

# Prendimiento de la serie blanca y complicaciones infecciosas precoces en pacientes oncológicos pediátricos sometidos a trasplante de precursores hematopoyéticos

A. Cañete Nieto, A. Verdeguer Miralles, C. Esquembre Menor, V. Castel Sánchez

**Resumen.** Las infecciones durante el período precoz post-TMO son causa importante de morbilidad en estos pacientes. Se comunica la experiencia de una institución que realiza TMO en pacientes oncológicos pediátricos.

**Material y Métodos:** Se revisaron retrospectivamente las historias clínicas de los TMO desde 1989 a 1995. En todos los casos se usaron medidas de aislamiento inverso convencional, medidas profilácticas antiinfecciosas, catéter venoso central y desde 1992 G-CSF. La fiebre en el período de aplasia se consideró signo de infección.

**Resultados:** Se realizaron 63 TMO desde 1989 a 1995: 30 TAMO, 17 alogénicos y 16 ATSP. El prendimiento de la serie blanca fue más rápido en los ATSP tratados con G-CSF (d+11). Se detectaron 65 síndromes febriles en el período precoz post-TMO: 22 se documentaron microbiológicamente, siendo 18 de origen bacteriano y, de ellos, 14 eran infecciones diseminadas. Predominaron bacterias Gram + como gérmenes causales. Hubo 6 neumonías intersticiales difusas (NID), 3 fatales. La mortalidad secundaria a infecciones fue del 6,3%.

**Conclusiones:** 1/ TMO se puede realizar con seguridad con medidas de aislamiento inverso. 2/ El ATSP y uso de G-CSF acelera la recuperación granulocítica. 3/ Las infecciones por bacterias gram, positivas son las más frecuentes en nuestra serie. 4/ Las NID e infección fúngica diseminada han sido las principales infecciones letales en nuestros pacientes.

*An Esp Pediatr 1997;46:428-432.*

**Palabras clave:** Trasplante de precursores hematopoyéticos; Infecciones; G-CSF.

## GRANULOCYTE RECOVERY AND INFECTIONS IN THE EARLY POST-BONE MARROW TRANSPLANT (BMT) PERIOD

**Abstract.** Objective: Infections during the early post-BMT period are a major cause of morbidity in BMT recipients. We report our experience in a single institution.

**Patients and methods:** Clinical reports from all BMT patients between 1989-1995 were reviewed retrospectively. Routine reverse isolation techniques, prophylactic measures and central venous catheter were used in all cases and starting in 1992, G-CSF was also used. Fever in the aplasia period was considered a sign of infection.

**Results:** Sixty-three BMTs were performed between 1989 and 1995 with 30 being ABMT, 17 allogenic and 16 PBSC. The time for granulocyte recovery was shorter in PBSC+G-CSF patients (d + 11). There were 65 infections in the early post-BMT period: 22 were microbiologically confirmed, 18 of them being of bacterial origin and 14 disseminated. Gram positive bacteria were predominant. There were 6

cases of interstitial pneumonitis, with 3 of them being lethal. Infection-related mortality was 6.3%.

**Conclusions:** 1) BMTs can be safely performed using conventional reverse isolation. 2) The use of PBSC and G-CSF accelerates granulocyte recovery in BMTs. 3) Infections due to Gram positive bacteria were a major cause of morbidity in our series. 4) Pneumonitis and fungal infections are the most frequent lethal infections in our patients.

**Key words:** Bone marrow transplant. Infection. G-CSF.

## Introducción

Las complicaciones infecciosas en el contexto de un trasplante de médula ósea (TMO) son uno de los principales problemas en los pacientes sometidos a esta terapéutica. La enfermedad de base y la manipulación iatrogénica de las defensas del individuo lo hacen especialmente susceptible a padecer un gran número de infecciones por diferentes agentes<sup>(1)</sup>. Así, se distinguen generalmente tres períodos principales: la fase del post-TMO precoz (primeros 30 días) en los que destaca la profunda neutropenia y alteración de la barrera mucosa; el período intermedio (31-100 días) que se caracteriza por una alteración de la inmunidad celular y la fase tardía (>100 días) en la que los mecanismos de la inmunidad humoral y celular se restablecen lentamente<sup>(2)</sup>. En la primera fase predominan las infecciones bacterianas y algunas fúngicas; en la segunda son típicas las infecciones por *Pneumocystis carinii*, por Citomegalovirus (CMV) y Herpes, sobre todo en pacientes sometidos a TMO alogénico. En la tercera, en aquellos pacientes que aún están inmunosuprimidos pueden darse infecciones por gérmenes encapsulados, Varicela-zoster, candidiasis orofaríngeas...<sup>(3)</sup>. Gracias a los avances en los métodos diagnósticos, prevención, tratamiento antibiótico y cuidados de soporte ha sido posible disminuir la mortalidad secundaria a infecciones en este grupo de pacientes<sup>(4)</sup>. Presentamos nuestra experiencia en la Unidad de Oncología Pediátrica del Hospital Infantil "La Fe", cuyo programa de TMO se inició en 1989.

## Material y métodos

Se revisan retrospectivamente las historias clínicas de los pacientes sometidos a TMO en esta Unidad desde 1989 a 1995. Una vez indicado el TMO, se realizó un estudio completo pre-trasplante y colocación de catéter venoso central de doble vía, tipo Hickman. En los TMO alogénicos el donante se sometió a una revisión clínica y analítica completa, previa extracción de

Unidad de Oncología Pediátrica. Hospital Infantil "La Fe". Valencia.

**Correspondencia:** Dra. A. Cañete Nieto. Unidad de Oncología Pediátrica Hospital Infantil "La Fe". Avda Campanar 21. 46009 Valencia.

**Recibido:** Junio 1996

**Aceptado:** Febrero 1997

Tabla I Protocolos de tratamiento antibiótico usados

Protocolo ab	n casos
Amikacina, ceftazidima vancomicina	13
Ciprofloxacina, piperacilina	8
Ceftazidima, piperacilina, teicoplanina	10
Piperacilina + tazobactam, amikacina, teicoplanina	13
Otros	14

médula ósea o progenitores de sangre periférica. No se realizaron trasplantes alogénicos no emparentados. Los regímenes de acondicionamiento se eligieron en función de la enfermedad de base y edad del paciente, parámetro que se consideró crítico para el uso o no de irradiación corporal total (ICT). Los cuidados generales de los pacientes incluyeron: aislamiento inverso, limpieza diaria del suelo y superficies sucias con solución desinfectante, uso de mascarillas, calzas, gorro y guantes y esterilización de las ropas del paciente, cama, personal sanitario y familiar que permaneció con el paciente. Se insistió en el lavado de manos y se controló el estado bacteriológico de la habitación mediante cultivos semanales. Se cuidaron piel y mucosas diariamente, con lavados con solución de clorhexidina y enjuagues bucales frecuentes. En todos los pacientes se administró nutrición parenteral hiperproteica e hipercalórica durante los primeros siete días y se mantuvo mientras la ingesta fue escasa o la toxicidad gastrointestinal grado  $\geq 2$ . La alimentación oral se preparó con bajo contenido en gérmenes. Se practicaron cuidados habituales de la vía central (limpieza con solución antiséptica y heparinización tras manipulación) y ejercicios de fisioterapia respiratoria diariamente. La profilaxis antiinfecciosa incluyó el uso de trimetoprim-sulfametoxazol a dosis estándar, por vía oral en dos tomas diarias, desde el inicio del acondicionamiento hasta el día 0. Se reintrodujo al recuperar la neutropenia hasta 2 meses después del TMO. Se realizó profilaxis antifúngica con nistatina (1.000.000 U/4horas, v.o., pausa nocturna) en los primeros años y posteriormente con fluconazol (200-400 mg/día i.v.) desde el inicio del acondicionamiento hasta la recuperación de la neutropenia. En los pacientes con anticuerpos antiherpes  $> 1/8$  se administró aciclovir (500 mg/m<sup>2</sup>/día, c/8h) desde el inicio del acondicionamiento hasta que la cifra de polimorfonucleares superó 500 /mm<sup>3</sup>. Para prevenir la enfermedad venooclusiva hepática se administró heparina (100 U/kg/día i.v.). En el TMO alogénico la profilaxis de la enfermedad injerto contra huésped (EICH) se realizó con ciclosporina y metotrexato. Así mismo, se administró gammaglobulina inespecífica a altas dosis como profilaxis antiinfecciosa y de EICH. Desde 1992 se usó G-CSF a dosis de 10 µg/kg/día, i.v. desde día +1 hasta obtener un recuento de neutrófilos superior a 1.000/ mm<sup>3</sup> durante 3 días consecutivos. Todos los productos sanguíneos utilizados se irradiaron previamente con 1.500 rads y se transfundieron con filtro de leucocitos,

Tabla II Distribución de número de pacientes según su enfermedad y tipo de TMO

	TAMO	Alogénico	ATSP	Total
Neuroblastoma	10	0	1	11
LMA	5	4	6	15
LLA	6	6	4	16
E.Hodgkin	1	0	2	3
Retinoblastoma	2	0	0	2
Linfoma no Hodgkin	4	1	0	5
S.mielodisplásico	0	5	0	5
S.Ewing	1	0	1	2
T.Wilms	1	0	1	2
L. bifenotípica	0	1	0	1
Meduloblastoma	0	0	1	1
Total	30	17	16	63

como mínimo hasta 3 meses tras TMO. Las indicaciones para la realización de transfusiones dependieron de la situación clínica y hematológica de los pacientes. Cuando apareció fiebre, se consideró como signo de infección y se realizó la extracción de 3 hemocultivos seriados para bacterias y hongos, frotis periféricos, anticuerpos antiviral, proteína C reactiva y radiografía de tórax (opcional). Se inició protocolo antibiótico de amplio espectro según la pauta en uso en la Unidad de Oncología Pediátrica en dicho momento, que incluía un beta-lactámico con actividad antipseudomonas y un aminoglucósido (Tabla I). Si persistía la fiebre más de 24 horas sin respuesta al tratamiento antibiótico inicial, se asociaba vancomicina o teicoplanina, excepto en el último año, en el que la teicoplanina se incluyó en la antibioterapia de primera línea. En el caso de persistencia de la fiebre más allá de 72 horas tras iniciar el tratamiento antibiótico, en los primeros casos se dejaba a criterio del médico responsable del TMO el cambio a una segunda línea de antibioterapia, asociación de antifúngicos y/o antivíricos. Posteriormente, si persistía la fiebre más de 3 días no se cambiaba de línea antibiótica, sino que se asociaba tratamiento antifúngico con anfotericina B. En el caso de una NID, se puso en marcha la pauta diagnóstico-terapéutica correspondiente que incluía la realización de un lavado broncoalveolar siempre que fuera posible. Los controles clínicos y analíticos se prolongaron hasta el día +100 y posteriormente a largo plazo como otros enfermos con patología oncológica. Los pacientes se dividieron en 3 grupos y éstos se compararon en variables sin distribución normal, en ANOVA; se utilizaron los test no paramétricos de Kruskal-Wallis y Dunn.

## Resultados

Desde febrero de 1989 hasta diciembre de 1995 se realizaron 63 TMO. La edad media al diagnóstico de la enfermedad fue de 6,25 años (rango 0,1-13 años) y en el momento del TMO de 8 años (rango 1,1-16,17 años). 36 pacientes trasplantados fue-

Tabla III Influencia del uso de factores de crecimiento hematopoyético y tipo de trasplante en la recuperación de la neutropenia

	Sin G-CSF (n=18)	Con G-CSF (n=23)	Con G-CSF+ATSP (n=18)
L=1.000	d+20	d+19	d+11 (p < 0,001)
N=500	d+22	d+19	d+11 (p < 0,001)
Días fiebre	11	6	5 (p < 0,001)
Días ab	20	16	10 (p < 0,001)
Estancia	34	27	24 (p < 0,001)

Tabla V Bacterias aisladas con mayor frecuencia en hemocultivos extraídos al aparecer fiebre en el período de neutropenia

Germen	n casos
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1
<i>Streptococcus viridans</i>	2
<i>Haemophilus influenzae</i>	2
<i>Staphylococcus</i>	11
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1
<i>Acinetobacter</i>	1
<i>Corynebacterium</i>	1

ron varones y 27 mujeres. La distribución según el tipo de TMO es la siguiente: 30 trasplantes autólogos de médula ósea (TAMO), 17 alogénicos (2 de progenitores de sangre periférica del donante) y 16 autólogos de sangre periférica (ATSP). La distribución según enfermedades y tipo de TMO se expone en la [tabla II](#). El tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la enfermedad a la realización del TMO tiene una mediana de 19 meses (rango de 3 a 124 meses), para toda la serie. Los regímenes de acondicionamiento usados fueron diversos: quimioterapia a altas dosis sin ICT en 44 pacientes y combinada con ICT en 19 casos. No hubo ninguna complicación importante secundaria a ellos.

Quince ATSP, 1 TAMO y 2 alogénicos de sangre periférica fueron precedidos de movilización con G-CSF para la obtención de los precursores hematopoyéticos. Ni los enfermos ni donantes sanos estimulados con G-CSF presentaron complicaciones derivadas de la movilización de progenitores con factor de crecimiento. Tampoco hubo complicaciones graves secundarias a la infusión de precursores. La media de células mononucleares infundidas fue de 3,16 céls. x 10<sup>8</sup>/ kg para los TAMO, 7,44 para los alogénicos y 12,24 para los trasplantes de sangre periférica (TSP).

En la [tabla III](#) se muestran los datos del prendimiento de la serie blanca, días de fiebre, de tratamiento antibiótico y estancia hospitalaria: el prendimiento de la serie blanca fue más rá-

Tabla IV Día que se alcanzan cifras de 500 neutrófilos y 1.000 leucocitos, días de fiebre y tratamiento antibiótico en pacientes sometidos a TMO con médulas óseas purgadas

Caso	N=500	L=1.000	Fiebre	Ab	Otros
1	+20	+18	9	19	S. coagulasa-
4	No	No	-	-	C. hemorrágica
5	33	28	10	33	S. viridans
15	41	37	33	50	I. fúngica
24	14	14	4	7	G-CSF
34	13	16	5	11	G-CSF
35	20	22	3	18	G-CSF
37	25	25	3	26	G-CSF
48	No	No	-	-	NID

pido en los pacientes sometidos a TSP y que recibieron G-CSF. Así mismo, se observó una disminución del número de días de fiebre, duración del tratamiento antibiótico e incluso días de estancia hospitalaria en este último grupo. Las diferencias son estadísticamente significativas en todos los casos.

En 9 casos (1 LLA, 7 neuroblastomas y 1 retinoblastoma con metástasis al diagnóstico en médula ósea) se realizó tratamiento "in vitro" de la médula ósea, bien con mafosfamida (7 casos) o anticuerpos monoclonales (2 casos). De estos 9 pacientes que recibieron médulas óseas purgadas, 4 no se trataron posteriormente con G-CSF y 5 sí. No fueron evaluables para injerto 2 casos por muerte precoz. Las diferencias en el prendimiento de la serie blanca entre estos dos grupos se pueden ver en la [tabla IV](#).

Se registraron 65 procesos febriles en los 63 pacientes en el período precoz del postrasplante (primeros 30 días tras la infusión de médula ósea). Se documentaron microbiológicamente 22 infecciones: 18 fueron bacterianas, 3 candidiasis orales en pacientes con infección bacteriana documentada y una esofagitis por CMV en un paciente con EICH. En otro paciente sometido a un segundo TMO alogénico se detectó una reactivación de infección por CMV por serología y falleció por una candidiasis generalizada. Catorce de las 18 infecciones bacterianas fueron sistémicas, aislándose el germen en los hemocultivos extraídos al inicio de la fiebre. Los gérmenes hallados se exponen en la [tabla V](#), con un predominio de cocos grampositivos. En todos los pacientes se inició tratamiento antibiótico de amplio espectro. En 17 casos fue necesario cambiar la combinación antibiótica usada por ausencia de respuesta clínica. En 21 pacientes se asoció empíricamente tratamiento antifúngico y en 8 antivírico.

Se diagnosticaron 6 neumonías intersticiales difusas (NID), 5 de ellas de muy probable etiología infecciosa y 1 tóxica. Sólo en 2 pacientes se pudo realizar un lavado broncoalveolar, cuyos cultivos fueron negativos para bacterias, hongos, *Legionella* y *Pneumocystis carinii*.

El número de infecciones graves fue mayor en el grupo de pacientes sometidos a TMO alogénico (1 sepsis por *Pseudomonas* y *Acinetobacter*, 1 candidiasis generalizada, 1 sepsis por *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus coagulans* negativo, 1 esofagitis por CMV, 1 NID). La tasa de infecciones microbiológicamente documentadas en este grupo es del 41%, mientras que en los pacientes sometidos a TAMO se detectaron 11 (37%) y en los sometidos a ATSP sólo 3 (19%).

Fallecieron siete pacientes por complicaciones relacionadas con el procedimiento: 3 infecciones letales (2 NID y 1 candidiasis sistémica), 1 cistitis hemorrágica, 2 fracasos hepáticos y 1 fallo multiorgánico. La mortalidad por infecciones es del 6,3% y la mortalidad secundaria al procedimiento del 11%.

## Discusión

La serie presentada es una serie heterogénea, tanto en cuanto al tipo de TMO realizado como la enfermedad de base. Esta diversidad refleja la actividad diaria de una Unidad de Oncología Pediátrica que atiende a pacientes con todo tipo de tumores sólidos y leucemias y en la que el TMO se ha incorporado a las estrategias de tratamiento ya existentes.

La profilaxis antiinfecciosa en el TMO es de extraordinaria importancia y controvertida<sup>(5)</sup>. Consideramos que el régimen profiláctico usado en nuestra Unidad es adecuado para la prevención de infecciones graves (NID por *Pneumocystis carinii*, infecciones por herpes ...). El uso del fluconazol profiláctico en nuestros pacientes no ha conducido a un aumento en el número de colonizaciones e infecciones por *Candida krusei*<sup>(6,7)</sup>.

El uso de técnicas especiales de aislamiento (habitaciones con flujo laminar) en el contexto del TMO ha sido defendido por determinados autores<sup>(8)</sup> como una medida eficaz para prevenir infecciones y el desarrollo de EICH. Este hecho no ha sido corroborado por otros, que han obtenido bajas tasas de bacteriemias con medidas de aislamiento inverso convencional<sup>(9,10,11,12,13)</sup>. Nuestros resultados, con una tasa de bacteriemias de 28%, se incluiría en este último grupo. En nuestra experiencia es posible realizar TMO (TAMO, ATSP y alogénico emparentado) con aislamiento inverso convencional, sin que aumente el número de infecciones.

Desde que se introdujo el uso de factores de crecimiento hematopoyético, y en concreto G-CSF y GM-CSF en la terapéutica de soporte de los pacientes sometidos a TMO se ha constatado una disminución del número de días que permanecen neutropénicos y febriles<sup>(14,15)</sup>. En diferentes estudios<sup>(15,16)</sup>, se ha demostrado la presencia de un número aumentado de precursores hematopoyéticos en sangre periférica tras la administración de ciclofosfamida a altas dosis, quimioterapia a dosis convencional, G-CSF aislado o en combinación con la quimioterapia. El número de células mononucleares obtenidas en TSP es mayor que en otros tipos de TMO, como ocurre en nuestra serie. Los trasplantes que han utilizado dichos precursores han mostrado una recuperación granulocítica más rápida, como se puede ver en nuestra serie (Tabla III).

Todos nuestros pacientes presentaron procesos febriles en

el período precoz post-TMO. Sin embargo, sólo en el 34% de los casos se documentó microbiológicamente el germen causante de la infección. El número de infecciones documentadas bacteriológicamente en otras series publicadas es muy variado, desde un 17% a un 76%<sup>(1,12-15)</sup>. Lo que sí hemos constatado, coincidiendo con las tendencias ya apuntadas en los últimos años<sup>(17)</sup> es la escasa frecuencia de bacteriemias por gérmenes gramnegativos y la alta incidencia de cocos Gram positivos, que se relacionaría más con las técnicas de manipulación de la vía central por parte del personal sanitario y medidas higiénicas. De ahí la importancia de insistir en una correcta realización de estas medidas por parte del personal en contacto con el paciente.

La mortalidad secundaria a infecciones en este período ha sido escasa (6,3%), siendo las NID y los procesos fúngicos los más graves. Es de sobra conocido que las complicaciones pulmonares son una de las principales causas de fracaso del procedimiento, con cifras de incidencia que oscilan entre 20 a 40% en adultos, con una tasa de mortalidad entre 50 a 90%<sup>(18)</sup>. En niños, la información disponible es más escasa. Garaventa y cols.<sup>(19)</sup> señalan una tasa de 7,5% de NID fatales de origen infeccioso en una serie muy amplia de pacientes pediátricos. En nuestros casos, el diagnóstico fue clinicoradiológico, siendo evidente que es necesario realizar un mayor esfuerzo para llegar al diagnóstico etiológico del proceso, aunque muchas veces las características clínicas del paciente lo dificultan.

La única infección letal diferente de las NID fue una candidiasis diseminada. Estamos de acuerdo con aquellos autores<sup>(20)</sup> que piensan que mientras no estén disponibles métodos más rápidos, sensibles y eficaces para el diagnóstico de estas infecciones, es recomendable estudiar el uso de diferentes regímenes profilácticos y se justifica el inicio del tratamiento empírico con antifúngicos en cuanto exista una mínima sospecha clínica (persistencia de fiebre durante más de 3 ó 4 días).

En conclusión, el TMO se puede realizar con seguridad con medidas de aislamiento inverso. El ATSP combinado con el uso de G-CSF en el período precoz post-ATSP acelera la recuperación granulocítica. Aunque las infecciones por grampositivos son las más frecuentes en nuestra serie, las NID e infecciones fúngicas diseminadas han sido las más graves.

## Bibliografía

- 1 Kirk J L, Greenfield R A, Slease R B, Epstein R B: Analysis of early complications after autologous bone marrow transplantation. *Cancer*, 1988; **62**: 2445-2450.
- 2 Wingard J R: Advances in the management of infectious complications after bone marrow transplantation. *Bone marrow transplant*, 1990; **6**: 371-383.
- 3 Sable C A, Donowitz G R: Infections in bone marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis*, 1994; **18**: 273-284.
- 4 Psiachou E, Hann I M, Morgan G, Chessells J M: Early deaths in children undergoing marrow ablative therapy and bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 1994; **14**: 975-980.
- 5 Momin F, Chandrasekar P: Antimicrobial prophylaxis in bone marrow transplantation. *Ann Intern Med*, 1995; **123**: 205-215.

- 6 Abrahamsen TG, Widing E, Glomstein a, Gaustad P: Disseminated fungal disease resistant to fluconazole treatment in a child with leukemia. *Scand J Infect Dis*, 1992; **24**: 391-393.
- 7 Chandrasekar PH, Gatny CM: Efecto de la profilaxis con fluconazol sobre la colonización fúngica en pacientes neutropénicos con cáncer. *J Antimicrob Chemo*, 1994; **33**: 309-318.
- 8 Buckner C D, Clift R A, Sanders J E, Meyers J D, Counts G W, Farewell V T, Thomas E D: Protective environment for marrow transplant recipients: a prospective study. *Ann Intern Med*, 1978; **89**: 893-901.
- 9 Ogden A K, Steuber C P, Mahoney D H, Fernbach D J: Bone marrow transplantation in Childhood Leukemia using reverse isolation techniques. *Med Pediatr Oncol*, 1990; **18**: 1-5.
- 10 Mahmoud H K, Schaefer V W, Schunning F, Schmich C G, Bamberg M, Haralambie E, Linzenmeier G, Hanstschke D, Grossewilde H, Luboldt W, Ritcher H J: Laminar air flow versus barrier nursing in marrow transplant recipients. *Blut*, 1984; **49**: 375-381.
- 11 Zander A R, Culbert S, Jagannath S, Spitzer G, Keating M, Larry N, Cockerill K, Hester J, Horwitz L, Vellekoop L, Swan F, McCreddie K, Dicke K A: High dose cyclophosphamide, BCNU and VP-16 (CBV) as a conditioning regimen for allogenic bone marrow transplantation for patients with acute leukemia. *Cancer*, 1987; **59**: 1083-1086.
- 12 Otheo de Tejada E, Maldonado Regalado M S, Muñoz Vila A, Pérez de Oteyza J, García Laraña J: Transplante de médula ósea en enfermedades malignas en la edad pediátrica con aislamiento inverso convencional: valoración de resultados. *An Es Pediatr*, 1992; **36**, 6: 433-436.
- 13 García Pérez J, Ruiz López M J, Casado Flores J: Complicaciones infecciosas en el niño con transplante de médula ósea. *Ann Esp Pediatr*, 1992; **36**: 23-24.
- 14 Sheridan W P, Wolf M, Lusk J, Layton J E, Souza L, Morstyn G, Dodds A, Maher D, Green M D, Fox R M: Granulocyte colony-stimulating factor and neutrophil recovery after high dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation. *Lancet*, 1989; **2**: 891-895.
- 15 Madero L, Muñoz A, Díaz de Heredia A, Martínez A, Badell I, Esquembre C, Ramírez M, Otheo E, Olivé A, Sastre A, Pardo N, Castel V: G-CSF after autologous bone marrow transplantation for malignant disease in children. *Bone Marrow Transplant*, 1995; **15**: 349-351.
- 16 Beyer J, Schwella N, Zingsem J, Strohscheer I, Schwaner I, Oettle H, Serke S, Huhn D, Siegert W. Hematopoietic rescue after high-dose chemotherapy using autologous peripheral-blood progenitor cells or bone marrow: a randomized comparison. *J Clin Oncol*, 1995; **13**: 1328-1335.
- 17 Hiemenz J W, Greene J N: Special considerations for the patient undergoing allogeneic or autologous bone marrow transplantation. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 1993; **7**: 961-996.
- 18 Crawford S W. Critical care and respiratory failure. En: Forman S J, Blume K G, Thomas D (eds) Bone marrow transplantation. Blackwell Scientific Publications, Boston, 1994, 513-516.
- 19 Garaventa A, Rondelli R, Castagnola E, Locatelli F, Dallorso S, Porta F, Uderzo C, Rossetti F, Miniero R, Andolina M, Amici A, Iori A P, Di Bartolomeo P, Dini G, Pession A, Paolucci P, Viscoli C: Fatal pneumopathy in children after bone marrow transplantation- Report from the Italian Registry. *Bone Marrow Transplant*, 1995; **16**: 669-674.
- 20 Chandrasekar P H, Weinman A, Shearer C: Autopsy-identified infections among bone marrow transplant recipients: a clinico-pathologic study of 56 patients.