO (10)	SP (10)	p	MO (6)	SP (26)	p
10 ± 10	20 ± 13	0,5	37 ± 24	4 ± 4	0,02

Tabla 60. Incidencia acumulada de EICRc según tipo de donante y fuente de PH. Resultados expresados en % y estadístico p.

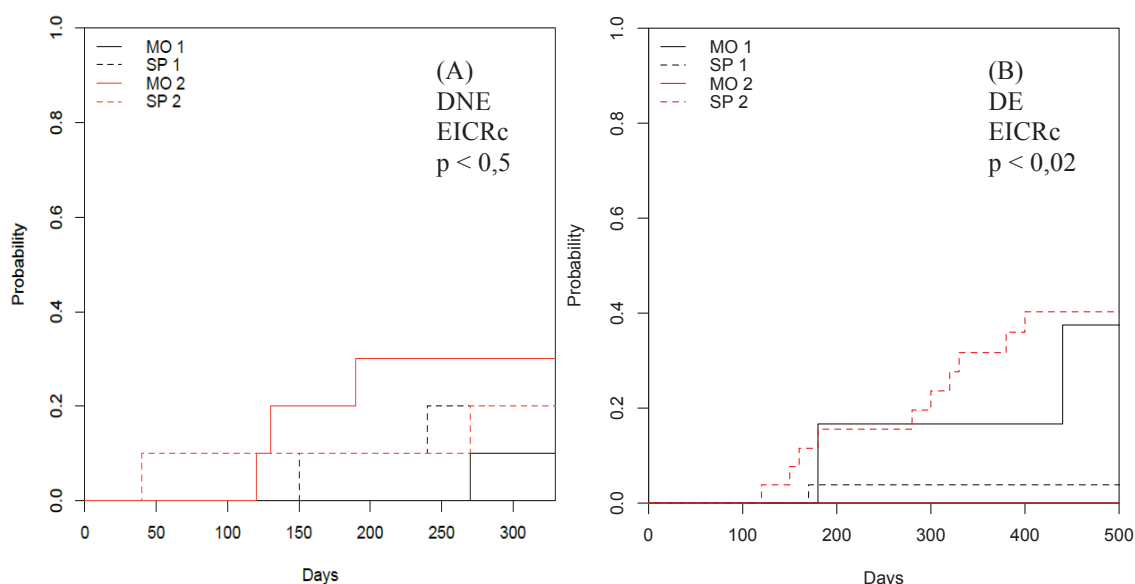


Gráfico 47. Incidencia acumulada EICRc (1) y mortalidad sin EICRc (2) como riesgo competitivo, post-alloTPH de DNE (A) y DE (B) de MO vs SP.

2.9.2. Complicaciones pulmonares

Hubo 5 pacientes (7%) diagnosticados de bronquiolitis obliterante (BO), de los cuales 4 estuvieron asociados a EICR crónica (Tabla 61). La mediana de tiempo desde el trasplante hasta el diagnóstico de BO fue de 261 días (160 – 803).

Diagnóstico	Estatus preTPH	Donante/ Fuente PH	Acondicionamiento	EICRc	BO
LAL	1ª RC	DNE 9/10 / SP	ICT-CY	Sí	Sí
Sd Chédiak-Higashi	Primario	DNE compatible / SP	BU-CY-FLU	Sí	Sí
Anemia sideroblástica congénita	Primario	DE compatible / MO	BU-CY	Sí	Sí
LHH 1ª	Primario	DNE 9/10 / MO	BU-CY-VP16-ATG	Sí	Sí
Drepanocitosis	Estable	DE compatible / MO	BU-CY-ATG	No	Sí

Tabla 61. Bronquiolitis obliterante post-aloTPH.

2.9.3. Otras complicaciones

En la Tabla 62 se resumen las características de los pacientes que presentaron otras complicaciones tardías no mencionadas anteriormente tras haber recibido un aloTPH. No hubo ningún caso de segundas neoplasias post aloTPH. Destacan las alteraciones endocrinas, siendo el hipotiroidismo la patología más frecuentemente presentada en estos pacientes (9%).

Complicaciones tardías	Diagnóstico	Status preTPH	Donante	Acondicionamiento
Hipotiroidismo	LAL B	1ª RC	DE compatible	ICT-CY
Hipotiroidismo Opacidades corneales Valvulopatía mitral y aórtica leve	Sd Hurler	Primario	SCU 5/6	BU-CY-ATG
Hipotiroidismo Enuresis nocturna	Drepanocitosis	Estable	DE compatible	BU-CY-ATG
Hipotiroidismo	Sarcoma de Ewing	2ª RC	Haplo madre	BU-FLU-TIOTEPA-MP
Hipotiroidismo, enuresis nocturna Tenotomía aquilea bilateral	LAL T	2ª RC	DNE compatible	ICT-CY-ATG
Hipoparatiroidismo en estudio Enfermedad renal crónica estadio II Fallo de medro Trastorno conducta alimentaria (gastrostomía) Retraso psicomotor	SMD	Primario	DNE 9/10	FLU-TIOTEPA-ATG
Talla baja TDAH	LAL T	Primario	DNE compatible	ICT-CY-ATG
Tiroiditis autoinmune, DM II, Obesidad, acortamiento isquiotibiales, escoliosis	LAL B	3ª RC	SCU 4/6	ICT-CY-ATG
Hiperinsulinismo 2º resistencia insulina Ovario poliquístico Colecistectomía (colecistitis y colecistitis) Escoliosis leve	LAL B AR	1ª RC	DE compatible	ICT-CY
Alopecia (EICRc) Amenorrea primaria	Anemia sideroblástica congénita	Primario	DE compatible	BU-CY
Encefalopatía multifactorial	LHH 1ª	Primario	DNE 9/10	BU-CY-VP16-ATG
Mielo-radiculo-neuropatía etiología tóxica vs EICR, Ureterohidronefrosis	LAL B	1ª RC	Haplo hermana	ICT-CY-ATG
Cataratas incipientes, insuficiencia tricuspídea moderada	LAL B	2ª RC	DNE 7/10	ICT-CY-ATG

Tabla 62. Complicaciones tardías post-aloTPH.

2.10. Eficacia del aloTPH

La mediana de seguimiento para los pacientes que recibieron aloTPH fue de 19 meses (1 – 87).

2.10.1. Análisis de la supervivencia libre de progresión (SLP) post-alloTPH

La SLP para los 56 pacientes que recibieron un primer aloTPH fue de $66 \pm 7\%$ con una media de supervivencia de 58 ± 5 meses (IC 95% 48 – 68). La SLP fue de $83 \pm 5\%$ el día +100 y de $75 \pm 6\%$ al año post trasplante (Gráfico 48).

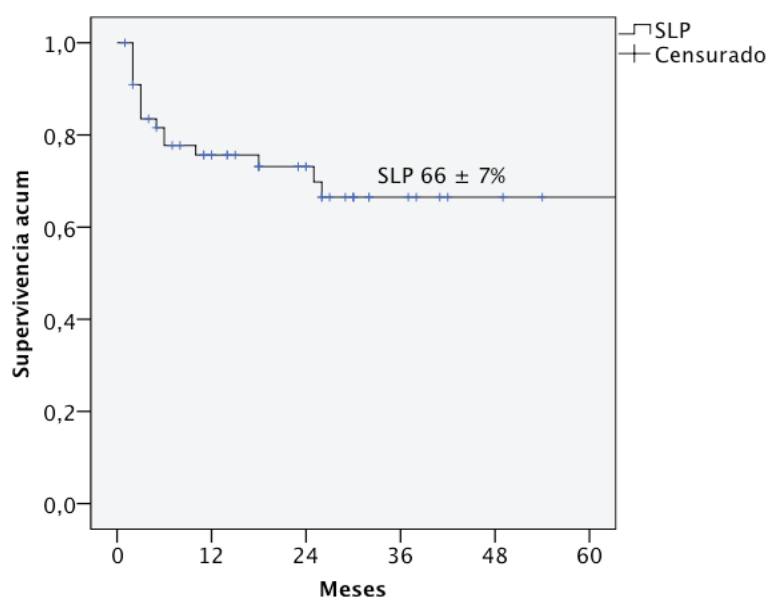


Gráfico 48. Supervivencia libre de progresión post-alloTPH.

Los 17 pacientes que recibieron un primer aloTPH de DNE presentaron una probabilidad de SLP de $81 \pm 10\%$ con una media de supervivencia de 60 ± 7 meses (IC 95% 47 – 73). Los 27 pacientes que recibieron un primer aloTPH de DE presentaron una probabilidad de SLP de $65 \pm 9\%$ con una media de supervivencia de 56 ± 7 meses (IC 95% 42 – 70). Los 6 pacientes que recibieron un primer haplotrasplante presentaron una probabilidad de SLP de $41 \pm 22\%$ con una media de supervivencia de 19 ± 5 meses (IC 95% 9 – 29). Los 6 pacientes que recibieron un primer aloTPH de SCU presentaron una probabilidad de SLP de $66 \pm 27\%$ con una media de supervivencia de 61 ± 15 meses (IC 95% 32 – 91).

La diferencia no fue estadísticamente significativa ($p > 0,05$) en la SLP entre los 4 grupos de TPH (Gráfico 49).

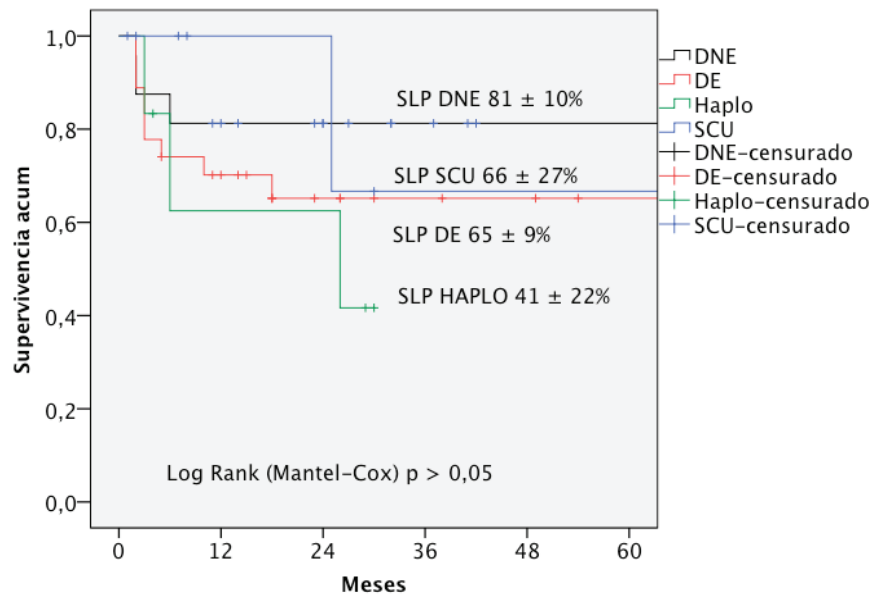


Gráfico 49. Supervivencia libre de progresión según tipo de aloTPH.

Los 7 pacientes que recibieron un primer aloTPH de DNE de MO presentaron una probabilidad de SLP de $86 \pm 13\%$ con una media de supervivencia de 35 ± 5 meses (IC 95% 25 – 45). Los 10 pacientes que recibieron un primer aloTPH de DNE de SP presentaron una probabilidad de SLP de $78 \pm 14\%$ con una media de supervivencia de 57 ± 9 meses (IC 95% 39 – 76). No se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p > 0,05$) en la SLP entre los 2 grupos de aloTPH de DNE (Gráfico 50).

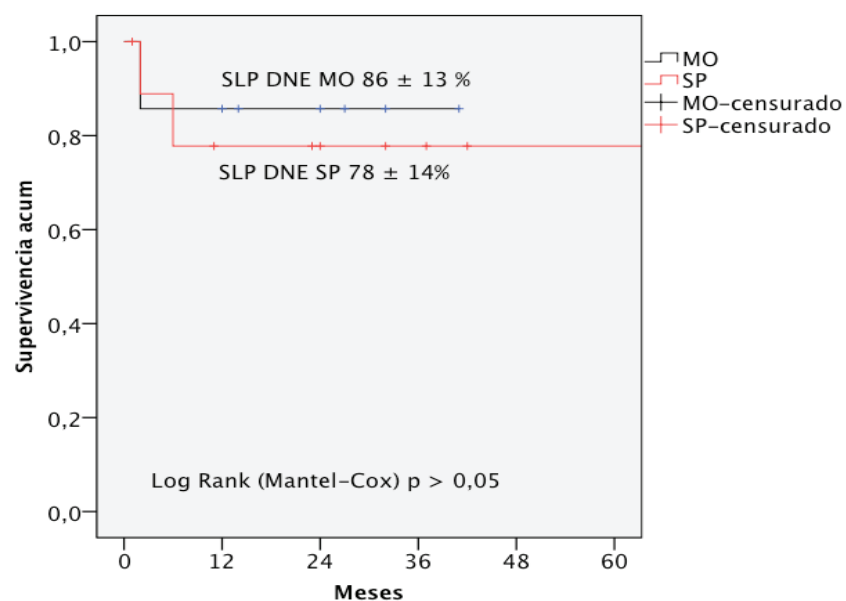


Gráfico 50. Supervivencia libre de progresión post-alloTPH de DNE según fuente de PH (MO, SP).

Los 6 pacientes que recibieron un primer aloTPH de DE de MO presentaron una probabilidad de SLP de 100%. Los 21 pacientes que recibieron un primer aloTPH de DE de SP presentaron una probabilidad de SLP de $55 \pm 11\%$ con una media de supervivencia de 48 ± 8 meses (IC 95% 31 – 65). No se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p > 0,05$) en la SLP entre los 2 grupos de aloTPH de DE (Gráfico 51).

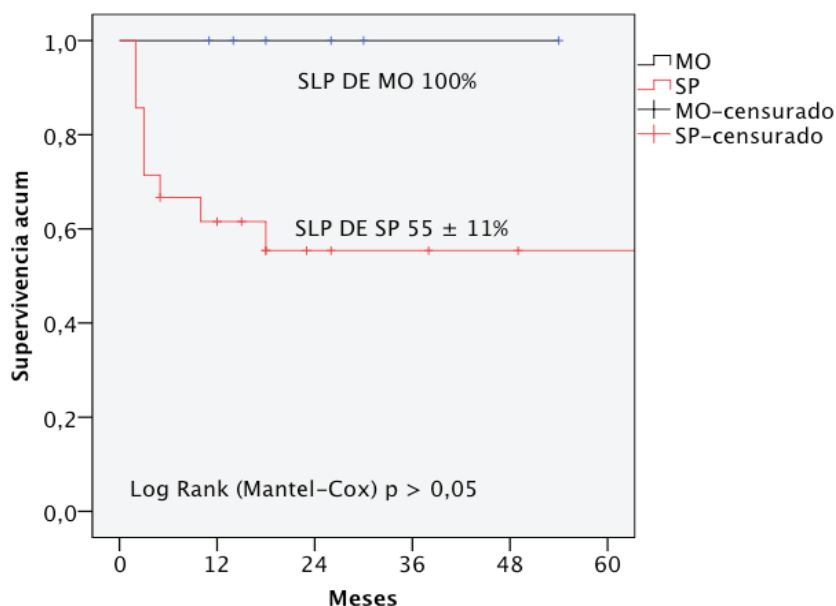


Gráfico 51. Supervivencia libre de progresión post-alotPH de DE según fuente de PH (MO, SP).

Los 3 pacientes que recibieron un haplotrasplante con depleción CD3/CD19 presentaron una probabilidad de SLP y SLE de $33 \pm 27\%$ con una media de supervivencia de 16 ± 6 meses (IC 95% 5 – 27). Los 4 pacientes que recibieron un haplotrasplante con depleción $\alpha\beta$ CD19+ presentaron una probabilidad de SLP y SLE de $25 \pm 22\%$ con una media de supervivencia de 16 ± 6 meses (IC 95% 4 – 28). No se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,74$) en la SLP y SLE entre los 2 grupos de haplotrasplante manipulados (Gráfico 52).

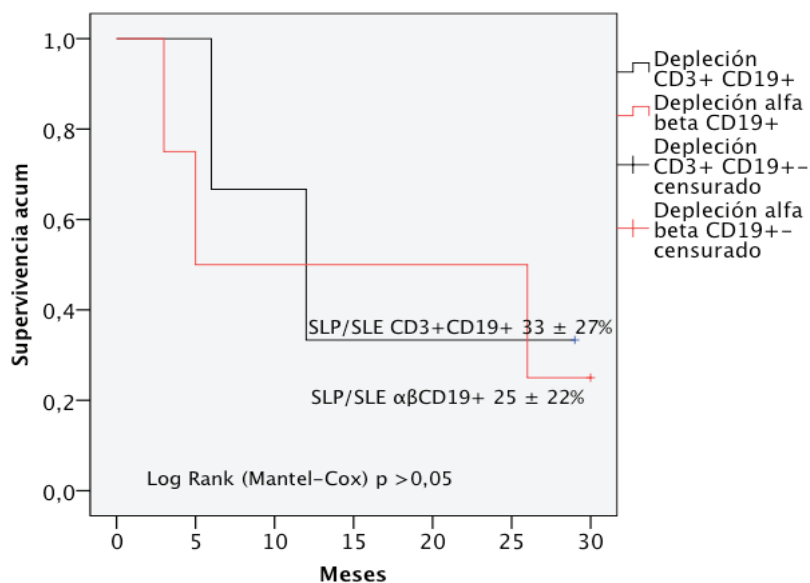


Gráfico 52. Supervivencia libre de progresión y supervivencia libre de evento post-haplotrasplante según tipo de depleción.

2.10.2. Análisis de la recaída/progresión post-aloTPH

La incidencia acumulada de recaída en patología maligna tras el primer aloTPH fue de $23 \pm 7\%$ el día +100, $36 \pm 8\%$ al año y de $39 \pm 8\%$ a los 2 años. Recayeron en total 16 pacientes. De éstos, 2 permanecen vivos a fecha del cierre del estudio (Tabla 63):

- Una paciente diagnosticada de LAL B de alto riesgo por edad inferior a un año y reordenamiento *MLL*, recibió aloTPH de su hermana compatible en 2ª remisión completa (acondicionamiento Bu-Cy-VP16). Presentó a los 18 meses postTPH 2ª recaída a nivel cutáneo aislado. Recibió quimioterapia de segunda línea (FLAG-Ida x 2, mantenimiento I y II según Pethema-2001) con evaluaciones posteriores a fin de tratamiento en remisión completa.

- Una paciente diagnosticada de LAL B común de alto riesgo por persistencia de 26% de blastos en el aspirado medular del día +15 de la inducción, recibió aloTPH haploidéntico de su hermana (acondicionamiento ICT-Cy-ATG) en primera remisión completa. A los 10 meses postTPH presentó recaída combinada (médula ósea y mama) tardía. Recibió tratamiento según esquema del estudio “IntReALL 2010 SR” con buena respuesta clínica (reducción nódulo mamario) y negativización de EMR. Se administró

una 2ª infusión de producto de aféresis de su hermana haploidéntica con el desarrollo de EICR aguda grado III (cutáneo y hepático).

La IA de MRT en patología maligna tras el primer aloTPH fue de $5 \pm 3\%$, tanto el día +100, al año como a los 2 años (2 pacientes fallecidos por EICRa grave).

Status pre TPH	Diagnóstico	Donante	Fuente PH	Acondicionamiento	Meses TPH - Rec.	Localización recaída	Status post aloTPH
1ª RC	LAM 7	DE compatible	SP	BU-CY	2	MO	Exitus
	LAM 7	DNE compatible	SP	BU-CY-ATG	2	MO	Exitus
	LAL T	DE compatible	SP	ICT-CY	10	MO	Exitus
	LAL B	Haplo hermana	SP	ICT-CY-ATG	26	MO + Mama	Vivo
2ª RC	LAM 2	DE 9/10	SP	BU-CY-VP16	2	MO	Exitus
	Osteosarcoma	Haplo madre	SP	BU-FLU-TT-MP	3	Pulmón	Exitus
	LAL B	DE 8/10	SP	ICT-CY-ATG	5	MO	Exitus
	LAL B	DE compatible	SP	ICT-CY	3	MO	Exitus
	LAL B	DE compatible	SP	ICT-CY	3	Testículos + MO	Exitus
	LAL B	SCU 5/6	SCU	BU-FLU-TT-ATG	25	MO	Exitus
	LAL B	DE compatible	SP	BU-CY-VP16	18	Cutánea	Vivo
LAL B	DNE compatible	SP	ICT-CY-VP16	6	MO	Exitus	
3ª RC	LAL B	DE compatible	SP	BU-CY	2	LCR + Ganglionar	Exitus
	LAL B	DE compatible	SP	ICT-CY	3	MO	Exitus
Primario	LMMJ	Haplo madre	SP	BU-FLU-TT-MP	6	MO	Exitus
	LMMJ	DNE 9/10	MO	BU-CY-MEL-ATG	2	MO	Exitus

Tabla 63. Recaídas post-alloTPH. Rec. : recaída

No se encontraron diferencias significativas ($p = 0,86$ en recaída y $p = 0,73$ en MRT) al analizar la IA de recaída y MRT según la fuente (MO vs SP) de PH (Tabla 64).

	MO (3)			SP (27)		
Meses post TPH	3	12	48	3	12	48
Recaída %	33 ± 33	33 ± 33	33 ± 33	25 ± 8	37 ± 9	42 ± 10
MRT %	0	0	0	4 ± 4	4 ± 4	4 ± 4

Tabla 64. Incidencia acumulada de recaída y MRT en patología maligna post-alloTPH según fuente de PH (MO, SP). Resultados expresados en %.

Recibieron un primer aloTPH procedente de DNE 11 pacientes de los cuales 2 fueron de MO (1 exitus por recaída) y los restantes 9 de SP (2 exitus por recaída). La IA de recaída en el grupo que recibió MO de DNE fue de $50 \pm 50\%$ el día +100, al año y a los 2 años y ningún paciente falleció por complicaciones del trasplante. La IA de recaída en el grupo que recibió SP de DNE fue de $11 \pm 11\%$ el día +100 y de $22 \pm 14\%$ al año y a los 2 años. La IA de MRT fue de $11 \pm 11\%$ el día +100, al año y a los 2 años (un paciente fallecido por EICRa digestiva grave, al mes post aloTPH). Las diferencias de IA de recaída y MRT encontradas no fueron estadísticamente significativas ($p = 0,39$ y $p = 0,63$) entre los 2 grupos (DNE MO y SP) (Tabla 65).

Recibieron un primer aloTPH procedente de DE 19 pacientes de los cuales uno fue de MO (vivo sin recaída) y los restantes 18 de SP (9 pacientes recayeron de los cuales fallecieron 8 a consecuencia). La IA de recaída fue de $33 \pm 11\%$ el día +100, $46 \pm 12\%$ al año y $52 \pm 12\%$ a los 2 años. Ningún paciente falleció a consecuencia de complicaciones del trasplante. La diferencia de IA de recaída no fue estadísticamente significativas ($p = 0,36$) entre los 2 grupos (DE MO y SP) (Tabla 65).

	DNE (11)			DE (19)		
IA (%)	MO (2)	SP (9)	p	MO (1)	SP (18)	p
Recaída	50 ± 50	22 ± 14	0,39	0	52 ± 12	0,36
MRT	0	11 ± 11	0,63	0	0	ND

Tabla 65. Incidencia acumulada de recaída y MRT en patología maligna tras aloTPH según donante y fuente de PH. ND: no determinado. Resultados expresados en % y estadístico p.

La IA de recaída en los pacientes (3) que recibieron un primer haploTPH con depleción CD3/CD19 fue de 0% el día +100 y de $66 \pm 37\%$ al año y a los 2 años. La IA de recaída en los pacientes (3) que recibieron un primer haploTPH con depleción TCR TCR $\alpha\beta$ /CD19 fue de $33 \pm 33\%$ el día +100 y de $66 \pm 37\%$ al año y a los 2 años. La IA de MRT en ambos tipos de haplotrasplantes fue de 0% . La IA de recaída en los pacientes (4) que recibieron un primer aloTPH de SCU fue de 0% el día +100 y al año y de $37 \pm 39\%$ a los 2 años. La IA de MRT fue de $25 \pm 25\%$ el día +100, al año y a los 2 años (un paciente falleció por EICRa grave a los 2 meses postTPH). La diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0,47$) en la IA de recaída y MRT en los 3 grupos (Gráfico 53).

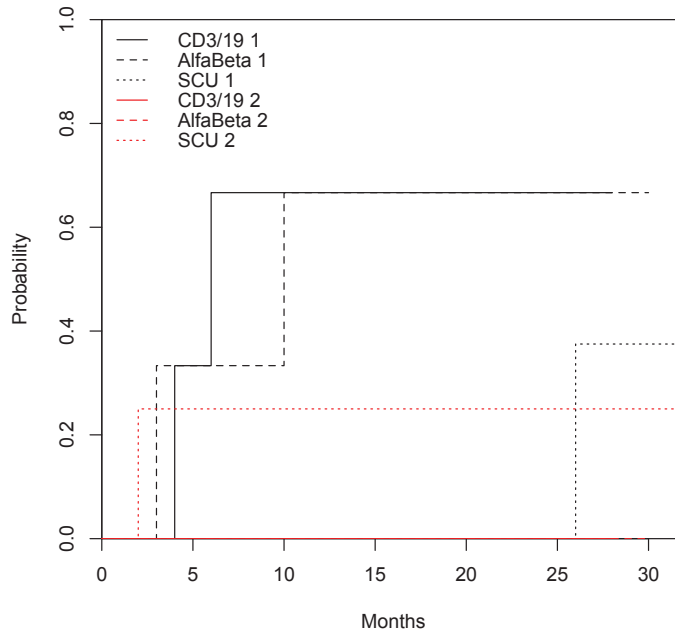


Gráfico 53. Incidencia acumulada de recaída (1) y de mortalidad sin recaída (2) como riesgo competitivo para cada tipo de aloTPH.

2.10.3. Análisis de la supervivencia libre de evento (SLE) post-alotPH

La SLE para los 56 pacientes que recibieron un primer aloTPH fue de $59 \pm 7\%$ con una media de supervivencia de 52 ± 5 meses (IC 95% 42 – 62). La SLE fue de $80 \pm 5\%$ el día +100 y de $67 \pm 6\%$ al año post trasplante (Gráfico 54).

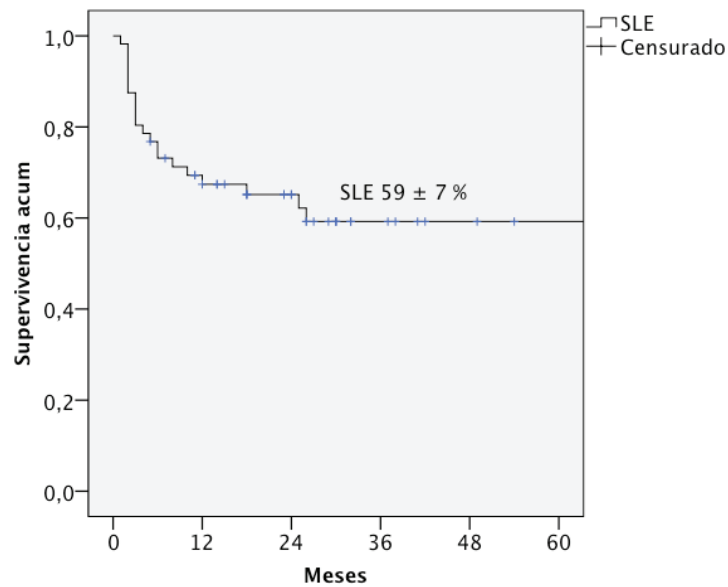


Gráfico 54. Supervivencia libre de evento post-alotPH.

Los 17 pacientes que recibieron un aloTPH de DNE presentaron una probabilidad de SLE de $70 \pm 11\%$ con una media de supervivencia de 52 ± 8 meses (IC 95% 37 – 68). Los 27 pacientes que recibieron un aloTPH de DE presentaron una probabilidad de SLE de $65 \pm 9\%$ con una media de supervivencia de 56 ± 7 meses (IC 95% 42 – 70). Los 6 pacientes que recibieron un haplotrasplante presentaron una probabilidad de SLE de $33 \pm 19\%$ con una media de supervivencia de 16 ± 5 meses (IC 95% 7 – 26). Los 6 pacientes que recibieron un primer aloTPH de SCU presentaron una probabilidad de SLE de $42 \pm 22\%$ con una media de supervivencia de 40 ± 15 meses (IC 95% 11 – 70). La diferencia no fue estadísticamente significativa ($p > 0,05$) entre los 4 grupos (Gráfico 55).

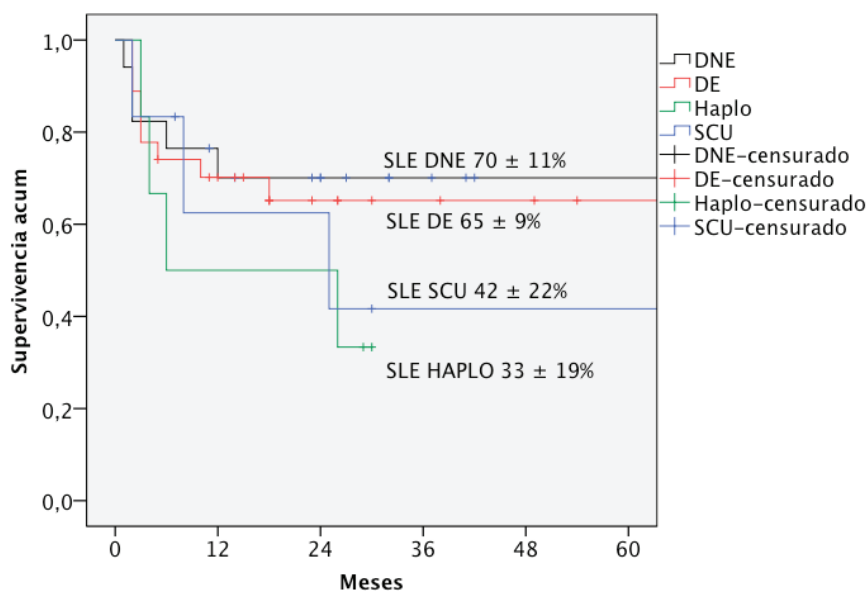


Gráfico 55. Supervivencia libre de evento según tipo de aloTPH.

Los 7 pacientes que recibieron un primer aloTPH de DNE de MO presentaron una probabilidad de SLE de $71 \pm 17\%$ con una media de supervivencia de 31 ± 6 meses (IC 95% 20 – 43). Los 10 pacientes que recibieron un primer aloTPH de DNE de SP presentaron una probabilidad de SLE de $70 \pm 14\%$ con una media de supervivencia de 52 ± 10 meses (IC 95% 32 – 72). No se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p > 0,05$) en la SLP entre los 2 grupos de aloTPH de DNE (Gráfico 56).

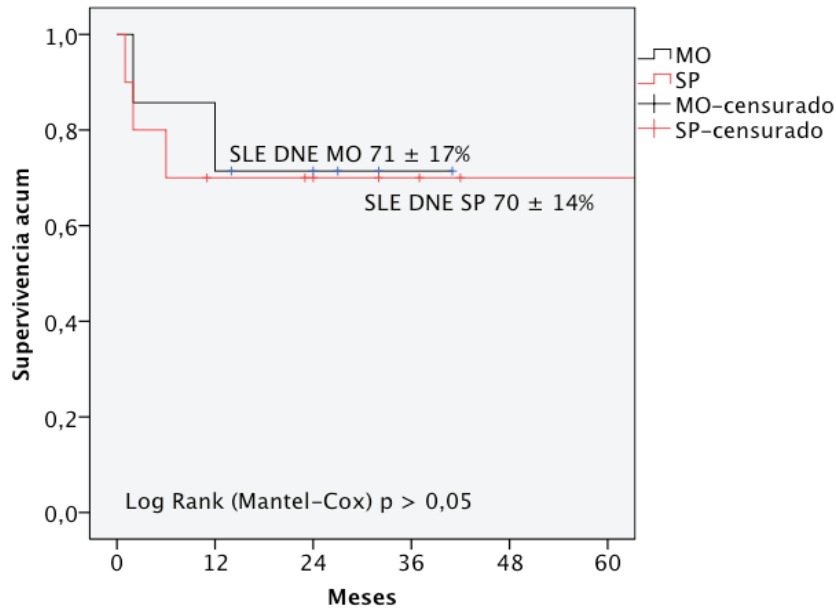


Gráfico 56. Supervivencia libre de evento post-aloTPH de DNE según fuente de PH (MO, SP).

Los 6 pacientes que recibieron un primer aloTPH de DE de MO presentaron una probabilidad de SLE de 100%. Los 21 pacientes que recibieron un primer aloTPH de DE de SP presentaron una probabilidad de SLE de $55 \pm 11\%$ con una media de supervivencia de 48 ± 8 meses (IC 95% 31 – 65). No se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p > 0,05$) en la SLE entre los 2 grupos de aloTPH de DE (Gráfico 57).

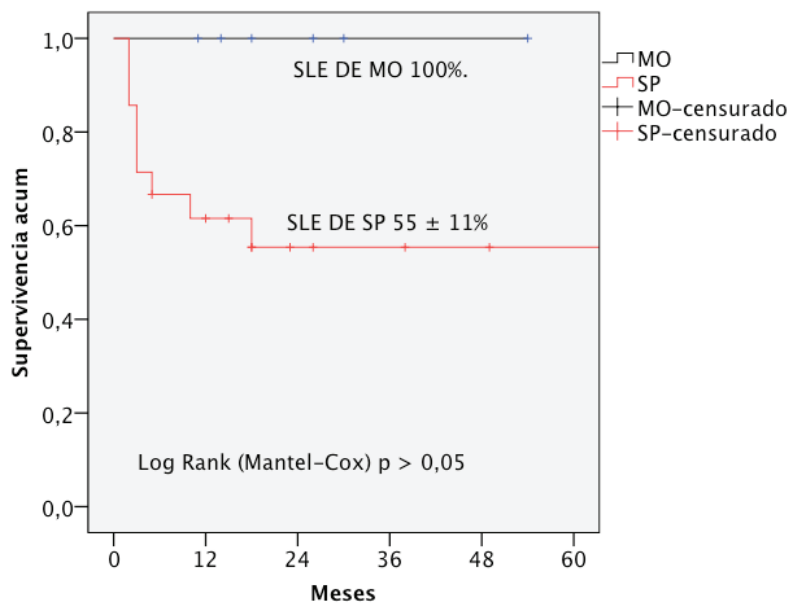


Gráfico 57. Supervivencia libre de evento post-aloTPH de DE según fuente de PH (MO, SP).

2.10.4. Análisis de la supervivencia global (SG) post-aloTPH

La supervivencia global para los 56 pacientes que recibieron aloTPH fue de $60 \pm 8\%$ con una media de supervivencia de 57 ± 6 meses (IC 95% 46 – 68). La SG fue de $95 \pm 3\%$ el día +100 y de $72 \pm 6\%$ al año post trasplante (Gráfico 58).

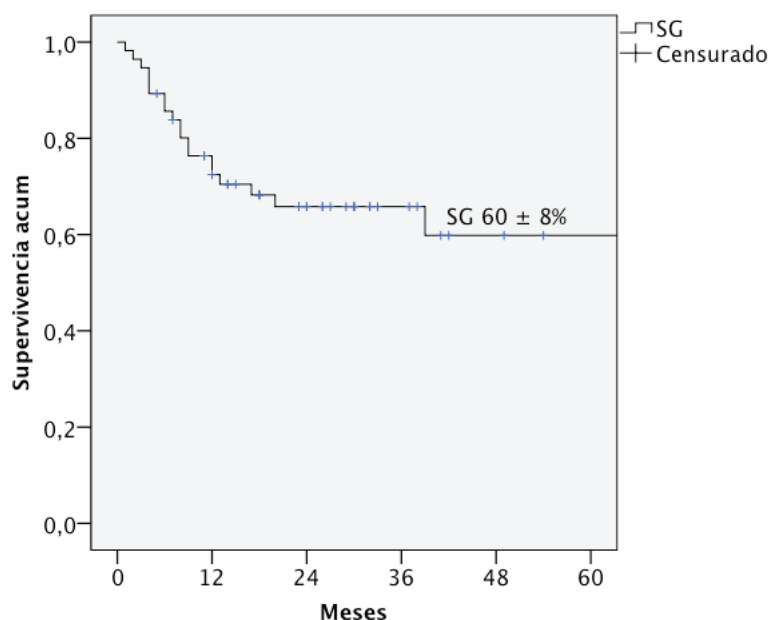


Gráfico 58. Supervivencia global post-aloTPH.

La mortalidad en el día +100 fue de $5 \pm 3\%$ y de $28 \pm 6\%$ al año post trasplante. De los 56 pacientes que recibieron aloTPH, fallecieron 19 de ellos (34%): 8 tras aloTPH de DNE (4 por progresión y 4 por EICR grave), 8 tras aloTPH de DE (fallecieron por recaída/progresión) y 3 tras haploTPH (2 pacientes por progresión y 1 por shock séptico).

Los 17 pacientes que recibieron un primer aloTPH de DNE presentaron una probabilidad de SG de $69 \pm 11\%$ con una media de supervivencia de 53 ± 7 meses (IC 95% 39 – 68). Los 27 pacientes que recibieron un primer aloTPH de DE presentaron una probabilidad de SG de $68 \pm 9\%$ con una media de supervivencia de 62 ± 7 meses (IC 95% 48 – 76). Los 6 pacientes que recibieron un primer haplotrasplante presentaron una probabilidad de SG de $50 \pm 20\%$ con una media de supervivencia de 19 ± 5 meses (IC 95% 8 – 30). Los 6 pacientes que recibieron un primer aloTPH de SCU presentaron una probabilidad de SG de $31 \pm 24\%$ con una media de supervivencia de 39 ± 14 meses (IC 95% 10 – 68). No se encontró diferencia significativa ($p > 0,05$) entre la SG de los 4 grupos de TPH (DNE, DE, haploidéntico y SCU) (Gráfico 59).

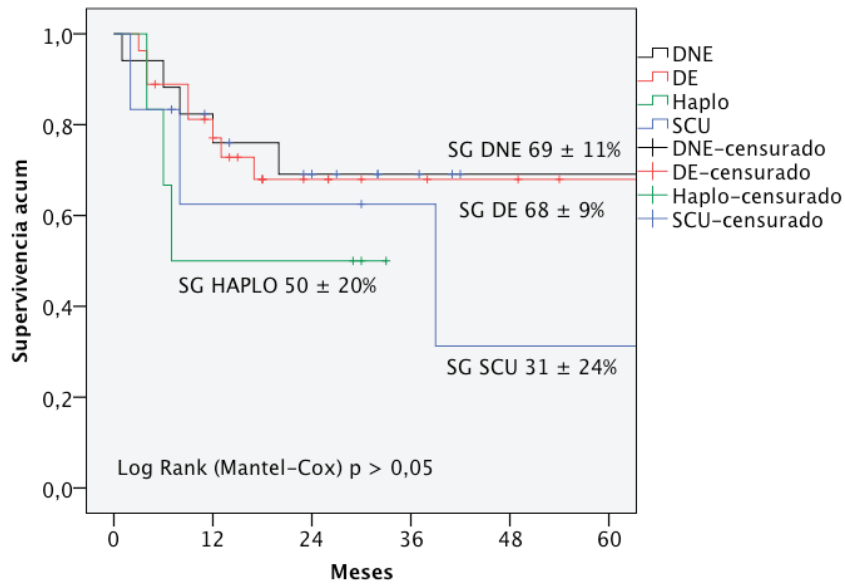


Gráfico 59. Supervivencia global según tipo de aToTPH.

Los 7 pacientes que recibieron un primer aToTPH de DNE de MO presentaron una probabilidad de SG de $71 \pm 17\%$ con una media de supervivencia de 32 ± 5 meses (IC 95% 21 – 42). Los 10 pacientes que recibieron un primer aToTPH de DNE de SP presentaron una probabilidad de SG de $68 \pm 15\%$ con una media de supervivencia de 53 ± 9 meses (IC 95% 34 – 72). No se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p > 0,05$) en la SG entre los 2 grupos de aToTPH de DNE (Gráfico 60).

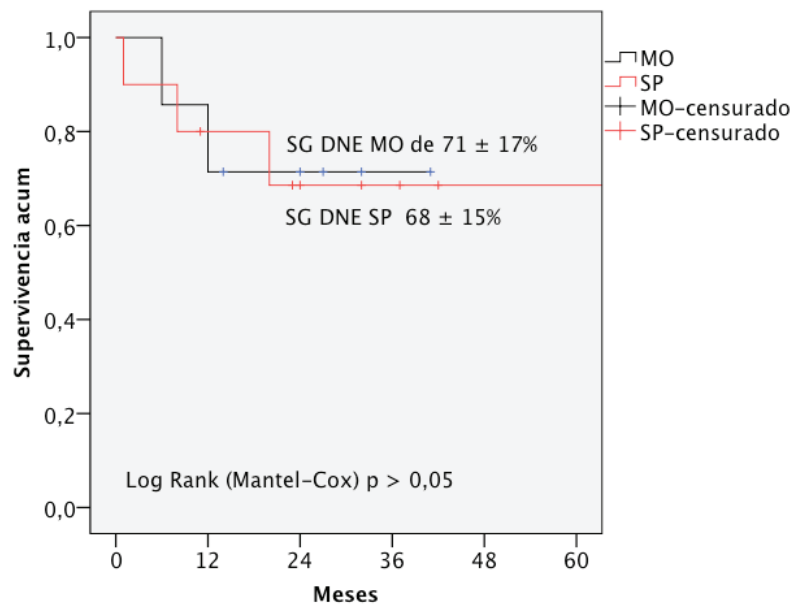


Gráfico 60. Supervivencia global post-aToTPH de DNE según fuente de PH (MO, SP).

Los 6 pacientes que recibieron un primer aloTPH de DE de MO presentaron una probabilidad de SG de 100%. Los 21 pacientes que recibieron un primer aloTPH de DE de SP presentaron una probabilidad de SG de $59 \pm 11\%$ con una media de supervivencia de 55 ± 9 meses (IC 95% 38 – 72). No se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p > 0,05$) en la SG entre los 2 grupos de aloTPH de DE (Gráfico 61).

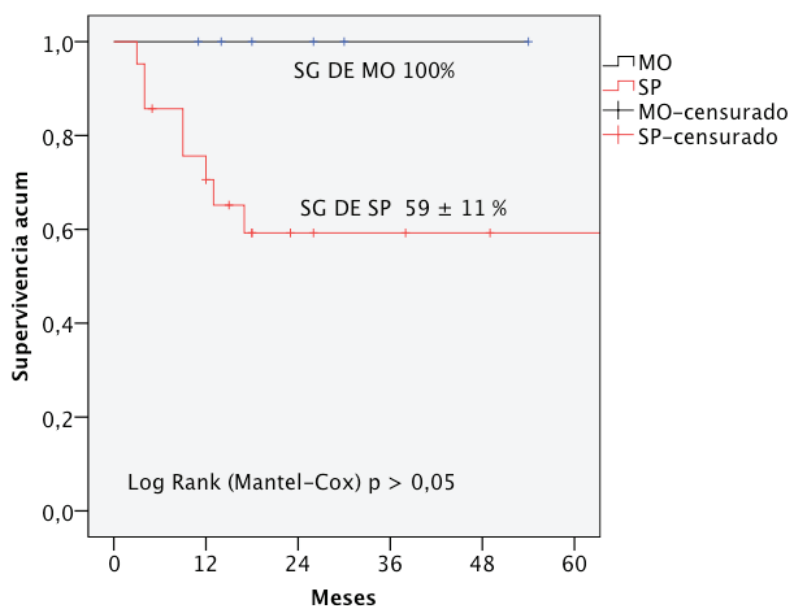


Gráfico 61. Supervivencia global post-alotPH de DE según fuente de PH (MO, SP).

Los 3 pacientes que recibieron un haplotrasplante con depleción CD3/CD19 presentaron una probabilidad de SG de $33 \pm 27\%$ a los 2 años con una media de supervivencia de 16 ± 6 meses (IC 95% 5 – 27). Fallecieron 2 pacientes por progresión de la enfermedad y el paciente que permanece vivo a los 5 años post trasplante, se trasplantó en 2ª RC de sarcoma de Ewing, presentó un fallo de injerto secundario y recibió un 2º aloTPH de DE compatible. Los 4 pacientes que recibieron un haplotrasplante con depleción TCR TCR $\alpha\beta$ /CD19 presentaron una probabilidad de SG de $50 \pm 25\%$ a los 2 años con una media de supervivencia de 19 ± 7 meses (IC 95% 6 – 33). Fallecieron 2 pacientes por progresión de la enfermedad y permanecen vivas a los 3 años post trasplante una paciente diagnosticada de sarcoma de Ewing que recibió el haplotrasplante en 2ª RC y una paciente diagnosticada de LLA que se trasplantó en 1ª RC. No se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,86$) en la SG entre los 2 grupos de haplotrasplante (Gráfico 62).

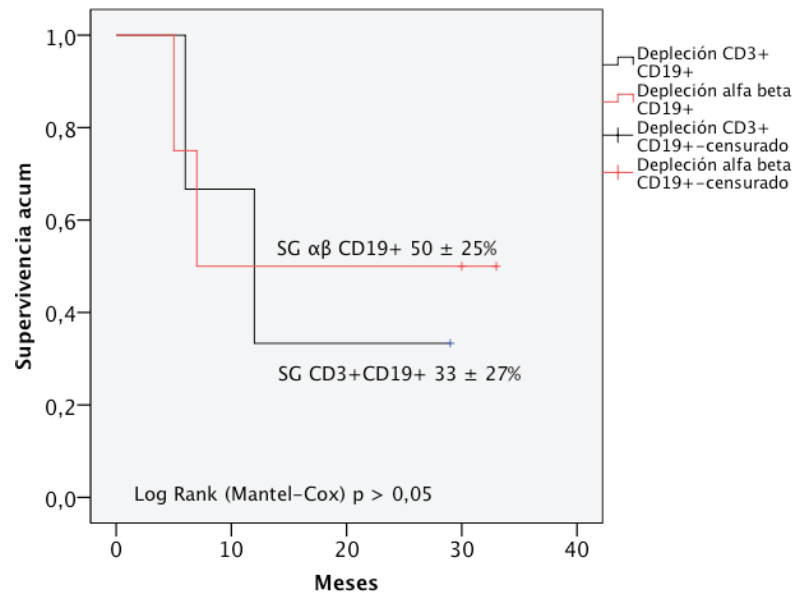


Gráfico 62. Supervivencia global post-haplotrasplante según tipo de depleción.

DISCUSIÓN

1. ESTUDIO DEL AUTOTPH PEDIÁTRICO

El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica constituye hoy en día un procedimiento terapéutico ampliamente utilizado, con indicaciones sólidamente establecidas como en los tumores sólidos (66%) seguidos de los linfomas (15%) y entre las indicaciones menos frecuentes la leucemia (3%) (Passweg JR, 2014). Una de las razones por las que su uso en la leucemia se ha ido reduciendo es porque se ha demostrado que el aloTPH es más efectivo que el autoTPH en prevenir la recaída de leucemia (Locatelli F, 2015; D'Souza A, 2016).

La mayor parte de los autoTPH de nuestra serie (92%) se realizaron como tratamientos de consolidación en los pacientes diagnosticados de tumores sólidos en concordancia con otros estudios (González-Vicent M, 2012; Cesaro S, 2013; Choi YB, 2016). En nuestro estudio ya se objetiva que el uso del autoTPH como tratamiento de consolidación en la leucemia ha disminuido (8%) de forma similar a otros estudios que reportan un uso entre 7% y 8% (Calvet L, 2013; Passweg JR, 2014). En la Tabla 65 se resumen los datos más relevantes de estas publicaciones en comparación con los obtenidos en nuestro estudio.

1.1. Celularidad del inóculo en el autoTPH

Entre los conocimientos biológicos y metodológicos que han facilitado el éxito del trasplante en la práctica clínica se incluyen la importancia de infundir un mínimo de $2 \times 10^6/\text{Kg}$ células CD34+ para asegurar el injerto de los PH (Lee S, 2008). Como se refleja en la Tabla 65, en nuestro estudio la mediana de células CD34+ fue de $4,4 \times 10^6/\text{Kg}$, similar a los estudios publicados que oscila entre $2,4 \times 10^6/\text{Kg}$ y $5,6 \times 10^6/\text{Kg}$ (González-Vicent M, 2012; Calvet L, 2013; Cesaro S, 2013; Choi YB, 2016).

1.2. Contaminación bacteriana en el autoTPH

A pesar de las medidas de esterilidad adoptadas para la manipulación de PH, durante los procedimientos de recolección, criopreservación y depleción de DMSO, existe riesgo de contaminación bacteriana. Es interesante constatar que tan sólo en el 2,6% de los pacientes se infundió un inóculo contaminado (*Staphylococcus aureus*) y además no hubo repercusión clínica. Esto podría explicarse por el hecho de que en el momento de la infusión la mayoría de los pacientes aún mantienen una cantidad de granulocitos adecuados para combatir algunos gérmenes con baja patogenicidad y al uso habitual de meropenem como antibiótico de amplio espectro desde el día -1 del TPH a

todos los pacientes. La tasa de contaminación del inóculo se ha reducido con el uso de separadores automatizados y sistema de lavado cerrado como lo demuestra nuestro estudio con un 2,6%, coincidiendo con los estudios publicados, en los que varía entre un 4,5% y 6,2% (Kamble R, 2005; Majado MJ, 2007; Sánchez Salinas A, 2013). La flora cutánea normal es la causa más frecuente de contaminación destacando los microorganismos gram positivos como el *Staphylococcus coagulasa negativo*. El uso de productos contaminados no tiene importancia clínica en los eventos infecciosos post trasplante, como demostraron Kamble *et al* (2005) y Majado *et al* (2007).

1.3. Viabilidad celular en el autoTPH

La evaluación de la viabilidad celular constituye un parámetro de control de calidad del producto descongelado que se va a infundir. La mediana de viabilidad celular fue de 86% coincidente con lo publicado en la literatura (mayor a 72%) (Calvet L, 2013; Sánchez Salinas A 2013; Syme R, 2004).

1.4. Cultivos clonogénicos CFU-GM y BFU-E en el autoTPH

El estudio de los cultivos clonogénicos no está generalizado en las unidades de TPH pero constituye un buen control de la funcionalidad de las células progenitoras. La mediana de CFU-GM ($1,53 \times 10^4/\text{Kg}$) como BFU-E ($0,98 \times 10^4/\text{Kg}$) fue notablemente menor comparada con las cifras del estudio de Calvet *et al* (2013) ($28,3 \times 10^4/\text{Kg}$ y $39 \times 10^4/\text{Kg}$) y del estudio de Sánchez Salinas A (2013) $76,36 \times 10^4/\text{Kg}$ y $43,27 \times 10^4/\text{Kg}$.

1.5. Recuperación hematopoyética post-autoTPH

Al analizar la recuperación hematopoyética post-autoTPH, comprobamos similitud con los estudios publicados (Tabla 66). Los neutrófilos alcanzaron una cifra superior a 500 cél/mcL a los 11 días post trasplante, de forma similar a otros estudios que oscila entre 10 y 13 días (González-Vicent M, 2012; Cesaro S, 2013; Calvet L, 2013; Choi YB, 2016). Las plaquetas alcanzaron una cifra superior a 20.000 cél/mcL a los 13 días post trasplante, similar a 12 días de otros estudios (González-Vicent M, 2012; Calvet L, 2013).

AutoTPH	HCUVA	González <i>et al</i> 2012	Calvet <i>et al</i> 2013	Cesaro <i>et al</i> 2013	Choi <i>et al</i> 2016
n pacientes/ n TPH	35/38	47/47	284/311 adultos; 18/31 niños	99/99	28/42
Dx	NB 13, Sarcoma Ewing/PNET 13, Osteosarcoma 1, Wilms 1, Desmoplásico 1, Linfoma Hodgkin 1, Germinal 3, Rabdoide 2 LMA 3	NB 13, Sarcoma Ewing/PNET 12, Wilms 1, meduloblastoma 12, linfoma no Hodgkin 9	Linfoma 105 Mieloma múltiple 86 Tumores sólidos 77 Leucemia aguda 20 Leucemia crónica 11 Otros 3	Tumores sólidos 83 Leucemia/Linfoma 16	Sarcoma Ewing 11 Osteosarcoma 6 Sarcoma sinovial 3 Desmoplásico 3 Rabdomiosarcoma 2 Otros 3
Estatus al trasplante n (%)	RC 16 EA 22	RC 19 RP/MBRP 28	RC, RP 312 Estable/progresión 11	RC/MBRP 47 RP/estable 40	RC 15, RP 5, Estable 2 Progresión 6
Acondicionamiento	Bu-Mel 19 Basado Th 9 Basado Mel-VP16 5 Basado ICT 1 Otros 4	Bu-Mel 26 Bu-tiotepa 12 Bu-Cy 9	Basado en ICT 24 Otros 171 ANM 146	Bu-Mel ± otros 37 Tiotepa 35 Otras 25	Carboplatino-VP16 ± Tiotepa/Mel/Cy
Inóculo					
CNT (10 ⁸ /kg)	3,5	ND	3,9	3,5	ND
CD34+ (10 ⁶ /kg)	4,4	4,6	3,6	5,6	2,4
CFU-GM (10 ⁴ /kg)	1,53	ND	28,3	ND	ND
BFU-E (10 ⁴ /kg)	0,99	ND	39	ND	ND
Viabilidad (%)	86	ND	72	ND	ND
Injerto días					
Leucocitos > 1000	11	ND	ND	ND	ND
CAN > 500	11	11	13	11	10
Plaquetas > 20.000	13	12	12	ND	23
> 50.000	21	ND	14	19	ND

Tabla 66. Características autoTPH y comparación con la literatura.

1.6. Requerimientos transfusionales en el autoTPH

La transfusión de hemoderivados es un soporte necesario en el período de aplasia medular que sigue a la administración del acondicionamiento pretrasplante. Este parámetro descrito en pocos trabajos publicados constituye un buen indicador de la seguridad del mismo y de la calidad del inóculo. La mediana de concentrados de

hematíes y pooles de plaquetas fue de 1 y 2, similar a los resultados publicados que oscilan entre 2 y 3 respectivamente (Syme R, 2004; González-Vicent M, 2012).

1.7. Reconstitución inmune post-autoTPH

Tras el trasplante sigue un período de inmunodeficiencia que sitúa al paciente en riesgo para presentar infecciones graves. Pocos estudios se han centrado en el estudio de la reconstitución inmune en los niños que han recibido un autoTPH (Kalwak K, 2002; Hoepfner S, 2003; Calvet L, 2013). En nuestra cohorte se estudiaron los datos de reconstitución inmune en el 48% de los pacientes que recibieron un autoTPH. En la Tabla 67 se exponen los días post trasplante en los que se objetivó la reconstitución inmune en nuestro estudio comparado con otros estudios.

Las células NK fueron las primeras en recuperarse, mostrando recuentos normales desde el día +30, en línea con otros autores (Kalwak K, 2002; Hoepfner S, 2003; Calvet L, 2013).

Los linfocitos CD19+ mostraron una recuperación lenta con recuentos normales a partir del día +180 de forma similar a otro estudio (Calvet L, 2013). Sin embargo se ha comunicado una recuperación más precoz con recuentos en el percentil 5 ya a los 2 meses post trasplante en el estudio de Kalwak *et al* (2002) e incluso una cifra normal en todos los puntos de control post trasplante en el estudio de Hoepfner *et al* (2003).

Los linfocitos CD3+ mostraron aproximación al percentil 10 el día +180 con plena recuperación en los recuentos al año post trasplante, sin embargo, difiriendo de los resultados obtenidos por Kalwak *et al* (2002), con recuentos de linfocitos CD3+ en el percentil 5 desde los 3 meses hasta 2 años post trasplante y reportaron mayor retraso, Hoepfner *et al* (2003) y Calvet *et al* (2013) con un déficit persistente de células T (recuentos inferiores al rango normal) a los 12 meses post trasplante,

Los linfocitos CD4+ mostraron recuentos normales a los 12 meses post trasplante en línea con otros estudios publicados (Hoepfner S, 2003; Calvet L, 2013) apuntando hacia una regeneración vía timo-dependiente. En otro estudio la recuperación resultó ser incluso más lenta, con una cifra de CD3+CD4+ que aún no había alcanzado el percentil 5 a los 2 años post trasplante (Kalwak K, 2002).

En contraste a los linfocitos CD4, los linfocitos CD8 mostraron una recuperación rápida al mes post trasplante de forma similar a otros estudios (Kalwak K, 2002), con descenso transitorio los días +60 y +90, mientras que Calvet *et al* (2013)

reportan recuentos normales a los 3 meses post trasplante y Hoepfner *et al* (2003) a los 6 meses post trasplante.

La evolución de los linfocitos CD4+ y CD8+ se tradujo en una inversión del cociente CD4/CD8 los días +90 y +180 mientras que otros autores (Kalwak K, 2002; Calvet L, 2013) refieren una inversión a partir de 1 año. Además, Kalwak *et al* (2002) objetivan un predominio de linfocitos CD4+ sobre CD8+, traduciéndose en un cociente > 1.0 el día +16 que lo atribuyen probablemente a una expansión periférica reforzada y prolongada de los linfocitos CD4+. Hoepfner *et al* (2003) refieren valores normales del cociente CD4/CD8 a los 6 meses post trasplante.

	CD56+	CD19+	CD3+	CD4+	CD8+	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
HCUVA	+30	+180	+180	+360	+30	+90, +180
Kalwak <i>et al</i> 2002	+30	+60	+90	+720	+30	+360
Hoepfner <i>et al</i> 2003	+30	+30	+360	+360	+180	+180
Calvet <i>et al</i> 2013	+30	+180	+360	+360	+90	+360

Tabla 67. Reconstitución inmune post-autoTPH y comparación con la literatura. Resultados expresados en días post TPH.

1.8. Complicaciones precoces post-autoTPH

1.8.1. Mucositis

En cuanto al desarrollo de mucositis, el 50% fue grado 4 y un 31% grado 3 tras recibir acondicionamiento basado en Bu-Mel el 50% de los pacientes, basado en tiotepa el 24%, Mel-VP16 el 13% y 13% restante fueron BEAM, Bu-Cy-VP16, Cy-ICT, Cisplatino-VP16-Ifosfamida; comparable con nuestros resultados, Lee *et al* (2014) que reportaron un 75,2% de mucositis grado 3-4 tras acondicionamiento con Tiotepa-Carboplatino-VP16, así como Choi *et al* (2016) reportan un 64% de mucositis grado 3-4 tras acondicionamiento basado en carboplatino-VP16 ± tiotepa/Mel/Cy. En contraste a estos resultados, otros estudios demuestran menor incidencia de mucositis grave, como González *et al* (2012) que reportan sólo un 34% de mucositis grado 3-4 con acondicionamiento Bu-Mel en el 55% de los autoTPH y Cesaro *et al* (2013) un 11% de mucositis grado 3-4 con acondicionamiento Bu-Mel en el 38% de los autoTPH.

1.8.2. Infecciones

Las infecciones son una importante causa de morbilidad asociadas al procedimiento de autoTPH. Los cambios en la estrategia del trasplante y la mejora en los cuidados de soporte en las dos últimas décadas podrían haber alterado significativamente la incidencia y patrón de las infecciones en estos pacientes (Srinivasan A, 2014). Durante el período precoz el 10% de autoTPH cursaron con bacteriemia, mientras que Cesaro *et al* (2013) reportan un 61%.

1.8.2.1. Infecciones bacterianas

En el primer año post trasplante se documentó infección bacteriana en el 65% de los pacientes, mientras que González *et al* (2012) reportan un 21%. Durante el período post trasplante precoz se detectó infección bacteriana en el 26% incluyendo bacteriemia en el 10%, mientras que Srinivasan *et al* (2014) reportan un 10% y 7%. Coincidimos con el autor en que las infecciones por microorganismos gram positivos fueron más prevalentes que por gérmenes gram negativos, en nuestro caso, a expensas de estafilococos coagulasa negativos y enterococos. La incidencia de infección por *C. difficile* fue de 2,6%, similar al 3% encontrado por dicho autor. Durante el período post trasplante intermedio y tardío observamos una tendencia creciente de infecciones por organismos gram negativos con localización preferente en el tracto urinario inferior (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*). De forma similar, Hussein *et al* (2016) refieren mayor incidencia de infecciones por gram negativos tanto en sangre como en orina durante el período post trasplante precoz y tardío, con mayor frecuencia de aislamiento de *Klebsiella spp*, *Acinetobacter* y *Escherichia coli*.

1.8.2.2. Infecciones virales

En el primer año post trasplante se documentó infección viral en el 24% de los pacientes, similar a 23% publicado por González *et al* (2012). Durante el período post trasplante precoz se detectó infección viral en el 8% (predominio GEA secundaria a rotavirus) mientras Srinivasan *et al* (2014) reportan un 11%, (predominio de VHS con mayor incidencia durante 1990-1999 antes de la instauración de la profilaxis sistemática). Hubo reactivación de VVZ en el 5% (período post trasplante intermedio y tardío) mientras Srinivasan *et al* (2014) reportan un 1%. Ningún paciente desarrolló cistitis hemorrágica, en línea con González *et al* (2012). Un 10% de los autoTPH

cursaron con infección viral respiratoria, todas de vías respiratorias altas, similar a Srinivasan *et al* (2014).

1.8.2.3. Infecciones fúngicas

Durante el primer año post trasplante se documentó infección fúngica en el 8% de los pacientes, mientras que González *et al* (2012) reportan un 17%. Se documentó infección fúngica durante el período intermedio, un 5% a expensas de sospecha de aspergilosis broncopulmonar (3% mortalidad) y en el período tardío un 2% (candidiasis oral). En contraste, Srinivasan *et al* (2014) no encontraron ningún caso de IFI desde el 2000 al 2009.

1.8.3. EVOH

En nuestro estudio la incidencia de EVOH fue de 0% tras el primer autoTPH similar a las publicaciones que refieren una incidencia entre 0% y 6,4% (Dubrovsky 2012; González-Vicent M, 2012; Lee SH, 2014; Choi YB, 2016). La realización de un 2º autoTPH en tandem conlleva mayor riesgo de comorbilidad y por tanto mayor riesgo de EVOH. En nuestro estudio, tras el 2º autoTPH un 33% presentó sospecha de EVOH tardía, mientras que la incidencia oscila entre 0% y 20% (Choi YB 2016; Lee SH, 2014). El 13% de los autoTPH realizados asociaron toxicidad hepática transitoria siendo la incidencia reportada variable entre un 5% y un 68% (Molina B 2011; Lee SH 2014; Choi YB 2016).

1.8.4. Complicaciones metabólico-renales

Encontramos complicaciones metabólico-renales (tubulopatía transitoria, síndrome de Gitelman) en el 18% de los autoTPH. Sin embargo ningún paciente desarrolló insuficiencia renal en línea con las publicaciones (González-Vicent M, 2012; Lee SH, 2014; Choi YB, 2016). Las alteraciones electrolíticas más frecuentes fueron la hipopotasemia en el 10% frente a 46% y 50,5% publicado (Choi YB 2016; Lee SH, 2014) e hiponatremia en el 8% frente a 12,8% publicado (Lee SH, 2014).

1.8.5. Síndrome de implante

Asociaron síndrome de implante el 24% de los autoTPH, comparado con una variabilidad oscilante entre 11% y 34% publicada (Carreras E, 2010; Molina B, 2011; González-Vicent M, 2004). La evolución fue favorable en todos los pacientes siendo el

síntoma predominante la fiebre sin documentación microbiológica y la retención hídrica presentes en el 100% de los pacientes.

1.8.6. Complicaciones neurológicas

Asociaron complicaciones neurológicas el 10% de los autoTPH, consistentes en crisis convulsivas en el 5% frente al 0% publicado (González-Vicent M, 2012) y neurotoxicidad en el 5% similar al 4% publicado (González-Vicent M, 2012).

1.9. Complicaciones tardías post-autoTPH

Asociaron complicaciones tardías el 14% de pacientes que recibieron un autoTPH con una mediana de seguimiento de 18 meses (1 – 86). El 11% de los pacientes presentaron alteraciones endocrinas destacando el hipotiroidismo con un 5% frente a 21% publicado (Bajwa R, 2012), el retraso del crecimiento en el 5% frente a 17% publicado (Bajwa R, 2012) y la amenorrea primaria en el 3% frente a 27% publicado (Bajwa R, 2012). El 6% de los pacientes presentaron más de una complicación tardía. La ICT y la menor edad al TPH se asocian con la mayor carga de complicaciones a largo plazo (Flandin I, 2006; Bajwa R, 2012). En nuestro estudio sólo el 3% de pacientes recibió acondicionamiento con ICT.

1.10. Eficacia del autoTPH

Hasta ahora, el neuroblastoma ha sido la enfermedad modelo que se ha beneficiado de la terapia mieloablativa seguida de autoTPH en términos de SLE (Matthay KK, 2009; Yalcin B, 2015). Los 13 pacientes diagnosticados de neuroblastoma que recibieron megaterapia y autoTPH con una mediana de seguimiento de 14 meses presentaron una SLP de $46 \pm 17\%$, mientras Molina *et al* (2011) reportan una SLP de $57 \pm 8\%$. Esta diferencia podría atribuirse al estatus de la enfermedad al trasplante en nuestros pacientes, mayoritariamente en respuesta parcial, comparado con MBRP en el estudio de dicho autor. La SLE y SG fueron de 46% y 40% en comparación con 32% y 37% reportado por Ladenstein *et al* (2008). Los pacientes trasplantados en RC obtuvieron un 100% de SLE y SG, comparado con $39 \pm 16\%$ y $43 \pm 2\%$ publicado (Ladenstein R, 2008). Sin embargo los pacientes trasplantados en RP, obtuvieron una SG de $30 \pm 17\%$ comparado con $36 \pm 2\%$ publicado (Ladenstein R, 2008) (Tabla 68).

	HCUVA	Ladenstein <i>et al</i> 2008	Molina <i>et al</i> 2011
n	13	2741	35
Status preTPH	RC 3 RP 10	RC 1200 RP/MBRP 1416 Estable 53 Progresión 72	RC 12 MBRP 23
Acondicionamiento	Bu-Mel 11 Mel-VP16- Carboplatino 2	Bu-Mel 433 Melfalán solo 234 Basado Melfalán 287 ICT 322 Otros 125	Bu-Mel 35
Mediana seguimiento	15 (8 – 84) meses	9 años	55 (4 – 180) meses
% MRT	0	4 día +100 6 a 1 año 8 a 5 años	0
% SLP RC RP	46 ± 17 a 5 años 100 a 5 años 33 ± 17 a 5 años	ND	57 ± 8 a 5 años 82 ± 11 a 5 años 44 ± 10 a 5 años (MBRP)
% SLE RC RP	46 ± 17 a 5 años 100 a 5 años 33 ± 17 a 5 años	32 ± 1 a 5 años 39 ± 16 a 5 años 31 ± 14 a 5 años	ND
% SG RC RP	40 ± 17 a 5 años 100 a 5 años 30 ± 17 a 5 años	37 ± 1 a 5 años 43 ± 2 a 5 años 36 ± 2 a 5 años	ND

Tabla 68. AutoTPH en neuroblastoma y comparación con la literatura. ND: no disponible.

En el sarcoma de Ewing de alto riesgo, los 8 pacientes que recibieron megaterapia y autoTPH con una mediana de seguimiento de 16 meses, presentaron una SLP y una SLE de $31 \pm 18\%$, $50 \pm 25\%$ para el grupo en RC y $25 \pm 21\%$ en RP. En comparación, Díaz *et al* (2010) reportan una SLP de $56 \pm 4\%$, 100% para el grupo en RC y $36 \pm 9\%$ en RP con una mediana de seguimiento de 92 meses. En cambio Ladenstein *et al* (2010) reportan una SLE a 3 años de 45% , 57% en el grupo en RC y 25% en RP. La SG fue de $29 \pm 17\%$ comparada con $46 \pm 5\%$ publicada (Ladenstein R, 2010) (Tabla 69).

	HCUVA	Ladenstein <i>et al</i> 2010	Díaz <i>et al</i> 2010
n	8	169 (99 ≤ 14 años)	47
Status pre TPH	RC 4 RP 4	RC 24 RP 91 Estable/progresión 30 ND 24	RC 16 RP 29 Estable 2
Acondicionamiento	Bu-Mel 6 Mel-VP16-Carboplatino 1 Mel-VP16 1	Bu – Mel 136 Mel-VP16 13 Otros 20	Bu-Mel 47
Mediana meses seguimiento (rango)	16 (4 – 66)	19,2	92 (6 – 168)
% (n) MRT	0	3,5 (6)	6 ± 3 a 1 año
% SLP RC RP	31 ± 18 a 5 años 50 ± 25 a 5 años 25 ± 21 a 5 años	ND	56 ± 4 100 36 ± 9 78 ± 8 (localizado) 27 ± 10 (metastásico)
% SLE RC RP	31 ± 18 a 5 años 50 ± 25 a 5 años 25 ± 21 a 5 años	40 ± 5 a 3 años (≤ 14 a) 57 25	ND
% SG RC RP	29 ± 17 a 5 años 33 ± 27 a 5 años 25 ± 21 a 5 años	46 ± 5 a 3 años (≤ 14 a)	ND

Tabla 69. AutoTPH en Sarcoma de Ewing y comparación con la literatura. ND: no disponible.

En los tumores del SNC, los 5 pacientes que recibieron megaterapia y autoTPH con una mediana de seguimiento de 16 meses, presentaron una SLP de 100%. La SLE fue de $80 \pm 18\%$, mientras Fangusaro *et al* (2008) en el PNET supratentorial reportan una SLE a 5 años de 39%. De otra parte, Baek *et al* (2013), en los tumores germinales reportan una SLE de $38 \pm 11\%$, similar a la de Fangusaro *et al*.

La SG fue de $80 \pm 18\%$, mientras Fangusaro *et al* (2008) reportan una SG a 5 años de 49% y Lafay *et al* (2012) en los ATRT, reportan una SG a 2 años de $48 \pm 12\%$ (Tabla 70). Para el grupo en RC la SG fue de 100% y $67 \pm 27\%$ para el grupo en RP, mientras Baek *et al* (2013) reportan una SG de 100% en el grupo en RC y de $33 \pm 19\%$ en el grupo en RP.

	HCUVA	Fangusaro <i>et al</i> 2008	Baek <i>et al</i> 2013	Lafay <i>et al</i> 2012
n	5	43	16	18
Diagnóstico	ATRT 1 Germinal 2 PNET 2	PNET supratentorial 43	Germinomas 8 No germinomas 8	ATRT 18
Status preTPH	RC 2 RP 3	RC 28 RP 4	RC 10 RP 4 Estable/progresión 2	ND
Acondicionamiento	CTE 2 CT 1 Th-BCNU 1 Cisplatino-VP16- ifosfamida 1	CTE 32	CTE 16 Cy-Mel 9	CTE 4 CT 14
Seguimiento meses	16 (1 – 67)	ND	47 (22 - 90)	41 (10 – 90)
% (n) MRT	20 (1)	0	0	ND
% SLP	100 100 (RC) 100 (RP)	ND	ND	ND
% SLE RC EA	80 ± 18 a 5 años 100 a 5 años 67 ± 27 a 5 años	39 a 5 años	38 ± 11 a 3 años 80 ± 13 a 3 años 0 a 3 años	ND
% SG RC EA	80 ± 18 a 5 años 100 a 5 años 67 ± 27 a 5 años	49 a 5 años	59 ± 11 a 3 años 100 a 3 años 33 ± 19 a 3 años	48 ± 12 a 2 años

Tabla 70. AutoTPH en tumores del SNC y comparación con la literatura. CTE: carboplatino, tiotepa, etopósido.

2. ESTUDIO DEL ALOTPH PEDIÁTRICO

En los últimos años el número de aloTPH pediátricos ha aumentado, siendo una terapia bien establecida para enfermedades graves hereditarias o adquiridas del sistema hematopoyético. Nuevos protocolos han permitido el uso de donantes alternativos y además para reducir la MRT, el acondicionamiento mieloablativo se ha ido sustituyendo por acondicionamiento no mieloablativo, de especial interés en los pacientes con enfermedades no malignas y/o comorbilidades.

2.1. Celularidad del inóculo en el aloTPH

En nuestra serie de casos no encontramos diferencias en la cantidad de células CD34+ del inóculo de SP y MO (ni en el grupo de DE ni DNE); pero sí hubo diferencia en mayor cantidad de células CD3+ del inóculo de SP respecto a la MO, tanto en DNE como DE, similar al estudio de Kalwak *et al* (2010) donde objetivan mayor cantidad de células CD34+ y CD3+ en el inóculo de SP de DNE.

2.2. Recuperación hematopoyética post- aloTPH

Todos los estudios en los que se ha comparado el injerto de aloTPH de SP y MO coinciden en la rápida recuperación hematológica de la SP en comparación con la MO tanto en adultos (Stamatovic D, 2011; Anasetti C, 2012; Holtick U, 2015) como en niños (Eapen M, 2004; Kalwak K, 2010; Meisel R, 2013; Shinzato A, 2013). Nuestro estudio sigue la línea de las publicaciones al obtener una diferencia significativa en la recuperación hematológica (neutrófilos y plaquetas) a favor de la SP. Además, obtuvimos también una diferencia significativa con mayor uso de soporte transfusional, tanto de concentrados de hematíes como pools de plaquetas, tras los aloTPH de MO, resultado similar al publicado (Stamatovic D, 2011).

2.3. Incompatibilidad ABO en el aloTPH

En cuanto a los aloTPH realizados con incompatibilidad ABO mayor, hubo complicaciones en el 1,4% de los aloTPH, una aplasia pura de células rojas (APCR). La APCR es una complicación que puede ocurrir hasta el 29% de pacientes con incompatibilidad ABO mayor de donante (Worel N, 2000; Bolan CD, 2001). El riesgo aumenta con el uso de RIC (Bolan CD, 2001) y donantes hermanos (Mielcarek M, 2000), ambas condiciones coincidentes en la paciente de nuestro estudio.

2.4. Fallo de injerto en el aloTPH

Nuestra tasa de fallo de injerto fue de 10%, a expensas de fallo de injerto secundario y la mayoría tras recibir AIR. Un 2% ocurrió tras aloTPH de SP, un 3% tras MO y el resto 5% tras aloTPH de donante alternativo (4% tras haploTPH con depleción CD3/CD19, 1% tras SCU). Hay un aumento del riesgo de fallo de injerto en los receptores de trasplante con depleción de células T (Marmont AM, 1991) y con el uso de SCU en comparación a MO (Rocha V, 2001). El sistema inmune del huésped persiste tras AIR, lo que aumenta el riesgo de fallo de injerto al disminuir la intensidad del acondicionamiento (Le Blanc K, 2004). La SP es la fuente de PH de elección con el uso de AIR, al tener menor tasa de fallo de injerto que la MO, como se refleja en el estudio de Anasetti *et al* (2012) con un 3% de fallo de injerto con el uso de SP vs 9% con MO.

2.5. Inmunoterapia post-aloTPH

Se utilizó inmunoterapia post-aloTPH en el 7% de todos los aloTPH realizados y en el 12% de los pacientes con patología maligna, mientras Horn *et al* (2015) refieren un uso de las DLI en el 32% de los pacientes, y Gozdzik *et al* (2015) analizaron 51 pacientes pediátricos tratados con DLI, de los cuales 45 con patología maligna. Las razones del uso del DLI en nuestro estudio fueron aumento de la EMR, quimerismo mixto y recaída, de forma similar al estudio de Gozdzik *et al* (2015) y Horn *et al* (2015).

La mediana de tiempo hasta la primera DLI fue de 105 días, menor que la mediana de 6 meses publicada en el estudio de Gozdzik *et al* (2015), y similar al estudio de Horn *et al* (2015) de 118 días. Las DLI fueron efectivas en el 20% (1/5) de los casos, mientras Gozdzik *et al* (2015) presentó una efectividad de 39%.

Ningun paciente de nuestro estudio que recibió DLI, desarrolló EICR secundario y sólo un paciente presentó reacción adversa que obligó a suspender la infusión. En contraste, Horn *et al* (2015) presentó un 19% de EICR tras la infusión de DLI, con un paciente fallecido a consecuencia. Gozdzik *et al* (2015) también refiere complicaciones en el 30% de los pacientes (aplasia y EICR), con 2 pacientes fallecidos por EICR como complicación secundaria a DLI.

2.6. Reconstitución inmune post-aloTPH

Las células NK fueron el primer subtipo linfocitario en aparecer en SP tras el aloTPH de SP, MO, SCU y haplotrasplante en línea con lo publicado (Storek J, 2001; Petersen SL, 2003). Encontramos mayor número de células NK el día +60 en los receptores de aloTPH de SP de DE comparado con DNE.

Tanto el grupo de receptores de SP como de MO totales mostraron recuentos normales de células CD19+ a partir del día +180. El grupo de receptores de SP de DE mostraron mayor cantidad de células CD19+ que los receptores de SP de DNE durante todo el seguimiento siendo significativa esta diferencia y además recuperaron niveles normales a partir del día +180 mientras que los receptores de SP de DNE recuperaron a los 12 meses post TPH. Atribuimos este retraso en la recuperación de células CD19+ en los receptores de SP de DNE a la mayor incidencia de EICR en este grupo comparado con DE. Los números absolutos de células B podrían tardar hasta 6 – 12 meses en normalizarse, lo que se se sigue retrasando en los pacientes con EICR como se refleja en la literatura (Storek J, 2001; Ringhoffer S, 2013). Aunque el número de células CD19 era mayor en el inóculo del grupo de SP total, no encontramos diferencia en la reconstitución inmune con el grupo de MO total, probablemente debido al mayor número de progenitores de células B contenidas en el inóculo de MO (Storek J, 2001).

Comprobamos una diferencia significativa de mayor número absoluto de células T totales, células T CD4+ y CD8+ en el inóculo de SP que la MO en concordancia con lo publicado (Storek J, 2001). Las células CD3+ en SP mostraron recuentos en el límite inferior de la normalidad desde el día +60 hasta el +180 y recuentos normales a partir del día +270. En MO mostraron recuentos normales a partir del día +180. Sin embargo no detectamos diferencia significativa en la recuperación de células CD3+ totales en los grupos según la fuente de PH y según donante.

En SP las células CD3+CD4+ mostraron tendencia al aumento a partir del día +90 y recuentos normales a partir del día +270 mientras que las células CD3+CD8+ tardaron menos en recuperarse, siendo los recuentos normales a partir del día +60. Esto se vio reflejado en la inversión del cociente CD4/CD8 que es una de las características precoces de la reconstitución de células T tras el trasplante alogénico de cualquier fuente de PH y puede persistir hasta varios años tras el TPH (Petersen SL, 2003).

Los recuentos de células CD3+CD4+ fueron mayores en el grupo de SP DNE respecto a SP DE de forma significativa los días +30, +60, +90, +180 y +270, mientras

que en el grupo de MO hubo un retraso en la recuperación de células CD3+CD4+ que mostraron tendencia al aumento a partir del día +180 y valores normales a partir del día +360. Esta diferencia en la recuperación de células CD3+CD4+ entre SP y MO fue significativa el día +60 y +90.

A diferencia del grupo de SP que mostraron recuentos normales de CD3+CD8+ a partir del día +60, el grupo de MO fue más precoz, con recuentos normales a partir del día +30 y además con tendencia a mayor recuento celular en el grupo de MO, llegando a ser significativo el día +180. Sin embargo, incluso tras el TPH de SP el número absoluto de células T CD4+ permanece bajo hasta 2 años post trasplante, mientras que las células T CD8+ se pueden recuperar desde 1 mes hasta 1 año post trasplante, según el acondicionamiento y profilaxis de EICR empleados (Petersen SL, 2003).

2.7. Complicaciones precoces post-aloTPH

2.7.1. Infecciones

En las tasas de infecciones en los distintos grupos de aloTPH (SP, MO, SCU, haplo) según el período post trasplante (precoz, intermedio y tardío) y según el tipo de infección (viral, bacteriana o fúngica) no encontramos diferencias significativas. La mortalidad atribuida a infecciones fue de 1,4% posiblemente debido a que un alto porcentaje de pacientes fueron tratados de forma preventiva y pocos niños desarrollaron la enfermedad.

2.7.1.1. Infecciones bacterianas

Srinivasan *et al* (2013) refieren mayor incidencia de bacteriemia e infecciones bacterianas del día 31 – 100 post trasplante en los receptores de SP. Atribuyen este hecho a la mayor incidencia de EICRa en los receptores de SP en comparación con MO. En línea con lo publicado (Srinivasan A, 2013), las infecciones por gram positivos superaron a las gram negativos a lo largo de los 3 períodos post trasplante.

2.7.1.2. Infecciones víricas

La viremia CMV en nuestro estudio fue de 22% pre injerto y 33% del día 31 a 100 post trasplante, ambos resultados superiores a los referidos por Srinivasan *et al* (2013) de 5% y 9% respectivamente. Los receptores de SP comparado con MO presentan mayor tasa de infección y enfermedad por CMV que podría ser atribuido al retraso transitorio de la reconstitución inmune específica frente a CMV tras el aloTPH

de SP (Guerrero A, 2012). Walker *et al* (2007) refieren que los receptores de SCU tienen una incidencia de infección por CMV, respuesta a terapia antiviral y supervivencia tras la infección por CMV similar a los receptores de SP y MO. Srinivasan *et al* (2013) comprobaron que los pacientes con estatus CMV D+/ R- tuvieron un riesgo más alto de infecciones virales del día 0 – 30 y los pacientes con estatus D+/R+ del día 31 – 100. Coincidimos con Srinivasan *et al* (2013) en el predominio tardío de infecciones respiratorias virales.

Se detectó infección secundaria a VHH-6 en el 1,4% de los aloTPH, sólo durante el período precoz, que además fue letal tras cursar con encefalitis y neumonía. Shimazu *et al* (2013) describen una incidencia de encefalitis por VHH-6 de 8% y relacionan la SCU con la reactivación de VHH-6. En nuestro caso la paciente había recibido SP de DNE.

Hubo reactivación de VEB en el 14% de los aloTPH, de los cuales el 1,4% desarrolló sd linfoproliferativo secundario a infección por VEB. El paciente había recibido acondicionamiento mieloablativo con ATG previo aloTPH de SP de DNE compatible y además concomitante a la infección presentó EICR aguda. Landgren *et al* (2009) confirman como factores de riesgo asociado al sd linfoproliferativo post trasplante el uso de ATG o depleción de linfocitos T en el aloTPH de DNE o HLA no compatible, EICR aguda y crónica. Reportan una incidencia variable desde 0,2% a 8% en función de los factores de riesgo asociados.

2.7.1.3. Infecciones fúngicas

En el estudio de las infecciones fúngicas destacan un 4% de sospechas de infecciones invasivas fúngicas probables (1% período precoz y 3% tardío) a *Aspergillus spp* y *Candida glabrata*, un 3% cursando con EICH aguda concomitante. Srinivasan *et al* (2013) refieren la infección por *Aspergillus spp* como principal causa de infección fúngica con una distribución similar en todos los períodos post trasplante (3%, 1%, 3%) y además señalan que la EICR aguda (p 0,0008, OR: 3,43) y EICR crónica grave (p <.0001, OR 2.95) aumentan el riesgo de infecciones fúngicas.

2.7.2. Cistitis hemorrágica (CH)

El estudio de la CH evidenció una incidencia de 19% con un origen infeccioso (BKV, adenovirus) en el 100% y además con predominio de CH tardía, en línea las publicaciones (Hayden RT, 2015; Kloos RQ, 2013; Gorczynska E, 2005). El 61% de estos presentaban EICRa pero la diferencia no fue significativa. Hayden *et al* (2015) mostraron una mayor correlación de la CH con elevada viruria de BKV y la presencia de EICRa, pero menor con la viremia BKV.

2.7.3. EVOH

La EVOH/SOS es una complicación bien descrita y significativa del TPH, con opciones terapéuticas exitosas limitadas en los casos graves. En nuestro estudio hubo desarrollo de EVOH en el 4% de los aloTPH realizados (todos como primer aloTPH), siendo letal en el 1,4%, mientras Copell *et al* (2010) refiere una mortalidad que puede llegar a ser mayor de 80% en el caso de EVOH grave. La incidencia en niños varía entre 2% y 25% (Copell JA, 2010; Myers KC, 2015) con mayor predisposición a presentar EVOH en ciertas enfermedades malignas y hereditarias (neuroblastoma, LHH) y si hubo TPH previo.

2.7.4. Complicaciones metabólico-renales

Hubo desarrollo de nefrotoxicidad aguda en el 11% de los aloTPH realizados, todos habiendo recibido CSP. La incidencia publicada varía entre 22 – 42% y son factores de riesgo asociados la CSP, anfotericina y el SOS (Ileri T, 2010; Didsbury MS, 2015). La incidencia de microangiopatía trombótica (MAT) fue de 3% en nuestro estudio, mientras osciló entre 6% - 30% en otros estudios (Erbey F, 2010; Rosenthal J, 2016). Erbey *et al* (2010) señalan la SP como un factor de riesgo de MAT. Otras potenciales causas descritas de MAT son las infecciones, QT, irradiación, los inhibidores de la calcineurina asociados o no al sirolimus, DNE, incompatibilidad HLA, EICR (Daly AS, 2002). Los pacientes que desarrollaron MAT en nuestro estudio, habían recibido aloTPH de SP y uno de ellos presentó EICRa concomitante. En todos la evolución fue favorable tras suspender la CSP. Durante el período post trasplante precoz, hubo desarrollo de HTA en el 39% de aloTPH, todas grado ≥ 2 y transitorias. Los factores de riesgo asociados al desarrollo de HTA son la insuficiencia renal aguda, la ICT, el DNE, obesidad, diabetes y la exposición a CSP (Majhail NS, 2009; Hoffmeister PA, 2010). La HTA es una complicación precoz del alotrasplante que

posteriormente se resuelve en gran parte de los receptores en los 2 años post trasplante. Majhail *et al* (2009) constataron una incidencia de HTA de 68% tras el trasplante y al cabo de 2 años el 48% se había resuelto.

2.7.5. Síndrome de implante

Se constató síndrome de implante en el 1,4% de aloTPH de nuestro estudio. Otros estudios (Ileri T, 2016; Nishio N, 2009) reportaron una incidencia variable entre 10% - 20% y como factores de riesgo apuntaron hacia la menor edad (< 8 años), disparidad HLA, profilaxis de EICR sólo con CSP y enfermedad maligna.

2.7.6. Complicaciones pulmonares

Se estudiaron las complicaciones pulmonares asociadas al aloTPH, encontrando un 19% de las cuales el 16% fueron infecciosas (víricas y fúngicas) y el resto no infecciosas (TRALI secundario a transfusiones). Solh *et al* (2016) refieren una incidencia de 58% de complicaciones pulmonares antes del día +180, de las cuales el 72% relacionadas a infecciones bacterianas y fúngicas. Las transfusiones de productos sanguíneos, en particular las plaquetas y plasma se han asociado a complicaciones pulmonares agudas y diferidas, sobre todo en los pacientes críticamente enfermos (Church GD, 2009).

2.7.7. Complicaciones neurológicas

En nuestro estudio se documentaron complicaciones neurológicas asociadas al aloTPH en el 11%, mientras Kang *et al* (2015) reportan una incidencia de 20%. El 7% fueron secundarias a neurotoxicidad por CSP, manifestada como PRES, convulsión tónico-clónica generalizada o focalidad neurológica. Todas presentaron evolución favorable tras la suspensión de la CSP. Coincidimos con Kang *et al* (2015) en que la mayoría de episodios ocurrieron en los 100 primeros días post trasplante y la neurotoxicidad relacionada con inhibidores de la calcineurina como la causa más frecuente de neurotoxicidad. La incidencia de PRES fue de 4% en nuestro estudio mientras la descrita en la literatura varía entre 1% y 10% (Zama D, 2014; Cordelli DM, 2014; Masetti R, 2015). Cordelli *et al* (2014) identificaron como factores de riesgo independientes para presentar convulsiones las enfermedades no oncológicas y el uso de SCU. En nuestro estudio, de los pacientes que presentaron complicaciones neurológicas

post-aloTPH ninguno recibió SCU y el 75% de los que asociaron convulsiones padecían de enfermedades no malignas.

2.7.8. EICR aguda

Nuestros resultados coinciden con los estudios publicados (Eapen M, 2004; Shinzato A, 2013) en la no diferencia de incidencia de EICRa grado ≥ 2 en los aloTPH de DE compatible de SP vs MO. En adultos, Gallardo *et al* (2009) encontraron una diferencia significativa en la mayor incidencia de EICRa grado ≥ 2 y ≥ 3 en los aloTPH de DE compatible de SP respecto a MO. Sin embargo en los aloTPH de DNE obtuvimos una diferencia significativa de mayor incidencia de EICRa grado ≥ 2 el día +100 en el grupo de SP respecto a la MO resultado que contrasta con lo publicado tanto en niños como en adultos que no refieren diferencia (Anasetti C, 2012; Meisel R, 2013). Holtick *et al* (2015) reportaron una tendencia hacia una menor incidencia de EICRa grado ≥ 3 en la MO.

2.8. Complicaciones tardías post-aloTPH

Detectamos una incidencia de complicaciones tardías en el 26% de pacientes trasplantados con una mediana de seguimiento de 2,5 años. Leung *et al* (2007) identificaron como factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones tardías post-aloTPH, la menor edad al trasplante, el sexo femenino, la alta dosis de radiación y la EICRc. Con una mediana de seguimiento de 9 años, sólo un 13% de 155 pacientes no presentaron secuelas tardías (Leung W, 2007).

2.8.1. EICR crónica

Al analizar la incidencia de EICRc, hallamos mayor incidencia de EICRc en los aloTPH de DE de MO respecto a SP, resultado distinto a lo publicado hasta ahora (Eapen M, 2004; Shinzato A, 2013; Gallardo D, 2009; Friedrichs B, 2010; Holtick U, 2015) donde fue mayor en los aloTPH de SP. Este resultado podría ser consecuencia del poco número de pacientes analizados en nuestro estudio, entre otros factores. Sin embargo no observamos diferencias en la incidencia de EICRc en los aloTPH de DNE al comparar SP y MO en concordancia con Meisel *et al* (2013), aunque en adultos se ha visto mayor incidencia de EICRc en SP (Anasetti C, 2012; Eapen M, 2015).

2.8.2. Otras complicaciones tardías post-aloTPH

Otras complicaciones tardías post-aloTPH encontradas en nuestro estudio fueron las complicaciones endocrinas (9% hipotiroidismo, 3% diabetes mellitus tipo II y 3% talla baja) en línea otros estudios publicados (Leung W, 2007; Cohen A, 2008; Bajwa R, 2012). Chung *et al* (2013) refieren que la radioterapia reduce significativamente la altura adulta definitiva y el retraso en el crecimiento en los pacientes sin radioterapia parece ser transitorio y mitigado por el catch-up del crecimiento.

Presentaron alteraciones ginecológicas (sd ovario poliquístico, amenorrea primaria) el 3% de las pacientes trasplantadas. Vatanen *et al* (2013) señalan los regímenes basados en ICT o busulfán como de mayor riesgo para desarrollar este tipo de complicaciones.

Desarrollaron complicaciones neurológicas crónicas el 3% de pacientes trasplantados (encefalopatía multifactorial, mielo-radiculo-neuropatía). Con una mediana de seguimiento post trasplante de 8.4 años, Baker *et al* (2010) refieren como secuelas neurológicas más frecuentes alteración en el equilibrio, temblor, debilidad, gusto, olfato y tacto. Además en el análisis multivariante, ser mujer y/o haber padecido EICRc aumentaba la probabilidad de desarrollar alteraciones neurológicas a largo plazo.

Presentaron BO el 9% de pacientes con una mediana de tiempo de 261 días mientras que la incidencia publicada varía entre 2,8% a 5 años y 63% a 10 años (Nakaseko C, 2011; Leung W, 2007). Nakaseko *et al* (2011) refieren como factores de riesgo de desarrollar BO, los aloTPH de SP de DE y la EICRc.

En cuanto al desarrollo de enfermedad renal crónica, el 2% de los pacientes trasplantados estudiados se vieron afectados. Leung *et al* (2007) comunicaron una incidencia de 27% identificando como factores de riesgo la ICT y la EICRa.

Hay que mencionar que la duración del seguimiento de nuestro estudio es demasiado corto para algunas secuelas con un período de latencia grande, como son los efectos cardíacos tardíos y las segundas neoplasias (Socié G, 2000) aunque se ha reportado una incidencia de 2% de neoplasias secundarias tras 10 años de seguimiento post trasplante (Leung W, 2007). La identificación temprana de secuelas tardías mejora la calidad de vida para muchos supervivientes a largo plazo.

2.9. Eficacia del aloTPH

Al analizar la SLP y SG en los aloTPH de DE de SP y MO no encontramos diferencia significativa, sin embargo la SG y SLP en MO fue de 100% y en SP la mitad. Se ha reportado una SLP y SG menores en los aloTPH de DE de SP en comparación con la MO (Eapen M, 2004; Shinzato A, 2013). En los aloTPH realizados en adultos con DE no se encontraron diferencias en la SG y SLP (Gallardo D, 2009; Friedrichs B, 2010; Holtick U, 2015). No encontramos diferencia significativa en la SLP y SG en los aloTPH de DNE de SP y MO, en línea con lo publicado (Anasetti C, 2012; Meisel R, 2013).

2.9.1. Recaída post-aloTPH

En nuestro estudio tras analizar la incidencia acumulada de recaída y MRT post aloTPH en los grupos de MO y SP, no se encontraron diferencias significativas a los 2 años post TPH, en línea con otros autores (Holtick U, 2015; Eapen M, 2015) que refieren no encontrar diferencias significativas en la incidencia de recaída y MRT entre MO y SP. Tampoco hallamos diferencias significativas a los 2 años post TPH en los pacientes que recibieron un aloTPH de DNE ya sea de MO o SP. De forma similar, Anasetti et al (2012) reportan una incidencia similar a los 2 años en los dos grupos al analizar 551 pacientes. Holtick et al (2015) refieren una ventaja estadísticamente significativa en la incidencia de recaída en los aloTPH de DE, en el grupo de SP respecto al grupo de MO. Sin embargo no encontraron diferencia cuando los aloTPH procedían de DNE. En nuestro estudio no se encontró diferencia significativa entre los grupos de MO y SP de DE, resultado a interpretar con cautela ya que el grupo de MO estuvo formado por un único paciente que no recayó tras recibir el aloTPH. Holtick et al (2015) refieren además que la MO no mejora la MRT en comparación a la SP. En nuestro estudio, la MRT fue nula, tanto en el grupo de MO como de SP de DE.

2.10 Haplotrasplantes

El haplotrasplante se ha convertido en un procedimiento bien establecido, gracias al cual hay disponible un potencial donante para casi todos los pacientes (¹Lang P, 2008). Los pacientes pediátricos con recaída de tumores sólidos metastásicos tienen un pronóstico desfavorable y son considerados candidatos a recibir haplotrasplante en base al efecto injerto contra tumor demostrado en estudios previos publicados (Koscielniak E, 2005; Lang P, 2006; Pérez-Martínez A, 2009).

Pérez *et al* (2009) atribuyeron este efecto injerto contra tumor a la alorreactividad de las células NK, basada en la activación de las mismas en ausencia de ligando HLA inhibitorio (mismatch KIR-HLA). Realizaron haplotrasplante en 3 niños con tumores sólidos refractarios, uno en RP (rabdomiosarcoma) y los otros dos en recaída metastásica (neuroblastoma y sarcoma de Ewing). Se observó respuesta clínica durante el período con predominio de células NK en la población inmune, en los 2 pacientes que recibieron haplotrasplante con mismatch KIR-HLA. Sobrevivió el paciente con rabdomiosarcoma al año y medio del trasplante.

El mismo autor publicó un estudio donde 6 pacientes con tumores sólidos metastásicos o en recaída recibieron haplotrasplante con depleción CD3/CD19, AIR (Flu-Bu-Th-metilprednisona) y profilaxis con CSP-MTX. De estos, sobrevivieron 3 con una mediana de 15 meses. El haplotrasplante podría ser un procedimiento de consolidación para pacientes con alto riesgo de recaída en lugar del autoTPH, dado que los pacientes que recibieron el haploTPH en RC continuaron en RC a posteriori (Pérez-Martínez A, 2012).

Lang *et al* (2006) evaluaron la respuesta del haplotrasplante con depleción CD3/CD19 y AIR (Flu-Mel-Th-OKT3) en 6 pacientes con tumores sólidos (4 neuroblastoma, 2 sarcoma) que recayeron tras haber recibido autoTPH (5) y trasplante singénico (1). Administraron MMF a los que recibieron $> 2,5 \times 10^4/\text{kg}$ células T. Sobrevivieron 2 y los 4 restantes fallecieron por progresión, siendo el mejor estatus pre trasplante logrado la RP.

Desde el año 2010 hasta la fecha de cierre del presente estudio se realizaron 4 trasplantes haploidénticos con depleción CD3/CD19, un haplotrasplante con selección de CD34+ y 4 haplotrasplantes con depleción TCR $\alpha\beta$ /CD19.

2.10.1. Haplotrasplante depleción CD3/CD19

Todos los haplotrasplantes con depleción CD3/CD19 realizados en nuestro centro fueron en patología maligna (sarcoma de Ewing, neuroblastoma, LMMJ) (Tabla 71). De una parte, la celularidad del inóculo, así como la recuperación hematológica fueron similares a los estudios publicados hasta la fecha (Pérez-Martínez A, 2012; Lang P, 2014; Díaz MA, 2016), sin embargo los 3 pacientes presentaron fallo de injerto mientras que la incidencia comunicada varía entre 13% y 27% (Pérez-Martínez A, 2012; Lang P, 2014; Díaz MA, 2016).

Otro estudio describió 19 pacientes con leucemia aguda y enfermedades no malignas, que tras recibir un haplotrasplante o un aloTPH de DNE compatible desarrollaron fallo de injerto, siendo rescatados con un segundo haplotrasplante con depleción de células T (mayoría depleción CD3/CD19) logrando un injerto estable (Teltschik HM, 2016).

No se pudo disponer del estudio de reconstitución inmune de los 3 pacientes estudiados, pero está descrito un rápido ascenso de células NK hasta estabilizarse así como retraso en la recuperación de CD19+ y de células T con predominio de CD3+CD8+ hasta casi 2 años post trasplante (Pérez-Martínez A, 2012; Díaz MA, 2016).

Los pacientes en RC podrían beneficiarse del haplotrasplante, mientras los que presentan enfermedad activa tienen resultados desfavorables tal y como se ve reflejado en varios estudios. Lang *et al* (2014) publicaron una SLE de 46% en pacientes que recibieron un primer haploTPH en 1ª - 3ª RC y una SLE de 8% con enfermedad activa. Además, Pérez *et al* (2012) objetivaron una SLE de 71% en los pacientes trasplantados en 1ª RC y 25% si el trasplante se realizó en segunda o más RC.

	HCUVA	Bader 2011	Lang 2014	Im 2015	Díaz 2016
n	3	59	46	28	70
Enfermedades	Sarcoma Ewing Neuroblastoma LMMJ	LLA,LMA, SMD, tumores sólidos, enf. no malignas	LLA, LMA, SMD, enf. no malignas	LLA, LMA, SMD	LLA, LMA SMD, LMMJ
AIR AMA	Tio-Flu-Bu-MP Tio-Flu-Mel- ATG Bu-Cy-Mel	Tio-Flu-Mel	Tio-Flu-Mel- ATG	Flu-Cy-ICT- ATG	Tio-Flu-Bu-MP
Profilaxis EICR	CSP-MTX MMF		MMF	CSP/Tacrolimus - MMF	CSP
Inóculo CNT (x10 ⁸ /kg) CD34+ (x10 ⁶ /kg) CD3+ (x10 ⁶ /kg) CD56+ (x10 ⁶ /kg)	15 6 ND 29		8 14,5 59,6 78,4	5,8 78	7,02 10,5 24,6
Injerto días Leucocitos > 1000 CAN > 500 Plaquetas > 20.000	13 14 12	12 16	10 11	11	13 10
% Fallo injerto	100		13	25	13 ± 4
% EICRa ≥ II	0		27	25	35 ± 6
% EICRc	0		21	11	46 ± 7
% Recaida	66 a los 2 años		38 a los 2 años		32 ± 6
% MRT	0	10,7	20 a 5 años	14,3 a 2 años	23 ± 5 a 2 años
% SLE	33 ± 27 a 3 años	68 a 3 años	25 a 3 años		52 ± 6
% SG				82 total a 2 años 94 no maligno 60 maligno	

Tabla 71. Haplotrasplantes depleción CD3/CD19 y comparación con la literatura.

2.10.2. Haplotrasplante depleción TCR $\alpha\beta$ /CD19

Todos los haplotrasplantes con depleción TCR $\alpha\beta$ /CD19 realizados en nuestro centro fueron en patología maligna (sarcoma de Ewing, neuroblastoma, osteosarcoma y LLA). Coincidimos con Lang *et al* (2015) en la rapidez de recuperación de las células NK, con detección de valores normales desde el día +30 y recuperación de linfocitos T CD3+ y CD3+CD4+ hasta valores normales el día +360. Sin embargo los linfocitos CD19+ tardaron en recuperarse un año mientras que en el estudio de Lang *et al* (2015) hasta el día +150. En nuestro estudio la recuperación de linfocitos CD3+CD8+ se inició el día +30 con normalización de valores a partir del día +180.

Los linfocitos T $\gamma\delta$ + representan la mayoría de linfocitos CD3+ sólo hasta el día +30, mientras que después la ratio de células T $\alpha\beta$ +: $\gamma\delta$ + se normaliza debido a una recuperación acelerada de linfocitos $\alpha\beta$ + a pesar de la gran depleción de este subtipo. Una posible explicación sería la producción de un ambiente de citoquinas favorable a la recuperación de los linfocitos $\alpha\beta$ + por parte de los linfocitos T $\gamma\delta$ + (Lang P, 2015).

Lang *et al* (2015) demostraron una evidente aceleración de la reconstitución inmune con el uso del haplotrasplante con depleción TCR $\alpha\beta$ /CD19 junto a acondicionamiento basado en melfalán y la administración de ATG específicamente ajustada (bajas dosis y administración al inicio del acondicionamiento). La mediana de tiempo para alcanzar CD3+ > 100 cel/ μ L, CD19+ > 200 cel/ μ L y CD56+ > 200 cel/ μ L fueron 13, 127 y 12,5 días, respectivamente. Comparado con un grupo control histórico infundidos con selección de CD34+, se encontró de forma significativa mayor número de células CD3+ el día +30 y +90, CD3+CD4+ el día +30 y CD56+ en el día +14.

En la Tabla 72 se detallan los haplotrasplantes realizados con depleción TCR $\alpha\beta$ /CD19 en nuestro centro, en comparación con la literatura.

	HCUVA	Bertaina 2014	Lang 2015	Im 2016
n	4	23	41	42
Enfermedades	LLA Tumores sólidos	Enf. no malignas	LLA, LMA, SMD, Tumores sólido, enf. no malignas	LLA, LMA, SMD, LMMJ, tumores sólidos, enf. no malignas
AIR	Tio-Flu-Bu-MP	Tio-Flu-Bu Tio- Flu- Treosulfan	Tio-Flu-Mel-ATG-MP	Flu-Cy-ATG-ICT
AMA	ICT-Cy-ATG	Flu-Treosulfan Flu-Cy-ICT		
Profilaxis EICR	CSP-MTX	No	MMF	Tacrolimus-MMF
Inóculo				
CNT (x10 ⁸ /kg)	7			
CD34+ (x10 ⁶ /kg)	9	15,8	14,9	8,8
αβ+CD3 (x10 ³ /kg)	73	40	16,9	340
γδ+CD3 (x10 ⁶ /kg)	7	9,4	11	21
CD56+ (x10 ⁶ /kg)	17	38,2	81,3	46
Injerto días				
Leucocitos > 1000	12			
CAN > 500	12	13	10	10
Plaquetas > 20.000	12			15
> 50.000	16	10		
% Fallo injerto	0	17	12	0
% EICRa ≥ II	50	13 (I – II, piel sólo)	25	31
% EICRc	25	0	22	15
% Recaída	50 a los 2 años			38
% MRT	0	9,3	7	2,6
% SLE	25 ± 22 a 3 años	91 a 2 años	1º TPH: 100 a 1 año (1ª-3ªRC) 0 a 1 año (enf. activa) > 1 TPH: 29 a 1 año (2ª-6ª RC) 11 a 1 año (enf. activa)	No malignas 88 ± 12 Hemato maligno 50 ± 10

Tabla 72. Haplotrasplantes depleción TCR αβ/CD19 y comparación con la literatura.

2.11. AloTPH de SCU

El aloTPH de SCU junto al haplotrasplante representan dos principales fuentes de donante alogénico alternativo cuando no hay disponibilidad de un DNE o DE HLA compatible (Kekre N, 2014). Se realizaron 6 aloTPH de SCU en este estudio, 4 de ellos en patología maligna. La composición del inóculo (CNT, CD34+), los tiempos de injerto hematopoyético y la incidencia de fallo de injerto estuvieron en línea con las publicaciones (González-Vicent M, 2011; Veys P, 2016). El número de CNT y CD34+ no reflejan el aspecto funcional, pero las CFU-GM sí representan el potencial clonogénico del inóculo de PH. Pocos estudios han documentado su asociación con el injerto y la supervivencia. El número de CFU-GM post descongelación es un parámetro fiable de un injerto rápido tras el trasplante de SCU (Yoo KH, 2007) y con una alta correlación con los resultados del trasplante (Iori AP, 2004). El número de CFU-GM y células CD34+ infundidas fueron significativamente menores entre aquellos que desarrollaron fallo de injerto (Yoo KH, 2007). En nuestro estudio, sólo un paciente trasplantado con SCU presentó fallo de injerto (primario), con un crecimiento de CFU-GM similar al publicado (Yoo KH, 2007), sin embargo la cantidad de células CD34+ que recibió estuvo en el límite inferior de lo recomendado, hecho al que se le podría atribuir el fracaso del injerto.

La reconstitución inmune fue rápida en el caso de las células NK (desde el día +30 en valores normales) y CD19+, acompañada de un retraso en la reconstitución de células T, ambos resultados acordes con la literatura (Rénard C, 2011; Bartelink 2013). Resaltar el inicio de recuperación más tardío de los linfocitos CD19+, desde el día +60 y normalización de valores a partir del día +270. También las células CD3+ y CD3+CD8+ mostraron inicio de recuperación desde el día +30, pero no alcanzaron valores normales hasta 2 años post trasplante, mientras Rénard *et al* (2011) objetivaron un recuento normal de linfocitos CD3+ a los 10 meses y una cifra de CD8+ todavía a la mitad de su valor normal a los 8 meses post trasplante.

Conviene señalar que el recuento de células CD4+ fue paulatino sin llegar a valores normales hasta el año post trasplante, atribuyéndolo a una escasa expansión periférica. Al año se objetivó un considerable aumento en el recuento de células CD4+ que atribuimos a la recuperación tímica. Rénard *et al* (2011) mostraron un retraso de 10 meses en la recuperación de células CD4+ tras administrar a sus pacientes ATG. En base al estudio publicado por Chiesa *et al* (2012), el retraso en la recuperación de

CD4+, se podría atribuir a la depleción de células T *in vivo*, al haber empleado ATG en el acondicionamiento en 5 de los 6 pacientes. En dicho estudio, objetivaron recuentos normales de células CD4+ a los 2 meses tras aplicar acondicionamientos mieloablativos estándar o basados en treosulfan sin depleción T *in vivo*. La omisión de depleción T *in vivo* promueve una reconstitución precoz timo independiente de las células CD4+ y significativamente menor incidencia de reactivaciones virales. Sin embargo, la omisión de ATG es responsable de una mayor incidencia de EICRa aunque no afecta la incidencia de EICRc (Lindemans CA, 2014). Sin embargo, Zheng *et al* (2015) refirieron una incidencia de EICR y MRT similar y significativamente menor riesgo de recaída en el grupo sin ATG.

La mortalidad por infecciones publicada en el aloTPH de SCU varía entre 10% y 34% (Rénard C 2011; González-Vicent M, 2011). En nuestro estudio no hubo ningún caso de mortalidad por infecciones, aunque el seguimiento/supervivencia es corto todavía. De los 3 pacientes fallecidos en nuestro estudio, 2 lo hicieron por EICRa, siendo la incidencia de MRT (37%) similar a la publicada por ³Eapen *et al* (2007) pero mayor a la publicada por Veys *et al* (2016) (Tabla 73).

La incidencia de EICRa ($37 \pm 24\%$) y EICRc ($21 \pm 22\%$) en nuestro estudio es similar al trabajo de González-Vicent *et al* (2011) con una incidencia de EICRa de $44 \pm 10\%$ y EICRc 31% y al trabajo de Veys *et al* (2016) que objetivaron una incidencia de EICRa de 39% y de EICRc de 21,8% (Tabla 73).

De los 4 pacientes con patología maligna trasplantados con SCU, sólo un paciente presentó recaída, siendo la incidencia ligeramente menor que los estudios publicados (³Eapen M, 2007; Rénard C, 2011; González-Vicent M, 2011; Veys P, 2016).

La SG de los pacientes trasplantados con SCU fue de $31 \pm 24\%$, resultado inferior a la SG de 64,6% a los 4 años publicada por Veys *et al* (2016) y a la SG de 68% a 5 años publicada por Rénard *et al* (2011). Sin embargo, la SLP fue de $42 \pm 22\%$, mayor a $26 \pm 9\%$ publicada por Gonzalez *et al* (2011). Estas diferencias no son concluyentes debido al reducido número de pacientes incluidos en nuestro estudio. En la Tabla 73 se comparan los resultados de los aloTPH de SCU con la literatura.

	HCUVA	³ Eapen 2007	Rocha 2009		Rénard 2011	González 2011	Veys 2016	
Maligna n	4	503	925		78	38	167	
No maligna n	2			279	34			162
HLA n			%	%				
6/6, 5/6	5	236	9,42	18,43	47	15	82	142
4/6	1	267	40	35	58	20		
3/6	0		9	4	7	3		
AMA	6	374 (ICT)	ND	ND	102	38	138	
AMA ICT		119 (no ICT)			57			92
AIR					6			
Profilaxis EICR	CSP-MMF-ATG CSP-MTX-ATG CSP-ATG	CSP Tacrolimus	ND	ND	CSP- ATG	CSP- ATG	ND	ND
CNT ($\times 10^8/\text{kg}$)	0,7	0,2 – 0,7	0,3	0,6	0,6	0,2	0,67	1,4
CD34+ ($\times 10^6/\text{kg}$)	0,5				0,2		0,27	0,5
Neutrófilos > 500	20	25	ND	ND	28	20	23	19
Plaqueta > 20.000	18	59			53	56	40	33
> 50.000	45							
% Fallo de injerto	16 (1)	ND	ND	ND	ND	13 (5)	11 (18)	16 (26)
% EICRa \geq II	37 \pm 24	38	ND	32	19,6	44 \pm 10	39 (+100)	30 (+100)
% EICRc	21	16	ND	24	ND		22	17
% Recaída	21 \pm 22	23	ND	ND	28,2	25 \pm 12	26,5	
% MRT	37 \pm 24	37	ND	ND	19,6	47 \pm 9	13 (+100) 19 (1 a) 24 (4 a)	15 (+100) 25 (1 a) 25 (4 a)
% SG	31 \pm 24	ND	ND	49 (+100)	57,5	ND	65 (1 a) 52 (4 a)	75 (1 a) 74 (4 a)
% SLP 5 años	66 \pm 27	60 HLA 6/6 45 HLA 5/6 36 HLA 5/6* 33 HLA 4/6	ND	ND	ND	32 \pm 7	ND	ND

Tabla 73. AloTPH de SCU y comparación con la literatura. * Dosis CNT $\leq 0,3 \times 10^8/\text{kg}$. ND: no disponible.

Las limitaciones de este estudio se deben a su carácter retrospectivo, al número de pacientes relativamente pequeño, así como a la heterogeneidad de diagnósticos y regímenes de acondicionamiento aplicados previos al trasplante.

CONCLUSIONES

1. Estudio de la factibilidad y seguridad del TPH en la edad pediátrica en el HCUVA.

La realización del procedimiento de TPH en pacientes pediátricos en el HCUVA es factible y seguro. Los resultados de nuestra serie de pacientes en términos de características del inóculo, injerto hematopoyético, y complicaciones precoces y tardías no difieren de los estudios publicados en población pediátrica.

2. Estudio de la eficacia del TPH en la edad pediátrica en el HCUVA.

La realización del procedimiento de TPH en pacientes pediátricos en el HCUVA ha demostrado tener una eficacia similar a los estudios publicados, en términos de supervivencia libre de progresión, incidencia de recaída/progresión, supervivencia libre de evento, supervivencia global y mortalidad relacionada con el trasplante.

BIBLIOGRAFÍA

Nota: En el caso de varias publicaciones el mismo año del primer autor, se han diferenciado los artículos mediante numeración con superíndice.

Adhikari J, Sharma P, Bhatt VR. Risk of secondary solid malignancies after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and preventive strategies. *Future Oncol* 2015;11:3175-85.

Akhtar S, El Weshi A, Rahal M, Abdelsalam M, Al Hussein H, Magfoor I. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplant in adolescent patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplantation* 2010;45:476-482.

Aldenhoven M, Jones SA, Bonney D, Borrill RE, Coussons M, Mercer J, *et al.* Hematopoietic cell transplantation for mucopolysaccharidosis patients is safe and effective: results after implementation of international guidelines. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;2:1106-1109.

Alonso Salas MT, de Carlos Vicente JC, Gil Antón J, Pinto Fuentes I, Quintilla Martínez JM, Sánchez Díaz JI. Documento de consenso SECIP-SEUP sobre manejo de sepsis grave y Shock séptico en pediatría. [Internet] [actualizado 25 abr 2017; citado 25 abr 2017]. Disponible en: <https://www.secip.com/publicaciones-relacionadas/protocolos/category/57-sepsis-sepsis>.

Anasetti C, Logan BR, Lee SJ, Waller EK, Weisdorf DJ, Wingard JR, *et al.* Peripheral-blood stem cells versus bone marrow from unrelated donors. *N Engl J Med* 2012;367:1487-96.

Andreani M, Nesci S, Lucarelli G, Tonucci P, Rapa S, Angelucci E, *et al.* Long-term survival of ex-thalassemic patients with persistent mixed chimerism after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000;25:401-4.

Angelucci E, Matthes-Martin S, Baronciani D, Bernaudin F, Bonanomi S, Cappellini MD, *et al.* Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major and sickle cell disease: indications and management recommendations from an international expert panel. *Haematologica* 2014;99:811-20.

Appelbaum FR, Herzig GP, Ziegler JL, Graw RG, Levine AS, Deisseroth AB. Successful engraftment of cryopreserved autologous bone marrow in patients with malignant lymphoma. *Blood* 1978;52:85-95.

Arai S, Jagasia M, Storer B, Chai X, Pidala J, Cutler C, *et al.* Global and organ-specific chronic graft-versus-host disease severity according to the 2005 NIH Consensus Criteria. *Blood* 2011;118:4242-4249.

Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, *et al.* The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127:2391-405.

Armstrong GT, Liu Q, Yasui Y, Neglia JP, Leisenring W, Robison LL, Mertens AC. Late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: a summary from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2328–38.

Aversa F, Tabilio A, Velardi A, *et al.* Treatment of high risk acute leukemia with T-cell-depleted stem cells from related donors with one fully mismatched HLA haplotype. *N Engl J Med* 1998;339:1186-1193.

¹Atkinson K. Chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 1990;5:69-82.

²Atkinson K, Horowitz MM, Gale RP, van Bekkum DW, Gluckman E, Good RA, *et al.* Risk factor for chronic graft-versus-host disease after HLA identical sibling bone marrow transplantation. *Blood* 1990; 75: 2459–2464.

Bacci G, Briccoli A, Longhi A, Ferrari S, Mercuri M, Faggioli F, *et al.* Treatment and outcome of recurrent osteosarcoma: Experience at Rizzoli in 235 patients initially treated with neoadjuvant chemotherapy. *Acta Oncol* 2005;44:748-55.

Bach FH, Albertini RJ, Joo P, Anderson JL, Bortin MM. Bone marrow transplantation in a patient with the Wiskott-Aldrich syndrome. *Lancet* 1968;2:1364-1366.

Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, Giralt S, Lazarus H, Ho V, *et al.* Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:1628-33.

Bader P, Soerensen J, Jarisch A, Ponstingl E, Krenn T, Faber J, *et al.* Rapid immune recovery and low TRM in haploidentical stem cell transplantation in children and adolescence using CD3/CD19-depleted stem cells. *Best Pract Res Clin Haematol* 2011;24:331-7.

Baek HJ, Park HJ, Sung KW, Lee SH, Han JW, Koh KN, *et al.* Myeloablative chemotherapy and autologous stem cell transplantation in patients with relapsed or progressed central nervous system germ cell tumors: results of Korean Society of Pediatric Neuro-Oncology (KSPNO) S-053 study. *J Neurooncol* 2013;114:329-38.

Bajwa R, Skeens M, Garee A, Miao Y, Soni S, Pietryga D, *et al.* Metabolic syndrome and endocrine dysfunctions after HSCT in children. *Pediatr Transplant* 2012;16:872-8.

Baker KS, Defor Te, Burns LJ, Ramsay NK, Neglia JP, Robison LL. New malignancies after blood or marrow stem-cell transplantation in children and adults: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1352–1358.

Baker KS, Ness KK, Weisdorf D, Francisco L, Sun CL, Forman S, Bhatia S. Late effects in survivors of acute leukemia treated with hematopoietic cell transplantation: A report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Leukemia* 2010;24:2039–2047.

Balner H, De Vries MJ, Van Bekkum DW. Secondary disease in rat radiation chimeras. *J Natl Cancer Inst* 1964;32:419-59.

Barfield RC, Otto M, Houston J, Holladay M, Geiger T, Martin J, *et al.* A one-step large-scale method for T- and B-cell depletion of mobilized PBSC for allogeneic transplantation. *Cytotherapy* 2004;6:1-6.

Bartelink IH, Belitser SV, Knibbe CA, Danhof M, de Pagter AJ, Egberts TC, Boelens JJ. Immune reconstitution kinetics as an early predictor for mortality using various hematopoietic stem cell sources in children. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19:305-13.

Bartelink IH, Bredius RG, Ververs TT, Raphael MF, van Kesteren C, Bierings M, *et al.* Once-daily intravenous busulfan with therapeutic drug monitoring compared to

conventional oral busulfan improves survival and engraftment in children undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:88–98.

Baumann I, Niemeyer CM, Bennett JM, Shannon K. Childhood myelodysplastic syndrome. In: Swerdlow S, Campo E, Harris NL, eds.; International Agency for Research on Cancer. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2008;104-107.

Beatty PG, Clift RA, Mickelson EM, Nisperos BB, Flournoy N, Martin PJ, *et al.* Marrow transplantation from related donors other than HLA-identical siblings. *N Engl J Med* 1985;313:765–771.

Belvedere O, Feruglio C, Malangone W, Bonora ML, Minisini AM, Spizzo R, *et al.* Increased blood volume and CD34(+)CD38(-) progenitor cell recovery using a novel umbilical cord blood collection system. *Stem Cells Dayt Ohio* 2000;18:245-51.

Benajiba L, Salvado C, Dalle JH, Jubert C, Galambrun C, Soulier J, *et al.* HLA-matched related-donor HSCT in Fanconi anemia patients conditioned with cyclophosphamide and fludarabine. *Blood* 2015;125:417–418.

Bensinger W, Singer F, Appelbaum K, Lilleby K, Longin K, Rowley S, *et al.* Autologous transplantation with peripheral blood mononuclear cells collected after administration of recombinant granulocyte stimulating factor. *Blood* 1993;81:1709-19.

Bernaudin F, Socie G, Kuentz M, Chevret S, Duval M, Bertrand Y, *et al.* Long-term results of related myeloablative stem-cell transplantation to cure sickle cell disease. *Blood* 2007;110:2749-2756.

Bertaina A, Merli P, Rutella S, Pagliara D, Bernardo ME, Masetti R, *et al.* HLA-haploidentical stem cell transplantation after removal of $\alpha\beta^+$ T and B cells in children with nonmalignant disorders. *Blood*. 2014;124:822-6.

Billingham RE. The biology of graft-versus-host reactions. *Harvey Lectures* 1966;62:21–78.

Blanquer M., Moraleda JM. Graft Failure and Rejection in Haploidentical Stem Cell Transplantation. In: Demirer T, editor. Haploidentical Stem Cell Transplantation. Stem Cell Biology and Regenerative Medicine. Humana Press, Cham; 2017. p.17-41.

Bloomfield CD, Archer KJ, Mrozek K, Lillington DM, Kaneko Y, Head DR, *et al.* 11q23 balanced chromosome aberrations in treatment-related myelodysplastic syndromes and acute leukemia: report from an international workshop. *Genes Chromosomes Cancer* 2002; 33: 362–378.

Boelens JJ, Aldenhoven M, Purtill D, Ruggeri A, DeFor T, Wynn R, *et al.* Outcomes of transplantation using various hematopoietic cell sources in children with Hurler syndrome after myeloablative conditioning. *Blood* 2013;121:3981-3987.

Bolan CD, Leitman SF, Griffith LM, Wesley RA, Procter JL, Stroncek DF, *et al.* Delayed donor red cell chimerism and pure red cell aplasia following major ABO-incompatible nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2001; 98: 1687–1694.

Boucher AA, Miller W, Shanley R, Ziegler R, Lund T, Raymond G, Orchard PJ. Long-term outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for metachromatic leukodystrophy: the largest single-institution cohort report. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:94.

Boulad F, Steinherz P, Reyes B, Heller G, Gillio AP, Small TN, *et al.* Allogeneic bone marrow transplantation versus chemotherapy for the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia in second remission: a single-institution study. *J Clin Oncol* 1999;17:197-207.

Borgmann A, von Stackelberg A, Hartmann R, Ebell W, Klingebiel T, Peters C, *et al.* Unrelated donor stem cell transplantation compared with chemotherapy for children with acute lymphoblastic leukemia in a second remission: a matched-pair analysis. *Blood* 2003;101:3835-9.

Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, Zhao H, Cappellini MD, Del Vecchio GC, *et al.* Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica* 2004;89:1187-1193.

Brock N, Stekar J, Pohl J, Niemeyer U, Scheffler G. Acrolein, the causative factor of urotoxic side-effects of cyclophosphamide, ifosfamide, trofosfamide and sufosfamide. *Arzneimittelforschung* 1979; 29:659–661.

Broxmeyer HE, Douglas GW, Hangoc G, Cooper S, Bard J, English D, *et al.* Human umbilical cord blood as a potential source of transplantable hematopoietic stem/progenitor cells. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 1989;86:3828-32.

Brown RA, Adkins D, Goodnough LT, Haug JS, Todd G, Wehde M, *et al.* Factors that influence the collection and engraftment of allogeneic peripheral-blood stem cells in patients with hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 1997;15:3067-3074.

Brunet S. Tratamiento de acondicionamiento. En: Carreras E, Rovira M, Martínez C, editores. *Manual de Trasplante hematopoyético*. 4ª ed. Madrid: Antares; 2010. p. 227-240.

Bunin NJ, Davies SM, Aplenc R, Camitta BM, DeSantes KB, Goyal RK, *et al.* Unrelated donor bone marrow transplantation for children with acute myeloid leukemia beyond first remission or refractory to chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 2008;26:4326–32.

Burnett AK, Goldstone AH, Stevens RM, Hann IM, Rees JK, Gray RG, Wheatley K. Randomised comparison of addition of autologous bone-marrow transplantation to intensive chemotherapy for acute myeloid leukaemia in first remission: results of MRC AML 10 trial. UK Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties. *Lancet* 1998; 351:700-708.

Calvet L, Cabrespine A, Boiret-Dupré N, Merlin E, Paillard C, Berger M, *et al.* Hematologic, immunologic reconstitution, and outcome of 342 autologous peripheral blood stem cell transplantations after cryopreservation in a -80°C mechanical freezer and preserved less than 6 months. *Transfusion* 2013;53:570-8.

Cantoni N, Hirsch HH, Khanna N, Gerull S, Buser A, Bucher C, *et al.* Evidence for a bidirectional relationship between cytomegalovirus replication and acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16:1309-1314.

Carreras E. Fundamentos y modalidades de TPH. En: Carreras E, Rovira M, Zeberio I, Valcárcel D. Manual de Trasplante hematopoyético. 5ª ed. Madrid: Antares; 2016. p.1.

Carreras E., C. Fusté. La elección del mejor donante/unidad sangre de cordón umbilical y su valoración. En: Carreras E, Rovira M, Zeberio I, Valcárcel D. Manual de Trasplante hematopoyético. 5ª ed. Madrid: Antares; 2016. p.251.

Carreras E. Venous-occlusive disease of the liver after hemopoietic cell transplantation. *Eur J Haematol* 2000;64:281- 291.

Carreras E, Fernández-Avilés F, Silva L, Guerrero M, Fernández de Larrea C, Martínez C, *et al.* Engraftment syndrome after auto-SCT: analysis of diagnostic criteria and risk factors in a large series from a single center. *Bone Marrow Transplant* 2010;45:1417-22.

Cartier N, Aubourg P. Hematopoietic stem cell transplantation and hematopoietic stem cell gene therapy in X-linked adrenoleukodystrophy. *Brain Pathol* 2010;20:857-862.

Castaigne S, Calvo F, Douay L, Thomas F, Benbunan M, Gerota J, Degos L. Successful haematopoietic reconstitution using autologous peripheral blood mononucleated cells in a patient with acute promyelocytic leukaemia. *Br J Haematol* 1986;63:209-211.

Cavazzana-Calvo M, Payen E, Negre O, Wang G, Hehir K, Fusil F, *et al.* Transfusion independence and HMGA2 activation after gene therapy of human β -thalassemia. *Nature* 2010;467:318-322.

Cesaro S, Locatelli F, Lanino E, Porta F, Di Maio L, Messina C, *et al.* Hematopoietic stem cell transplantation for hemophagocytic lymphohistiocytosis: a retrospective analysis of data from the Italian Association of Pediatric Hematology Oncology (AIEOP). *Haematologica* 2008;93:1694-701.

Cesaro S, Pillon M, Talenti E, Toffolutti T, Calore E, Tridello G, *et al.* A prospective survey on incidence, risk factors and therapy of hepatic veno-occlusive disease in children after hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* 2005;90:1396–1404.

Cesaro S, Tintori V, Nesi F, Schiavello E, Calore E, Dallorso S, *et al.* A prospective study on the efficacy of mobilization of autologous peripheral stem cells in pediatric oncohematology patients. *Transfusion* 2013;53:1501-9.

Chan RJ, Cooper T, Kratz CP, Weiss B, Loh ML. Juvenile myelomonocytic leukemia: a report from the 2nd International JMML Symposium. *Leuk Res* 2009;33:355-62.

Chien JW, Martin PJ, Gooley TA, Flowers ME, Heckbert SR, Nichols WG, Clark JG. Airflow obstruction after myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 208–214.

Chiesa R, Gilmour K, Qasim W, Adams S, Worth AJ, Zhan H, *et al.* Omission of in vivo T-cell depletion promotes rapid expansion of naïve CD4+ cord blood lymphocytes and restores adaptive immunity within 2 months after unrelated cord blood transplant. *Br J Haematol* 2012;156:656-66.

Childs R, Clave E, Contentin N, Jayasekera D, Hensel N, Leitman S, *et al.* Engraftment kinetics after nonmyeloablative allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: full donor T-cell chimerism precedes alloimmune responses. *Blood* 1999;94:3234-41.

Choi SH, Kang ES, Eo H, Yoo SY, Kim JH, Yoo KH, *et al.* Aspergillus galactomannan antigen assay and invasive aspergillosis in pediatric cancer patients and hematopoietic stem cell transplant recipients. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:316–322.

Choi SM, Lee DG, Lim J, Park SH, Choi JH, Yoo JH, *et al.* Comparison of quantitative cytomegalovirus real-time PCR in whole blood and pp65 antigenemia assay: clinical utility of CMV real-time PCR in hematopoietic stem cell transplant recipients. *J Korean Med Sci* 2009;24:571-8.

Choi YB, Yi Es, Lee JW, Yoo KH, Sung KW, Koo HH. High-Dose Chemotherapy and Autologous Stem Cell Transplantation in Children with High-Risk or Recurrent Bone and Soft Tissue Sarcomas. *J Korean Med Sci* 2016;31:1055-1062.

Chung SJ, Park SW, Kim MK, Kang MJ, Lee YA, Lee SY, *et al.* Growth after hematopoietic stem cell transplantation in children with acute myeloid leukemia. *J Korean Med Sci* 2013;28:106-13.

Church GD, Matthay MA, Liu K, Milet M, Flori HR. Blood product transfusions and clinical outcomes in pediatric patients with acute lung injury. *Pediatr Crit Care Med* 2009;10:297-302.

Ciurea SO, de Lima M, Cano P, Korbling M, Giralt S, Shpall EJ, *et al.* High risk of graft failure in patients with anti-HLA antibodies undergoing haploidentical stem cell transplantation. *Transplantation* 2009;88:1019–1024.

Ciurea SO, Thall PF, Wang X, Wang SA, Hu Y, Cano P, *et al.* Donor-specific anti-HLA Abs and graft failure in matched unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2011;118:5957-64.

Clark JG, Crawford SW, Madtes DK, Sullivan KM. Obstructive lung disease after allogeneic marrow transplantation. Clinical presentation and course. *Ann Intern Med* 1989; 111: 368–376.

Claviez A, Canals C, Dierickx D, Stein J, Badell I, Pession A, *et al.* Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents with recurrent and refractory Hodgkin lymphoma: an analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 2009;114:2060-7.

Cohen A, Békássy AN, Gaiero A, Faraci M, Zecca S, Tichelli A, *et al.* Endocrinological late complications after hematopoietic SCT in children. *Bone Marrow Transplant* 2008;41:S43-8.

Cooper N, Rao K, Goulden N, Webb D, Amrolia P, Veys P. The use of reduced-intensity stem cell transplantation in haemophagocytic lymphohistiocytosis and Langerhans cell histiocytosis. *Bone Marrow Transplant* 2008;42:S47-50.

Coppell JA, Richardson PG, Soiffer R, Martin PL, Kernan NA, Chen A, *et al.* Hepatic veno-occlusive disease following stem cell transplantation: Incidence, Clinical Course, and Outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16:157–168.

Corbacioglu S. Revised VOD diagnostic criteria in paediatrics. In: A new dawn in VOD? Revised risk stratification and diagnostic criteria in a serious complication of HSCT. Symposium: Jazz Pharmaceuticals. 42ND annual meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Valencia, Spain. 4 April 2016.

Corbacioglu S, Hönig M, Lahr G, Stöhr S, Berry G, Friedrich W, Schulz AS. Stem cell transplantation in children with infantile osteopetrosis is associated with a high incidence of VOD, which could be prevented with defibrotide. *Bone Marrow Transplant* 2006;38:547–553.

Corbacioglu S, Kernan N, Lehmann L, Brochstein J, Revta C, Grupp S, *et al.* Defibrotide for the treatment of hepatic veno-occlusive disease in children after hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Rev Hematol* 2012;5:291-302.

Cordelli DM, Masetti R, Zama D, Gualdi D, Rondelli R, Cottone C, *et al.* Etiology, characteristics and outcome of seizures after pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Seizure* 2014; 23:140-5.

Couriel D, Carpenter PA, Cutler C, Bolanos-Meade J, Treister NS, Gea-Banacloche J, *et al.* Ancillary therapy and supportive care of chronic graft-versus-host disease: National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: V. Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group report. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2006;12:375–96.

Couriel DR, Saliba RM, Giralt S, Khouri I, Andersson B, de Lima M, *et al.* Acute and chronic graft-versus-host disease after ablative and nonmyeloablative conditioning for allogeneic hematopoietic transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2004;10:178-185.

Cutler C, Giri S, Jeyapalan S, Paniagua D, Viswanathan A, Antin JH. Acute and chronic graft-versus-host disease after allogeneic peripheral-blood stem-cell and bone marrow transplantation: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2001;19:3685-3691.

Daly AS, Xenocostas A, Lipton JH. Transplantation associated thrombotic microangiopathy: twenty-two years later. *Bone Marrow Transplant* 2002; 30: 709–715.

Davies SM. Therapy-related leukemia associated with alkylating agents. *Med Pediatr Oncol* 2001; 36: 536–540.

de Arriba F, Lozano ML, Ortuño F, Heras I, Moraleda JM, Vicente V. Prospective randomized study comparing the efficacy of bioequivalent doses of glycosylated and nonglycosylated rG-CSF for mobilizing peripheral blood progenitor cells. *Br J Haematol* 1997;96:418-20.

De Koning J, Van Bekkum DW, Dicke KA, Dooren LJ, Radl J, Van Rood JJ. Transplantation of bone-marrow cells and fetal thymus in an infant with lymphopenic immunological deficiency. *Lancet* 1969;1:1223-1227.

Della Chiesa M, Falco M, Bertaina A, Muccio L, Alicata C, Frassoni F, *et al.* Human cytomegalovirus infection promotes rapid maturation of NK cells expressing activating killer Ig-like receptor in patients transplanted with NKG2C^{-/-} umbilical cord blood. *J Immunol* 2014;192:1471-9.

D'Hondt I, Wu J, Andre M, Lerberghe C, Guillaume T, Feyens AM, *et al.* Clearance kinetics of CD34⁺ cells from peripheral blood: an independent predictor of hematologic recovery after high-dose chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1999;24:483-489.

Diaz MA, Gonzalez-Vicent M, Ramirez M, Sevilla J, Lassaletta A, Perez A, Madero L. Allogeneic cord blood transplantation in children with hematological malignancies: a long-term follow-up single-center study. *Pediatr Hematol Oncol* 2009;26:165-74.

Diaz MA, Lassaletta A, Perez A, Sevilla J, Madero L, Gonzalez-Vicent M. High-dose busulfan and melphalan as conditioning regimen for autologous peripheral blood progenitor cell transplantation in high-risk ewing sarcoma patients: a long-term follow-up single-center study. *Pediatr Hematol Oncol* 2010;27:272-82.

Diaz MA, Pérez-Martínez A, Herrero B, Deltoro N, Martínez I, Ramirez M, *et al.* Prognostic factors and outcomes for pediatric patients receiving an haploidentical relative allogeneic transplant using CD3/CD19-depleted grafts. *Bone Marrow Transplant* 2016;51:1211-6.

Diaz MA, Vicent MG, Gonzalez ME, Verdeguer A, de la Rubia J, Bargay J, *et al.* Risk assessment and outcome of chronic graft-versus-host disease after allogeneic peripheral blood progenitor cell transplantation in pediatric patients. *Bone Marrow Transplant* 2004 Sep;34:433-8.

Didsbury MS, Mackie FE, Kennedy SE. A systematic review of acute kidney injury in pediatric allogeneic hematopoietic stem cell recipients. *Pediatr Transplant* 2015;19:460-70.

Dietz AC, Lucchini G, Samarasinghe S, Pulsipher MA. Evolving hematopoietic stem cell transplantation strategies in severe aplastic anemia. *Curr Opin Pediatr* 2016;28:3-11.

DiStefano V, Borgstedt HH. Reduction of dimethylsulfoxide to dimethylsulfide in the cat. *Science* 1964;144:1137-1138.

Dome JS, Graf N, Geller JI, Fernandez CV, Mullen EA, Spreafico F, *et al.* Advances in Wilms Tumor Treatment and Biology: Progress Through International Collaboration. *J Clin Oncol* 2015;33:2999-3007.

D'Souza A, Pasquini MC, Zhu X. Current use and outcome of hematopoietic stem cell transplantation: CIBMTR summary slides, 2016 [actualizado el 24 de abr 2017; citado el 8 de jun 2017]. Disponible en: <http://www.cibmtr.org>.

Dubrovsky L, McCarter RJ, Fry TJ, Wong E, Cheng Y, Perez-Albuerne ED. Analysis of pediatric autologous PBSC apheresis and transplant: age is a major factor affecting post-transplant toxicity. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59:301-305.

Dufour C, Ferretti E, Bagnasco F, Burlando O, Lanciotti M, Ramenghi U, *et al.* Changes in cytokine profile pre- and post-immunosuppression in acquired aplastic anemia. *Haematologica* 2009;94:1743-1747.

Dufour C, Pillon M, Sociè G, Rovò A, Carraro E, Bacigalupo A, *et al.* Outcome of aplastic anaemia in children. A study by the severe aplastic anaemia and paediatric disease working parties of the European group blood and bone marrow transplant. *Br J Haematol* 2015;169:565-73.

Duhrsen U, Villeval JL, Boyd J, Kannourakis G, Morstyn G, Metcalf D. Effects of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor on hematopoietic progenitor cells in cancer patients. *Blood* 1988;72:2074-2081.

Dvorak CC, Gilman AL, Horn B, Oon C-Y, Dunn EA, Baxter-Lowe LA, MJ Cowan. Haploidentical related-donor hematopoietic cell transplantation in children using megadoses of CliniMACs-selected CD34⁺ cells and a fixed CD3⁺ dose. *Bone Marrow Transplant* 2013;48:508-13.

Dvorak CC, Gracia CR, Sanders JE, Cheng EY, Baker KS, Pulsipher MA, Petryk A. NCI, NHLBI/PBMTC first international conference on late effects after pediatric hematopoietic cell transplantation: Endocrine challenges-thyroid dysfunction, growth impairment, bone health, and reproductive risks. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:1725–1738.

¹Eapen M, DeLaat CA, Baker KS, Cairo MS, Cowan MJ, Kurtzberg J, *et al.* Hematopoietic cell transplantation for Chediak-Higashi syndrome. *Bone Marrow Transplant* 2007;39:411–415.

Eapen M, Horowitz MM, Klein JP, Champlin RE, Loberiza FR Jr, Ringdén O, *et al.* the Histocompatibility and Alternate Stem Cell Source Working Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry. Higher mortality after allogeneic peripheral-blood transplantation compared with bone marrow in children and adolescents. *Journal of Clinical Oncology* 2004;22:4872–80.

Eapen M, Logan BR, Appelbaum FR, Antin JH, Anasetti C, Couriel DR, *et al.* Long-term survival after transplantation of unrelated donor peripheral blood or bone marrow hematopoietic cells for hematologic malignancy. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:55-9.

²Eapen M, Logan BR, Confer DL, Haagenson M, Wagner JE, Weisdorf DJ, *et al.* Peripheral blood grafts from unrelated donors are associated with increased acute and chronic graft-versus-host disease without improved survival. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13:1461-1468.

Eapen M, Raetz E, Zhang MJ, Muehlenbein C, Devidas M, Abshire T, *et al.* Outcomes after HLA-matched sibling transplantation or chemotherapy in children with B-precursor acute lymphoblastic leukemia in a second remission: a collaborative study of the Children's Oncology Group and the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Blood* 2006;107:4961-7.

³Eapen M, Rubinstein P, Zhang MJ, Stevens C, Kurtzberg J, Scaradavou A, *et al.* Outcomes of transplantation of unrelated donor umbilical cord blood and bone marrow in children with acute leukaemia: a comparison study. *Lancet* 2007;369:1947–1954.

Eckert C, Henze G, Seeger K, Hagedorn N, Mann G, Panzer-Grümayer R, *et al.* Use of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation based on minimal residual disease response improves outcomes for children with relapsed acute lymphoblastic leukemia in the intermediate-risk group. *J Clin Oncol* 2013;31:2736-42.

Eidenschink L, DiZerega G, Rodgers K, Bartlett M, Wells DA, Loken MR. Basal levels of CD34 positive cells in peripheral blood differ between individuals and are stable for 18 months. *Cytometry B Clin Cytom* 2012;82:18-25.

Einsiedel HG, von Stackelberg A, Hartmann R, Fengler R, Schrappe M, Janka-Schaub G, *et al.* Long-term outcome in children with relapsed ALL by risk-stratified salvage therapy: results of trial acute lymphoblastic leukemia-relapse study of the Berlin-Frankfurt-Münster Group 87. *J Clin Oncol* 2005;23:7942-50.

Eisner MD, August CS. Impact of donor and recipient characteristics on the development of acute and chronic graft-versus-host disease following pediatric bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15: 663–668.

Elliot CJ, Samson DM, Kanfer EJ. Quality assurance in the irradiation of blood products. *Bone Marrow Transplant* 1994;14:494.

Engelhard D, Cordonnier C, Shaw PJ, Parkalli T, Guenther C, Martino R, *et al.* Early and late invasive pneumococcal infection following stem cell transplantation: a European Bone Marrow Transplantation survey. *Br J Haematol* 2002;117:444–450.

Erbey F, Bayram I, Kuskonmaz B, Yilmaz S, Cetin M, Uckan D, Tanyeli A. Thrombotic microangiopathy in allogeneic stem cell transplantation in childhood. *Exp Clin Transplant* 2010;8:237-44.

Fangusaro J, Finlay J, Sposto R, Ji L, Saly M, Zacharoulis S, *et al.* Intensive chemotherapy followed by consolidative myeloablative chemotherapy with autologous hematopoietic cell rescue (AuHCR) in young children with newly diagnosed

supratentorial primitive neuroectodermal tumors (sPNETs): Report of the Head Start I and II experience. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:312–318.

Ferrari S, Sundby Hall K, Luksch R, Tienghi A, Wiebe T, Fagioli F, *et al.* Nonmetastatic Ewing family tumors: high-dose chemotherapy with stem cell rescue in poor responder patients. Results of the italian sarcoma group/scandinavian sarcoma group III protocol. *Ann Oncol* 2011;22:1221-7.

Ferrebee JW, Billen D, Urso IM, Lu WC, Thomas ED, Congdon CC. Preservation of radiation recovery factor in frozen marrow. *Blood* 1957;12:1096-1100.

Ferrebee JW, Lochte HL Jr, Jaretzki A 3rd, Sahler OD, Thomas ED. Successful marrow homograft in the dog after radiation. *Surgery* 1958;43:516-520.

Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, *et al.* National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and Staging Working Group report. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2005;11:945–56.

Flandin I, Hartmann O, Michon J, Pinkerton R, Coze C, Stephan JL, *et al.* Impact of TBI on late effects in children treated by megatherapy for Stage IV neuroblastoma. A study of the French Society of Pediatric oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:1424-31.

Florensa L, Woessner S: Hematopoyesis. Morfología de los elementos formes de la sangre y órganos hematopoyéticos; en Sans-Sabrafen J, Besses C, Vives JL, eds: Hemarología Clínica. Madrid, Elsevier España, S.A., 2006, pp 1-32.

Flowers ME, Inamoto Y, Carpenter PA, Lee SJ, Petersdorf EW, Pereira SE, *et al.* Comparative analysis of risk factors for acute and for chronic graft-versus-host-disease according to National Institute of Health consensus criteria *Blood* 2011;117:3214–9.

Flowers ME, Parker PM, Johnston LJ, Matos AV, Storer B, Bensinger WI, *et al.* Comparison of chronic graft-versus-host disease after transplantation of peripheral blood stem cells versus bone marrow in allogeneic recipients: long-term follow-up of a randomized trial. *Blood* 2002;100:415-419.

Forkner C: Leukemia and allied disorders. New York, Mcmillan, 1938.

Fornas O, Garcia J, Petriz J. Flow cytometry counting of CD34+ cells in whole blood. Nat Med 2000;6:833-6.

Fox ML, Valcárcel D. Profilaxis de la EICR. En: Carreras E, Rovira M, Zeberio I, Valcárcel D, editores. Manual de trasplante hematopoyético. 5ª ed. Go Space Solutions S.L. 2016. p.377- 388.

Frankovich J, Donaldson SS, Lee Y, Wong RM, Amylon M, Verneris MR. High-dose therapy and autologous hematopoietic cell transplantation in children with primary refractory and relapsed Hodgkin's disease: atopy predicts idiopathic diffuse lung injury syndromes. Biol Blood Marrow Transplant 2001;7:49-57.

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;11:331-8.

Fukuda M, Kojima S, Matsumoto K, Matsuyama T. Autotransplantation of peripheral blood stem cells mobilized by chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in childhood neuroblastoma and non-Hodgkin's lymphoma. Br J Haematol 1992;80:327-331.

Fundación Josep Carreras contra la leucemia [Internet]. Barcelona: Registro de Donantes de Médula Ósea; [actualizado 07 Abr 2016; citado 12 abr 2016]. Disponible en: <http://www.fcarreras.org/es/redmo>.

Funes Vera MC. Factor estimulante de colonias granulocíticas recombinante humano (RHG-CSF) y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. Murcia: Universidad de Murcia; 1995.

Funes C, Garcia-Candel F, Majado MJ, González Garcia C, Bas A, Salido E, *et al.* Splenic rupture in a plasma cell leukemia, mobilized with G-CSF for autologous stem cell transplant. J Clin Apher 2010;25:223-5.

Gadalla SM, Sales-Bonfim C, Carreras J, Alter BP, Antin JH, Ayas M, *et al.* Outcomes of allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with dyskeratosis congenita. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013; 19: 1238–1243.

Gallardo D, de la Cámara R, Nieto JB, Espigado I, Iriondo A, Jiménez-Velasco A, *et al.* Is mobilized peripheral blood comparable with bone marrow as a source of hematopoietic stem cells for allogeneic transplantation from HLA-identical sibling donors? A case-control study. *Haematologica* 2009;94:1282-8.

García de Insausti C, Moraleda Jiménez JM. Hematopoyesis. Hematíes: estructura y función; en Moraleda JM, ed: *Pregrado de Hematología*, 4ª ed. Madrid: Luzán 5, S.A., 2017, pp 15-33.

Gatti RA, Meuwissen HJ, Allen HD, Hong R, Good RA. Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. *Lancet* 1968;2:1366-9.

Gilman AL, Chan KW, Mogul A, Morris C, Goldman FD, Boyer M, *et al.* Hydroxychloroquine for the treatment of chronic graft-versus-host disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2000;6:327–34

Goodman JW, Hodgson GS. Evidence for stem cells in the peripheral blood of mice. *Blood* 1962;19:702-714.

Goldman JM, Catovsky D, Galton DA. Reversal of blast-cell crisis in C.G.I. by transfusion of stored autologous buffy-coat cells. *Lancet* 1978;1:437-438.

Goldman JM, Catovsky D, Goolden AW, Johnson SA, Galton DA. Buffy coat autografts for patients with chronic granulocytic leukaemia in transformation. *Blut* 1981;42:149-155.

Gómez-Espuch J, Moraleda JM, Ortuño F, Lozano ML, Ayala F, Vallejo C, *et al.* Mobilization of hematopoietic progenitor cells with paclitaxel (taxol) as a single chemotherapeutic agent, associated with rhG-CSF. *Bone Marrow Transplant* 2000;25:231-5.

González-Vicent M, Díaz Pérez M.A. Trasplante de progenitores hematopoyéticos en oncohematología pediátrica. En: Madero L, Lassaletta Á, Sevilla J, editores. Hematología y Oncología Pediátricas. 3ª ed. Madrid: Ergon; 2015. p.411-439.

González-Vicent M, Molina B, Andi6n M, Sevilla J, Ramirez M, Pérez A, Díaz MA. Allogeneic hematopoietic transplantation using haploidentical donor vs. unrelated cord blood donor in pediatric patients: a single-center retrospective study. *Eur J Haematol* 2011;87:46-53.

González-Vicent M, Molina B, Pérez A, Diaz MA. Once-daily intravenous busulfan for 47 pediatric patients undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation: a single center study. *J Pediatr Hematol Oncol* 2012;34:180–183.

González-Vicent M, Ramírez M, Sevilla J, Pérez A, Fernández S, Madero L, Díaz MA. Engraftment syndrome after autologous peripheral blood progenitor cell transplantation in pediatric patients: a prospective evaluation of risk factors and outcome. *Bone Marrow Transplant* 2004;34:1051-5.

Gorczyńska E, Turkiewicz D, Rybka K, Toporski J, Kalwak K, Dyla A, *et al.* Incidence, clinical outcome, and management of virus-induced hemorrhagic cystitis in children and adolescents after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11:797-804.

Gordon PR, Leimig T, Mueller I, Babarin-Dorner A, Holladay MA, Houston J, *et al.* A large-scale method for T cell depletion: towards graft engineering of mobilized peripheral blood stem cells. *Bone Marrow Transplant* 2002;30:69-74.

Gluckman E, Broxmeyer HA, Auerbach AD, Friedman HS, Douglas GW, Devergie A, *et al.* Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling. *N Engl J Med* 1989;321:1174-1178.

Glucksberg H, Storb R, Fefer A, Buckner CD, Neiman PE, Clift RA, *et al.* Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HLA matched sibling donors. *Transplantation* 1974;18:295–304.

Goździk J, Rewucka K, Krasowska-Kwiecien A, Pieczonka A, Debski R, Zaucha-Prazmo A, *et al.* Adoptive therapy with donor lymphocyte infusion after allogeneic hematopoietic SCT in pediatric patients. *Bone Marrow Transplant* 2015;50:51-5.

Gratwohl A, Passweg J, Baldomero H, Hermans j. Blood and marrow transplantation activity in Europe 1996. European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant* 1998;22:227-240.

Guerrero A, Riddell SR, Storek J, Stevens-Ayers T, Storer B, Zaia JA, *et al.* Cytomegalovirus viral load and virus-specific immune reconstitution after peripheral blood stem cell versus bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18:66-75.

Gunn ML, Godwin JD, Kanne JP, Flowers ME, Chien JW. High-resolution CT findings of bronchiolitis obliterans syndrome after hematopoietic stem cell transplantation. *J Thorac Imaging* 2008; 23: 244–250.

Gurney JG, Ness KK, Rosenthal J, Forman SJ, Bhatia S, Baker KS. Visual, auditory, sensory, and motor impairments in long-term survivors of hematopoietic stem cell transplantation performed in childhood: results from the Bone Marrow Transplant Survivor study. *Cancer* 2006;106:1402-8.

Gyurkocza B, Sandmaier BM. Conditioning regimens for hematopoietic cell transplantation: one size does not fit all. *Blood* 2014;124:344-53.

Ha TC, Spreafico F, Graf N, Dallorso S, Dome JS, Malogolowkin M, *et al.* An international strategy to determine the role of high dose therapy in recurrent Wilms' tumour. *Eur J Cancer* 2013;49:194-210.

Hale GA, Rochester RJ, Heslop HE, Krance RA, Gingrich JR, Benaim E, *et al.* Hemorrhagic cystitis after allogeneic bone marrow transplantation in children: clinical characteristics and outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003;9:698-705.

Han TT, Xu LP, Liu DH, Liu KY, Fu HX, Zhao XY, *et al.* Cytomegalovirus is a potential risk factor for late-onset hemorrhagic cystitis following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Hematol* 2014;89:55-61.

Handgretinger R, Klingebiel T, Lang P, Schumm M, Neu S, Geiselhart A, *et al.* Megadose transplantation of purified peripheral blood CD34(+) progenitor cells from HLA-mismatched parental donors in children. *Bone Marrow Transplant* 2001;27:777-83.

Hasegawa D, Chen X, Hirabayashi S, Ishida Y, Watanabe S, Zaika Y, *et al.* Clinical characteristics and treatment outcome in 65 cases with refractory cytopenia of childhood defined according to the WHO 2008 classification. *Br J Haematol* 2014;166:758-66.

Hayden RT, Gu Z, Liu W, Lovins R, Kasow K, Woodard P, *et al.* Risk factors for hemorrhagic cystitis in paediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2015;17:234-41.

Hill RS, Petersen FB, Storb R, Appelbaum FR, Doney K, Dahlberg S, Ramberg R, Thomas ED. Mixed hematologic chimerism after allogeneic marrow transplantation for severe aplastic anemia is associated with a higher risk of graft rejection and a lessened incidence of acute graft-versus-host disease. *Blood* 1986;67:811-6.

Hoelle W, Beck JF, Dueckers G, Kreyenberg H, Lang P, Gruhn B, *et al.* Clinical relevance of serial quantitative analysis of hematopoietic chimerism after allogeneic stem cell transplantation in children for severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant* 2004;33:219-23.

Hoepfner S, Haut PR, O’Gorman M, Kletzel M. Rapid immune reconstitution following autologous hematopoietic stem cell transplantation in children: a single institution experience. *Bone Marrow Transplant* 2003;31:285-90.

Hoffmeister PA, Hingorani SR, Storer BE, Baker KS, Sanders JE. Hypertension in long-term survivors of pediatric hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16:515-24.

Holland HK, Wingard JR, Beschorner WE, Saral R, Santos GW. Bronchiolitis obliterans in bone marrow transplantation and its relationship to chronic graft-v-host disease and low serum IgG. *Blood*. 1988;72:621-627.

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;94:179-88.

Horn B, Petrovic A, Wahlstrom J, Dvorak CC, Kong D, Hwang J, *et al.* Chimerism-based pre-emptive immunotherapy with fast withdrawal of immunosuppression and donor lymphocyte infusions after allogeneic stem cell transplantation for pediatric hematologic malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:729-37.

Horn B, Reiss U, Matthay K, McMillan A, Cowan M. Venous-occlusive disease of the liver in children with solid tumors undergoing autologous hematopoietic progenitor cell transplantation: a high incidence in patients with neuroblastoma. *Bone Marrow Transplant* 2002;29:409-415.

Horowitz A, Stegmann KA, Riley EM. Activation of natural killer cells during microbial infections. *Front Immunol* 2012;2:88.

Hu Y, Cui Q, Luo C, Luo Y, Shi J, Huang H. A promising sword of tomorrow: Human $\gamma\delta$ T cell strategies reconcile allo-HSCT complications. *Blood Rev* 2016;30:179-88.

Hussein AA, Al-Antary ET, Najjar R, Al-Zaben A, Frangoul H. Incidence and risk factors of bacterial infections in children following autologous hematopoietic stem cell transplantation: Single-center experience from Jordan. *Pediatr Transplant* 2016;20:683-6.

Ileri T, Ertem M, Ozcakar ZB, Ince EU, Biyikli Z, Uysal Z, *et al.* Prospective evaluation of acute and chronic renal function in children following matched related donor hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Transplant* 2010;14:138-44.

Ileri T, Ünal Ince E, Çakmakli H, Uysal Z, Gençtürk Z, Ertem M. Evaluation of engraftment syndrome in children following full-matched related donor hematopoietic stem cell transplantations. *Pediatr Transplant* 2016;20:581-9.

Im HJ, Koh KN, Suh JK, Lee SW, Choi ES, Jang S, *et al.* Haploidentical HCT using an $\alpha\beta$ T-cell-depleted graft with targeted $\alpha\beta(+)$ cells by add-back after a reduced intensity preparative regimen containing low-dose TBI. *Bone Marrow Transplant* 2016;51:1217-22.

Im HJ, Koh KN, Suh JK, Lee SW, Choi ES, Jang S, *et al.* Refinement of treatment strategies in ex vivo T-cell-depleted haploidentical SCT for pediatric patients. *Bone Marrow Transplant* 2015; 50: 225–231.

Infante E. Enumeración de células madre CD34+, cumpliendo con las recomendaciones ISHAGE, con determinación de viabilidad y conteo absoluto en un paso. Becton Dickinson, Doc. Tec. Marzo, 2005.

Iori AP, Cerretti R, De Felice L, Screnci M, Mengarelli A, Romano A, *et al.* Pre-transplant prognostic factors for patients with high-risk leukemia undergoing an unrelated cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2004;33:1097-105.

Ishida Y, Honda M, Ozono S, Okamura J, Asami K, Maeda N, *et al.* Late effects and quality of life of childhood cancer survivors: Part 1. Impact of stem cell transplantation. *Int J Hematol* 2010;91:865–876.

Jacobson CA, Turki AT, McDonough SM, Stevenson KE, Kim HT, Kao G, *et al.* Immune reconstitution after double umbilical cord blood stem cell transplantation: comparison with unrelated peripheral blood stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18:565-74.

Jacoby E, Chen A, Loeb DM, Gamper CJ, Zambidis E, Llosa NJ, *et al.* Single-Agent Post-Transplantation Cyclophosphamide as Graft-versus-Host Disease Prophylaxis after Human Leukocyte Antigen–Matched Related Bone Marrow Transplantation for Pediatric and Young Adult Patients with Hematologic Malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22:112-8.

Jagannathan-Bogdan M, Zon LI. Hematopoiesis. *Development* 2013;140:2463-7.

Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, Williams KM, Wolff D, Cowen EW, *et al.* National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:389-401.e1

Jessen B, Maul-Pavicic A, Ufheil H, Vraetz T, Enders A, Lehmborg K, *et al.* Subtle differences in CTL cytotoxicity determine susceptibility to hemophagocytic lymphohistiocytosis in mice and humans with Chediak-Higashi syndrome. *Blood* 2011;118:4620-4629.

Jones RJ, Lee KS, Beschoner WE, Vogel VG, Grochow LB, Braine HG, *et al.* Venooclusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *Transplantation* 1987;44:778-83.

Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, Filipovich AH, McClain KL. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2011;118:4041-52.

Kalwak K, Gorczynska E, Toporski J, Turkiewicz D, Slociak M, Ussowicz M, *et al.* Immune reconstitution after haematopoietic cell transplantation in children: immunophenotype analysis with regard to factors affecting the speed of recovery. *Br J Haematol* 2002;118:74-89.

Kalwak K, Porwolik J, Mielcarek M, Gorczynska E, Owoc-Lempach J, Ussowicz M, *et al.* Higher CD34(+) and CD3(+) cell doses in the graft promote long-term survival, and have no impact on the incidence of severe acute or chronic graft-versus-host disease after in vivo T cell-depleted unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation in children. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16:1388-401.

Kamble R, Pant S, Selby GB, Kharfan-Dabaja MA, Sethi S, Kratochvil K, *et al.* Microbial contamination of hematopoietic progenitor cell grafts-incidence, clinical outcome, and costeffectiveness: an analysis of 735 grafts. *Transfusion* 2005;45:874-878.

Kang JM, Kim YJ, Kim JY, Cho EJ, Lee JH, Lee MH, *et al.* Neurologic complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children: analysis of prognostic factors. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:1091-8.

Karthaus M, Doellmann T, Klimasch T, Krauter J, Heil G, Ganser A. Central venous catheter infections in patients with acute leukemia. *Chemotherapy* 2002;48:154-7.

Kato M, Matsumoto K, Suzuki R, Yabe H, Inoue M, Kigasawa H, *et al.* Salvage allogeneic hematopoietic SCT for primary graft failure in children. *Bone Marrow Transplant* 2013;48:1173-8.

Karakukcu M, Unal E. Stem cell mobilization and collection from pediatric patients and healthy children. *Transfus Apher Sci* 2015;53:17-22.

Kekre N, Antin JH. Hematopoietic stem cell transplantation donor sources in the 21st century: choosing the ideal donor when a perfect match does not exist. *Blood* 2014 17;124:334-43.

Ketterer N, Sonet A, Dumontet C, Moullet I, Thieblemont C, Espinouse D, *et al.* Toxicities after peripheral blood progenitor cell transplantation for lymphoid malignancies: analysis of 300 cases in a single institution. *Bone Marrow Transplant* 1999;23:1309-1315.

Klein OR, Chen AR, Gamper C, Loeb D, Zambidis E, Llosa N, *et al.* Alternative-Donor Hematopoietic Stem Cell Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide for Nonmalignant Disorders. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22:895-901.

Klingebl T, Cornish J, Labopin M, Locatelli F, Darbyshire P, Handgretinger R, *et al.* Results and factors influencing outcome after fully haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in children with very high-risk acute lymphoblastic leukemia: impact of center size: an analysis on behalf of the Acute Leukemia and Pediatric Disease Working Parties of the European Blood and Marrow Transplant group. *Blood* 2010;115:3437-46.

Kloos RQ, Boelens JJ, de Jong TP, Versluys B, Bierings M. Hemorrhagic cystitis in a cohort of pediatric transplantations: incidence, treatment, outcome, and risk factors. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19:1263-6.

Kollman C, Howe CW, Anasetti C, Antin JH, Davies SM, Filipovich AH, *et al.* Donor characteristics as risk factors in recipients after transplantation of bone marrow from unrelated donors: the effect of donor age. *Blood* 2001;98:2043–2051.

Komanduri KV, St John LS, de Lima M, McMannis J, Rosinski S, McNiece I, *et al.* Delayed immune reconstitution after cord blood transplantation is characterized by impaired thymopoiesis and late memory T-cell skewing. *Blood* 2007;110:4543–4551.

Kondo M, Kojima S, Horibe K, Kato K, Matsuyama T. Risk factors for chronic graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation in children. *Bone Marrow Transplant* 2001;27:727-30.

Koscielniak E, Gross-Wieltsch U, Treuner J, Winkler P, Klingebiel T, Lang P, *et al.* Graft-versus-Ewing sarcoma effect and long-term remission induced by haploidentical stem-cell transplantation in a patient with relapse of metastatic disease. *J Clin Oncol* 2005;23:242-4.

Knox JJ, Puodziunas AL, Feld R. Chemotherapy-induced oral mucositis: prevention and management. *Drugs Aging* 2000;17:257–267.

Korbling M, Burke P, Braine H, Elfenbein G, Santos G, Kaizer H. Successful engraftment of blood derived normal hemopoietic stem cells in chronic myelogenous leukemia. *Exp Hematol* 1981;9:684-690.

Korbling M, Dorken b, Ho AD, Pezzutto A, Hunstein W, Flidner TM. Autologous transplatation of blood-derived hemopoietic stem cells after myeloabative therapy in a patient with Burkitt's lymphoma. *Blood* 1986;67:529-532.

Korbling M, Flidner TM. History of Blood Stem Cell Transplants; en Gale RP, Juttner C, Henon P, eds: *Blood Stem Cell Transplants*. Cambridge, Cambridge University Press, 1994, pp 9-19.

Krause DS, Fackler MJ, Civin CI, May WS. CD34: structure, biology, and clinical utility. *Blood* 1996;87:1-13.

Kurnick N, Montano A, Gerdes J, Feder B. Preliminary observations on the treatment of postirradiation hematopoietic depression in man by the infusion of stored autogenous bone marrow. *Ann Intern Med* 1958;49:973-986.

Ladenstein R, Cañete A, Garaventa A. High risk neuroblastoma study 1.7 of SIOP Europe (SIOPEN). 2002.

Ladenstein R, Pötschger U, Hartman O, Pearson ADJ, Klingebiel T, Castel V, *et al.* 28 years of high-dose therapy and SCT for neuroblastoma in Europe: lessons from more than 4000 procedures. *Bone Marrow Transplant.* 2008;4:S118-27.

Ladenstein R, Pötschger U, Le Deley MC, Whelan J, Paulussen M, Oberlin O, *et al.* Primary Disseminated Multifocal Ewing Sarcoma: Results of the Euro-EWING 99 Trial. *J Clin Oncol* 2010;28:3284-91.

Lafay-Cousin L, Hawkins C, Carret AS, Johnston D, Zelcer S, Wilson B, *et al.* Central nervous system atypical teratoid rhabdoid tumours: the canadian paediatric brain tumour consortium experience. *Eur J Cancer* 2012;48:353-9.

Landgren O, Gilbert ES, Rizzo JD, Socié G, Banks PM, Sobocinski KA, *et al.* Risk factors for lymphoproliferative disorders after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2009;113:4992-5001.

Lang P, Feuchtinger T, Teltschik H-M, Schwinger W, Schlegel P, Pfeiffer M, *et al.* Improved immune recovery after transplantation of TCR $\alpha\beta$ /CD19-depleted allografts from haploidentical donors in pediatric patients. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50:S6-10.

¹Lang P, Handgretinger R. Haploidentical SCT in children: an update and future perspectives. *Bone Marrow Transplant* 2008;42:S54–9.

²Lang P, Mueller I, Greil J, Bader P, Schumm M, Pfeiffer M *et al.* Retransplantation with stem cells from mismatched related donors after graft rejection in pediatric patients. *Blood Cells Mol Dis* 2008; 40: 33–39.

Lang P, Pfeiffer M, Müller I, Schumm M, Ebinger M, Koscielniak E, *et al.* Haploidentical stem cell transplantation in patients with pediatric solid tumors: preliminary results of a pilot study and analysis of graft versus tumor effects. *Klin Padiatr* 2006;218:321-6.

Lang P, Teltschik HM, Feuchtinger T, Müller I, Pfeiffer M, Schumm M, *et al.* Transplantation of CD3/CD19 depleted allografts from haploidentical family donors in paediatric leukaemia. *Br J Haematol* 2014;165:688-98.

Le Blanc K, Remberger M, Uzunel M, Mattsson J, Barkholt L, Ringdén O. A comparison of nonmyeloablative and reduced-intensity conditioning for allogeneic stem-cell transplantation. *Transplantation* 2004;78:1014-20.

Lee SH, Son MH, Sung KW, Choi YB, Lee NH, Yoo KH *et al.* Toxicity of tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation using carboplatin-thiotepa-etoposide and cyclophosphamide-melphalan regimens for malignant brain tumors in children and young adults. *J Neurooncol* 2014;120:507–513.

Lee S, Kim S, Kim H, Baek EJ, Jin H, Kim J, Kim HO. Post-thaw viable CD-34(+) cell count is a valuable predictor of haematopoietic stem cell engraftment in autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Vox Sang* 2008;94:146-52.

Leung W. Infusions of allogeneic natural killer cells as cancer therapy. *Clin Cancer Res.* 2014;20:3390-400.

Leung W, Ahn H, Rose SR, Phipps S, Smith T, Gan K, *et al.* A prospective cohort study of late sequelae of pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Medicine* 2007;86:215-24.

Levesque JP, Haylock DN, Simmons PJ. Cytokine regulation of proliferation and cell adhesion are correlated events in human CD34+ hemopoietic progenitors. *Blood* 1996;88:1168-1176.

Lex C, Korholz D, Kohlmüller B, Bönig H, Willers R, Kramm CM, Göbel U. Infectious complications in children with acute lymphoblastic leukemia and T-cell lymphoma--a rationale for tailored supportive care. *Support Care Cancer* 2001;9:514-21.

Lindemans CA, Chiesa R, Amrolia PJ, Rao K, Nikolajeva O, de Wildt A, *et al.* Impact of thymoglobulin prior to pediatric unrelated umbilical cord blood transplantation on immune reconstitution and clinical outcome. *Blood* 2014;123:126-32.

Lipshultz SE, Adams MJ, Colan SD, Constine LS, Herman EH, Hsu DT, *et al.* Long-term cardiovascular toxicity in children, adolescents, and young adults who receive cancer therapy: pathophysiology, course, monitoring, management, prevention, and research directions: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2013; 128: 1927–95.

Ljungman P, Bregni M, Brune M, Cornelissen J, de Witte T, Dini G, *et al.* Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Transplant* 2010;45:219-34.

¹Locatelli F, Crotta A, Ruggeri A, Eapen M, Wagner JE, Macmillan ML, *et al.* Analysis of risk factors influencing outcomes after cord blood transplantation in children with juvenile myelomonocytic leukemia: a EUROCORD, EBMT, EWOG-MDS, CIBMTR study. *Blood* 2013;122:2135-41.

Locatelli F, Kabbara N, Ruggeri A, Ghavamzadeh A, Roberts I, Li CK, *et al.* Outcome of patients with hemoglobinopathies given either cord blood or bone marrow transplantation from an HLA-identical sibling. *Blood* 2013;122:1072-8.

Locatelli F, Masetti R, Rondelli R, Zecca M, Fagioli F, Rovelli A, *et al.* Outcome of children with high-risk acute myeloid leukemia given autologous or allogeneic hematopoietic cell transplantation in the aieop AML-2002/01 study. *Bone Marrow Transplant* 2015;50:181-8.

Locatelli F, Labopin M, Ortega J, Meloni G, Dini G, Messina C, *et al.* European Blood and Marrow Transplantation Acute Leukemia Working Party. Factors influencing outcome and incidence of long-term complications in children who underwent autologous stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission. *Blood* 2003;101:1611-1619.

Locatelli F, Zecca M, Pession A, Morreale G, Longoni D, Di Bartolomeo P, *et al.* The outcome of children with Fanconi anemia given hematopoietic stem cell transplantation and the influence of fludarabine in the conditioning regimen: a report from the Italian pediatric group. *Haematologica* 2007;92:1381-1388.

Locatelli F, Zecca M, Rondelli R, Bonetti F, Dini G, Prete A, *et al.* Graft versus host disease prophylaxis with low-dose cyclosporine-A reduces the risk of relapse in children with acute leukemia given HLA-identical sibling bone marrow transplantation: results of a randomized trial. *Blood* 2000;95:1572-9.

Lorenz E, Uphoff D, Reid TR, Shelton E. Modification of irradiation injury in mice and guinea pigs by bone marrow injections. *J Natl Cancer Inst* 1951;12:197-201.

Lovelock JE, Bishop MW. Prevention of freezing damage to living cells by dimethyl sulphoxide. *Nature* 1959;183:1394-5.

Main C, Wilson JS, Stevens SP, Houlton AE, English M, Kearns PR, *et al.* The role of high-dose myeloablative chemotherapy with haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in children with central nervous system (CNS) tumours: protocol for a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2015;20:168.

Majado MJ, Garcia-Hernandez A, Morales A, Gonzalez C, Martinez-Sanchez V, Menasalvas A, *et al.* Influence of harvest bacterial contamination on autologous peripheral blood progenitor cells post-transplant. *Bone Marrow Transplant* 2007;39:121-125.

Majado MJ, García de Insausti C, Moraleda JM. Hematopoyesis. Hematíes: estructura y función; en Moraleda JM, ed: *Pregrado de Hematología*. Luzán 5, S.A., 2011, pp 15-33.

Majado MJ, Minguela A, González-García C, Salido E, Blanquer M, Funes C, *et al.* Large-volume apheresis facilitates autologous transplantation of hematopoietic progenitors in poor mobilizer patients. *J Clin Apher* 2009;24:12-7.

Majhail NS, Challa TR, Mulrooney DA, Baker KS, Burns LJ. Hypertension and diabetes mellitus in adult and pediatric survivors of allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:1100-7.

Marec-Berard P, Segura-Ferlay C, Tabone MD, Pacquement H, Lervat C, Gentet JC, *et al.* High dose thiotepa in patients with relapsed or refractory osteosarcomas: experience of the SFCE group. *Sarcoma* 2014;2014:475067.

Marie-Cardine A, Divay F, Dutot I, Green A, Perdrix A, Boyer O, *et al.* Transitional B cells in humans: characterization and insight from B lymphocyte reconstitution after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Immunol* 2008;127:14-25.

Marmont AM, Horowitz MM, Gale RP, Sobocinsky K, Ash RC, van Bekkum DW, *et al.* T-cell depletion of HLA-identical transplants in leukemia. *Blood* 1991;78:2120-30.

Martin-Henao GA, Resano PM, Villegas JM, Manero PP, Sanchez JM, Bosch MP, *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 Sang* 2010;99:267-273.

Martin M. High-dose chemotherapy for breast cancer: clinical advantages of autologous peripheral blood progenitor cells (PBPC) compared with autologous bone marrow transplantation (ABMT). *Ann Oncol* 1995;6:33-37.

Martin P, Bleyzac N, Souillet G, Galambrun C, Bertrand Y, Maire PH, *et al.* Clinical and pharmacological risk factors for acute graft-versus-host disease after paediatric bone marrow transplantation from matched-sibling or unrelated donors. *Bone Marrow Transplant* 2003; 32: 881–887.

Martin PJ, Schoch G, Fisher L, Byers V, Anasetti C, Appelbaum FR, *et al.* A retrospective analysis of therapy for acute graft-versus-host disease: initial treatment. *Blood* 1990;76:1464–1472.

Martino R, Caballero MD, Pérez-Simón JA, Canals C, Solano C, Urbano-Ispizua A, *et al.* Evidence for a graft-versus-leukemia effect after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning in acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndromes. *Blood* 2002;100:2243-5.

Martino R, Rovira M, Carreras E, Solano C, Sierra J, De La Rubia J, *et al.* Severe infections after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: a matched-pair comparison of unmanipulated and CD34+ cell-selected transplantation. *Haematologica* 2001;86:1075-86.

Maschan M, Shelikhova L, Ilushina M, Kurnikova E, Boyakova E, Balashov D, *et al.* TCR-alpha/beta and CD19 depletion and treosulfan-based conditioning regimen in unrelated and haploidentical transplantation in children with acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2016;51:668-74.

Masetti R, Cordelli DM, Zama D, Vendemini F, Biagi C, Franzoni E, Pession E. PRES in children undergoing hematopoietic stem cell or solid organ transplantation. *Pediatrics* 2015;135:890-901.

Mathé G, Jammet H, Pendic B, Schwarzenberg L, Duplan JF, Maupin B, *et al.* Transfusions and grafts of homologous bone marrow in humans after accidental high dosage irradiation. *Rev Fr Etud Clin Biol* 1959;4:226-238.

Matthay KK, Reynolds CP, Seeger RC, Shimada H, Adkins ES, Haas-Kogan D, *et al.* Long-term results for children with high-risk neuroblastoma treated on a randomized trial of myeloablative therapy followed by 13-cis-retinoic acid: a children's oncology group study. *J Clin Oncol* 2009;27:1007-13.

Matthes-Martin S, Lion T, Haas OA, Frommlet F, Daxberger H, König M, *et al.* Lineage-specific chimaerism after stem cell transplantation in children following reduced intensity conditioning: potential predictive value of NK cell chimaerism for late graft rejection. *Leukemia* 2003;17:1934-1942.

Mayani H, Guilbert LJ, Janowska-Wieczorek A. Biology of the hemopoietic microenvironment. *Eur J Haematol* 1992;49:225-33.

McGovern JJ Jr, Russell PS, Atkins L, Webster EW. Treatment of terminal leukemic relapse by total-body irradiation and intravenous infusion of stored autologous bone marrow obtained during remission. *N Engl J Med* 1959;260:675-683.

Mehta RS, Rezvani K. Immune reconstitution post allogeneic transplant and the impact of immune recovery on the risk of infection. *Virulence* 2016;7:901-916.

Meier ER, Miller JL. Sickle cell disease in children. *Drugs* 2012;72:895-906.

Meisel R, Klingebiel T, Dilloo D, German/Austrian Pediatric Registry for Stem Cell Transplantation. Peripheral blood stem cells versus bone marrow in pediatric unrelated donor stem cell transplantation. *Blood* 2013;121:863-5.

Méndez-Ferrer S, Frenette PS. Hematopoietic stem cell trafficking: regulated adhesion and attraction to bone marrow microenvironment. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1116:392-413.

Mialou V, Philip T, Kalifa C, Perol D, Gentet JC, Marec-Berard P, *et al.* Metastatic osteosarcoma at diagnosis: prognostic factors and long-term outcome--the French pediatric experience. *Cancer* 2005;104:1100-9.

Mielcarek M, Leisenring W, Torok-Storb B, Storb R. Graft-versus-host disease and donor-directed hemagglutinin titers after ABO-mismatched related and unrelated marrow allografts: evidence for a graft-versusplasma cell effect. *Blood* 2000;96:1150–1156.

Millard RJ. Busulfan-induced hemorrhagic cystitis. *Urology* 1981;18:143-144.

Mills KC, Gross TG, Varney ML, Heimann DG, Reed EC, Kessinger A, Talmadge JE. Immunologic phenotype and function in human bone marrow, blood stem cells and umbilical cord blood. *Bone Marrow Transplant* 1996;18:53-61.

Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bull World Health Organ* 2008;86:480–487.

Molina B, Alonso L, Gonzalez-Vicent M, Andion M, Hernandez C, Lassaletta A, *et al.* High-dose busulfan and melphalan as conditioning regimen for autologous peripheral blood progenitor cell transplantation in high-risk neuroblastoma patients. *Pediatr Hematol Oncol* 2011;28:115-23.

Montoro J, Piñana JL, Moscardó F, Sanz J. Infectious complications after umbilical cord-blood transplantation from unrelated donors. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2016; 8: e2016051.

Moraleda JM, Iniesta F, Sánchez-Salinas A. Trasplante de progenitores hematopoyéticos. En: Moraleda JM, editores. *Pregrado de Hematología*. Madrid: Luzán 5, S.A; 2011. p. 481-516.

Muro M, Moya-Quiles MR, Marin L, Torío A, Vallejo C, Moraleda JM, Alvarez-Lopez MR. Report of recombinations between HLA loci within two families: utility of high resolution typing. *Clin Transplant* 2002;16:329-33.

Myers KC, Dandoy C, El-Bietar J, Davies SM, Jodele S. Venous-occlusive disease of the liver in the absence of elevation in bilirubin in pediatric patients after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:379-81.

Nakaseko C, Ozawa S, Sakaida E, Sakai M, Kanda Y, Oshima K, *et al.* Incidence, risk factors and outcomes of bronchiolitis obliterans after allogeneic stem cell transplantation. *Int J Hematol* 2011;93:375–382.

Nakatani K, Imai K, Shigeno M, Sato M, Tezuka M, Okawa T, *et al.* Cord blood transplantation is associated with rapid B-cell neogenesis compared with BM transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2014;49:1155-61.

National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4 (CTCAE). [Internet]. Bethesda:NCI; 1999 [actualizado marzo 2016; citado 02 mayo 2016]. Disponible en: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf

Negre O, Eggimann AV, Beuzard Y, Ribeil JA, Bourget P, Borwornpinyo S, *et al.* Gene therapy of the β -hemoglobinopathies by lentiviral transfer of the β (A(T87Q))-globin gene. *Hum Gene Ther* 2016;27:148-65.

Neville KA, Cohn RJ, Steinbeck KS, Johnston K, Walker JL. Hyperinsulinemia impaired glucose tolerance, and diabetes mellitus in survivors of childhood cancer: Prevalence and risk factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4401–4407.

Ng-Cashin J, Shea T. Mobilization of autologous PBHCs for support of high-dose cancer therapy; en Blume KG, Forman SJ, Appelbaum FR, editors. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation*. Third edition. Massachusetts: Blackwell Publishing, 2004, p 576-587.

Niemeyer CM, Kratz CP. Paediatric myelodysplastic syndromes and juvenile myelomonocytic leukaemia: molecular classification and treatment options. *Br J Haematol* 2008;140:610-624.

Nishio N, Yagasaki H, Takahashi Y, Hama A, Muramatsu H, Tanaka M, *et al.* Engraftment syndrome following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children. *Pediatr Transplant* 2009;13:831-7.

Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT, *et al.* Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:1572–82.

Oevermann L, Michaelis SU, Mezger M, Lang P, Toporski J, Bertaina A, *et al.* KIR B haplotype donors confer a reduced risk for relapse after haploidentical transplantation in children with ALL. *Blood*. 2014;124:2744-7.

Oliansky DM, Camitta B, Gaynon P, Nieder ML, Parsons SK, Pulsipher MA, *et al.* Role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia: update of the 2005 evidence-based review. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18:505-22.

Organización Nacional de Trasplantes [Internet]. Madrid: Plan Nacional de Sangre de Cordón Umbilical. 2008. [actualizado marzo 2008; citado 12 abr 2016]. Disponible en: <http://www.ont.es/infesp/DocumentosDeConsenso/plannscu.pdf>

Organización Nacional de Trasplantes [Internet]. Memoria de actividad TPH 2016. [citado 05 dic 2017]. Disponible en: <http://www.ont.es/infesp/Memorias/Memoria%20TPH%202016.corregida.pdf>

Organización Nacional de Trasplantes [Internet]. Memoria de actividad donación PH. Búsqueda de donantes 2015. [citado 31 ago 2017]. Disponible en: <http://www.ont.es/infesp/Memorias/Memoria%20Activ%20donacion%20PH%202015.pdf>.

Ortega M, Escudero T, Caballín MR, Olivé T, Ortega JJ, Coll MD. Follow-up of chimerism in children with hematological diseases after allogeneic hematopoietic progenitor cell transplants. *Bone Marrow Transplant* 1999;24:81-7.

Osgood EE, Riddle MC, Matthews TJ. Aplastic anemia treated with daily transfusions and intravenous bone marrow; case report. *Ann Intern Med* 1939;13:357-358.

Osma MM. Estudio de los progenitores hematopoyéticos en el trasplante autogénico en pacientes con carcinoma de mama. [Tesis doctoral en Internet]. Murcia: Universidad de Murcia; 2000 [citada el 8 jul 2016]. 200 p. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10803/96058>.

Osma MM, Ortuño F, de Arriba F, Heras I, Moraleda JM, Vicente V. Preleukapheresis peripheral blood CD34+ cells predict progenitor cell collection yield and the necessary number of procedures to undergo. *Haematologica* 1999;84:280-1.

Osma MM, Ortuño F, de Arriba F, Lozano ML, Heras I, Moraleda JM, Vicente V. Bone marrow steady-state CD34+/CD71- cell content is a predictive value of rG-CSF mobilized CD34+ cells. *Bone Marrow Transplant* 1998;21:983-5.

Ouachée-Chardin M, Elie C, de Saint Basile G, Le Deist F, Mahlaoui N, Picard C, *et al.* Hematopoietic stem cell transplantation in hemophagocytic lymphohistiocytosis: a single center report of 48 patients. *Pediatrics* 2006;117:e743-50.

Ozer H, Armitage JO, Bennett CL, Crawford J, Demetri GD, Pizzo PA, *et al.* 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology Growth Factors Expert Panel. *J Clin Oncol* 2000;18:3558-3585.

Ozyurek E, Cowan MJ, Koerper MA, Baxter-Lowe L-A, Dvorak CC, Horn BN. Increasing mixed chimerism and the risk of graft loss in children undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for non-malignant disorders. *Bone Marrow Transplant* 2008;42:83-91.

Palmer J, Williams K, Inamoto Y, Chai X, Martin PJ, Tomas LS, *et al.* Pulmonary symptoms measured by the National Institutes of Health lung score predict overall survival, nonrelapse mortality, and patient-reported outcomes in chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20:337-344.

Panepinto JA, O'Mahar KM, DeBaun MR, Loberiza FR, Scott JP. Health-related quality of life in children with sickle cell disease: child and parent perception. *Br J Haematol* 2005;130:437-444.

Passweg JR, Baldomero H, Peters C, Gaspar HB, Cesaro S, Dreger P, *et al.* Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2012 with special consideration of pediatric transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2014;49:744-50.

Paz HL, Crilley P, Patchefsky A, Schiffman RL, Brodsky I. Bronchiolitis obliterans after autologous bone marrow transplantation. *Chest* 1992;101:775-8.

Peffault de Latour R, Peters C, Gibson B, Strahm B, Lankester A, de Heredia CD, *et al.* Recommendations on hematopoietic stem cell transplantation for inherited bone marrow failure syndromes. *Bone Marrow Transplant* 2015;50:1168-72.

Pérez-Calvo J. Factores que influyen sobre el injerto en el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica [tesis doctoral en Internet]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2003 [citada el 12 abr 2016]. 160 p. Disponible en: <http://eprints.ucm.es/tesis/med/ucm-t26419.pdf>

Pérez López R. Aféresis de alto volumen en el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos: estudio de los factores que influyen en su eficacia. [tesis doctoral en Internet]. Murcia: Universidad de Murcia; 2015 [citada el 8 jul 2016]. 270 p. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10201/46006>.

Pérez-Martínez A, Leung W, Muñoz E, Iyengar R, Ramírez M, Vicario JL, *et al.* KIR-HLA receptor-ligand mismatch associated with a graft-versus-tumor effect in haploidentical stem cell transplantation for pediatric metastatic solid tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53:120-4.

Pérez-Martínez A, de Prada Vicente I, Fernández L, González-Vicent M, Valentín J, Martín R, *et al.* Natural killer cells can exert a graft-vs-tumor effect in haploidentical stem cell transplantation for pediatric solid tumors. *Exp Hematol* 2012;40:882-891.

Pession A, Masetti R, Rizzari C, Putti MC, Casale F, Fagioli F, *et al.* Results of the AIEOP AML 2002/01 multicenter prospective trials for the treatment of children with acute myeloid leukemia. *Blood* 2013;122:170-8.

Peters C, Schrauder A, Schrappe M, von Stackelberg A, Stary J, Yaniv I, *et al.* Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in children with acute lymphoblastic leukaemia: the BFM/IBFM/EBMT concepts. *Bone Marrow Transplant* 2005;35:S9-11.

Petersen SL, Ryder LP, Björk P, Madsen HO, Heilmann C, Jacobsen N, *et al.* A comparison of T-, B- and NK-cell reconstitution following conventional or nonmyeloablative conditioning and transplantation with bone marrow or peripheral blood stem cells from human leucocyte antigen identical sibling donors. *Bone Marrow Transplant* 2003;32:65-72.

Piel FB, Patil AP, Howes RE, Nyangiri OA, Gething PW, Dewi M, *et al.* Global epidemiology of sickle haemoglobin in neonates: a contemporary geostatistical model-based map and population estimates. *Lancet* 2013;381:142-151.

Pinarli FG, Oguz A, Karadeniz C, Okur A, Sarac A, Baykaner K, *et al.* Institutional experience of paediatric high-grade central nervous system tumours: an analysis of 74 patients and review of the literature. *Contemp Oncol* 2012;16:26-33.

Powles RL, Morgenstern GR, Kay HE, Mcelwain TJ, Clink HM, Dady PJ, *et al.* Mismatched family donors for bone-marrow transplantation as treatment for acute leukaemia. *Lancet* 1983:612-615.

Prosper F, Stroncek D, Verfaillie CM. Phenotypic and functional characterization of long-term culture-initiating cells present in peripheral blood progenitor collections of normal donors treated with granulocyte colony-stimulating factor. *Blood* 1996;88:2033-2042.

Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, Klingemann HG, Beatty P, Hows J, Thomas ED. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. *Bone Marrow Transplant* 1995;15:825-8.

Przepiorka D, Smith TL, Folloder J, Khouri I, Ueno NT, Mehra R, *et al.* Risk factors for acute graft-versus-host disease after allogeneic blood stem cell transplantation. *Blood* 1999;94:1465-1470.

R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; 2016. Disponible en: <https://www.R-project.org/>.

Rådestad E, Wikell H, Engström M, Watz E, Sundberg B, Thunberg S, *et al.* Alpha/beta T-cell depleted grafts as an immunological booster to treat graft failure after hematopoietic stem cell transplantation with HLA-matched related and unrelated donors. *J Immunol Res* 2014;2014:578741.

Rapoport AP, Miller Watelet LF, Linder T, Eberly S, Raubertas RF, Lipp J, *et al.* Analysis of factors that correlate with mucositis in recipients of autologous and allogeneic stem-cell transplants. *J Clin Oncol* 1999;17:2446-2453.

Remberger M, Ringdén O, Ljungman P, Hägglund H, Winiarski J, Lönnqvist B, Aschan J. Booster marrow or blood cells for graft failure after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998;22:73-8.

Rénard C, Barlogis V, Mialou V, Galambrun C, Bernoux D, Goutagny MP, *et al.* Lymphocyte subset reconstitution after unrelated cord blood or bone marrow transplantation in children. *Br J Haematol* 2011;152:322-30.

Richardson PG, Soiffer RJ, Antin JH, Uno H, Jin Z, Kurtzberg J, *et al.* Defibrotide for the treatment of severe hepatic veno-occlusive disease and multiorgan failure after stem cell transplantation: a multicenter, randomized, dose-finding trial. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16:1005-17.

Richman CM, Weiner RS, Yankee RA. Increase in circulating stem cells following chemotherapy in man. *Blood* 1976;47:1031-1039.

Ringhoffer S, Rojewski M, Döhner H, Bunjes D, Ringhoffer M. T-cell reconstitution after allogeneic stem cell transplantation: assessment by measurement of the sjTREC/ β TREC ratio and thymic naive T cells. *Haematologica* 2013;98:1600-8.

Rivera J, Zuazu I, Sánchez MJ, Rosillo MC, Arribas F, Heras I, *et al.* Effect of G-CSF on the hemostatic system. *Thromb Haemost* 1994;71:804-5.

Roberts MM, To LB, Gillis D, Mundy J, Rawling C, Ng K, Juttner Ca. Immune reconstitution following peripheral blood stem cell transplantation, autologous bone marrow transplantation and allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1993;12:469-475.

Rocha V, Cornish J, Sievers EL, Filipovich A, Locatelli F, Peters C, *et al.* Comparison of outcomes of unrelated bone marrow and umbilical cord blood transplants in children with acute leukemia. *Blood* 2001;97:2962-71.

Rocha V, Gluckman E; Eurocord-Netcord registry and European Blood and Marrow Transplant group. Improving outcomes of cord blood transplantation: HLA matching, cell dose and other graft- and transplantation-related factors. *Br J Haematol* 2009;147:262-74.

Rocha V, Wagner JE Jr, Sobocinski KA, Klein JP, Zhang MJ, Horowitz MM, *et al.* Eurocord and International Bone Marrow Transplant Registry Working Committee on Alternative Donor and Stem Cell Sources. Graft-versus-host disease in children who

have received a cord-blood or bone marrow transplant from an HLA-identical sibling. *New England Journal of Medicine* 2000;342:1846–54.

Rodriguez L, Velasco B, García J, Martín-Henao GA. Evaluation of an automated cell processing device to reduce the dimethyl sulfoxide from hematopoietic grafts after thawing. *Transfusion* 2005; 45:1391-1397.

Rosenthal J. Hematopoietic cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy: a review of pathophysiology, diagnosis, and treatment. *J Blood Med* 2016;7:181-6.

Rosillo MC, Ortuño F, Rivera J, Moraleda JM, Vicente V. Cryopreservation modifies flow cytometric analysis of haematopoietic cells. *Vox Sang* 1995;68:210-4.

Rowlings PA, Przepiorcka D, Klein JP, Gale RP, Passweg JR, Henslee-Downey PJ, *et al.* IBMTR Severity Index for grading graft-versus-host disease: retrospective comparison with Glucksberg grade. *Br J Haematol* 1997;97:855–864.

Roziakova L, Bojtarova E, Mistrik M, Mladovicova B. Secondary malignancies after hematopoietic stem cell transplantation. *Neoplasma* 2011;58:1-8.

Ruggeri L, Capanni M, Urbani E, Perruccio K, Shlomchik WD, Tosti A, *et al.* Effectiveness of donor natural killer cell alloreactivity in mismatched hematopoietic transplants. *Science* 2002;295:2097-100.

Sakabe H, Ohmizono Y, Tanimukai S, Kimura T, Mori KJ, Abe T, Sonoda Y. Functional differences between subpopulations of mobilized peripheral blood-derived CD34+ cells expressing different levels of HLA-DR, CD33, CD38 and c-kit antigens. *Stem Cells* 1997;15:73-81.

Sakashita K, Matsuda K, Koike K. Diagnosis and treatment of juvenile myelomonocytic leukemia. *Pediatr Int* 2016;58:681-90.

Sánchez Salinas A. Estudio de la eficacia y seguridad del lavado de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica criopreservados mediante sistema cerrado y automatizado, para trasplantes autólogos. [Tesis doctoral en Internet]. Murcia: Universidad de Murcia; 2013 [citada el 19 abr 2016]. 180 p. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10201/35417>

Sánchez-Salinas A, Cabañas-Perianes V, Blanquer M, Majado MJ, Insausti CL, Monserrat J, *et al.* An automatic wash method for dimethyl sulfoxide removal in autologous hematopoietic stem cell transplantation decreases the adverse effects related to infusion. *Transfusion* 2012;52:2382-6.

Santos GW, Tutschka PJ, Brookmeyer R, Saral R, Beschorner WE, Bias WB, *et al.* Marrow transplantation for acute nonlymphocytic leukemia after treatment with busulfan and cyclophosphamide. *N Engl J Med* 1983;309:1347-1353.

Sargent MA, Cairns RA, Murdoch MJ, NadeI HR, Wensley D, Schultz KR. Obstructive lung disease in children after allogeneic bone marrow transplantation: evaluation with high-resolution CT. *AJR Am J Roentgenol* 1995;164:693-6.

Satwani P, Jin Z, Martin PL, Bhatia M, Garvin JH, George D, *et al.* Sequential myeloablative autologous stem cell transplantation and reduced intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation is safe and feasible in children, adolescents and young adults with poor-risk refractory or recurrent Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. *Leukemia* 2015;29:448-455.

Satwani P, Sather H, Ozkaynak F, Heerema NA, Shultz KR, Sanders J, *et al.* Allogeneic bone marrow transplantation in first remission for children with ultra-high-risk features of acute lymphoblastic leukemia: a children's oncology group study report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13:218-27.

Sauer-Heilborn A, Kadidlo D, McCullough J. Patient care during infusión of hematopoietic progenitor cells. *Transfusion* 2004;44:907-916.

Schoch C, Kern W, Schnittger S, Hiddemann W, Haferlach T. Karyotype is an independent prognostic parameter in therapy related acute myeloid leukemia (t-AML): an analysis of 93 patients with t-AML in comparison to 1091 patients with de novo AML. *Leukemia* 2004;18:120-125.

Schofield R. The relationship between the spleen colony-forming cell and the haemopoietic stem cell. *Blood Cells* 1978;4:7-25.

Schnog JB, Duits AJ, Muskiet FA, ten Cate H, Rojer RA, Brandjes DP. Sickle cell disease; a general overview. *Neth J Med* 2004;62:364-374.

Schrapppe M, Hunger SP, Pui CH, Saha V, Gaynon PS, Baruchel A, *et al.* Outcomes after induction failure in childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2012;366:1371-81.

Schrauder A, von Stackelberg A, Schrapppe M, Cornish J, Peters C. Allogeneic hematopoietic SCT in children with ALL: current concepts of ongoing prospective SCT trials. *Bone Marrow Transplant* 2008;41:S71-4.

Seo JJ. Hematopoietic cell transplantation for hemophagocytic lymphohistiocytosis: recent advances and controversies. *Blood Res* 2015;50:131-9.

Serke S, Arseniev L, Watts M, Fritsch G, Ingles-Esteve J, Johnsen HE, *et al.* Imprecision of counting CFU-GM colonies and CD34-expressing cells. *Bone Marrow Transplant* 1997;20:57-61.

Sevilla J, González-Vicent M, Madero L, García-Sánchez F, Díaz MA. Granulocyte colony-stimulating factor alone at 12 µg/kg twice a day for 4 days for peripheral blood progenitor cell priming in pediatric patients. *Bone Marrow Transplant* 2002;30:417-20.

Sharma SK, Kumar S, Agrawal N, Singh L, Mukherjee A, Seth T, *et al.* Cytomegalovirus reactivation following hematopoietic stem cell transplantation. *J Infect Dev Ctries* 2013;15;7:1003-7.

Shearer WT, Rosenblatt HM, Gelman RS, Oyomopito R, Plaeger S, Stiehm ER, *et al.* Lymphocyte subsets in healthy children from birth through 18 years of age: the Pediatric AIDS Clinical Trials Group P1009 study. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:973-80.

Sheridan WP, Begley CG, Juttner CA, Szer J, To LB, Maher D, *et al.* Effect of peripheral-blood progenitor cells mobilised by filgrastim (G-CSF) on platelet recovery after high-dose chemotherapy. *Lancet* 1992;339:640-644.

Shi-Xia X, Xian-Hua T, Hai-Qin X, Bo F, Xiang-Feng T. Total body irradiation plus cyclophosphamide versus busulphan with cyclophosphamide as conditioning regimen for patients with leukemia undergoing allogeneic stem cell transplantation: A meta-analysis. *Leuk Lymphoma* 2010;51:50–60.

Shimazu Y, Kondo T, Ishikawa T, Yamashita K, Takaori-Kondo A. Human herpesvirus-6 encephalitis during hematopoietic stem cell transplantation leads to poor prognosis. *Transpl Infect Dis* 2013;15:195-201.

Shinzato A, Tabuchi K, Atsuta Y, Inoue M, Inagaki J, Yabe H, *et al.* 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;60:1513-9.

Shulman HM, Sullivan KM. Graft-versus-host disease: allo- and autoimmunity after bone marrow transplantation. *Concepts in Immunopathology* 1988;6:141-65.

Siena S, Bregni M, Brando B, Ravagnani F, Bonadonna G, Gianni Am. Circulation of CD34⁺ hematopoietic stem cells in the peripheral blood of high-dose cyclophosphamide-treated patients: enhancement by intravenous recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Blood* 1989;74:1905-1914.

Siena S, Bregni M, Brando B, Belli N, Ravagnani F, Gandola L, *et al.* Flow cytometry for clinical estimation of circulating hematopoietic progenitors for autologous transplantation in cancer patients. *Blood* 1991;77:400-409.

Sieni E, Cetica V, Hackmann Y, Coniglio ML, Da Ros M, Ciambotti B, *et al.* Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis: when rare diseases shed light on immune system functioning. *Front Immunol* 2014;5:167.

Smith AR, Christiansen EC, Wagner JE, Cao Q, MacMillan ML, Stefanski HE, *et al.* Early hematopoietic stem cell transplant is associated with favorable outcomes in children with MDS. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:705-710.

Snyder EL, Haley NR, editors. *Hematopoietic Progenitor Cell: a primer for medical professionals*. 1st ed. Bethesda: American Association of Blood Banks Press; 2000.

Socié G, Curtis RE, Deeg HJ, Sobocinski KA, Filipovich AH, Travis LB, *et al.* New malignant diseases after allogeneic marrow transplantation for childhood acute leukemia. *J Clin Oncol* 2000;18:348-57.

Soiffer R. T-cell depletion to prevent graft-vs-host disease. 3 ed. Blackwell; Carlton: 2008.

Solh M, Morgan S, McCullough J, Shanley R, Weisdorf DJ. Blood transfusions and pulmonary complications after hematopoietic cell transplantation. *Transfusion* 2016;56:653-61.

Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M, *et al.* Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer* 2004;100:1995–2025.

Spellman S, Bray R, Rosen-Bronson S, Haagenson M, Klein J, Flesch S, *et al.* The detection of donor-directed, HLA-specific alloantibodies in recipients of unrelated hematopoietic cell transplantation is predictive of graft failure. *Blood* 2010;115:2704-8.

Spitzer TR. Engraftment syndrome following haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27:893–898.

Spreafico F, Bisogno G, Collini P, Jenkner A, Gandola L, D'Angelo P, *et al.* Treatment of high-risk relapsed Wilms tumor with dose-intensive chemotherapy, marrow-ablative chemotherapy, and autologous hematopoietic stem cell support: experience by the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51:23–28.

Srinivasan A, McLaughlin L, Wang C, Srivastava DK, Shook DR, Leung W, Hayden RT. Early infections after autologous hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents: the St. Jude experience. *Transpl Infect Dis* 2014;16:90–97.

Srinivasan A, Wang C, Srivastava DK, Burnette K, Shenep JL, Leung W, *et al.* Timeline, epidemiology, and risk factors for bacterial, fungal, and viral infections in children and adolescents after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19:94-101.

Stamatovic D, Balint B, Tukic L, Elez M, Tarabar O, Todorovic M, *et al.* Impact of stem cell source on allogeneic stem cell transplantation outcome in hematological malignancies. *Vojnosanit Pregl* 2011;68:1026-32.

Stiff PJ, Agovi MA, Antman KH, Blaise D, Camitta BM, Cairo MS, *et al.* High-dose chemotherapy with blood or bone marrow transplants for rhabdomyosarcoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16:525-32.

Storek J, Dawson MA, Storer B, Stevens-Ayers T, Maloney DG, Marr KA, *et al.* Immune reconstitution after allogeneic marrow transplantation compared with blood stem cell transplantation. *Blood* 2001;97:3380-9.

Strahm B, Nöllke P, Zecca M, Korthof ET, Bierings M, Furlan I, *et al.* Hematopoietic stem cell transplantation for advanced myelodysplastic syndrome in children: results of the EWOG-MDS 98 study. *Leukemia* 2011; 25:455–462.

Strocchio L, Zecca M, Comoli P, Mina T, Giorgiani G, Giraldi, *et al.* Treosulfan-based conditioning regimen for allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in children with sickle cell disease. *Br J Haematol* 2015;169:726-736.

Stuehler C, Kuenzli E, Jaeger VK, Baettig V, Ferracin F, Rajacic Z, *et al.* Immune Reconstitution After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Association With Occurrence and Outcome of Invasive Aspergillosis. *J Infect Dis* 2015;212:959-67.

Sullivan K. Graft-versus-host disease. In: Blume KG, Forman SJ, Appelbaum FR editor(s). *Thomas Hematopoietic Cell Transplantation*. 3rd Edition. Malden, MA: Blackwell Science, 2004:633–64.

Sutherland DR, Anderson L, Keeney M, Nayar R, Chin-Yee I. The ISHAGE guidelines for CD34+ cell determination by flow cytometry. *International Society of Hematotherapy and Graft Engineering. J Hematother* 1996;5:213-26.

Syme R, Bewick M, Stewart D, Porter K, Chadderton T, Gluck S. The role of depletion of dimethyl sulfoxide before autografting: on hematologic recovery, side effects, and toxicity. *Biol Blood Marrow Transplant* 2004; 10:135-141.

Taga T, Tomizawa D, Takahashi H, Adachi S. Acute myeloid leukemia in children: Current status and future directions. *Pediatr Int* 2016;58:71-80.

Tallen G, Ratei R, Mann G, Kaspers G, Niggli F, Karachunsky A, *et al.* Long-term outcome in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia after time-point and site-of-relapse stratification and intensified short-course multidrug chemotherapy: results of trial ALL-REZ BFM 90. *J Clin Oncol* 2010;28:2339-47.

Tattersall MH, Hutchinson RM, Gaya H, Spiers AS. Empirical antibiotic therapy in febrile patients with neutropenia and malignant disease. *Eur J Cancer* 1973;9:417-23.

Teltschik HM, Heinzelmann F, Gruhn B, Feuchtinger T, Schlegel P, Schumm M, *et al.* Treatment of graft failure with TNI-based reconditioning and haploidentical stem cells in paediatric patients. *Br J Haematol* 2016;175:115-22.

Thielens A, Vivier E, Romagné F. NK cell MHC class I specific receptors (KIR): from biology to clinical intervention. *Curr Opin Immunol.* 2012;24:239-45.

Thomas ED, Buckner CD, Banaji M, Clift RA, Fefer A, Flournoy N, *et al.* One hundred patients with acute leukemia treated by chemotherapy, total body irradiation, and allogeneic marrow transplantation. *Blood* 1977;49:511-8.

Thomas ED, Buckner CD, Rudolph RH, Fefer A, Storb R, Neiman PE, *et al.* Allogeneic marrow grafting for hematologic malignancy using HL-A matched donor-recipient sibling pairs. *Blood* 1971;38:267-287.

Thomas ED, Lochte HL Jr, Lu WC, Ferrebee JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med* 1957;257:491-496.

Thomas ED, Storb R, Clift RA, Fefer A, Johnson L, Neiman PE, *et al.* Bone-marrow transplantation. *N Engl J Med* 1975;292:895-902.

To LB, Haylock DN, Kimber RJ, Juttner CA. High levels of circulating haemopoietic stem cells in very early remission from acute non-lymphoblastic leukaemia and their collection and cryopreservation. *Br J Haematol* 1984;58:399-410.

To LB, Haylock DN, Simmons PJ, Juttner CA. The biology and clinical uses of blood stem cells. *Blood* 1997; 89:2233-2258.

To LB, Haylock DN, Dyson P, Simmons PJ, Juttner CA. Chemotherapy-Based approaches to mobilization of progenitor cells; en Morstyn G, Sheridan WP editores. Cell therapy. Stem cell transplantation, gene therapy and cellular immunotherapy. Cambridge: Cambridge University Press 1996; p130-145.

Tomizawa D, Tawa A, Watanabe T, Saito AM, Kudo K, Taga T, *et al.* Excess treatment reduction including anthracyclines results in higher incidence of relapse in core binding factor acute myeloid leukemia in children. *Leukemia* 2013;27:2413–6.

Trotman J, Nivison-Smith I, Dodds A. Haemorrhagic cystitis: incidence and risk factors in a transplant population using hyperhydration. *Bone Marrow Transplant* 1999;23:797-801.

Urbano-Ispizua A, Solano C, Brunet S, Hernandez F, Sanz G, Alegre A, *et al.* Allogeneic peripheral blood progenitor cell transplantation: analysis of short-term engraftment and acute GVHD incidence in 33 cases. allo-PBPCT Spanish Group. *Bone Marrow Transplant* 1996;18:35-40.

Vallejo C, Lozano ML, Ortuño F, Moraleda JM, Vicente V. Re-mobilization of peripheral blood progenitor cells within a short time interval fails to achieve effective progenitor cell yields. *Bone Marrow Transplant* 2000;26:351-2.

van der Pal HJ, van Dalen EC, van Delden E, van Dijk IW, Kok WE, Geskus RB, *et al.* High risk of symptomatic cardiac events in childhood cancer survivors. *J Clin Oncol* 2012;30:1429–37.

Vantyghem MC, Cornillon J, Decanter C, Defrance F, Karrouz W, Leroy C, *et al.* Société Française de Thérapie Cellulaire. Management of endocrino-metabolic dysfunctions after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:162.

Vatanen A, Wilhelmsson M, Borgström B, Gustafsson B, Taskinen M, Saarinen-Pihkala UM, *et al.* Ovarian function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in childhood and adolescence. *Eur J Endocrinol* 2013;170:211-8.

Verfaillie CH, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P: Anatomy and Physiology of hematopoiesis; en Hoffman R, ed: Hematology. Basic Principles and Practice. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000; pp139-154.

Veys P, Danby R, Vora A, Slatter M, Wynn R, Lawson S, *et al.* UK experience of unrelated cord blood transplantation in paediatric patients. *Br J Haematol* 2016;172:482-6.

Viscoli C, Castagnola E, Giacchino M, Cesáro S, Properzi E, Tucci F, *et al.* Bloodstream infections in children with cancer: a multicentre surveillance study of the Italian Association of Paediatric Haematology and Oncology. Supportive Therapy Group–Infectious Diseases Section. *Eur J Cancer* 1999; 35:770–774.

von Stackelberg A, Saha V, Revesz T, Mann G, Ferster A, Sramkova L, *et al.* IntReALL HR 2010 – International Study for Treatment of High Risk Childhood Relapsed ALL 2010. version 2.0; 2015.

Vormoor J, Lapidot T, Pflumio F, Risdon G, Patterson B, Broxmeyer HE, Dick JE. Immature human cord blood progenitors engraft and proliferate to high levels in severe combined immunodeficient mice. *Blood* 1994;83:2489-2497.

Walters MC. Update of hematopoietic cell transplantation for sickle cell disease. *Curr Opin Hematol* 2015;22:227-233.

Wardley AM, Jayson GC, Swindell R, Morgenstern GR, Chang J, Bloor R, *et al.* Prospective evaluation of oral mucositis in patients receiving myeloablative conditioning regimens and haemopoietic progenitor rescue. *Br J Haematol* 2000;110:292–9.

Weatherall DJ. The genetic control of protein synthesis: The haemoglobin model. *J Clin Pathol Suppl (R Coll Pathol)* 1974;8:1-11.

Weber C, Schaper J, Tibusek D, Adams O, MacKenzie CR, Dilloo D, *et al.* Diagnostic and therapeutic implications of neurological complications following paediatric haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2008;41:253-259.

Weisdorf D, Hakke R, Blazar B, Miller W, McGlave P, Ramsay N, *et al.* Risk factors for acute graft-versus-host disease in histocompatible donor bone marrow transplantation. *Transplantation* 1991;51:1197–1203.

Willhite CC, Katz PI. Toxicology updates. Dimethyl sulfoxide. *J Appl Toxicol* 1984;4:155-160.

Woessner S. Hematopoyesis: mielopoyesis y linfopoyesis. En: Woessner S, Florensa L, editores. *La citología óptica en el diagnóstico hematológico*. 4ª ed. Madrid: Acción Médica S.A. y Fundación española de Hematología y Hemoterapia. 2006; p1-81.

Worel N, Greinix HT, Schneider B, Kurz M, Rabitsch W, Knöbl P, *et al.* Regeneration of erythropoiesis after related- and unrelated-donor BMT or peripheral blood HPC transplantation: a major ABO mismatch means problems. *Transfusion* 2000;40:543-50.

Yabe M, Ohtsuka Y, Watanabe K, Inagaki J, Yoshida N, Sakashita K, *et al.* Transplantation for juvenile myelomonocytic leukemia: a retrospective study of 30 children treated with a regimen of busulfan, fludarabine, and melphalan. *Int J Hematol*. 2015;101:184-90.

Yalçın B, Kremer LC, van Dalen EC. High-dose chemotherapy and autologous haematopoietic stem cell rescue for children with high-risk neuroblastoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;5:CD006301.

Yoo KH, Lee SH, Kim HJ, Sung KW, Jung HL, Cho EJ, *et al.* The impact of post-thaw colony-forming units-granulocyte/macrophage on engraftment following unrelated cord blood transplantation in pediatric recipients. *Bone Marrow Transplant* 2007;39:515-21.

Zaky W, Dhall G, Ji L, Haley K, Allen J, Atlas M, *et al.* Intensive induction chemotherapy followed by myeloablative chemotherapy with autologous hematopoietic progenitor cell rescue for young children newly-diagnosed with central nervous system atypical teratoid/rhabdoid tumors: the head start III experience. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61:95-101.

Zama D, Masetti R, Cordelli DM, Vendemini F, Giordano L, Milito G, *et al.* Risk factor analysis of posterior reversible encephalopathy syndrome after allogeneic hematopoietic SCT in children. *Bone Marrow Transplant* 2014;49:1538-40.

Zecca M, Prete A, Rondelli R, Lanino E, Balduzzi A, Messina C, *et al.* Chronic graft-versus-host disease in children: incidence, risk factors, and impact on outcome. *Blood* 2002;100:1192-200.

Zheng C, Zhu X, Tang B, Yao W, Song K, Tong J, *et al.* Comparative analysis of unrelated cord blood transplantation and HLA-matched sibling hematopoietic stem cell transplantation in children with high-risk or advanced acute leukemia. *Ann Hematol* 2015;94:473-80.

