

Resultados del trasplante hematopoyético en pacientes pediátricos en el Instituto de Hematología e Inmunología

Outcomes of Hematopoietic Stem Cell Transplantation in children at Institute of Hematology and Immunology

Juan Carlos Jaime Fagundo^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-3665-9424>

Sonia Elizabeth Morales Quinatoa¹ <https://orcid.org/0000-0002-4221-6278>

Wilfredo Roque García¹ <https://orcid.org/0000-0002-9442-5792>

¹ Instituto de Hematología e Inmunología, La Habana, Cuba.

*Autor para correspondencia: rchematologia@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas es el tratamiento de elección para diversas enfermedades genéticas y adquiridas. Este proceder se introdujo en el Instituto de Hematología e Inmunología en el año 1985.

Objetivo: Evaluar los resultados en pacientes pediátricos que recibieron trasplante hematopoyético en este centro.

Métodos: Se realizó una investigación observacional, cuantitativa, retrospectiva descriptiva, en 63 pacientes pediátricos que recibieron trasplante hematopoyético en el Instituto de Hematología e Inmunología, desde 1987 hasta 2018.

Resultados: La edad media fue de $10,2 \pm 4,9$ años, el 63,5 % fueron del sexo masculino. La leucemia aguda linfoide (33,3 %) y la no linfoide (31,7%) fueron las enfermedades más frecuentes. El trasplante alogénico se empleó en el 63,5 % y la médula ósea en el 47,6 %.

Las principales complicaciones tempranas fueron las infecciones (36,5 %) y en las tardías la enfermedad injerta contra hospedero crónica en los trasplantes alogénicos (32,5 %). La mortalidad fue del 38,1 %. La recaída fue la principal causa de muerte (45,8 %). El tiempo medio de supervivencia global y libre de recaídas fue de 118 y 105 meses, respectivamente.

Conclusiones: En general los resultados coinciden con los reportes internacionales; aunque deben hacerse estudios en las diferentes enfermedades, así como tipos de trasplantes y en sus diferentes variantes

Palabras clave: trasplante hematopoyético; trasplante de médula ósea; hemopatías; pacientes pediátricos; leucemias.

ABSTRACT

Introduction: Hematopoietic stem cell transplantation is currently the treatment of choice for various genetic and acquired diseases. They began at the Institute of Hematology and Immunology in 1985.

Objective: To evaluate the outcomes in pediatric patients who received hematopoietic transplantation.

Methods: An observational, quantitative, retrospective and descriptive study was carried out in 63 pediatric patients who received hematopoietic stem cell transplants at the Institute of Hematology and Immunology, from 1987 to June 2018.

Results: The mean age was 10.2 ± 4.9 years, and 63.5% were males. Acute lymphoid leukemia (33.3%) and acute non-lymphoid leukemia (31.7%) were the most frequent diseases. Allogeneic transplant was used in 63.5% and bone marrow in 47.6%. Among the main early complications were infections (36.5%) and late complications were chronic graft-versus-host disease in allogeneic transplants (32.5%). Mortality was 38.1%. Relapse (45.8%) was the main cause of death. The median overall and relapse-free survival time was 118 and 105 months, respectively.

Conclusions: In general, the results coincide with international reports; although studies should be done on different diseases, as well as types of transplants and their different variants.

Keywords: hematopoietic transplant; bone marrow transplant; hemopathies; pediatric patients; leukemia.

Recibido: 13/02/2023

Aceptado: 19/06/2023

Introducción

En las décadas de 1950 y 1960, se introdujo en la práctica clínica el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH), inicialmente como último recurso en pacientes con enfermedad avanzada. ^(1,2,3) Un descubrimiento crucial en el desarrollo del TCPH, fue el reconocimiento de los antígenos de leucocitos humanos (HLA, siglas en inglés), lo que hizo posible la selección de donantes compatibles. ⁽⁴⁾ Hasta la década de 1970, todos los trasplantes de médula humana informados habían fallado, pero Thomas persistió y finalmente tuvo éxito y desarrolló este procedimiento durante la década de 1960, por lo que recibió el premio Nobel de Medicina en el año 1990. ⁽⁵⁾

Los TCPH se clasifican según el donante, puede ser de otra persona (alógeno) o del mismo paciente (autólogo); según la fuente de progenitores hematopoyéticos (PH) ya sea médula ósea (MO), sangre periférica (SP) y cordón umbilical (CU) y según la intensidad del régimen de acondicionamiento: mieloablativo, no-mieloablativo y de intensidad reducida, con diferentes variantes. ^(6, 7, 8, 9, 10)

Desde enero de 2006 hasta diciembre de 2014, la red mundial de trasplante de médula ósea reportó 953 651 trasplantes, realizados en 1 516 centros de trasplantes de 75 países, el 58 % fueron autólogos y el 42 % alogénicos. ^(11,12)

En 2018, se realizaron en Estados Unidos 23 706 trasplantes, de ellos 13 376 autólogos en adultos y 586 en niños (80 %) en tumores sólidos, 12 % en linfoma de Hodgkin (LH) y 4 % en linfoma no Hodgkin (LNH). De los 1 351 alogénicos realizados en niños, 586 (43 %) fueron en enfermedades no malignas y 527 (39 %) en leucemias agudas. ^(12,13)

En Cuba, el primer trasplante realizado fue alogénico y se practicó en el Instituto de Hematología e Inmunología (IHI) en 1985. Meses después, en el hospital "Hermanos Ameijeiras" se realizó el primer trasplante autólogo. Desde entonces, el trabajo en este campo no ha cesado y nuevas instituciones se han incorporado a la aplicación de esta terapéutica. ⁽¹⁴⁾

Este trabajo tiene como objetivo evaluar los resultados en pacientes pediátricos que recibieron trasplante hematopoyético en el IHI fue el objetivo de este trabajo.

Métodos

Se realizó un estudio observacional, cuantitativo, retrospectivo, descriptivo en pacientes pediátricos que recibieron TCPH desde 1985 hasta el 2018, por diferentes hemopatías en el IHI.

Se estudiaron las variables como edad, sexo, enfermedad de base, tipo de trasplante y fuente de células hematopoyéticas, cantidad de células mononucleares obtenidas, tiempo de recuperación de neutrófilos y plaquetas y requerimientos transfusionales.

Los datos recogidos se transcribieron a una base de datos creada al efecto. Inicialmente se efectuó el análisis exploratorio de datos -por métodos de la estadística descriptiva-, para detectar omisiones o errores, así como realizar subsanaciones. Se obtuvo la

distribución de frecuencias de las variables seleccionadas para el estudio (medidas de frecuencias absolutas y relativas).

Para el análisis estadístico de las variables cualitativas se empleó la prueba de X^2 de Pearson. Si la frecuencia esperada fue menor de 5 se utilizó la prueba exacta de Fisher. Para las variables cuantitativas se empleó la prueba paramétrica t Student, después de verificar que cumplían la hipótesis de normalidad, o en caso contrario la prueba no paramétrica U de Mann Whitney. La probabilidad de supervivencia fue estimada por el método de Kaplan–Meier. La SG y SLE se definió como el tiempo (meses) desde la fecha del trasplante hasta la fecha de muerte, evento respectivamente. Se consideró significativo todo valor de $p < 0,001$ para el estadígrafo asociado a la prueba.

La muestra quedó constituida por 63 pacientes pediátricos entre 1 y 18 años de edad. Se utilizaron protocolos internacionales de acondicionamiento (tabla 1). Se transfundieron glóbulos, cuando la hemoglobina fue menor que 80 g/L y plaquetas cuando su conteo estuvo por debajo de $10 \times 10^9/L$. Los hemocomponentes fueron irradiados con una dosis recomendada de 25 Gy.

Tabla 1. Regímenes de acondicionamiento utilizados según enfermedad de base y tipo de trasplante

Enfermedad de base	Régimen de acondicionamiento
Leucemia aguda linfocítica	ICT-Cy (HLA idéntico) ICT-Cy-Flu (haploidéntico)
Leucemia aguda no linfocítica	ICT-Cy (HLA idéntico) Bu-Cy-Flu (haploidéntico)
Leucemia mieloide crónica	BU-Cy (HLA idéntico)
Aplasia medular	GAT-Cy (HLA idéntico) GAT-ICT-Cy-Flu (haploidéntico)
Anemia de Fanconi	ICTCy (HLA idéntico) ICT-Cy-Flu (haploidéntico)
Linfoma Hodgkin	ICT-Cy (autólogo)

Linfoma no Hodgkin	ICT-Cy (autólogo)
Hemoglobinopatía SS	GAT-Flu-Bu

ICT: irradiación corporal total; Cy: ciclofosfamida; Flu: fludarabina; Bu: busulfan; GAT: globulina antitumoral; HLA: antígeno leucocitario humano

Para la movilización se empleó estimulación con factor estimulador de colonias granulocíticas (FEC-G). En la SP, se utilizó una dosis de 10 µg/kg/día durante 5 días y se realizaron dos aféresis en el equipo Fresenius Kabi. En la médula estimulada (MOE), se usó la misma dosis, solo por dos días. La MO se extrajo en el salón de operaciones, por la técnica de Thomas.

Se cumplieron los requerimientos reguladores aplicables y los principios éticos de la Declaración de Helsinki. ⁽¹⁵⁾

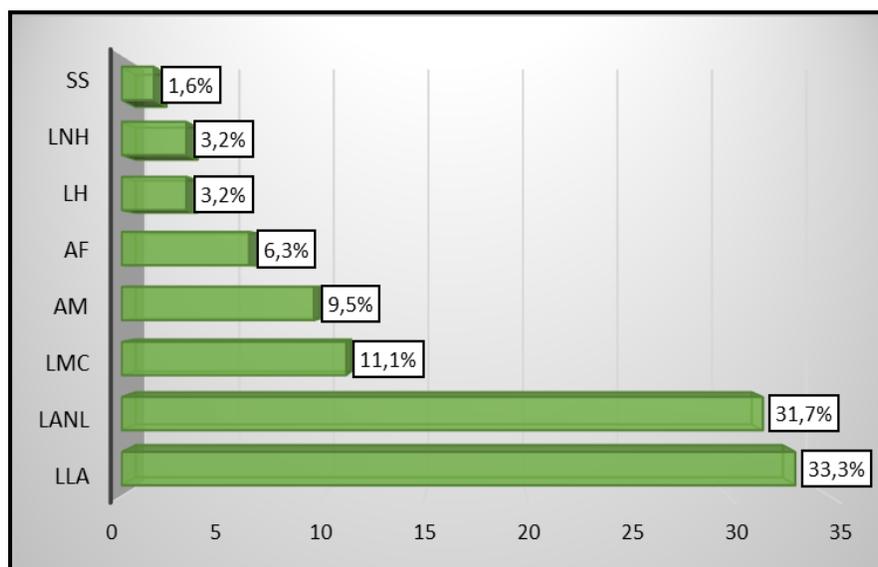
Resultados

La edad media fue de 10,2 ± 4,9 años, con un rango de 1 a 18 años de edad. El 63,5 % fue del sexo masculino y el 36,5 % restante del femenino, para una relación de 1,7:1 e. Predominaron los pacientes con color de piel blanca, 71,4 % (n=45) seguido en orden de frecuencia por los mestizos y los negros (tabla 2).

Tabla 2. Características sociodemográficas de los pacientes en estudio (n=63). Instituto de Hematología, 1986-2018

Variablen	No.	%
Sexo		
Masculino	40	63,5
Femenino	23	36,5
Color de la piel		
Blanco	45	71,4
Mestizo	17	27,0
Negro	1	1,6

Las enfermedades más frecuentes fueron la leucemia linfocítica aguda (LLA) y la aguda no linfocítica (LANL) (33,3 % y 31,7 %, respectivamente) (fig.1). Le siguieron en orden de frecuencia la leucemia mieloide crónica (LMC), la aplasia medular (AM) y la anemia de Fanconi. El linfoma de Hodgkin (LH) y no Hodgkin (LNH) estuvo presente en dos pacientes cada uno, mientras que solo hubo un paciente con hemoglobinopatía SS.



AF: anemia de Fanconi; AM: aplasia medular; LH: linfoma de Hodgkin; LNH: linfoma no Hodgkin; LANL: leucemia aguda no linfocítica; LLA: leucemia linfocítica aguda; LMC: leucemia mieloide crónica.

Fig.1. Distribución de los pacientes pediátricos que recibieron trasplante en el IHI según enfermedades de base. Periodo 1986-2018.

En cuanto al tipo de trasplante, predominó el alogénico (n=40) para el 63,5 % con un mayor número de trasplantes HLA idénticos sobre los haplo-TCPH y los de cordón; mientras que el autólogo se realizó en los 23 pacientes restantes (36,5 %).

Como fuente de PH predominó el empleo de la MO en 30 pacientes (47,6 %) seguido por la SP (26 pacientes; 41,3 %). En el 11,1 % restante (n=7) se empleó MOE.

En relación con la fuente de los PH, se observó que la SP tuvo la media más alta de células mononucleares obtenidas ($8,39 \times 10^8/\text{kg}$), seguido por la MOE y la MO (tabla 3). Se obtuvo una DE similar para la SP Y MOE con 3,58 y 3,21, respectivamente.

Tabla 3. Relación entre el número de células mononucleares obtenidas, el momento del implante y los requerimientos transfusionales según las fuentes de células hematopoyéticas

Parámetros (media \pm DE)	Fuentes de células hematopoyéticas			p
	Médula ósea	Sangre periférica	Médula ósea estimulada	
CMN ($\times 10^8/\text{kg}$)	2,89 \pm 1,96	8,39 \pm 3,58	4,28 \pm 3,21	0,0099
Recuperación hematológica				
Neutrófilos	18,28 \pm 4,82	14,06 \pm 2,57	16,57 \pm 2,63	0,0294
Plaquetas	31,3 \pm 14,71	19,8 \pm 12,49	24,85 \pm 20,39	0,3537
Requerimientos Transfusionales				
Concentrado de glóbulos rojos	4,88 \pm 2,44	3,06 \pm 2,13	4,00 \pm 3,69	0,3857
Concentrado de plaquetas	41,56 \pm 39,82	23,53 \pm 28,74	37,28 \pm 28,22	0,2682

CMN: células mononucleares; DE: desviación estándar

Se observó una recuperación hematológica más rápida cuando se utilizó la SP, seguido por la MOE y, por último, los de MO. (tabla 3).

En relación con la fuente de PH y los requerimientos transfusionales de glóbulos rojos, fue menor en los que recibieron SP y MOE con una media en 3,06 y 4 unidades respectivamente; no así los de MO, con la media más alta (4,88 unidades) (tabla 3).

Con el uso de concentrado de plaquetas, la media más baja (23,53 unidades) en los pacientes que recibieron SP, seguida por los de MOE (37,28 unidades) y, los de MO requirieron mayor número (41,56 unidades) (tabla 3).

Las infecciones fueron la complicación más frecuente en los primeros 100 días, 60 pacientes (95,2 %). Se reportaron 105 episodios febriles, con predominio de los gérmenes Gram positivos. Dentro de las bacterias más frecuentes estuvieron el

Staphylococcus coagulasa negativo y la *Pseudomona aeruginosa*. Además, se diagnosticaron 7 pacientes con estudio por biología molecular para citomegalovirus positivo. En orden descendente le siguieron, el sangrado (21 pacientes; 33,3 %) y la enfermedad injerto contra hospedero aguda (EICHa) (13 pacientes con trasplante alogénico (32.5 %). Complicaciones menos frecuentes fueron el síndrome de obstrucción sinusoidal hepática (SOS) (14,3 %), la falla del injerto (11,1 %) y la HTA (3,2 %).

En las complicaciones tardías, se presentaron con mayor frecuencia la infección (17.4 % de los pacientes (n=11). El 20 % (n=8) de los pacientes con trasplante alogénico presentaron EICH crónica (EICHc), fundamentalmente los que utilizaron la SP como fuente celular. El 7,9 % de todos los pacientes (n=5) sufrió recaída en un periodo posterior a los 100 días del trasplante.

Se registró un total de 24 fallecidos, para una mortalidad global del 38,1 %. La mortalidad precoz (primeros 100 días postrasplante) se presentó en 15 pacientes (23,8 %); mientras que la tardía se presentó en nueve pacientes (14,3 %). Las principales causas de muerte fueron la recaída (11 pacientes; 45,8 %) y las infecciones (10 pacientes; 41,7 %). Otras causas menos frecuentes fueron el SOS, el fallo del injerto y el sangramiento, en un paciente cada uno (4,2 %).

En cuanto a la mortalidad por infecciones, como segunda causa más frecuente, se observó que fue mayor en los primeros 100 días, en los pacientes con leucemia linfocítica aguda y en los trasplantes alogénicos, que fueron realizados con el uso de la MO como fuente de PH.

Para la población total, se identificaron 25 recaídas (39,7 %). El tiempo medio libre de recaídas (SLR) fue de 105 meses (IC 95% 81,7-128,3 meses) (fig. 2 A). Al año de seguimiento, el porcentaje de recaídas fue del 84,1 %, a los dos años del 72,4 % y a los 5 años del 60,3 %.

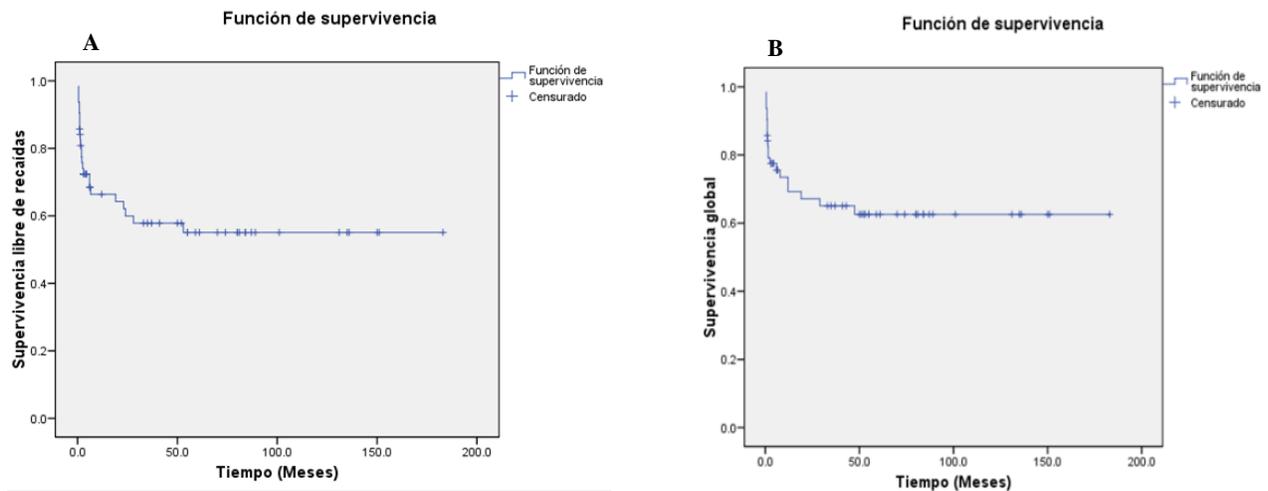


Fig. 2. Supervivencia en pacientes pediátricos que recibieron trasplante hematopoyético en el Instituto de Hematología e Inmunología en el periodo 1986-2018
A. Supervivencia libre de recaídas. B. Supervivencia global

Para la población total, se identificaron 24 pacientes fallecidos (38,1 %). El tiempo medio de sobrevida global (SG) fue de 118 meses (IC 95% 95,1-140,3 meses) (fig. 2 B). Al año de seguimiento, el porcentaje de fallecidos fue del 84,1%, a los dos años del 75,6 % y a los 5 años del 62,6 %.

Discusión

El predominio del sexo masculino, el color de piel blanca y la edad media de 10 años, concuerda con otros autores. ^(16,17)

En cuanto a la enfermedad de base, los resultados coinciden también con los reportados por García-Castillo *et al* ⁽¹⁶⁾ y Torres, ⁽¹⁷⁾ en que la LLA y la LANL fueron las principales enfermedades de base.

El hecho de que el TCPH alogénico predomine pudo deberse al predominio de las leucemias y las aplasias sobre otras enfermedades como los linfomas, lo que es reportado a nivel internacional. ^(13,18,19) García-Castillo *et al*, ⁽¹⁶⁾ describieron un empleo similar de TCPH autólogo (48,1 %) y alogénico (51,9 %), mientras que Torres *et al* ⁽¹⁷⁾ describieron un bajo empleo del TCPH autólogo (17 %).

Del total de pacientes con trasplante alogénico, solo un cuarto fue haplo-TCPH, resultado que se debe fundamentalmente a que este proceder fue introducido hace pocos años. ^(20,21) Por lo general, estos trasplantes utilizan la SP como fuente de PH, lo que coincide con reportes internacionales. ⁽²²⁾

Solo se realizó un trasplante de CU en un paciente con anemia de Fanconi, con fallo del injerto y fallecimiento, a pesar de la realización de un haplo-TCPH posterior. Esto coincide con otros autores, que después de un fallo del injerto, realizan el rescate con un haplo-TCPH de uno de los padres. Además, hay una tendencia actual a sustituir en muchos casos los trasplantes de CU por haplo-TCPH, debido a sus desventajas. ^(23,24)

En cuanto a la fuente de PH, los resultados coinciden con la tendencia de menor utilización de SP en los pacientes pediátricos. Además, este estudio incluye a pacientes desde 1985, cuando no se realizaban trasplantes de SP; sin embargo, se describe el mayor uso de SP en los haplo-TCPH. ⁽¹³⁾

La mayoría de los autores concuerdan en que una dosis de 2 a 5 x 10⁶ células CD34+/kg de peso es apropiada para asegurar una recuperación hematológica temprana. ⁽²⁵⁾ En este sentido, en el presente trabajo no tuvo en cuenta la relación entre el número de células CD34+, pues solo pudo contabilizarse en los últimos años. Sin embargo, a todos

los pacientes se les realizó determinación de células mononucleares (CMN) y se encontró una asociación significativa con una rápida recuperación hematológica en pacientes donde se utilizó la SP. Esto concuerda con estudios que refieren que el total de CMN infundidas, es un buen predictor del resultado del trasplante. (26,27,28,29)

Este estudio reveló, que en los pacientes que utilizaron SP o MOE, el consumo de hemocomponentes fue menor que en aquellos con MO. Esto coincide con autores que compararon dos grupos, uno con SP, que requirió 8 U de glóbulos rojos y 24 U de plaquetas y otro con MO, 17 U de glóbulos rojos y 118 U de plaquetas. (30,31)

En el caso de la MOE, también se obtuvo un elevado número de PH y una recuperación hematológica rápida con menos uso de hemocomponentes, aunque menor que en la SP y con menos EICH, lo que coincide con otros reportes. (32,33)

Varios autores describen infecciones desde el día +3, como la complicación más frecuente y temible, con gérmenes aislados como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y estafilococo coagulasa negativo, (34,35) lo que coincide con esta investigación. Moya *et al*, (36) también reportaron infecciones en 176 de los 179 TPH estudiados para 98,32 %, lo que ratifica esta como la complicación más frecuente.

En el estudio de Medina *et al*, (37) la EICHa fue mucho más elevada (59 %) que en este trabajo (32.5 % de los casos alogénicos) y fue la tercera complicación en frecuencia (aproximadamente 1/5 parte de los pacientes en su forma aguda). La incidencia de EICHa grados II a IV, puede variar de 10 % a 80 % según los factores de riesgo.

La falla primaria de injerto (11,1 %) coincide con los reportados por García-Castillo *et al*, (16) que describieron un 11,5 %. La incidencia del SOS puede considerarse elevada (14,3 %), si se tiene en cuenta que, en un estudio italiano, 103 niños, el 2 % desarrollaron obstrucción sinusoidal hepática. (38)

En cuanto a las complicaciones tardías, predominaron las infecciones, las recaídas y la EICHc en los trasplantes alogénicos, muy similar a lo reportado por Kanagasundram *et al*, (39) que informa EICHc como más frecuente. Las segundas neoplasias también fueron

reportadas por estos autores en el 21 %, lo que difiere de lo encontrado en este estudio. Esta discrepancia quizás esté relacionada el número de casos estudiados.

En un estudio reciente, las recaídas y las infecciones fueron las causas de muerte más frecuentes.⁽¹²⁾ Por otro lado, en el reporte de Medina *et al*,⁽³⁷⁾ la mortalidad relacionada al trasplante a los 100 días fue del 15 % y al año del 19 %, mientras que la mortalidad total fue del 42 %, superior a la de esta investigación.

La mortalidad por infecciones, como segunda causa más frecuente en la muestra estudiada, fue mayor en los primeros 100 días (precoz) en los pacientes con LLA y en los trasplantes alogénicos, que fueron realizados con el uso de la MO como fuente de PH y en los pacientes de alto riesgo. Las infecciones se presentan con más frecuencia en el periodo inmediato y en cuanto a la fuente de PH, la MO por lo general aporta un menor número de células, lo que hace que demore más tiempo en la recuperación hematológica con un número mayor de infecciones durante el periodo de neutropenia.

La SG y SLE muestran buenos resultados, aunque inferiores a los ofrecidos por Crottaet *al*.⁽⁴⁰⁾ La probabilidad de supervivencia estimada a los 3 años después del primer TCPH alogénico fue superior a los resultados de Medina *et al*,⁽³⁸⁾ que describieron una SG y SLE a los 5 años de 56 % y 38 % respectivamente.

En general los resultados coinciden con los reportes internacionales; aunque deben hacerse estudios en las diferentes enfermedades, así como tipos de trasplantes y en sus diferentes variantes que, por el bajo número de casos, no fue considerado.

Referencias bibliográficas

1. Thomas ED. History, current results, and research in marrow transplantation. *Perspect Biol Med*. 1995; 38(2):230-7. doi: <https://doi.org/10.1353/pbm.1995.0001>
2. Kanate AS, Majhail NS, Savani BN, Bredeson C, Champlin RE, Crawford S, et al. Indications for Hematopoietic Cell Transplantation and Immune Effector Cell Therapy:

-
- Guidelines from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. Biol Blood Marrow Transplant. 2020;26(7):1247-56. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2020.03.002>.
3. Gratwohl A, Brand R, Niederwieser D. Introduction of a quality management system and outcome after hematopoietic stem-cell transplantation. J Clin Oncol. 2011;29(15):1980-6. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.30.4121>
 4. Dausset J, Rapaport FT, Legrand L, Colombani J, Barge A, Feingold N. Studies on transplantation antigens (HL-A) by means of skin grafts from 90 children onto their fathers. Nouv Rev Fr Hematol. 1969;9(2):215-29.
 5. Blume KG, Weissman IL. E. Donnall Thomas (1920-2012). Proc Natl Acad Sci U S A. 2012 Dec 18;109(51):20777-8. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1218913109>.
 6. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, Giralto S, Lazarus H, Ho V, et al. Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. Biol Blood Marrow Transplant 2019;15(12):1628-33. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2009.07.004>.
 7. Elmariah H, Fuchs EJ. Post-transplantation cyclophosphamide to facilitate HLA-haploidentical hematopoietic cell transplantation: mechanisms and results. Semin Hematol. 2019;56(3):183-9. doi: <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2018.09.002>.
 8. O'Reilly RJ, Collins N, Dinsmore R, Kernan N, Siena S, Brochstein J, et al. Transplantation of HLA-mismatched marrow depleted of T-cells by lectin agglutination and E-rosette depletion. Tokai J Exp Clin Med. 1985;10(2-3):99-107.
 9. Prata PH, Eikema DJ, Afansyev B, Bosman P, Smiers F, Diez-Martin JL, et al. Haploidentical transplantation and posttransplant cyclophosphamide for treating aplastic anemia patients. Bone Marrow Transplant. 2020;55(6):1050-1058. doi: <https://doi.org/10.1038/s41409-019-0773-0>.
 10. El Fakih R, Hashmi SK, Ciurea SO, Luznik L, Gale RP, Aljurf M. Post-transplant cyclophosphamide use in matched HLA donors: a review of literature and future

- application. Bone Marrow Transplant. 2020;55(1):40-7. doi: <https://doi.org/10.1038/s41409-019-0547-8>.
11. Gratwohl A, Pasquini MC, Aljurf M, Atsuta Y, Baldomero H, Foeken L, et al. Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation (WBMT). One million haemopoietic stem-cell transplants: a retrospective observational study. *Lancet Haematol*. 2015;2(3):e91-100. doi: [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(15\)00028-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(15)00028-9).
12. D'Souza A, Fretham C, Lee SJ, Arora M, Brunner J, Chhabra S, et al. Current Use of and Trends in Hematopoietic Cell Transplantation in the United States. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020;26(8): e177-82. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2020.04.013>.
13. Auletta JJ, Kou J, Chen M, Shaw BE. Current use and outcome of hematopoietic stem cell transplantation: CIBMTR US summary slides, 2021. [citado 13/03/22]. Disponible en: <https://cibmtr.org/CIBMTR/Resources/Summary-Slides-Reports>
14. Jaime-Fagundo JC, Dorticós-Balea E. Trasplante de progenitores hematopoyéticos en el Instituto de Hematología e Inmunología: pasado, presente y futuro. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2017 [citado 13/03/22];33(1): Disponible en: <http://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/566>.
15. Shrestha B, Dunn L. The Declaration of Helsinki on Medical Research involving Human Subjects: A Review of Seventh Revision. *J Nepal Health Res Council*. 2020;17(4):548-52. doi: <https://doi.org/10.33314/jnhrc.v17i4.1042>.
16. García-Castillo C, Olaya-Vargas, A, Pérez-García M, Melchor-Vidal YB, Cardoso-Yah G, Torres-Alarcón CG. Procesos infecciosos en el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. *Rev Hematol Mex*. 2020;21(1):41-50. Doi: [10.24245/rev_hematol.v21i1.3885](https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v21i1.3885)
17. Torres S F, Iolster T, Reyes Haczek PJ, Berro M, Longo PG, SiabaSerrate AJ, et al. Niños con trasplante de progenitores hematopoyéticos admitidos en una unidad de

cuidados intensivos: análisis de la sobrevida y los factores predictivos de mortalidad. Arch Argent Pediatr 2021 [citado 13/03/22]; 119(4):230-7. Disponible en:

https://comunidad.sap.org.ar/uploads/archivos/general/files_ao_torres_11-6pdf_1623185659.pdf

18. Barrett D, Fish JD, Grupp SA. Autologous and allogeneic cellular therapies for high-risk pediatric solid tumors. *Pediatr Clin North Am.* 2010;57(1):47-66. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2010.01.001>.
19. Kanate AS, Majhail NS, Savani BN, Bredeson C, Champlin RE, Crawford S, et al. Indications for Hematopoietic Cell Transplantation and Immune Effector Cell Therapy. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020;26(7):1247-56. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2020.03.002>.
20. Jaime-Fagundo J. El trasplante de médula ósea y su evolución en Cuba. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2018 [citado 16/01/23]; 34(4) Disponible en: <https://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/964>
21. Jaime-Fagundo J, Bencomo-Hernández A, Sarduy-Saez S, Llerena-Moreno D, Roque-García W. Trasplante haploidéntico de progenitores hematopoyéticos: una necesidad. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2017 [citado 9/07/22]; 33(3). Disponible en: <https://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/539>
22. Dubois V, Amokrane K, Beguin Y, Bruno B, Chevallier P, Delbos F, et al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplant: How to choose the best donor? Guidelines from the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC). *Bull Cancer.* 2020;107(1S):S72-84. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2019.07.011>.
23. Dvorak CC, Gilman AL, Horn B, Cowan MJ. Primary graft failure after umbilical cord blood transplant rescued by parental haplocompatible stem cell transplantation. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2009;31(4):300-3. doi: <https://doi.org/10.1097/MPH.0b013e3181914a81>.

24. Kindwall-Keller TL, Ballen KK. Umbilical cord blood: The promise and the uncertainty. *Stem Cells Transl Med.* 2020;9(10):1153-62. doi: 10.1002/sctm.19-0288.
25. Yamamoto C, Ogawa H, Fukuda T, Igarashi A, Okumura H, et al. Impact of a Low CD34+ Cell Dose on Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24(4):708-16. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2017.10.043>.
26. Kupeli S, Inan G, Ozkan A, Sezgin G, Bayram I, Tanyeli A. Total nucleated cell dose in graft is a better prognostic factor for survival in pediatric patients transplanted with bone marrow compared to CD34+, CD3+, or total mononuclear cell count. *J Clin Apher.* 2022;37(1):19-24. doi: <https://doi.org/10.1002/jca.21946>.
27. Eifenbein GJ. Granulocyte-colony stimulating factor primed bone marrow and granulocyte-colony stimulating factor mobilized peripheral blood stem cells are equivalent for engraftment: which to choose? *Pediatr Transplant.* 2005;9(Suppl7):37-47. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-3046.2005.00444.x>.
28. Bojanić I, Cepulić BG, Mazić S. Collection of hematopoietic progenitor cells from healthy donors. *Acta Med Croatica.* 2009; 63(3):237-44.
29. Amouzegar A, Dey BR, Spitzer TR. Peripheral Blood or Bone Marrow Stem Cells? Practical Considerations in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Transfus Med Rev.* 2019;33(1):43-50. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tmr.2018.11.003>.
30. Bensinger WI, Clift R, Martin P, Appelbaum FR, Demirer T, Gooley T, et al. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation in patients with advanced hematologic malignancies. *Blood.* 1996;88(7):2794-800.
31. Hartmann O, Le Corroller AG, Blaise D, Michon J, Philip I, Norol F, et al. Peripheral blood stem cell and bone marrow transplantation for solid tumors and lymphomas. *Ann Intern Med.* 1997;126(8):600-7. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-126-8-199704150-00002>.

-
32. Deotare U, Al-Dawsari G, Couban S, Lipton JH. G-CSF-primed bone marrow as a source of stem cells for allografting: revisiting the concept. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50(9):1150-6. doi: <https://doi.org/10.1038/bmt.2015.80>
33. Frangoul H, Nemecek ER, Billheimer D, Pulsipher MA, Khan S, Woolfrey A, et al. A prospective study of G-CSF primed bone marrow as a stem-cell source for allogeneic bone marrow transplantation in children. *Blood.* 2007;110(13):4584-7. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2007-07-101071>.
34. Yan CH, Wang Y, Mo XD, Sun YQ, Wang FR, Fu HX, et al. Incidence, Risk Factors, Microbiology and Outcomes of Pre-engraftment Bloodstream Infection After Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Comparison With HLA-identical Sibling Transplantation. *Clin Infect Dis.* 2018;67(suppl_2):S162-73. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciy658>.
35. López Carballeira A, Liñares Paz M, Trujillo Ariza MV, Martínez de Alegría Alonso AX, Sánchez Paniagua I, Domínguez Robla M, et al. Complicaciones de los trasplantes de médula ósea en edad pediátrica. *Eur Congress Radiol-SERAM 2014;SERAM 2014 / S-0438.* Doi: <https://doi.org/10.1594/seram2014/S-0438>.
36. Moya I, Muñio J, Carnot J, Fraga Y, Chávez R, Rodríguez CR, et al. Complicaciones infecciosas en el período inmediato precoz postrasplante de progenitores hematopoyéticos. *Rev cubana med.* 2012 [citado 12/07/22]; 51(4):291-301. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232012000400003&lng=es
37. Medina D, Gonzales L, Davalos D, Rosales M, Estacio M, Manzi, E. Trasplante de células madre hematopoyéticas en pacientes pediátricos con diagnóstico de neoplasias mieloides, experiencia en 15 años. *Rev Colomb Cancerol.* 2018 [consultado 22/05/22]; 22(2):69-75. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0123901518300428>

38. Faraci M, Bertaina A, Luksch R, Calore E, Lanino E, Saglio F, et al. Sinusoidal Obstruction Syndrome/Veno-Occlusive Disease after Autologous or Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(2):313-20. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.09.027>.
39. Kanagasundram S, Amini F. Late Complications of Allogeneic Stem Cells Transplantation in Leukaemia. *Tissue Eng Regen Med.* 2018;16(1):1-9. doi: <https://doi.org/10.1007/s13770-018-0157-3>.
40. Crotta A, Zhang J, Keir C. Survival after stem-cell transplant in pediatric and young-adult patients with relapsed and refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Curr Med Res Opin.* 2018;34(3):435-40. doi: <https://doi.org/10.1080/03007995.2017.1384373>.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto e intereses

Contribución de autoría

1. **Conceptualización:** Juan Carlos Jaime Fagundo, Sonia Elizabeth Morales Quinatoa
2. **Curación de datos:** Juan Carlos Jaime Fagundo, Sonia Elizabeth Morales Quinatoa
3. **Análisis formal:** Juan Carlos Jaime Fagundo, Sonia Elizabeth Morales Quinatoa
4. **Investigación:** Juan Carlos Jaime Fagundo, Sonia Elizabeth Morales Quinatoa, Wilfredo Roque García
5. **Metodología:** Juan Carlos Jaime Fagundo, Sonia Elizabeth Morales Quinatoa
6. **Administración del proyecto:** Juan Carlos Jaime Fagundo
7. **Redacción – borrador original:** Juan Carlos Jaime Fagundo, Sonia Elizabeth Morales Quinatoa
8. **Redacción – revisión y edición:** Juan Carlos Jaime Fagundo, Wilfredo Roque García

