

---

# TRASPLANTE DE SANGRE DE CORDON UMBILICAL DE DONANTE NO EMPARENTADO

---

Romina Soledad Lana, Verónica Daniela Ortellado, Dra. Cynthia Mariana Villalba  
Dr. Emilio Alberto Lanari Zubiaur

## RESUMEN

El trasplante de sangre del cordón umbilical de donante no emparentado, consiste en la infusión de progenitores hematopoyéticos obtenidos de la sangre del cordón umbilical, los cuales son sometidos a actividades de recolección, procesamiento, criopreservación y almacenamiento, en los bancos de sangre de cordón umbilical, a un paciente quien no cuenta con donante antígeno histocompatible humano emparentado de médula ósea.

La sangre de cordón umbilical es considerada una alternativa ante el de médula ósea para trasplante, las ventajas de la sangre de cordón son la disponibilidad inmediata de células, la ausencia de riesgo para el donante, baja necesidad de compatibilidad del antígeno de histocompatibilidad entre el donante y el receptor y bajo riesgo de enfermedad injerto contra huésped.

Todos los estudios que se realizan en la actualidad, tienen como objetivo resolver problemas planteados sobre este tema, tanto como el bajo número de células en una unidad de sangre de cordón, retraso del injerto y recuperación hematopoyética lenta, que son causales de futuras complicaciones.

Es considerada hoy por hoy una opción para el tratamiento, de enfermedades malignas y no malignas, en niños y adultos, según las características de la enfermedad como evolución y urgencia y disponibilidad en el registro, frente a otra fuente de progenitores hematopoyéticos.

**Palabras Claves:** Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos de Cordón Umbilical de Donante No Emparentado. Banco de Sangre de Cordón Umbilical.

## SUMMARY:

Cord blood transplantation from unrelated donor to consist the infusion of hemopoietic stem cells obtained of the umbilical cord blood which is to subject activities of collection, indictment, cryopreservation and preservation in the cord blood bank in a receiver who lack and human leukocyte antigen matched bone marrow donor.

Umbilical cord blood is considered and alternative to bone marrow as a source of hemopoietic stem cells for transplantation the advantages of cord blood is the immediate availability of cell, the absence of risk to the donor, a lower need for human leukocyte antigen compatibility between the donor and the recipient and lower risk of graft versus host disease.

All the studies do at present have and objective which to resolve problems established on this theme Esther the low number of hemopoietic stem cells in a unit of cord blood, delay in the graft and low hemopoietic recovery this is factors causative of complication futures.

Is considered at the present time an option for the treatment of disease malignant and nonmalignant for adults or children according the characteristic of disease regarding evolution and urgency and availability in registry, against another source the hemopoietic progenitor cell.

Key words transplants of umbilical cord blood umbilical cord blood bank.

## INTRODUCCION

A partir de el trasplante de sangre de cordón umbilical realizado por primera vez en 1988, el conocimiento de las características biológicas de la célula progenitora hematopoyética ha aumentado y la ventajas de la utilización son cada vez mayores Esto ha permitido crear bancos de sangre de células progenitoras hematopoyéticas de cordón umbilical para trasplante de sangre de cordón umbilical de donante relacionado y no relacionado. El incremento se ha debido a la limitada disponibilidad de donantes familiares con antígeno de histocompatibilidad humano (HLA) compatible.<sup>(1, 2)</sup>

Los estudios están dedicados a aspectos del trasplante como reconstitución hematológica e inmunológica, enfermedad injerto contra

huésped, mortalidad relacionada al trasplante y análisis de factores de riesgo y resultados obtenidos en diferentes enfermedades, principalmente comparando los trasplantes de sangre de cordón umbilical con los trasplantes de médula ósea. Pese al menor número de progenitores hematopoyéticos en una unidad de sangre de cordón umbilical su superior capacidad proliferativa la hace apta para la reconstitución hematopoyética en niños y adultos. El empuje al desarrollo de esta técnica, desde la adquisición de los progenitores hasta la obtención de mejores resultados a corto y largo plazo, en la evolución del receptor de trasplante de sangre de cordón umbilical de donante no relacionado es contar con una opción terapéutica curativa para aquellos sin familiares HLA-<sup>(3)</sup>idéntico.

## MATERIALES Y METODOS:

Para la confección de este trabajo se ha utilizado bibliografía de clínica médica y ensayos clínicos controlados, estos últimos fueron extraídos por métodos de búsqueda electrónica a través de buscador PubMed utilizando las palabras claves: trasplante de progenitores hematopoyéticos de cordón umbilical de donante no emparentado. Banco de sangre de cordón umbilical. La búsqueda se restringió a artículos publicados en el período año 2003 hasta año 2005.

## DESARROLLO:

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas consiste en la infusión de estas células obtenidas de cordón umbilical a un paciente que ha sido previamente acondicionado para recibir el injerto. El reconocimiento de que las células del cordón umbilical tienen características de crecimiento, capaces de producir una repoblación a largo plazo de células hemapoyéticas llevo a obtener células de la placenta y de la vena umbilical después del parto para el trasplante alogénico. El primer trasplante alogénico de sangre de cordón umbilical exitoso fue en 1989 para tratar un niño con anemia de Fanconi y el donante fue su hermano HLA idéntico. Para la obtención de estas células se necesitan una serie de requisitos diseñados en los programas de los bancos de cordón. La actividad de estos programas se han definido en los estándares internacionales del Foundation for the accreditation of hematopoietic cell therapy (NETCORD-FACHT).<sup>(4)</sup>

El proceso que lleva la sangre del donante al receptor consta de tres fases: una de donación, una segunda de manipulación del producto y una tercera de trasplante y seguimiento clínico. La mujer debe tener historia obstétrica normal, controles serológicos negativos durante la gestación, ausencia de antecedentes médicos maternos o paternos, que supongan un riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas o genéticas a través de la sangre de cordón, desarrollo normal del parto y consentimiento informado por la madre. Se deben excluir partos antes de las 32 semanas de gestación, fiebre en el momento del parto mayor de 38° C, inmunización feto materna y signos de sufrimiento fetal. La recolección de células puede ser previa al alumbramiento (colección in-útero) que se realiza por punción-aspiración de la vena umbilical, o por punción con aguja incorporada a bolsa de recolección por gravedad, o después del alumbramiento (colección ex-útero) se cateteriza la vena umbilical y se trata de obtener toda la sangre placentaria posible. Una unidad de sangre placentaria se considera apta para el trasplante si presenta condiciones tales: volumen de 40-250 ml, re-

cuento de leucocitos de  $10 \times 10^8$ , recuentos de CD 34+ de  $3 \times 10^6$ , recuento de unidades formadoras de colonias de granulocitos y monocitos de  $5 \times 10^5$ . A partir de 1993 se constituyeron los primeros bancos de sangre de cordón umbilical y en 1996 se publicaron los primeros resultados obtenidos con trasplante de sangre de cordón umbilical de donante no emparentado (TSCU-DNE). El primer estudio encaminado a valorar la capacidad de implante y el riesgo de enfermedad injerto contra el huésped (EICH) se observo, el implante, en 18 pacientes trasplantados. Luego se publicaron intensos estudios del grupo EUROCORD que es el registro internacional de bancos de sangre de cordón umbilical y por Rubinstein con resultados obtenidos en mas de 600 trasplantes, los cuales concluyeron en que los factores asociados a una mayor y rápida recuperación de la cifras de leucocitos y plaquetas, fue el número de células nucleadas infundidas y el grado de identidad HLA. No se pudo establecer una correlación entre la EICH y el grado de identidad HLA. La mortalidad fue relacionada con factores desfavorables asociados a la edad, el menor número de células infundidas y la mayor disparidad HLA.<sup>(5)</sup>

Varios estudios han mostrado la recuperación de subpoblaciones y funciones linfocitarias, éstos concluyeron en:

- 1)La recuperación del número de linfocitos B, es rápida, antes de los 6 meses.
- 2)Los niveles de inmunoglobulina se mantienen normales o se recuperan a los 6 meses.
- 3)Los niveles normales de CD3 y CD4 se alcanzan a los 12 meses.
- 4)Los niveles de linfocitos CD8 permanecen bajos y son normales entre los 9 y 12 meses.
- 5)La respuesta clonogénica a mitógenos se normaliza entre los 6 y nueve meses.
- 6)Las células natural killer se normalizan hacia los 3 meses.

Las principales conclusiones de una publicación que analiza 102 trasplantes, son que el número de células nucleadas y particularmente de células CD34+ (clusters de diferenciación) tiene gran influencia en el implante en la mortalidad y la supervivencia, aconsejando infundir un número de células CD34+ mayor o igual a  $1,7 \times 10^7$ . La mayor probabilidad de supervivencia esta relacionada a la menor edad, la enfermedad no maligna, el estado de la enfermedad y la serología negativa para citomegalovirus en el receptor. En el 2004 presentaron un análisis de factores asociados en 500 receptores de TSCU-DNE registrados en EUROCORD en el cual la principal conclusión es el reconocimiento que el mayor número de células infundidas y la mayor identidad HLA

son los dos factores mas importantes. En estudios publicados a partir del registro EUROCORD de TSCU-DNE en leucemias, en comparación con trasplante de medula ósea de donante no emparentado (TMO-DNE), los pacientes receptores de TSCU presentaron mas fracasos de implantes, reconstitución hematológica mas lenta y mayor mortalidad en relación a los receptores de TMO. Pero la probabilidad de presentar EICH aguda y crónica fue menor en TSCU que en TMO sin manipular y mayor que en los trasplantes con depleción previa de células T. Entre las causa de muerte temprana, en los TCSU se destacaron las infecciones y los fracasos de implante mayores que en TMO. Los resultados de estudios del **New York Blood Center** y el **Internacional Bone Marrow Transplantation Registry** concluyeron en que las diferencias mas notorias comparando TSCU Y TMO, que en el TSCU hay una mayor proporción de pacientes de alto riesgo, mayor proporción de disparidad HLA y un número 6 veces menor de células infundidas, el tiempo de recuperación de granulocitos y plaquetas es mayor, la incidencia de EICH es menor y la mortalidad es mayor que en el TMO. La supervivencia fue igual en ambos. <sup>(6, 7)</sup>

Pese a la disparidad de resultados pueden obtenerse conclusiones similares entre TSCU Y TMO en la leucemia linfocítica aguda teniendo en cuenta características similares de edad y fases de la enfermedad. En niños con leucemia mieloide aguda la supervivencia libre de enfermedad, son similares a los resultados obtenidos en los TSCU Y TMO. En la anemia de Fanconi la causa de mortalidad fueron las infecciones, fallo del implante y efectos tóxico y los resultados son comparables a los de TMO que concluye en la mejor selección de unidades de sangre de cordón con mayor número de células. Iguales conclusiones se obtuvieron en TSCU-DNE en inmunodeficiencia primaria. <sup>(8)</sup>

Los resultados de TSCU-DNE en adultos confirman que una única unidad de sangre de cordón es una alternativa real para una proporción significativa de pacientes con neoplasia hematológica sin donante familiar idéntico, así como el impacto de la dosis celular en el prendimiento, de la edad y fases de la enfermedad en resultados a largo plazo. <sup>(9)</sup>

Para mejorar el prendimiento de los TSCU se han implementados acondicionamientos submieloablativos, expansión ex-vivo y los trasplantes de múltiples unidades, los resultados demuestran recidivas relativamente alta. Con la expansión ex-vivo no se ha conseguido acortamiento del tiempo de prendimiento, en tanto que con los trasplantes de dos unidades se ha descripto prendimiento inicial predominante y finalmente exclusivo de una de las unidades con alta tasa de prendimiento, aunque

sin acortamiento sustancial del tiempo de neutropenia. Los pacientes no han presentado evidencia de efectos adversos por la infusión de las células del donante auxiliar, las incidencias de EICH y de recidivas fueron muy bajas. La principal causa de mortalidad es relacionada a infecciones oportunistas. El trasplante dual reduce significativamente la mortalidad precoz y permite utilizar el TSCU como primera elección para pacientes en un amplio rango de edad. <sup>(10)</sup>

Las ventajas del TSCU a las que se han llegado tras el análisis de los estudios publicados son: no riesgo para el donante, menor posibilidad de transmisión de infecciones, disminución de las frecuencias EICH, mayor posibilidad de crear un banco de células, menor tiempo de búsqueda de donantes expansión ex-vivo, posibilidad de combinar varios donantes y posibilidad de utilizar donantes no totalmente compatibles. Las desventajas son: escaso número de células, recuperación hematopoyética mas lenta, imposibilidad de una segunda donación en caso de fallo del implante y posibilidad de transmisión de enfermedades genéticas no reconocibles en el momento del nacimiento. <sup>(11)</sup>

## CONCLUSION

Actualmente el trasplante de sangre de cordón umbilical de donante no relacionado es objeto de múltiples estudios.

Se determina que es una buena opción para el trasplante alogénico en niños sin un hermano HLA-idéntico, los mejores resultados se han obtenido en leucemia aguda, inmunodeficiencias primarias graves y en la enfermedad de Hurler.

Los resultados de trasplante de sangre de cordón umbilical de donante no relacionado son comparables a los de médula ósea por lo que debería iniciarse la búsqueda de médula ósea y sangre de cordón umbilical en forma simultánea y tomar la decisión en función de la urgencia y la característica del donante.

Con la estrategia del trasplante dual de sangre de cordón umbilical y células auxiliares se abren posibilidades para el desarrollo de procedimientos de terapia celular para mejorar la respuesta inmunitaria y ejercer efectos de inmunoterapia adoptiva lo que es una alternativa válida para adultos sin familiar HLA-idéntico.

Hasta el momento son evidentes las ventajas de la sangre de cordón umbilical:

- Disponibilidad inmediata
- Caracterización previa del producto
- Costo-beneficio alto a largo plazo
- Resultados clínicos alentadores

El programa de sangre de cordón umbilical constituye una fuente alternativa para el trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico. Los bancos de sangre de cordón umbili-

cal pueden ofrecer unidades de sangre de cordón umbilical adecuadas para la práctica de trasplante en niños y adultos con una alta calidad, seguridad e interacción óptima.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Fainboim G. Introducción a la inmunología humana. 5ª Ed. Argentina: Editorial Médica Panamericana, 2005:445-446.
2. Appelbaun FR. Trasplante de médula ósea y de células madres. En: Braunwald e, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo D, Jameson JL, ed. Principios de la medicina interna. 15ª Ed. México: Mc Graw-Hill Interamericana Editores SA de CV, 2003: vol 1: 875-882.
3. Carreras Pons E, Urbano Ispizua A, Rovira Tartas M y col. Trasplante de progenitores hematopoyéticos. En: Castillo R, Estapé J, Foz M y col, ed. Medicina interna. 15ª Ed. Madrid: Editorial El Seivier España SA, 2004: vol 2:1819-1831.
4. Martínez Murillo C, Torrino C, Ouerol S, Calderón Garcidueñas E. Banco de cordón hacia la excelencia: El banco de células madres hematopoyéticas de condón umbilical para trasplante. Gac. Méd. Mex 2003; 139 (supl. 3): 93-103.
5. Fagundo JCJ, Dorticós Balea E, Parón Morán V, Rosales LC. Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Tipos, fuentes e indicaciones. Rev. Cubana hematol inmunol hemoter 2004; 20 (supl. 2).
6. Fernández MN, Sanz GF. Resultados actuales y estrategias futuras en el trasplante de sangre de cordón umbilical. Haematologica 2005; 90(supl 1): 115-127.
7. Cuellar FA, Restrepo AR, Falabella F. Hematología. En: Veles HA, Rojas WM, Borrero JR, Restrepo JM, ed. Fundamentos de medicina. 5ª Ed. Colombia: Corporación para investigaciones biológicas, 1998: 144-150.
8. Takahashi S, Iseki T, Ooi J y col. Single-institute comparative analysis of unrelated bone marrow transplantation and cord blood transplantation for adult patients with hematologic malignancies. Blood 2004; 104 (supl.12): 3813-3820.
9. Satkiran S, Grewal JN, Barker SM, Davies, Wasner JE. Unrelated donor hematopoietic cell transplantation: marrow or umbilical cord blood?. Blood 2003; 101:4233-4244.
10. Benito AI, Dias MA, Gonzalez VM, Sevilla J, Madero L. Hematopoietic stem cell transplantation using umbilical cord blood progenitors: review of current clinical result. Bone Marrow Transplant 2004; 33 (supl. 7): 675-690.
11. Chao NJ, Emerson SG, Weinbers KI. Stem cell transplantation: cord blood transplant. Hematology 2004; 354-371.