

## Mesa Redonda: Trasplante de médula ósea en Pediatría

### Experiencia de las Unidades de Trasplante en las comunidades ámbito de la Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria y Castilla y León

A.I. BENITO-BERNAL<sup>1</sup>, S. GONZÁLEZ-MUÑIZ<sup>2</sup>, M. LÓPEZ-DUARTE<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Hemato-Oncología Pediátrica y Trasplante Hematopoyético, Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Salamanca. <sup>2</sup>Servicio de Hematología, Hematología Pediátrica y Trasplante Hematopoyético. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. <sup>3</sup>Servicio de Hematología, Trasplante Hematopoyético. Hospital Marqués de Valdecilla. Santander.

#### RESUMEN

**Introducción.** Durante las últimas dos décadas el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) se ha consolidado como un tratamiento de primera línea para diversas enfermedades congénitas y adquiridas de la infancia. Los avances en el campo y la experiencia acumulada en el manejo de las complicaciones del TPH han reducido la mortalidad y mejorado la calidad de vida de los supervivientes. El 10% de los pacientes trasplantados en España son niños.

**Objetivos.** Analizar la experiencia de TPH pediátrico de las tres unidades de trasplante existentes en las Comunidades Autónomas pertenecientes a la Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria y Castilla y León (SCCALP).

**Pacientes y métodos.** Estudio retrospectivo de los trasplantes realizados en pacientes pediátricos ( $\leq 18$  años de edad) en el Hospital Central de Asturias, Marqués de Valdecilla y Clínico de Salamanca, analizando especialmente los resultados de la última década.

**Resultados.** Las tres unidades de TPH pediátrico de la SCCALP realizan todos los tipos de trasplante. La media de TPH por año y unidad en los últimos 10 años fue de 5. La indicación más frecuente de TPH fue una enfermedad maligna. Una proporción significativa de pacientes con enfermedades congénitas recibieron un TPH alogénico. La supervivencia global de los pacientes trasplantados fue del 55-65%.

**Conclusiones.** Las indicaciones y resultados del TPH pediátrico en los centros de la SCCALP son comparables a los de otros centros de nuestro entorno. La colaboración entre los servicios

de hematología y pediatría hace posible el funcionamiento de unidades mixtas de trasplante.

**Palabras clave:** Progenitores hematopoyéticos; Trasplante hematopoyético; Pediatría.

#### ABSTRACT

**Introduction.** Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) has become a first line curative procedure in children and adolescents with a variety of malignant and non malignant life-threatening conditions. The enormous progress achieved in the field and the accumulated experience in the management of the complications related to the procedure in children have significantly reduced its mortality and improved the quality of life of the surviving patients. In Spain, up to 10% of the patients transplanted are children.

**Objective.** To analyze the activity and results of pediatric HSCT in the centers of the Pediatric Society of Asturias, Cantabria and Castilla-León (SCCALP).

**Methods and patients.** A retrospective analysis of the medical records of pediatric patients (aged  $\leq 18$  years) undergoing HSCT during the last 10 years at the HSCT Units of Salamanca, Oviedo and Santander.

**Results.** HSCT centers of the SCCALP are allowed to perform all types of hematopoietic transplantation in children. A median of 5 procedures per year were performed at each unit over the last 10 years. The most common indication for a HSCT was a malignant disease while a significant proportion

*Correspondencia:* Dra. Ana I. Benito Bernal. Servicio de Pediatría, Hemato-Oncología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario de Salamanca. Paseo de San Vicente 58-182. 37007 Salamanca.  
*Correo electrónico:* abenitob@saludcastillayleon.es

© 2014 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León  
Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

of patients with an inherited condition underwent an allogeneic transplantation. Overall survival for all patients was 55 to 65%.

**Conclusions.** Indications and results of pediatric HSCT performed at the SCCALP centers are comparable to current practices. The procedure is safely performed in mixed (adult and pediatric) HSCT units when collaboration between the Hematologist and the Pediatrician is warranted.

**Key words:** Stem cell; Hematopoietic transplantation; Pediatrics.

## INTRODUCCIÓN

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) incluye cualquier procedimiento en el que la infusión intravenosa de células madre o progenitores hematopoyéticos (PH) es capaz de sustituir y repoblar, total o parcialmente, los sistemas inmune y hematopoyético del receptor que se encuentran dañados a causa de una enfermedad o del tratamiento de esta. El TPH se ha consolidado como una terapia curativa de primera línea cuyas indicaciones abarcan no solo patologías hemato-oncológicas malignas de la infancia sino también otras enfermedades hematológicas no malignas (adquiridas o congénitas), inmunodeficiencias y metabopatías<sup>(1,2)</sup>.

Cada tipo de TPH tiene sus indicaciones, ventajas y desventajas<sup>(1-4)</sup>. El objetivo del TPH autólogo es el de alcanzar la máxima respuesta antitumoral mediante la administración de dosis supraletales de quimioterapia mientras que los PH procedentes del propio paciente, generalmente de su sangre periférica (SP), se encargan de recuperar la función medular dañada por el acondicionamiento. Los tumores sólidos de mal pronóstico son actualmente la indicación más frecuente del TPH autólogo en Pediatría.

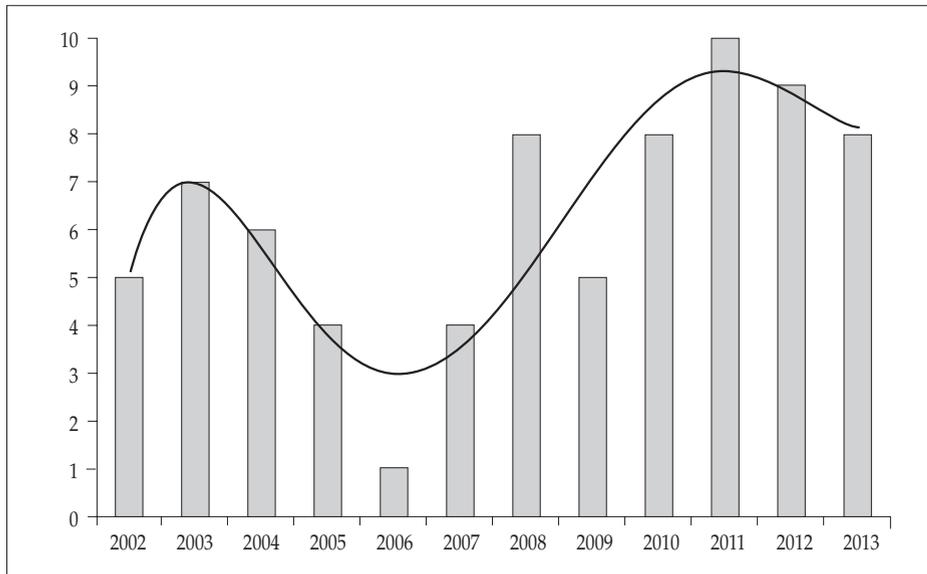
En el TPH alogénico los PH proceden de un donante que puede ser un hermano compatible, otro familiar o un voluntario no relacionado, siendo posible obtenerlos de SP, médula ósea (MO) o sangre de cordón umbilical (SCU). La eficacia terapéutica del TPH alogénico en la enfermedad maligna se basa en el principio de alorreactividad según el cual las células inmunocompetentes del donante reconocen como extrañas las células leucémicas del receptor, destruyéndolas a través de mecanismos inmunológicos<sup>(5)</sup>. La capacidad de realizar un TPH alogénico con éxito se basa en la elección de un donante con compatibilidad HLA (sistema mayor de histocompatibilidad humana). La enfermedad injerto contra huésped (EICH), que se presenta cuando los linfocitos del donante atacan los tejidos del receptor, es una de las consecuencias más graves del TPH alogénico<sup>(6,7)</sup>. La EICH y su tratamiento son responsables de gran parte de la morbilidad y mortalidad asociadas al procedimiento. La toxicidad orgánica y otras complicaciones como infecciones, recaída o persistencia de la enfermedad de base, alteraciones del crecimiento y de la fertilidad y segundos tumores limitan sus efectos beneficiosos<sup>(8-11)</sup>.

A lo largo de los últimos 15 años se ha producido un enorme progreso en el campo del TPH alogénico. Los avances en el conocimiento del sistema HLA humano, el desarrollo de los bancos de sangre de cordón umbilical y la ampliación de los registros de donantes voluntarios, el desarrollo de las técnicas de terapia celular, de nuevos fármacos inmunosupresores, regímenes de acondicionamiento alternativos y las mejoras en el tratamiento de soporte han permitido su aplicación a enfermos que previamente no eran candidatos a un TPH, ya fuera por su condición física o por no disponer de un donante familiar adecuado<sup>(12-16)</sup>. Adicionalmente, la experiencia acumulada en el reconocimiento y manejo de las complicaciones agudas y tardías del TPH han contribuido a reducir su mortalidad y mejorar la calidad de vida de los supervivientes<sup>(17-19)</sup>.

En nuestro país los primeros trasplantes se realizaron a finales de la década de los 70, realizándose en 1989 el primer trasplante de un donante no emparentado. La Red Española de Donantes de Medula Ósea (REDMO), creada en 1991, cuenta actualmente con más de 130.000 donantes y 60.000 unidades de SCU registrados. Cada año se llevan a cabo en el mundo aproximadamente 50.000 trasplantes, encontrándose España entre los países con mayor actividad trasplantadora. En el año 2013 se realizaron en nuestro país casi 3.000 trasplantes en 72 centros. De todos ellos, casi el 10% (284) se realizaron en niños, 103 autólogos y 181 alogénicos (88 no emparentados). En nuestro país existen 21 equipos de trasplante autólogo pediátrico, 17 de los cuales realizan también TPH alogénico emparentado y 14 emparentado y no emparentado. Cataluña, Madrid y Valencia son las Comunidades Autónomas (CCAA) con mayor actividad trasplantadora pediátrica. Muchos de estos equipos trabajan en unidades de trasplante mixtas de adultos y niños. En estas unidades mixtas, que por lo general dependen fundamentalmente de los Servicios de Hematología, colaboran pediatras y hematólogos en la atención al niño trasplantado. En el territorio de la SCCALP existen tres de estas unidades cuya experiencia en TPH pediátrico se describe a continuación.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo de las cohortes de pacientes pediátricos (0-18 años) sometidos a un trasplante en cada una de las tres Unidades de TPH situadas en centros de las CCAA que componen la Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria y Castilla-León (SCCALP). Los centros participantes fueron el Hospital Clínico Universitario de Salamanca (HCUS), el Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA) y el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV). Los datos analizados se obtuvieron mediante la revisión de las historias clínicas tras la obtención de los consentimientos informados correspondientes. Se realizó un análisis descriptivo de los pacientes trasplantados en cada una de dichas unidades en los últimos 10-12 años.



**Figura 1.** Evolución del número de TPH pediátricos por año en el HCUS.

## RESULTADOS

### Trasplante hematopoyético pediátrico en la Comunidad de Castilla y León, Hospital Clínico Universitario de Salamanca (HCUS)

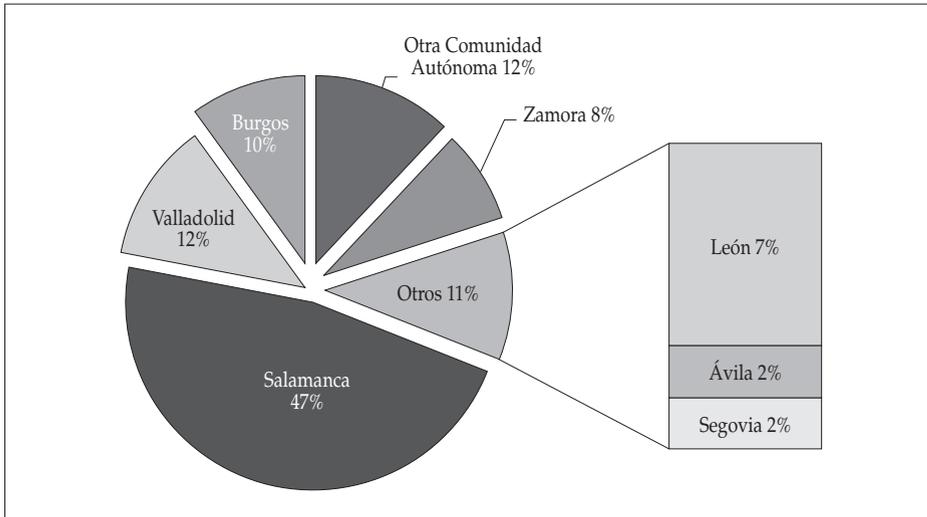
El Servicio de Hematología del HCUS, centro pionero de TPH en la Comunidad de Castilla y León, realizó su primer trasplante autólogo en 1990 y el primer TPH alogénico en 1995. Desde entonces en la Unidad de TPH de Salamanca se han realizado más de 1.600 procedimientos, siendo una de las Unidades de España con mayor actividad trasplantadora, con una media de 114 procedimientos anuales. En el año 2013 se realizaron en nuestra Comunidad un total de 173 trasplantes, el 75% (131) en Salamanca (66 autólogos, 44 alogénicos familiares y 26 alogénicos de donantes no emparentados).

Antes del año 2000, en Salamanca solo se habían trasplantado pacientes pediátricos de manera ocasional (11 trasplantes entre 1991 y 2001) mientras que el resto de los niños eran derivados a otras comunidades para el trasplante. El primer programa específico de TPH pediátrico de la Comunidad de Castilla y León se inició en el HCUS a finales de 2001 como fruto de la colaboración entre los Servicios de Hematología y Hemato-Oncología Pediátrica. Desde entonces se han realizado más de 75 procedimientos en niños y adolescentes procedentes de diversos centros de Castilla y León y de otras comunidades vecinas. En el año 2002 el HCUS fue designado centro de referencia de Trasplante Hematopoyético Infantil de nuestra comunidad, año en el que la Unidad de TPH salmantina consiguió la acreditación del JACIE (*Joint Accreditation Committee of the International Society for Cellular Therapy –IST– and the European Bone Marrow Transplantation –EBMT–*; <http://www.EBMT.org>; <http://www.JACIE.org>). En el año 2003 el programa de TPH infantil quedó consolidado definitivamente tras la apertura en Salamanca de la primera Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos de Castilla y León y un Hospital de Día de Pediátrico

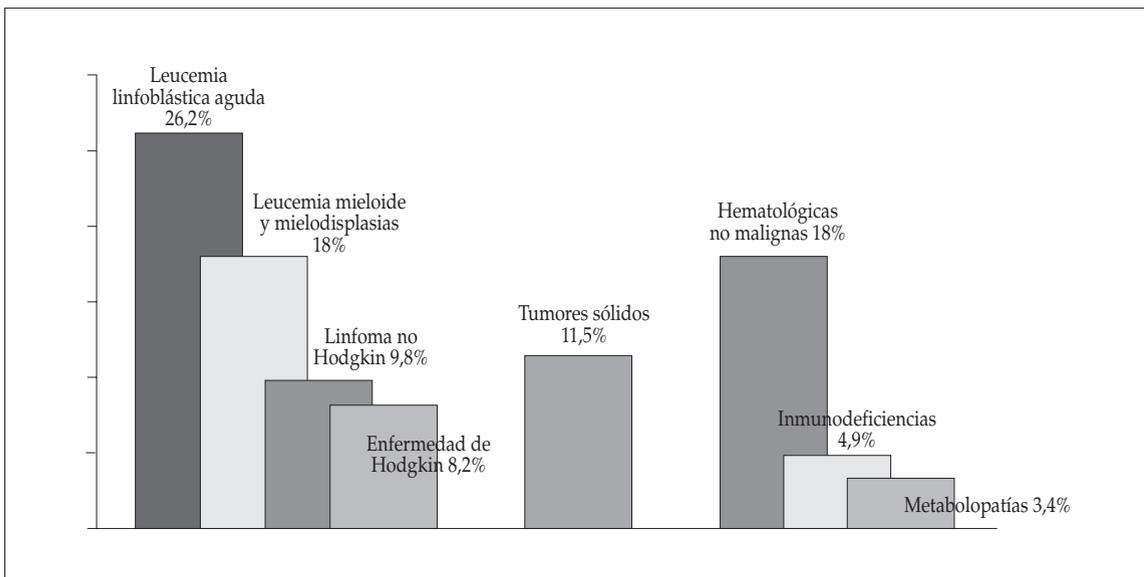
dedicado fundamentalmente a la atención de los niños hemato-oncológicos. Asimismo, en el 2003 se fundó la asociación de PYFANO (Asociación de Padres, Familiares y Amigos de Niños Oncológicos de Castilla y León), declarada de utilidad pública, con el objeto de proporcionar un apoyo psicosocial adecuado a los niños y adolescentes con cáncer y a sus familias.

La Unidad de TPH de Salamanca consta de 6 habitaciones individuales y aisladas (filtros HEPA, flujo laminar y presión positiva). Los niños sometidos a TPH son atendidos por enfermería especializada y hemato-oncólogos pediatras con experiencia en estos procedimientos con el apoyo del Servicio de Hematología. Las sesiones clínicas y la coordinación de trasplante son comunes a ambos Servicios. El centro dispone, además, de Servicio de Radioterapia y de todas las especialidades pediátricas requeridas para el funcionamiento adecuado de un programa de trasplante alogénico infantil. Asimismo, tanto el laboratorio de histocompatibilidad y el Servicio de Hemoterapia, encargado de la obtención, manipulación y criopreservación de los PH, están acreditados por organismos internacionales (*European Federation for Immunogenetics* y JACIE). Nuestro centro forma parte del Registro del *European Group for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT) y del registro del Grupo Español de Trasplante Hematopoyético (GETH) aportando regularmente los datos pertinentes a la notificación y seguimiento de todos los casos.

Desde el inicio del programa pediátrico hasta diciembre de 2013 se han realizado un total de 75 trasplantes en 69 pacientes (32 mujeres y 37 hombres). En los últimos 10 años se realizaron 69 TPH, tratándose el 88% de ellos de primeros trasplantes. El número de trasplantes pediátricos realizados por año ha fluctuado a lo largo de estos años de funcionamiento del programa de TPH con una media de 6 TPH/año. A partir de 2008 se ha mantenido una tendencia ascendente con un incremento significativo en 2011, alcanzándose una media de 8 TPH/año en los últimos 5 años (Fig. 1). La mayor parte de los pacientes pediá-



**Figura 2.** Procedencia de los pacientes pediátricos trasplantados en el HCUS.



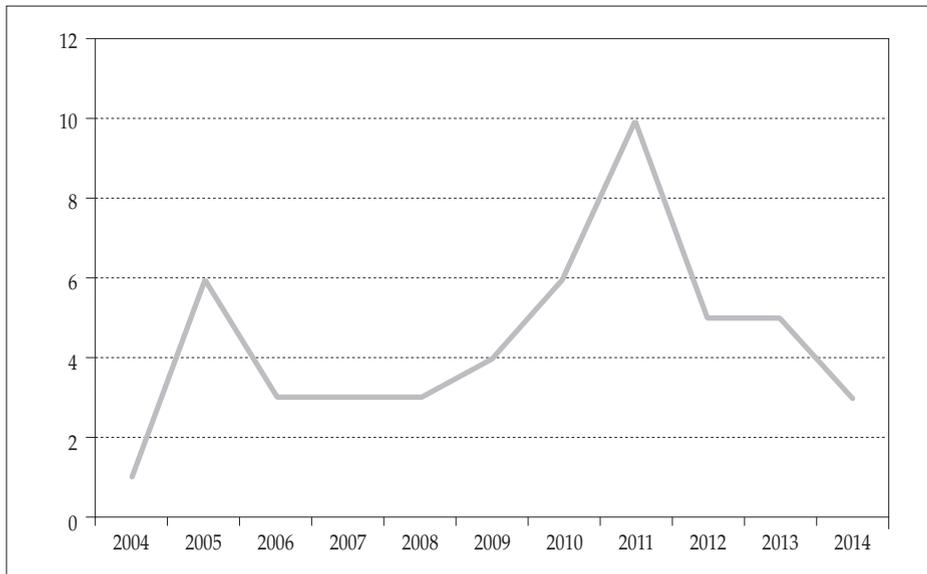
**Figura 3.** Indicaciones de TPH pediátrico en el HCUS.

tricos trasplantados procedían de Salamanca (47%), Valladolid (12%) y Burgos (10%). Hasta un 12% de los pacientes procedían de otras Comunidades, generalmente de Extremadura (Fig. 2). La mediana de edad de los pacientes en el momento del TPH era de 10 años (rango 0,4-17,9), siendo el 75% de ellos  $\leq$  15 años. El 29,9% de los trasplantes fueron autólogos, el 40,2% alogénicos familiares y el 29,9% de un donante no emparentado. En todos los TPH autólogos y en 29 alogénicos los PH se obtuvieron de SP. Una de las 9 unidades de SCU provenía de un hermano HLA idéntico. La mayoría de los pacientes recibieron un acondicionamiento mieloablativo. Las indicaciones de trasplante en el HCUS fueron similares a las de otros centros pediátricos, siendo la enfermedad hematológica maligna la indicación más frecuente (62%). El 26% de los trasplantes se indicaron por inmunodeficiencias (3), enfermedades metabólicas (2) y otras enfermedades hematológicas no malignas, congénitas (4) o adquiridas (7). Los tumores sólidos pediátricos (neuroblastoma, sarcoma de Ewing

y meduloblastoma) constituyeron una pequeña proporción de los pacientes (11,5%) (Fig. 3).

La mortalidad relacionada con el trasplante fue del 11%. Recayeron el 32% de los pacientes y el 6% desarrollaron un segundo tumor. La recaída o progresión de la enfermedad de base fue la causa del 71% de los fallecimientos mientras que la EICH y sus complicaciones fueron responsables de la muerte en el 20% de los casos. Con una mediana de seguimiento de 1.013 días (22-4794), la probabilidad de supervivencia global fue del 64% (49% en los TPH autólogos y 72% en los alogénicos). Según la enfermedad de base, la supervivencia global fue del 81% en las enfermedades no malignas, del 58% en las hemopatías malignas y del 38% en los tumores sólidos.

La población de CYL es de aproximadamente 2,5 millones de habitantes, de los cuales alrededor del 16% son niños y adolescentes menores de 15 años. La Organización Nacional de Trasplantes recomienda la existencia de una Unidad de TPH



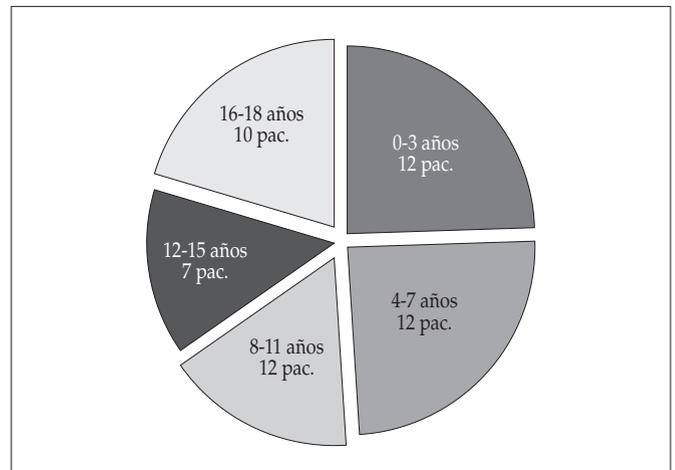
**Figura 4.** Número de trasplantes por año en pacientes pediátricos en el HUCA.

infantil por cada 2 millones de habitantes en Comunidades con amplia dispersión geográfica como la nuestra. La tasa estimada de TPH infantiles por millón de población (pmp) y año es de 1-2 autólogos y de 3-4 alogénicos. Según dichas estimaciones, la demanda de TPH infantil en la Comunidad de Castilla y León sería de aproximadamente 10-15 procedimientos al año.

Un número considerable de pacientes pediátricos hematológicos de nuestra Comunidad son derivados cada año al diagnóstico a centros de Comunidades vecinas por motivos poco claros. Castilla y León cuenta con dos Unidades clínicas con amplia experiencia en el campo (Hospital Clínico de Valladolid y HCUS) en los que se aplican protocolos de tratamiento nacionales y europeos comunes al resto del país así como un programa de trasplante pediátrico específico en el HCUS con los medios adecuados para su realización. La fuga de pacientes a otros centros impide un mayor desarrollo de la Hemato-Oncología pediátrica de Castilla y León, tanto en su ámbito clínico como investigador. La proximidad geográfica entre el domicilio y el centro de trasplante puede ser una ventaja para las familias al reducir el coste económico y social de estas patologías.

#### Trasplante hematopoyético pediátrico en Asturias, el Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA)

El programa de trasplante comenzó en nuestro centro en 1988, instaurándose de forma progresiva, el trasplante autólogo en 1988 y el alogénico de hermano HLA idéntico en 1995. Los pacientes que precisaban un trasplante alogénico de donante no emparentado y los niños menores de 5 años debían trasladarse a otra comunidad, con el coste económico y humano para las familias. En el 2007 se inició el programa de trasplante alogénico de donante no emparentado y se amplió el de trasplante pediátrico a todas las edades. Inicialmente todos los TPH pediátricos se realizaban en la Unidad de Trasplante de adultos, tanto el ingreso como el seguimiento ambulatorio y la atención en el



**Figura 5.** Distribución por edades de los pacientes pediátricos trasplantados en el HUCA.

hospital de día. En junio de 2013 el Servicio se trasladó a un nuevo complejo hospitalario que dispone de una habitación en la planta pediátrica con filtro HEPA donde se puede realizar el procedimiento del trasplante.

Desde enero de 2004 hasta la actualidad se han realizado en nuestro centro 49 trasplantes en niños y adolescentes. La Figura 4 resume la distribución en el tiempo de estos trasplantes. La edad varía de 13 meses hasta 18 años, con una media de 9,24 y una mediana de 8 (Fig. 5). Las enfermedades por las que se indicó el trasplante fueron leucemia linfoblástica aguda (18 casos), leucemia mieloide aguda (9), neuroblastoma (7), aplasia medular (3), enfermedad de Hodgkin (3), sarcoma de Ewing (3), síndrome mielodisplásico (1), linfoma no Hodgkin (1), anemia de Fanconi (1), meduloblastoma (1), síndrome de Hurler (1) y disqueratosis congénita (1) (Fig. 6). En cuanto al tipo de trasplante, se han realizado 24 trasplantes autólogos

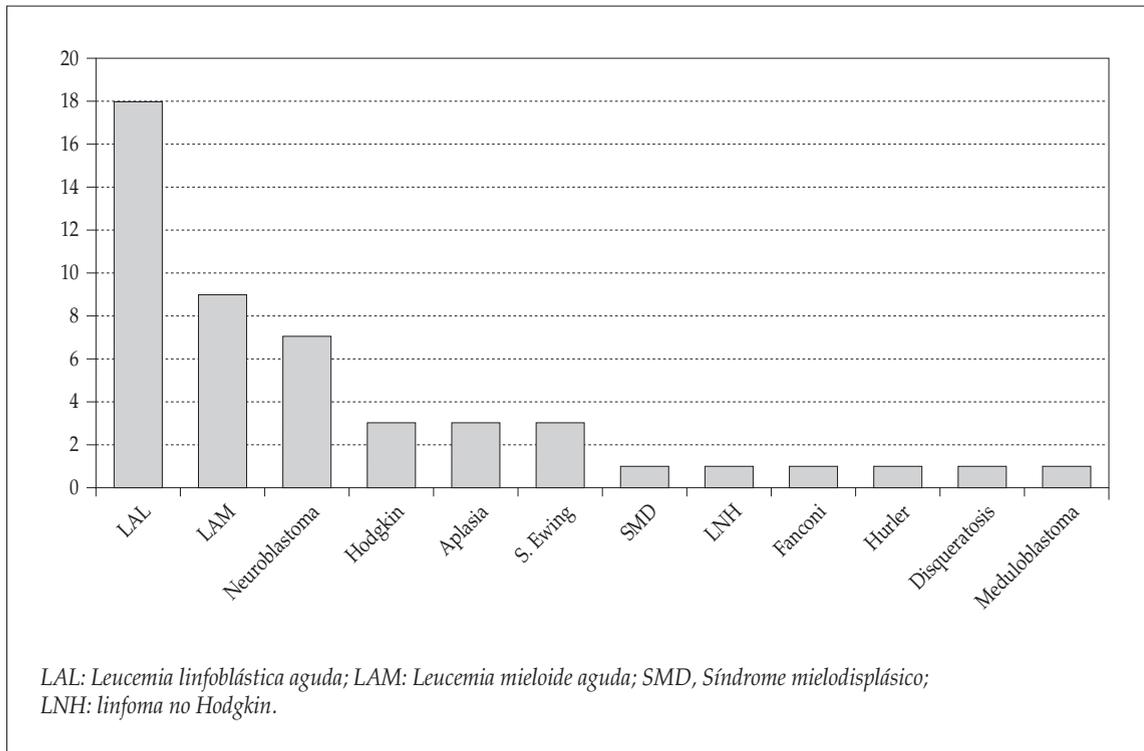


Figura 6. Indicaciones del trasplante pediátrico en el HUCA.

y 25 trasplantes alogénicos (9 de hermano HLA idéntico, 8 de SCU y 8 de un donante no emparentado). En los trasplantes alogénicos las fuentes de PH fueron SP en 5 casos, MO en 12 y SCU en 8. La mayoría de acondicionamientos fueron mieloablativos. Dos pacientes fallecieron durante la fase de aplasia del trasplante alogénico, 1 por una neumonía por VRS y otro por un shock séptico. Entre los pacientes con neoplasias hematológicas la tasa global de recaída fue del 27% (10 pacientes). Recayeron 4 pacientes de los 13 que habían recibido un TPH autólogo y 6 de los 23 que habían recibido un alogénico. En el momento actual están vivos 32 pacientes, siendo la supervivencia global del 65%.

### Trasplante hematopoyético pediátrico en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

Desde enero de 1980 se han realizado en nuestro centro 1.852 trasplantes, de los cuales 207 (11%) son en población pediátrica (0-18 años). En la actualidad somos Centro de Referencia para TPH del adulto para las comunidades de Aragón y La Rioja y mantenemos la designación como centro CSUR para el TPH infantil. En 2011 se obtuvo la acreditación según el sistema JACIE tanto para adultos como para niños. Tanto la designación como centro CSUR como la renovación de la Acreditación JACIE se realizarán en abril y junio de 2015, respectivamente. Los datos de los pacientes son remitidos a los registros de trasplante europeo (EBMT) y español (GETH/GETMON). Nuestro centro también dispone acreditación para el laboratorio de HLA y el Banco de Sangre y Tejidos.

El paciente pediátrico en la actualidad procede exclusivamente de nuestra comunidad, aunque históricamente se han recibido pacientes de distintas comunidades del norte de España: Galicia, Castilla-León, Asturias, Aragón y País Vasco. El niño es evaluado en la Consulta de Hematología Pediátrica desde donde se solicitan las pruebas necesarias para su aceptación en el programa y que se realizan en las respectivas consultas del Servicio de Pediatría. De manera artesanal diseñamos una sucesión de dibujos y viñetas del afamado Bob Esponja para intentar explicar el trasplante a niños de 7-14 años. El procedimiento y sus resultados se explican detalladamente a los padres, entregándoseles por escrito la documentación y los correspondientes consentimientos informados. En la actualidad existe una aplicación para tabletas que se incorporará próximamente a la evaluación pre-TPH.

La Unidad de TPH dispone de 8 habitaciones individuales de aislamiento inverso con filtros HEPA y Pall para el agua. El período de aislamiento varía en función del tipo de trasplante entre 11 y 20 días. Tras el alta el paciente es seguido en la consulta de Hematología Pediátrica vigilando especialmente la aparición de la EICH, complicaciones infecciosas y la evolución de la enfermedad de base, todo ello en colaboración con el Servicio de Pediatría.

En cuanto a los resultados, desde el año 2004 hasta la actualidad hemos realizado 39 TPH en pacientes pediátricos, 3 de ellos autólogos y el resto (36) alogénicos. En el grupo de TPH alogénico la fuente de PH empleada fue la SCU (4), SP (13) y MO (17). En el TPH autólogo se usó SP en todos los pacientes.

El motivo del trasplante fue una enfermedad no neoplásica en 11 pacientes: aplasia medular adquirida (6), anemia de Fanconi (2), inmunodeficiencia (1), beta-talasemia intermedia (1) y déficit de piruvato-quinasa (1). El resto de los pacientes (27) padecía una enfermedad maligna. Cuatro pacientes recibieron dos TPH (3 por recaída y 1 por fallo de injerto), uno de los cuales recibió una tercera infusión por un fallo de injerto secundario. De los 36 TPH alogénicos 6 eran de un donante familiar y 30 de un donante no emparentado (incluyendo los 4 de SCU). La mortalidad al día 100 fue del 28%. Las causas de fallecimiento fueron recaída (7), síndrome linfoproliferativo (1), fallo de injerto primario (1), sepsis (1), EICH (3) y fallo multiorgánico (1). Con una mediana de seguimiento de 6 años (1-10 años), 17 de los 31 pacientes sometidos a TPH alogénico (54%) están vivos, así como 2 de los 3 pacientes que recibieron un TPH autólogo.

## CONCLUSIONES

Las indicaciones y resultados del TPH pediátrico en el territorio de la SCCALP son comparables a los publicados en otras series. La colaboración estrecha entre pediatras y hematólogos y el uso de protocolos de trasplante específicamente adaptados a las peculiaridades del paciente pediátrico garantizan la adecuada realización de estos procedimientos en el niño cuando se llevan a cabo en unidades de trasplante mixtas (de adultos y de niños).

## BIBLIOGRAFÍA

- Ljungman P, Urbano-Ispizua a, Cavazzana-Calvo M, Demirer T, Dini G, Einsele H, et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: definitions and current practice in Europe. *Bone Marrow Transplant.* 2006; 37: 439-49.
- Locatelli F, Giorgiani G, Di-Cesare-Merlone a, Merli P, Sparta V, Moretta F. The changing role of stem cell transplantation in childhood. *Bone Marrow Transplant.* 2008; 41(Suppl 2): S3-7.
- Faraci M, Dini G. Assessing the risk of transplant-related complications and individually tailoring the HSCT procedure in children and adolescents--is it possible? *Bone Marrow Transplant.* 2008; 42 (Suppl 2): S90-6.
- Stanworth SJ, Will AM. Bone marrow transplantation in children. *Curr Paediatr.* 1998; 8: 78-82.
- Fry TJ, Willasch A, Bader P. The graft-versus-tumor effect in pediatric malignancy. *Pediatr Clin North Am.* 2010; 57: 67-81.
- Ball LM, Egeler RM. Acute GvHD: pathogenesis and classification. *Bone Marrow Transplant.* 2008; 41(Suppl 2): S58-64.
- Baird K, Cooke K, Schultz KR. Chronic graft-versus-host disease (GVHD) in children. *Pediatr Clin North Am.* 2010; 57: 297-322.
- Baker KS, Bresters D, Sande JE. The burden of cure: long-term side effects following hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in children. *Pediatr Clin North Am.* 2010; 57: 323-42.
- Miano M, Faraci M, Dini G, Bordigoni P. Early complications following haematopoietic SCT in children. *Bone Marrow Transplant.* 2008; 41(Suppl 2): S39-42.
- 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(Suppl 2): S43-8.
- Majhail NS, Brazauskas R, Rizzo JD, Sobeks RM, Wang Z, Horowitz MM, et al. Secondary solid cancers after allogeneic hematopoietic cell transplantation using busulfan-cyclophosphamide conditioning. *Blood.* 2011; 117: 316-22.
- Petersdorf EW. Genetics of graft-versus-host disease: The major histocompatibility complex. *Blood Rev.* 2013; 27: 1-12.
- Rocha V, Locatelli F. Searching for alternative hematopoietic stem cell donors for pediatric patients. *Bone Marrow Transplant.* 2008; 41: 207-14.
- Satwani P, Cooper N, Rao K, Veys P, Amrolia P. Reduced intensity conditioning and allogeneic stem cell transplantation in childhood malignant and nonmalignant diseases. *Bone Marrow Transplant.* 2008; 41: 173-82.
- Lang P, Handgretinger R. Haploidentical SCT in children: an update and future perspectives. *Bone Marrow Transplant.* 2008; 42(Suppl 2): S54-9.
- Kanold J, Paillard C, Tchirkov a, Merlin E, Marabelle a, Lutz P, et al. Allogeneic or haploidentical HSCT for refractory or relapsed solid tumors in children: toward a neuroblastoma model. *Bone Marrow Transplant.* 2008; 42(Suppl 2): S25-S30.
- Thomas ED, Blume KG. Historical markers in the development of allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol blood marrow Transplant.* 1999; 5: 341-6.
- Trigg ME. Milestones in the development of pediatric hematopoietic stem cell transplantation--50 years of progress. *Pediatr Transplant.* 2002; 6: 465-74.
- 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.
- Memoria de la Actividad de Trasplante Hematopoyético. Organización Nacional de Trasplantes. 2013. Disponible en: <http://www.ont.es/infesp/Paginas/Memorias.aspx>.