

Trasplante de progenitores hematopoyéticos en pediatría: 10 años de experiencia

Gustavo Dufort y Alvarez ¹, Mariela Castiglioni ¹, Carolina Pagés ¹, Agustín Dabezies ¹, Jorge Decaro ², Luis Castillo ³

Resumen

Introducción: en Uruguay la sobrevida de los niños con cáncer es comparable a la de los países desarrollados. Con el objetivo de mejorar los resultados en pacientes de peor pronóstico y ofrecer opciones terapéuticas curativas a algunas enfermedades no malignas, en el año 1997 se inicia un programa de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) en pediatría con el financiamiento del Fondo Nacional de Recursos (FNR).

Pacientes y métodos: la unidad de trasplante fue creada en el sanatorio de la Asociación Española compuesta por tres habitaciones dotadas de sistemas sofisticados de aislamiento. Se implantaron medidas estrictas de aislamiento invertido y medidas de prevención de infecciones oportunistas protocolizadas. Las indicaciones de los trasplantes estuvieron reguladas por las normativas del FNR de acuerdo con recomendaciones internacionales. El manejo de los pacientes estuvo de acuerdo a los estándares internacionales.

Resultados: en 10 años se realizaron 131 TPH en 129

pacientes, 39 alogénicos y 92 autólogos. La sobrevida global estimada a los 10 años fue $43,9 \pm 4,6\%$. La muerte relacionada con el trasplante fue de 9,3%, y la principal causa fueron las infecciones. La enfermedad injerto contra huésped aguda fue la principal causa de muerte en los TPH alogénicos. Hubo tres pacientes que presentaron hasta el momento segundas neoplasias.

Conclusiones: los resultados obtenidos, así como la experiencia acumulada en estos 10 años son alentadores y demuestran la utilidad del procedimiento en muchas de las patologías analizadas. En el futuro nuestro objetivo será poder ofrecerle este tratamiento a todos los pacientes en el cual el TPH esté indicado, incluidos aquellos sin donantes familiares compatibles.

Palabras clave: TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS
TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA
LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA
LEUCEMIA-LINFOMA LINFOBLÁSTICO DE CÉLULAS PRECURSORAS
LINFOMA
NEOPLASIAS
NEUROBLASTOMA

1. Staff de la Unidad de Trasplante de Médula Ósea Pediátrica. Asociación Española.

2. Director del Departamento de Medicina Transfusional. Asociación Española.

3. Director de la Unidad de Trasplante de Médula Ósea Pediátrica. Asociación Española.

Unidad de Trasplante de Médula Ósea Pediátrica. Asociación Española Primera de Socorros Mutuos.

Fecha recibido: 28 de mayo de 2008.

Fecha aprobado: 7 de octubre de 2008.

Summary

Background: *in Uruguay the survival estimates for pediatric patients with cancer are comparable to those in developed countries. With the aim of improving outcomes in patients with worse prognosis and provide therapeutic options for treating some non malignant diseases, we started a hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) program in 1997, with the financial support of the National Resources Fund (Fondo Nacional de Recursos - FNR).*

Patients and methods: *the unit was created at the Asociación Española Hospital and counts with three rooms with a sophisticated isolation system. Isolation measures and guidelines for preventing opportunistic infections were strictly enforced. HSCT indications followed the national FNR guidelines according to recommendations of international groups. International standards were used for the patients management.*

Results: *in 10 years 131 transplants were performed in 129 patients. The 10 year overall survival estimate was $43,9 \pm 4,6\%$. Transplant related mortality was $9,3\%$ and the main cause of death were infections. In allogenic HSCT acute graft versus host disease was the leading cause of death. There were three patients who had hitherto secondary malignancies.*

Conclusions: *the results, as well as past experience in these 10 years are encouraging. The utility of the procedure in many of the pathologies was analyzed and demonstrated. In the future our goal is to offer this treatment to all patients in which the HSCT is indicated, including those with no compatible family donor.*

Key words:

HEMETOPOIETIC STEM CELL
TRANSPLANTATION
BONE MARROW TRANSPLANTATION
LEUKEMIA, MYELOID, ACUTE
PRECURSOR CELL LYMPHOBLASTIC
LEUKEMIA-LYMPHOMA
LYMPHOMA
NEOPLASMS
NEUROBLASTOMA

Introducción

Uruguay es un país de 3.2 millones de habitantes, aproximadamente 800.000 entre 0 y 14 años. La incidencia de cáncer en esta franja etaria es de 133,6 casos por millón por año ⁽¹⁾. Estos pacientes provienen aproximadamente 40% de Montevideo y 60% del resto del país. La asistencia de casi el 100% de estos pacientes se concentra en Montevideo, siendo el Centro Hospitalario Pereira Rossell (CHPR) el centro de referencia en hematología pediátrica. La sobrevida alcanzada con regímenes de tratamiento basados en protocolos de grupos cooperativos americanos y europeos es comparable a la de los países desarrollados ⁽²⁾. Con el objetivo de mejorar los porcentajes de curación en enfermedades resistentes a tratamientos de quimioterapia convencionales, y poder ofrecer opciones terapéuticas curativas en diversos tipos de enfermedades no malignas, en el año 1997 se creó la primera Unidad Pediátrica de Trasplante de Médula Ósea en la Asociación Española Primera de Socorros Mutuos. Allí se han concentrado casi el total de los trasplantes de progenitores hematopoyéticos (TPH) que se realizan en el país.

El propósito de este trabajo es mostrar los resultados de diez años de experiencia en TPH en pediatría. A pesar de tratarse de una experiencia institucional, bien puede considerarse como nacional ya que incluye casi el 100% de los TPH pediátricos realizados entre enero de 1997 y diciembre de 2006 en Uruguay.

Pacientes y métodos

Financiamiento de los TPH

El financiamiento de los TPH en Uruguay es otorgado por el Fondo Nacional de Recursos (FNR). Las instituciones de medicina altamente especializada (IMAE) reciben \$U 1.002.017 por cada trasplante alogénico y \$U 785.206 por cada trasplante autólogo ⁽⁵⁾. Esta cantidad sólo cubre los costos del trasplante y no los costos de las evaluaciones previas, seguimiento y medicación post trasplante.

Descripción de la Unidad

La unidad de TPH está conformada por tres habitaciones privadas con presión positiva, sistema de filtración de aire de alta eficiencia (filtros HEPA) y flujo laminar. La circulación es restringida y se aplican fuertes medidas de aislamiento y prevención de infecciones.

Tipos de trasplante e indicaciones

Los tipos de trasplante realizados (principalmente autólogos y alogénicos relacionados), y las indicaciones estuvieron de acuerdo con las normativas de cobertura del

Tabla 1. Regímenes de acondicionamiento.

Enfermedad	Tipo de trasplante	Acondicionamiento	
LAM, LAL, SMD	Autólogo, alogénico	Busulfan	4 mg/kg/d x 4
		Etopósido	40 mg/kg x 1
		Ciclofosfamida	60 mg/kg/d x 2
Linfomas	Autólogo	BCNU	300 mg/m ² x 1
		Etopósido	200 mg/m ² /d x 4
		Ara-C	400 mg/m ² /d x 4
		Melfalan	70 mg/m ² /d x 2
Neuroblastoma	Autólogo	Carboplatino	425 mg/m ² /d x 4
		Etopósido	200 mg/m ² /d x 4
		Melfalan	50 mg/m ² /d x 3
Meduloblastoma	Autólogo	Busulfan	4 mg/kg/d x 4
		Thiotepa	300 mg/m ² /d x 3
S. Ewing	Autólogo	Busulfan	4 mg/kg/d x 4
		Melfalan	70 mg/m ² /d x 2
AAS, A. Blackfan-Diamond	Alogénico	Ciclofosfamida	50 mg/kg/d x 4
		GAL	30 mg/kg/d x 3
Tumores sólidos	Autólogo	Etopósido	1500 mg/m ² /d x 1
		Thiotepa	300 mg/m ² /d x 3
		Ciclofosfamida	50 mg/kg/d x 4

LAM: leucemia aguda mieloblástica; LAL: leucemia aguda linfoblástica; SMD: síndrome mielodisplásico; AAS: anemia aplásica severa; GAL: gammaglobulina antilinfocítica.

FNR ⁽⁶⁾. Estas normativas siguen las recomendaciones de grupos internacionales ⁽⁷⁾.

Valoración del paciente antes del TPH

Receptores y donantes fueron evaluados antes del trasplante de acuerdo a las guías del Registro Internacional de Trasplante de Médula Ósea ⁽⁴⁾. Los estudios de histocompatibilidad y de quimerismo post trasplante fueron realizados en el Laboratorio de Histocompatibilidad del actual Instituto Nacional de Donación y Trasplante de la Facultad de Medicina (UDELAR-MSP). El tipaje HLA se realizó por serología (microlinfotoxicidad) y PCR-SSO (hibridación de oligosondas específicas de secuencia). El quimerismo fue estudiado por análisis de polimorfismos de ADN (microsatélites). Análisis mediante PCR basados en las diferencias de longitud de ADN repetitivo (VNTR/STR).

Obtención de PH

En la mayoría de los trasplantes autólogos fueron utilizados PH obtenidos de sangre periférica. Se utilizaron estrategias clásicas para su movilización como administración de factores de crecimiento, principalmente G-CSF, sólo o en combinación con quimioterapia. Para los trasplantes alogénicos el origen preferido de los PH fue

la médula ósea. Sangre de cordón umbilical fue utilizada en un TPH de donante no relacionado.

Tratamiento de acondicionamiento

La tabla 1 ilustra los regímenes de acondicionamiento administrados de acuerdo al diagnóstico y al tipo de trasplante.

Infusión de PH

Los PH fueron infundidos a través de un catéter Hickman luego de la administración de corticoides y antihistamínicos. Los PH criopreservados se infundieron en un periodo de 15-20 minutos inmediatamente después de su descongelamiento. La infusión de médula ósea en los trasplantes alogénicos se realizó a las pocas horas de su obtención en un lapso de 2 a 4 horas.

Manejo del paciente

Se aplicaron medidas preventivas de infecciones oportunistas de acuerdo a las recomendaciones del Centro de Control y Prevención de Enfermedades, la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas y la Sociedad Americana de Trasplante de Sangre y Médula ⁽³⁾. Medidas estrictas en el lavado de manos, higiene corporal y

Tabla 2. Diagnóstico de los pacientes sometidos a TPH

Enfermedades	Pacientes	Enfermedades	Pacientes
LAM		Neuroblastoma	25
RC1	31	Meduloblastoma	6
RC2	1	S. Ewing	8
LAM secundaria	5	T. Wilms	3
LAL		SRCC	2
RC1	6	T. testículo	2
RC2	10	Otros tumores	4
LNH	11	AAS	6
LH	6	A. Blackfan-Diamond	1
		SMD	2

LAM: leucemia aguda mieloblástica; RC: remisión completa; LAL: leucemia aguda linfoblástica; LNH: linfoma no Hodgkin; LH: linfoma Hodgkin; SRCC: sarcoma renal células claras; AAS: anemia aplásica severa; SMD: síndrome mielodisplásico

oral. Dietas de bajo contenido bacteriano. Descontaminación intestinal. Antifúngicos a altas dosis, de elección fluconazol. Profilaxis de reactivación de virus herpes simple y citomegalovirus con altas dosis de aciclovir.

En los trasplantes autólogos y alogénicos se utilizó G-CSF a partir del día +5 hasta la recuperación mantenida de los neutrófilos.

Los trasplantes alogénicos recibieron inmunoglobulina intravenosa polivalente durante 3 meses post trasplante.

Todos los pacientes recibieron heparina sódica 100 U/kg/día en infusión continua de 24 horas durante 30 días desde el inicio del acondicionamiento como profilaxis del síndrome de obstrucción sinusoidal del hígado⁽⁸⁾.

Los trasplantes alogénicos recibieron ciclosporina A (CSA) ± cursos cortos de methotrexate como prevención de la enfermedad de injerto contra huésped (EICH)⁽⁹⁾. Las dosis de CSA fueron ajustadas de acuerdo a los niveles en suero.

Sobrevida global y sobrevida libre de eventos

Métodos estadísticos. Sobrevida global (SG) fue definida como el tiempo desde la fecha del trasplante hasta la muerte por cualquier causa o el punto de corte del seguimiento, el 31 de diciembre de 2007. Para la sobrevida libre de eventos (SLE), evento fue definido como una recaída, evidencia de progresión de la enfermedad, o muerte (debida a cualquier causa). Las curvas de SG y SLE fueron estimadas utilizando el método Kaplan-Meier. Los datos se analizaron con el software SPSS versión 15.0⁽¹⁰⁾.

Mortalidad relacionada al trasplante

La mortalidad relacionada al trasplante (MRT) fue definida como la muerte antes del día +100 debido a EICH, toxicidad, fallo de implante, o infecciones, y no relacionada a la recaída o progresión de la enfermedad de base.

Resultados

Pacientes

Entre enero de 1997 y diciembre de 2006 se realizaron 131 trasplantes en 129 pacientes. Un paciente recibió un segundo trasplante alogénico del mismo donante 22 meses más tarde, y el otro recibió dos trasplantes autólogos en "tándem" con diferencia de 40 días. Sólo el primer trasplante de estos pacientes fue incluido en el análisis de sobrevida. De los 131 trasplantes, 92 fueron autólogos y 39 alogénicos (37 relacionados HLA idénticos y dos no relacionados, uno de sangre de cordón umbilical y el otro de médula ósea). La mediana de edad al tiempo del trasplante fue de 7 años (rango 0,5 a 23 años). Noventa pacientes fueron varones y 39 mujeres. La mediana de seguimiento de los pacientes sobrevivientes fue de 66 meses (rango 15 a 132). En la tabla 2 se muestran los diagnósticos de los pacientes. La mediana de tiempo de estadía en la unidad a partir del inicio del acondicionamiento hasta el alta fue de 30 días (rango, 18 a 90).

Origen de los PH

Ochenta y cuatro pacientes recibieron PH obtenidos de la sangre periférica, 16 trasplantes alogénicos y 68 autó-

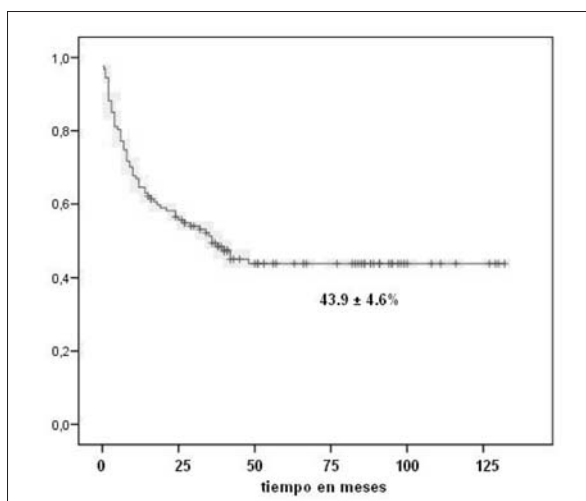


Figura 1. SG de todos los pacientes que recibieron TPH (n=129).

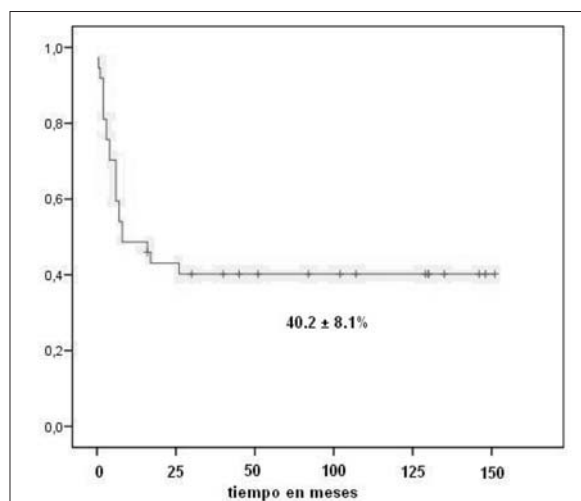


Figura 2. SLE de los 39 pacientes que recibieron TPH alogénico.

logos. Treinta y siete pacientes recibieron PH obtenidos de médula ósea, 23 alogénicos y 14 autólogos. En nueve pacientes fue necesario obtener los PH de ambos orígenes. En el paciente restante los PH fueron de sangre de cordón umbilical. La cantidad de células CD34+ infundidas tuvo una mediana de 5,50 por $10^6/\text{kg}$ (rango 0,265 a 30,6), 5,25 por $10^6/\text{kg}$ (rango 1,35 a 26,11) en los autólogos y 6,15 por $10^6/\text{kg}$ (rango 0,265 a 30,6) en los alogénicos.

Injerto

Todos los pacientes, menos seis que fallecieron tempranamente, presentaron recuperación hematológica. La mediana de tiempo en que los neutrófilos alcanzaron un número superior a $0,5 \text{ por } 10^9/\text{L}$ mantenido durante tres días, fue de 12 días (rango 9 a 70) para los trasplantes autólogos y de 11 días (rango 9 a 25) para los trasplantes alogénicos.

Complicaciones

Complicaciones agudas (< 100 días). La complicación aguda más frecuente fue la neutropenia febril (105 pacientes, 80%). En 20 pacientes (15%) se tuvo documentación microbiológica de la infección por aislamiento de bacterias en la sangre. Ningún paciente desarrolló una infección micótica invasiva. No hubo infecciones por citomegalovirus en este período.

Diez pacientes de 39 que recibieron trasplante alogénico presentaron EICH grado II-IV. El paciente que recibió trasplante de sangre de cordón presentó una EICH grado IV. Todos los pacientes con EICH fueron tratados con CSA y metilprednisolona. Los pacientes con EICH grado 4 también recibieron globulina antitimocítica.

Sólo dos pacientes (1,5%) presentaron un síndrome de obstrucción sinusoidal, una paciente politransfundida portadora de anemia de Blackfan Diamond (TPH alogénico) y un paciente que recibió un TPH autólogo por un linfoma. Los dos casos cumplían criterios de severidad y recibieron terapia trombolítica con rTPA (activador tisular del plasminógeno) con buena evolución.

Hubo 12 MRT (9,3%), 7 de 92 TPH autólogos (7,6%) y 5 de 39 TPH alogénicos (12,8%). Las causas fueron, infecciones en ocho pacientes y EICH grado IV en cuatro pacientes.

Complicaciones tardías (> 100 días). Cuatro de 34 pacientes evaluables (11%) presentaron EICH crónico. Tres fueron enfermedades extensivas, uno falleció por esa causa y otro presenta una forma severa. El restante fue una forma limitada. Los tratamientos realizados consistieron en CSA, corticoides, talidomida y psoralen más rayos ultravioletas.

Tres de los 129 pacientes trasplantados presentaron una segunda neoplasia. Un carcinoma epidermoide de piel en un paciente que recibió un TPH alogénico por una LAM secundaria, un SMD-LAM en un TPH autólogo por una LAM y una LAL en un paciente que recibió un TPH autólogo por una LAM.

Sobrevida y estatus funcional

La SG estimada para los 129 pacientes tratados en nuestra unidad se muestra en la figura 1. La SG estimada para los 39 pacientes que recibieron TPH alogénico y los 90 que recibieron TPH autólogo se muestra en las figuras 2 y 3.

Además de las 12 MRT, dos pacientes fallecieron a causa de una segunda neoplasia, dos pacientes por com-

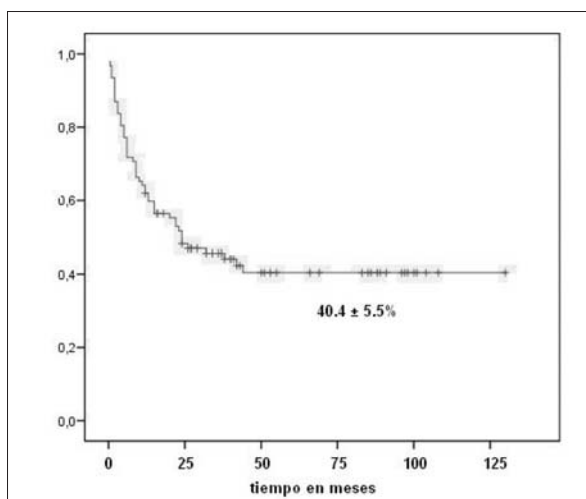


Figura 3. SLE de los 90 pacientes que recibieron TPH autólogo.

plicaciones infecciosas tardías (neumonía bacteriana y neumonitis por citomegalovirus), un paciente por EICH crónica y un paciente falleció en un accidente. El resto de los pacientes (51 de 129) presentaron recaída de su enfermedad de base y fallecieron por esta causa.

Sólo 7 pacientes recibieron TPH alogénico por enfermedades no malignas (síndromes de fallo medular). Para este grupo la SG y SLE fue $85,7\% \pm 13,2\%$.

Dentro de las enfermedades oncológicas, la más común fue la LAM. En la figura 4 vemos la SLE de los pacientes con LAM sometidos a TPH alogénico y autólogo en primera RC.

Dieciséis pacientes recibieron TPH por LAL, 12 alogénicos y cuatro autólogos. La SG fue de $12,5\% \pm 8,3\%$. Sólo dos pacientes sobreviven, un TPH alogénico y un autólogo en un paciente con una LAL B madura.

Cuarenta y nueve pacientes con tumores sólidos recibieron TPH autólogo. La SG fue de $36,3 \pm 8,0\%$. El tumor más frecuente fue el neuroblastoma de alto riesgo en primera RC o muy buena remisión parcial (25 pacientes). La figura 5 muestra la SLE de este grupo de pacientes.

Ocho pacientes recibieron un autotrasplante por tumores de la familia Ewing (dos metastásicos en primera RC y seis en segunda RC). La SG fue de $46,9\% \pm 18,7\%$.

Sólo seis pacientes fueron trasplantados por enfermedad de Hodgkin en segunda RC, la SG fue de $83,3\% \pm 15,2\%$.

Once trasplantes, dos alogénicos y nueve autólogos se realizaron en pacientes con linfomas no Hodgkin en segunda RC. La SG en este grupo de pacientes fue de $36,4\% \pm 14,5\%$.

Por último, tres de cuatro pacientes que recibieron TPH autólogo antes de los tres años de vida como trata-

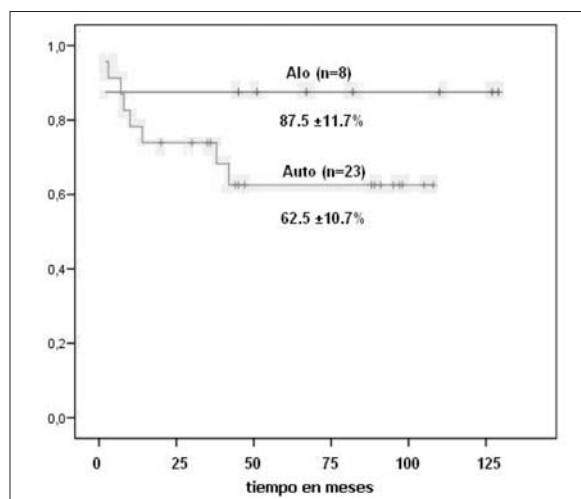


Figura 4. Comparación de la SLE de los pacientes que recibieron TPH alogénico y autólogo por LAM en primera RC.

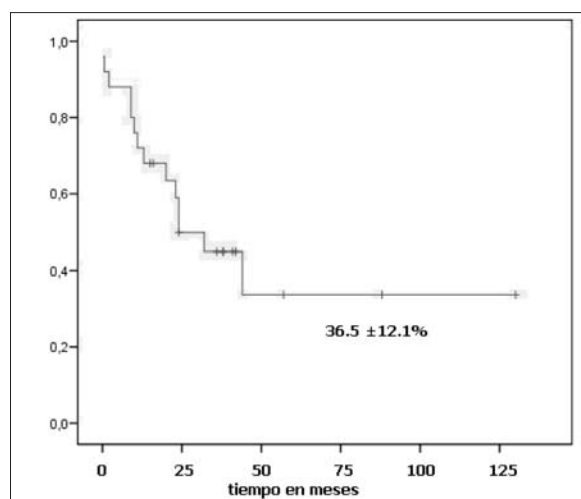


Figura 5. SLE de los 25 pacientes que recibieron TPH autólogo como parte del tratamiento del neuroblastoma.

miento de su méduloblastoma tienen una supervivencia mayor de siete años.

El estatus funcional de los sobrevivientes fue medido usando la escala de Lansky en los menores de 16 años y de Karnofsky en los mayores. Todos, menos un paciente con secuelas neurológicas vinculadas al tratamiento quirúrgico de un méduloblastoma, presentaron un score normal.

Discusión

El TPH constituye un procedimiento terapéutico de introducción relativamente reciente en la práctica clínica. Desde las primeras experiencias en los años 60 ha expe-

rimentado un espectacular desarrollo, el cual continúa en plena evolución. El TPH se ha convertido en un procedimiento de uso común en un número creciente de enfermedades malignas y no malignas, y se ha difundido prácticamente por todo el mundo. Nuestra experiencia se enmarca en el desarrollo que ha tenido la hematología pediátrica en nuestro país. El haber logrado resultados satisfactorios con tratamientos convencionales hizo necesario el desarrollo de nuevos tratamientos que permitieran rescatar más pacientes y en otros casos ofrecerles la única opción curativa. La serie de pacientes que hemos tratado en estos 10 años es pequeña como es esperable para nuestra población, y sobre todo bastante heterogénea lo que hace dificultoso su análisis. Se especula que entre 10% y 20% de los niños con cáncer necesitarán de algún tipo de TPH, y esto en nuestro país equivaldría a 10 a 20 trasplantes por año, sin incluir las enfermedades no malignas. Los 131 TPH de nuestra serie hacen un promedio de 13 trasplantes por año. De éstos, un promedio de cuatro fueron trasplantes alogénicos. Probablemente las indicaciones de TPH alogénico sean el doble o más, pero la ausencia de un donante genotípicamente idéntico ocurre aproximadamente en el 65%-70% de los enfermos. En cada caso la indicación de TPH se basó ya fuera en el cumplimiento de protocolos terapéuticos o en las bajas tasas de curación con tratamientos convencionales.

En nuestra serie la LAM fue el diagnóstico más frecuente. Esto se debió a que concomitantemente al inicio de los TPH en nuestro país, iniciamos un protocolo de tratamiento de las LAM que incluía el TPH alogénico o autólogo como consolidación luego de una fase de quimioterapia. Si el paciente tenía un donante HLA idéntico recibía un TPH alogénico, y si no, un autotrasplante. Los resultados muestran una clara tendencia de una mayor sobrevida en los pacientes que recibieron trasplante alogénico como está descrito en la literatura^(11,12). En los trasplantes autólogos no hubo MRT, y el principal evento fue la recaída. La SLE en los TPH autólogos es alentadora para este tipo de cáncer, pero estos resultados son comparables a los obtenidos por otros grupos sólo con quimioterapia⁽¹³⁾. En contraposición, si analizamos los resultados del TPH en las LAL, estos fueron muy pobres. La LAL es una enfermedad con tasas de curación superiores al 70% con quimioterapia⁽¹⁴⁾. El TPH tiene indicaciones limitadas a un subgrupo de pacientes definidos como de muy alto riesgo, y a aquellos pacientes que han tenido una recaída temprana^(15,16). El TPH autólogo tiene indicaciones muy limitadas y controvertidas en la LAL, lo que hace excepcional su aplicación. Nuestra casuística es muy pequeña y el grupo de pacientes muy heterogéneo, lo cual hace imposible su análisis. Destacamos que en estos pacientes se utilizaron regímenes

de acondicionamiento basados en quimioterapia, ya que en nuestro medio no contamos con irradiación corporal total (ICT) que junto a la quimioterapia es el régimen de acondicionamiento óptimo en esta patología.

El pronóstico de los niños con linfomas Hodgkin y no Hodgkin es bueno aun en pacientes con enfermedades avanzadas^(17,18). Aquellos pacientes con enfermedades refractarias o con enfermedad recurrente pueden ser rescatados con TPH. En la enfermedad de Hodgkin el TPH autólogo es la primera opción terapéutica para estos pacientes⁽¹⁹⁾. Nuestra experiencia es limitada en número, pero cinco de seis pacientes trasplantados en segunda RC han alcanzado sobrevidas prolongadas. En los LNH se ha utilizado también el trasplante alogénico pero sin un claro impacto en relación al trasplante autólogo. Los resultados dependen del tipo de LNH y el status de la enfermedad al momento del trasplante. Son mejores los resultados en los pacientes en RC, y en los LNH anaplásicos a grandes células, que en los linfoblásticos⁽²⁰⁾. En nuestra serie sobreviven cuatro de 11 pacientes, los cuatro eran linfomas a grandes células y recibieron un TPH autólogo en segunda RC.

El TPH autólogo en los tumores sólidos permite utilizar dosis de quimioterapia mieloablativas con su consiguiente mayor efecto antitumoral. La intensificación de dosis ha sido investigada en una variedad de tumores sólidos pediátricos. El neuroblastoma es por ahora la única indicación donde el beneficio de utilizar altas dosis de quimioterapia y TPH autólogo sobre tratamientos convencionales fue explorada en forma randomizada⁽²¹⁾. Hoy se acepta como una indicación formal en los neuroblastomas de alto riesgo formando parte de un tratamiento multidisciplinario. En el pasado estos pacientes raramente sobrevivían y actualmente, a pesar que los resultados todavía están muy por debajo de los deseados, alcanzan SG cercanas al 40%. En nuestra experiencia desde el año 1997 todos los neuroblastomas de alto riesgo que alcanzaron una RC o una muy buena remisión parcial fueron sometidos a TPH autólogo como tratamiento de la enfermedad residual. Los resultados en términos de SG y SLE han sido similares a los reportados en la literatura⁽²¹⁾.

En los tumores de Ewing el TPH autólogo es un tratamiento investigacional. Se acepta como indicación en pacientes de alto riesgo, tumores metastásicos y recaídas⁽²²⁾. En nuestra experiencia los pacientes que sobreviven tenían metástasis pulmonares al diagnóstico o en la recaída y recibieron el TPH en RC. Los pacientes con metástasis óseas recayeron tempranamente luego del trasplante.

Aunque por el momento debe considerarse un tratamiento experimental, el TPH autólogo posiblemente cumpla un rol en el tratamiento del meduloblastoma de

alto riesgo (metastático/recaída) y en los menores de tres años con el objetivo de reducir (volúmenes y dosis) o evitar la radioterapia. En nuestra casuística de seis pacientes, cuatro eran menores de tres años y tres de ellos tienen una sobrevida prolongada. El objetivo en estos pacientes fue postergar el momento de la radioterapia más allá de los tres años.

La primera línea de tratamiento en las aplasias medulares ya sea congénitas o adquiridas es el TPH alogénico de donante HLA idéntico relacionado^(23,24). Nuestra experiencia se limita a siete pacientes, una paciente con una anemia de Blackfan-Diamond resistente a los corticoides que fue trasplantada exitosamente y 6 pacientes con aplasia medular severa adquirida idiopática de los cuales cinco son sobrevivientes a largo plazo, mientras que el restante falleció tempranamente por una complicación infecciosa.

Uno de los capítulos más importantes dentro de los TPH son sus complicaciones. Las altas dosis de quimioterapia incluidas en los regímenes de acondicionamiento afectan todos los órganos y tejidos, produciendo complicaciones agudas y tardías de intensidad variable. A pesar de los progresos en el manejo de las complicaciones del TPH, las infecciones siguen siendo la causa más importante de morbilidad y mortalidad después del TPH. En nuestra experiencia fue la principal causa de MRT. A pesar de que teóricamente el riesgo de muerte por infección debería ser mayor en los TPH alogénicos que en los autólogos, en nuestra serie siete de ocho pacientes que fallecieron tempranamente por infecciones eran trasplantes autólogos. Estos pacientes eran portadores de linfomas no Hodgkin y tumores sólidos. Tienen en común que eran enfermedades en etapas avanzadas que habían recibido tratamientos previos muy intensos.

El síndrome de obstrucción sinusoidal o enfermedad veno-oclusiva del hígado es una complicación determinada por la toxicidad hepática del régimen de acondicionamiento. Su incidencia es variable en función de los criterios diagnósticos y factores de riesgo y oscila entre 5% y 50% en publicaciones de diferentes centros. En nuestra casuística la incidencia ha sido realmente baja (1,5%). Esto podría explicarse por tratarse de una población de menor riesgo (niños, la mayoría TPH autólogos, TPH alogénicos con donantes relacionados HLA idénticos, pacientes en RC, no uso de ICT, etcétera) y el uso de una profilaxis demostrada efectiva en algunas series como es la heparina sódica⁽⁸⁾.

En los TPH alogénicos la complicación más temida es la EICH, la cual puede ocurrir a pesar del uso de profilaxis con inmunosupresión agresiva y aun cuando el donante sea un hermano "perfectamente" compatible. Es una consecuencia de la interacción entre las células presentadoras de antígenos del paciente y los linfocitos T

del donante⁽²⁵⁾. El grado de la enfermedad y la respuesta al tratamiento (corticoides) son los factores pronósticos más importantes. En nuestra serie los cuatro pacientes que presentaron EICH grado 4 fueron refractarios al tratamiento con corticoides y fallecieron por esta causa a pesar del uso de tratamientos de segunda línea.

Un importante número de niños sometidos a TPH son ahora sobrevivientes a largo plazo. Las segundas neoplasias representan una de las preocupaciones mayores en los sobrevivientes. El riesgo de padecer una segunda neoplasia está claramente aumentado en los niños sometidos a TPH⁽²⁶⁾. Tres pacientes presentaron una segunda neoplasia en nuestra serie. Dos fueron hemopatías malignas con evolución fatal. Destacamos como caso excepcional una paciente que desarrolló una LAL tras haber recibido un TPH autólogo por una LAM.

Conclusiones

El TPH puede considerarse un procedimiento terapéutico de rutina en nuestro medio. En estos 10 años hemos aprendido mucho del manejo de estos pacientes y los resultados obtenidos demuestran la utilidad de este procedimiento en el tratamiento de muchas de las patologías analizadas. En el futuro nuestro objetivo es expandir el desarrollo de los TPH para poder ofrecerle un trasplante a todo paciente que lo requiera, incluyendo aquellos que no tengan un donante familiar HLA idéntico. Esto implica incursionar en el terreno de los TPH con donantes alternativos (trasplantes de donantes no relacionados y trasplantes haploidénticos).

Referencias bibliográficas

1. **Castillo LA, Fluchel M, Dabezies A, Pieri D, Brockhorst N, Barr R.** Childhood cancer in Uruguay: 1992-1994. Incidence and mortality. *Med Pediatr Oncol* 2001; 37: 400-4.
2. **Descriptive Epidemiology Group, IARC.** Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide [en línea] Lyon : IARC, 2002 <<http://www-dep.iarc.fr>> [consulta: 10 de mayo de 2008]
3. **Centers for Disease Control and Prevention; Infectious Disease Society of America; American Society of Blood and Marrow Transplantation.** Guidelines for preventing opportunistic among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2000; 6 (Supplement): 7-83.
4. **Center for International Blood & Marrow Transplant Research.** International Bone Marrow Transplant Registry. Reporting Form 002 Core [en línea] IBMTR/ABMTR, 2008 <<http://www.ibmtr.org/datacollec>> [consulta: 10 de mayo de 2008]
5. **Fondo Nacional de Recursos (Uruguay).** Información transparente. Trasplante de médula ósea [en línea] Montevideo: FNR, 2002 < <http://www.fnr.gub.uy> > [consulta: 10 de mayo de 2008]

6. **Fondo Nacional de Recursos (Uruguay).** Normativas. Trasplante de médula ósea [en línea] Montevideo: FNR, 2002 < <http://www.fnr.gub.uy> > [consulta: 10 de mayo de 2008]
7. **Dini G, Cornish JM, Gardner H, Souillet G, Vossen JM, Paolucci P, et al.** Bone marrow transplant indications for childhood leukemias: Achieving consensus. The EBMT Pediatric Diseases Working Party. *Bone Marrow Transpl* 1996; 18: 4-7.
8. **Attal M, Huguet F, Rubie H, Huynh A, Charlet JP, Payen JL, et al.** Prevention of hepatic veno-occlusive disease after bone marrow transplantation by continuous infusion of low-dose heparin: A prospective, randomized trial. *Blood* 1992; 79:2834-2840.
9. **Storb R, Deeg HJ, Whitehead J Appelbaum F, Beatty P, Bensinger W, et al.** Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation for leukemia. *N Engl J Med* 1986; 314: 729-35.
10. SPSS for Windows. Release 15.0 [Base de datos en línea]. Chicago: SPSS Inc, 2006 < <http://www.spss.com> > [consulta: 10 de mayo de 2008].
11. **Woods WG, Neudorf S, Gold S, Sanders J, Buckley JD, Barnard DR, et al.** A comparison of allogeneic bone marrow transplantation, autologous bone marrow transplantation, and aggressive chemotherapy in children with acute myeloid leukemia in remission. *Blood* 2001; 97: 56-62.
12. **Ravindranath Y, Chang M, Steuber CP, Becton D, Dahl G, Civin C, et al.** Pediatric Oncology Group (POG) studies of acute myeloid leukemia (AML): a review of four consecutive childhood AML trials conducted between 1981 and 2000. *Leukemia* 2005; 19: 2101-16.
13. **Creutzig U, Zimmermann M, Ritter J, Reinhardt D, Herrmann J, Henze G, et al.** Treatment strategies and long-term results in paediatric patients treated in four consecutive AML-BFM trials. *Leukemia* 2005; 19: 2030-42.
14. **Pui C-H, Evans WE.** Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1998; 339: 605-615.
15. **Schrapppe M.** Very High risk Childhood ALL: Results from recent ALL-BFM trials intergroup studies. *Bone Marrow Transplant* 2002; 30 (suppl 1): S16.
16. **Uderzo C, Valsecchi MG, Bacigalupo A, Meloni G, Messina C, Polchi P, et al.** Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia in second remission with allogeneic bone marrow transplantation: Ten year experience of the Italian Bone Marrow Transplantation Group and the Italian Hematology Oncology Association. *J Clin Oncol* 1995; 13: 352-8.
17. **Poetter R.** Paediatric Hodgkin disease. *Eur J Cancer* 1999; 35: 1466-1474.
18. **Sandlund JT, Downing JR, Crist WM.** Non Hodgkin's lymphoma in childhood. *N Engl Med* 1996; 334: 1238-1248.
19. **Baker KS, Godon BG, Gross TG, Abromowitch MA, Lyden ER, Lynch JC, et al.** Autologous Haematopoietic Stem Cell Transplantation for relapsed or refractory Hodgkin disease in children and adolescent. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2160-6.
20. **Bureo E, Ortega JJ, Muñoz A, Cubells J, Madero L, Verdaguier A, et al.** Bone marrow transplantation in 46 pediatric patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15: 353-9.
21. **Mattay KK, Villablanca JG, Seeger RC, Stram DO, Harris RE, Ramsay NK, et al.** Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. Children's Cancer Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 1165-73.
22. **Landestein R, Lasset C, Pickerton R, Zucker JM, Peters C, Budoch S, et al.** Impact of megatherapy in children with high-risk Ewing's tumours in complete remission: A report from the EBMT Solid Tumour Registry. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15: 697-705.
23. **Armand P, Antin JH.** Allogeneic stem cell transplantation for aplastic anemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13: 505-16
24. **Alter BP.** Bone Marrow Transplant in Diamond-Blackfan anemia. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21: 965-6.
25. **Reddy P, Ferrara JL.** Immunobiology of the acute graft-versus-host disease. *Blood Rev* 2003; 17: 187-94.
26. **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.

Correspondencia: Dr. Gustavo Dufort y Alvarez. Unidad de Trasplante de Médula Ósea. Asociación Española. Correo electrónico: gdufort@chasque.net