

DISCUSION

Desde el inicio de la actividad de la Unidad de Trasplante de Médula Ósea del Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan en abril de 1994, se han realizado progresivamente TH alogénicos con donante familiar y no familiar, y TH autólogos en pacientes con patologías muy variadas utilizando todas las fuentes de tejido hematopoyético disponibles en la actualidad.

La infección es una de las complicaciones más frecuentemente asociadas a la mortalidad temprana relacionada al TH. La conjunción de diversos factores de riesgo como son la neutropenia prolongada, la alteración de la barrera cutáneo-mucosa por efecto de la mucositis, el uso de catéteres de larga permanencia y la profunda depresión del sistema inmunológico, la EICH aguda que requiere el uso de inmunosupresores, predisponen a la aparición de esta complicación. La variación del peso de los distintos factores de riesgo a lo largo de la evolución luego del trasplante se refleja en el predominio de diferentes agentes infecciosos en cada etapa del trasplante: bacterias, hongos y el virus Herpes simple durante el período de neutropenia y mucositis; infecciones virales, *Pneumocystis jiroveci*, *Toxoplasma gondii* durante los 3-4 meses siguientes e infecciones por el virus de varicella zoster y bacterias capsuladas en la etapa más tardía que se prolonga más allá del año en los pacientes con EICH crónica³⁹. Esta posibilidad de predecir el riesgo para los diferentes agentes ha permitido establecer estrategias de profilaxis o tratamiento temprano que en el caso de esta cohorte resultaron efectivas para acotar el riesgo sin que se observara el surgimiento de cepas multiresistentes^{40,41}.

En este estudio se analizaron la sobrevida de dos de las patologías que se trasplantan con más frecuencia en Pediatría. La Anemia aplásica severa es considerada una emergencia hematológica por su elevada mortalidad. En este grupo de pacientes, en el que la mayoría tuvieron características de mal pronóstico por el retraso en la derivación, indicación de transfusiones múltiples y tratamiento inmunosupresor previo al TH, se obtuvo una sobrevida similar a la publicada por centros que trasplantaron pacientes con esta patología más precozmente⁴².

Las leucemias agudas constituyen el grupo de neoplasias más frecuentes en niños y adolescentes. Los diferentes protocolos de quimioterapia en curso han logrado una tasa de curación global de aproximadamente el 75% de los pacientes con leucemias linfoblásticas agudas y el 40% de los pacientes con leucemia mieloblástica aguda⁴³. En los pacientes de mal pronóstico, el TH con donante familiar o no familiar, es la alternativa terapéutica a considerar. Durante esta etapa del pro-

grama de TH del hospital, se realizaron TH en los niños con leucemias agudas con donante familiar histoidéntico en primera remisión en aquellos considerados de alto o muy alto riesgo y en los niños que lograron una segunda remisión luego de una recaída hematológica. La sobrevida libre de enfermedad (SLE) fue 55% en este grupo de pacientes mientras que las probabilidades de SLE reportada en otros estudios fueron entre el 45 y el 65% según el número de pacientes trasplantados, criterios de inclusión utilizados y experiencia del centro^{44,45}. La causa más frecuente de mortalidad en pacientes pediátricos con leucemias agudas post-TH alogénico es la recaída leucémica^{44,45}. Por tal motivo se observó en este estudio una diferencia estadísticamente significativa al comparar las probabilidades de sobrevida de los pacientes con Anemia aplásica adquirida severa y aquellos pacientes con Leucemias agudas.

El número reducido de pacientes que recibieron un TH con donante no familiar en la Unidad de TH hasta la actualidad no permite obtener conclusiones acerca de la sobrevida con este tipo de trasplante.

Es de esperar que el avance en la tipificación HLA, tratamientos inmunosupresores y control de las infecciones, mejoren la evolución de los pacientes trasplantados a partir de donantes no familiares en un futuro próximo.

El riesgo de secuelas y efectos tardíos en los sobrevivientes de TH es un hecho bien conocido y que en algunas series alcanza al 90% de los pacientes⁴⁶⁻⁴⁹. Sus causas son múltiples e incluyen tanto la enfermedad y el tratamiento previo como las complicaciones del trasplante. El antecedente de irradiación corporal total y de EICH crónica son los factores de riesgo más importantes⁵⁰. Este riesgo aumentado de complicaciones tardías, que incluye un mayor riesgo de neoplasias secundarias⁵¹, hace que los pacientes requieran una atención especial de su salud por el resto de su vida, la que debe incluir tanto la detección y tratamiento oportuno de las complicaciones como la promoción de un estilo de vida saludable⁵².

Al analizar la CVRS en la población de sobrevivientes que fue evaluada observamos que su puntaje promedio es alto, comparable e incluso superior en algunos aspectos a la población sana de referencia. Esto podría relacionarse con cambios en la valoración de CVRS luego de haber superado la etapa más difícil de trasplante⁵³. Sin embargo análisis de subgrupos que exceden los objetivos de este trabajo muestran que la existencia de secuelas, el antecedente de enfermedad maligna y un mayor compromiso previo al trasplante constituyen factores de riesgo para la CVRS de los sobrevivientes⁵⁴. La falta de cohesión familiar y las condiciones socioeconómicas adversas,

frecuentes en nuestro medio y que la enfermedad crónica agrava, constituyen factores de riesgo adicionales para la calidad de vida de los pacientes y sus familias y hacen necesaria una visión holística en su seguimiento⁵⁵⁻⁵⁷.

CONCLUSIONES

Los resultados de este estudio muestran la posibilidad de realizar con éxito procedimientos de alta complejidad en un hospital público en Argentina.

La selección de los pacientes y donantes, el desarrollo de la infraestructura de apoyo para la preparación de pacientes y donantes, y la capacitación del personal involucrado directa e indirectamente ha permitido alcanzar resultados de mortalidad relacionada al trasplante, sobrevida y calidad de vida comparables a los publicados por centros con vasta experiencia en pacientes pediátricos.

REFERENCIAS

1. Velardi A, Locatelli F. Stem Cell Transplantation. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB et al. Nelson Textbook of Pediatrics, 18 th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2007, chapter 134.
2. Champlin RE, Schmitz N, Horowitz MM et al. Blood stem cells compared with bone marrow as a source of hematopoietic cells for allogeneic transplantation. *Blood* 2000; 95: 3702-09.
3. Eapen M, Rubinstein P, Zhang MJ 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: 1947-54.
4. Ballen KK, King RJ, Chitphakdithai P et al. The national marrow donor program 20 years of unrelated donor hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008; 14(9 Suppl): 2-7.
5. Sullivan MJ. Banking on cord blood stem cells. *Nat Rev Cancer* 2008; 8: 555-63.
6. Guinan EC, Bierer B. Principles of Bone Marrow and Stem Cell Transplantation. In Nathan DG, Oski FA. Hematology of Infancy and Childhood. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders. 1998: 336-72.
7. Truitt RL, Johnson BD. Principles of graft-vs.-leukemia reactivity. *Biol Blood Marrow Transplant*. 1995; 1: 61-81.
8. Ottinger H, Grosse-Wilde M, Schmitz A et al. Immunogenetic marrow donor search for 1012 patients: a retrospective analysis of strategies, outcome and costs. *Bone Marrow Transplant*. 1994; 14 Suppl 4: S34- 8.
9. MacMillan ML, Davies SM, Nelson GO et al. Twenty years of unrelated donor bone marrow transplantation for pediatric acute leukemia facilitated by the National Marrow Donor Program. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14 (9 Suppl): 16-22.
10. Vann Rood JJ, Oudshoorn M. Eleven million donors in Bone Marrow Donors Worldwide! Time for reassessment ?. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41: 1-9.
11. Gluckman E, Devergie A, Bourdeau-Esperou H et al. Transplantation of umbilical cord blood in Fanconi's anemia. *Nouv Rev Fr Hematol* 1990; 32: 423-5.
12. Gluckman E, Devergie A, Thierry D et al. Clinical applications of stem cell transfusion from cord blood and rationale for cord blood banking. *Bone Marrow Transplant* 1992; 9, Suppl 1: 114-7.
13. Schattenberg AV, Levenga TH. Differences between the different conditioning regimens for allogeneic stem cell transplantation. *Curr Opin Oncol* 2006; 18: 667-70.
14. Donato V, Tacri V, Zurlo A et al. Fractionated total body irradiation in allogeneic bone marrow transplantation in leukemia patients: analysis of prognostic factors and results in 136 patients. *Radiother Oncol* 1998; 48: 267-76.
15. Milano M, Faraci M, Dini G et al. Early complications following haematopoietic SCT in children. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41, Suppl 2: S39-42CS.

16. Léger CS, Nevill TJ. Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A primer for the primary care physician. *CMAJ* 2004; 170: 1569-77.
17. Kumar S, DeLeve LD, Kamath PS et al. Hepatic veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) after hematopoietic stem cell transplantation. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 589-98.
18. Dykewicz CA. Summary of the Guidelines for Preventing Opportunistic Infections among Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 139-44.
19. Staciuk R, Figueroa C, Casimir L et al. Complicaciones infecciosas en niños receptores de trasplante hematopoyético alogénico en seguimiento ambulatorio. *Medicina Infantil* 2008; 15: 20-6.
20. Jacobson DA, Vogelsang BG. Acute graft versus host disease. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2007; 2: 35-46.
21. Shlomchik WD, Lee SJ, Couriel D et al. Transplantation's Greatest Challenges: Advances in Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007; 13: 2-10.
22. Figueroa C, Staciuk R, Pierini A et al. Enfermedad de injerto contra huésped crónica en Pediatría. *Medicina Infantil* 2004; 24-9.
23. Hogan WJ, Store R. Use of cyclosporine in hematopoietic cell transplantation. *Transplant Proc* 2004; 36 (2 Suppl): 367S-71S.
24. Reisner Y, Kapoor N, Kirkpatrick D et al. Transplantation for severe combined immunodeficiency with HLA-A, B, D, DR incompatible parental marrow cells fractionated by soybean agglutinin and sheep red blood cells. *Blood*. 1983; 61: 341-48.
25. Buckley RH, Schiff S, Schiff R et al. Haploidentical bone marrow transplantation in human severe combined immunodeficiency. *Semin Hematol* 1993; 30(Suppl. 4): 92-104.
26. Hale GA. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for pediatric solid tumors. *Expert Rev Anticancer Ther* 2005; 5: 835-46.
27. Braton SL, Van Duker H, Statler KD et al. Lower hospital mortality and complications after pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Crit Care Med* 2008; 36: 923-27.
28. Aaronson NK. Methodologic issues in assessing the quality of life of cancer patients. *Cancer* 1991; 67 (3 suppl): 844-50.
29. Valderas JM, Ferrer M, Alonso J. Health-related quality of life instruments and other patient-reported outcomes. *Med Clin (Barc)* 2005; 125 Suppl 1: 56-60.
30. Syrjala K. Assessment of Quality of life in Hematopoietic Cell Transplantation Recipients. Blume K, Forman SJ, Appelbaum F R. Thomas Hematopoietic Cell Transplantation. Third Edition. Victoria. 2004: 507-18.
31. Bullorsky EO, Bonduel M, Shanley C et al. Trasplante de médula ósea en Anemia Aplásica Severa. *Medicina* 1998; 58: 130-4.
32. Bonduel M, del Pozo A, Zelasko M et al. Successful related umbilical cord blood transplant due to graft failure following T cell depleted non identical bone marrow transplantation in a child with mayor histocompatibility complex class II deficiency. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24: 437-40.
33. Figueroa C, Allaria A, Chantada G et al. Derrame pericárdico asociado al trasplante de células precursoras hematopoyéticas. *Arch argent pediatr* 2000; 98: 87-91.
34. Bonduel M, Santos P, Figueroa Turienzo C et al. Atypical skin lesions caused by *Curvularia* sp and *Pseudallescheria boydii* in two patients after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27: 1311-13.
35. Bonduel M, Zelasko M, Figueroa C et al. Successful treatment of autoimmune hemolytic anemia with rituximab in a child with severe combined immunodeficiency following nonidentical T-cell-depleted bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35: 819-21.
36. Bonduel M, Staciuk R, Figueroa C et al. Unrelated cord blood transplantation and reduced-intensity conditioning regimen for graft failure in a child with Major Histocompatibility Complex class II deficiency. *Bone Marrow Transplant* 2008; 42: 839.
37. Roizen M, Rodríguez S, Bauer G et al. Validation of the Argentinian Spanish version of the PedsQL™ 4.0 Generic Core Scales in children and adolescents with chronic diseases: Measuring health-related quality of life in low-income settings. *Health Qual Life Outcomes*. 2008; 6: 59.
38. Figueroa C, Bonduel M, Paganini H et al. Detección de citomegalovirus en sangre y lavado broncoalveolar y tratamiento profiláctico o preventivo con ganciclovir en niños receptores de trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006; 24: 162-6.

39. Zaia JA. Infections associated with bone marrow transplantation. In: Infections in immunocompromised infants and children. Christian C. Patrick. Churchill Livingstone New York. 1992: 261-76
40. Leibovici L, Paul M, Cullen M et al. Antibiotic prophylaxis in neutropenic patients: new evidence, practical decisions. *Cancer* 2006; 107: 1743-51.
41. Hovi L, Saarinen-Pihkala UM, Vettenranta K et al. Invasive fungal infections in pediatric bone marrow transplant recipients: single center experience of 10 years. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26: 999-1004.
42. Georges G, Storb R. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for aplastic anemia. Blume K, Forman SJ, Appelbaun F R. *Thomas Hematopoietic Cell Trasplantation. Third Edition. Victoria. 2004: 981-1001.*
43. Pui CH, Sharappe M, Riveiro RC et al. Chilhood and adolescent lymphoid and myeloid leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2004: 118-45.*
44. Margolis DA, Casper JT. Allogeneic transplantation for acute myeloid leukemia in children. Blume K, Forman SJ, Appelbaun F R. *Thomas Hematopoietic Cell Trasplantation. Third Edition. Victoria. 2004: 1040-54.*
45. Davies SM, Ramsay NKC, Kersey JH. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia in children. Blume K, Forman SJ, Appelbaun F R. *Thomas Hematopoietic Cell Trasplantation. Third Edition. Victoria. 2004: 1067-83.*
46. Leung W, Ahn H, Rose SR et al. A prospective cohort study of late sequelae of pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Medicine* 2007; 86: 215-24.
47. Leiper AD. Non-endocrine late complications of bone marrow transplantation in childhood: part I. *Br J Haematol* 2002; 118: 3-22.
48. Leiper AD. Non-endocrine late complications of bone marrow transplantation in childhood: part II. *Br J Haematol* 2002; 118: 23-42.
49. Brennan BM, Shalet SM. Endocrine late complications of bone marrow transplantation in childhood. *Br J Haematol* 2002; 118: 58-66.
50. Socié G, Salooja N, Cohen A et al. Nonmalignant late effects after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2003;101: 3373-85.
51. Baker KS, DeFor TE, Burns LJ et al. New Malignancies After Blood or Marrow Stem-Cell Transplantation in Children and Adults: Incidence and Risk Factors. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1352-58.
52. Rizzo JD, Wingard JR, Tichelli A et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation: joint recommendations of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, the Center for International Blood and Marrow Transplant Research, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12:138-51.
53. Andrykowski MA, Bishop MM, Hahn EA et al. Long-term health-related quality of life, growth, and spiritual well-being after hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2005; 23: 599-608.
54. Clarke SA, Eiser C, Skinner R. Health-related quality of life in survivors of BMT for paediatric malignancy: a systematic review of the literature. *Bone Marrow Transplant* 2008; 42: 73-82.
55. Phipps S, Rai SN, Leung WH et al. Cognitive and academic consequences of stem-cell transplantation in children. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2027- 33.
56. Barrera M, Boyd-Pringle LA, Sumbler K et al. Quality of life and behavioral adjustment after pediatric bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26: 427-35.
57. Barr RD. Costs and consequences of stem cell transplantation in children. *Pediatric Transplant* 2003; 7 (Supll. 3): 7-11.