

Trasplante de progenitores hematopoyéticos de sangre de cordón umbilical en niños

I. Badell Serra^a, T. Olivé Oliveras^b, L. Madero López^c, A. Muñoz Villa^d, A. Martínez Rubio^e, A. Verdeguer Miralles^f, C. Díaz de Heredia Rubio^b, M.A. Díaz Perez^c, J. Cubells Rieró^a, M.S. Maldonado Regalado^d y J.J. Ortega Aramburu^b por el Grupo Español para el Trasplante de Medula Ósea en niños (GETMON)

Servicios de Pediatría. ^aHospital de la Santa Creu i Sant Pau y ^bHospital Vall d'Hebron. Barcelona.

^cHospital Niño Jesús, ^dHospital Ramón y Cajal y ^eHospital La Paz. Madrid.

^fHospital La Fe. Valencia.

(An Esp Pediatr 2000; 53: 513-519)

Objetivo

Estudio retrospectivo de los resultados del trasplante de progenitores hematopoyéticos de sangre de cordón umbilical en España.

Pacientes y métodos

Veintiocho niños con edad media de 6,5 años y peso medio de 25 kg recibieron un trasplante de sangre de cordón umbilical entre julio de 1994 y mayo de 1998 en distintos centros pertenecientes al Grupo Español para el Trasplante de Medula Ósea en niños (GETMON).

El donante fue en 2 pacientes un hermano HLA-idéntico, en otros 2 pacientes un familiar no idéntico y en los 24 restantes un donante no emparentado. Entre éstos, la identidad antigénica HLA (A, B y DR) 6/6 sólo se observaba en 3 pacientes. Los trasplantes se realizaron en su mayoría por leucemia (21 pacientes, 75%) y en fase avanzada. Los restantes 7 pacientes se trasplantaron por una enfermedad genética, en su mayoría inmunodeficiencia congénita. El tratamiento de acondicionamiento incluyó irradiación corporal total en 10 pacientes y poliquimioterapia en los restantes. La profilaxis de la enfermedad del injerto contra huésped aguda se realizó con ciclosporina en todos los casos añadiendo corticoides o metotrexato en los trasplantes sin identidad HLA. La media de células perfundidas fue de $53,4 \times 10^6/\text{kg}$.

Resultados

El fallo de implante de la sangre de cordón umbilical se observó en 9 pacientes. Presentaron enfermedad del injerto contra huésped aguda superior al grado II 18 pacientes (64,3%). Ocho (28,6%) presentaron EICH grave. La supervivencia actuarial libre de enfermedad (SLE) de la serie

global fue del $34,4 \pm 9\%$ a 3 años, con una media de seguimiento de 16,6 meses. Se observó una mejor SLE en las enfermedades congénitas, con una SLE del $71 \pm 17\%$ y también en los pacientes que recibieron trasplante de sangre de cordón umbilical con una identidad HLA A, B y DR 6/6, en los que la SLE fue del $66 \pm 19\%$.

Conclusiones

Los mejores resultados se obtuvieron en las enfermedades genéticas. Se ha observado una correlación inversa entre la SLE y la disparidad antigénica HLA. La incidencia relativamente alta de la enfermedad injerto contra huésped aguda en esta serie, podría relacionarse con la escasa precisión de la tipificación HLA efectuada en algunos pacientes.

Palabras clave:

Trasplante de progenitores hematopoyéticos. Trasplante de sangre de cordón umbilical. Leucemia. Inmunodeficiencia congénita. Niños.

TRANSPLANTATION OF UMBILICAL CORD BLOOD HEMATOPOIETIC PROGENITOR CELLS IN CHILDREN

Objective

Retrospective study of the outcome of cord blood transplantation (CBT) in children in Spain.

Patients and methods

Twenty-eight patients (mean age 6.5 years; mean weight 25 kg) received a CBT between July 1994 and May 1998 in several centres of the Spanish Pediatric Bone Marrow Transplant Group. In 2 patients the donor was an identical

Correspondencia: Dra. I. Badell Serra.

Servicio de Pediatría. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

Avda. Sant Antoni M.^a Claret, 167. 08025 Barcelona.

Correo electrónico: ibadell@hsp.santpau.es

Recibido en julio de 2000.

Aceptado para su publicación en septiembre de 2000.

human leukocyte antigen (HLA)-sibling and in two the donor was a mismatched family donor. In 24 patients the donor was unrelated, and 21 of these received an HLA-mismatched CBT. Twenty-one patients (75%) received a CBT for leukemia mainly in advanced phase. Seven patients were transplanted for genetic disease. Of these, five had congenital immunodeficiency. The conditioning treatment included total body irradiation in ten patients and combined chemotherapy in the remaining patients. In all patients graft-versus-host disease (GVHD) prophylaxis was performed with cyclosporine, and corticosteroids or methotrexate were added in patients with HLA-mismatched donors. The mean number of nucleated cells infused was $53.4 \times 10^6/\text{kg}$.

Results

Graft failure was observed in nine patients. Eighteen patients (64.3%) developed grade II-IV acute GVHD. Eight patients (28.6%) developed severe GVHD. Actuarial event-free survival (EFS) of all the patients was $34.4 \pm 9\%$ at 3 years, with a mean follow-up of 16.6 months. EFS was more favorable in patients with genetic disease ($71 \pm 17\%$) and in those with an HLA (A, B and DR) identical donor ($6/6$) ($66 \pm 19\%$).

Conclusions

The most favorable results were obtained in patients with genetic diseases. We observed an inverse correlation between EFS and patients with HLA-identical donors. The high incidence of severe acute GVHD could have been related to a lack of accuracy in the HLA-typography of some patients.

Key words:

Stem cell transplantation. Cord blood transplantation. Leukemia. Congenital immunodeficiency. Children.

INTRODUCCIÓN

El trasplante de sangre de cordón umbilical constituye una alternativa al trasplante de progenitores hematopoyéticos de médula ósea o de sangre periférica, dado su elevado potencial hematopoyético. Otras ventajas de éste son la facilidad de obtención y su alorreactividad reducida que la hace especialmente atractiva para realizar trasplantes con menor grado de compatibilidad en el sistema leucocitario antígenos de histocompatibilidad (HLA).

El primer trasplante de sangre de cordón umbilical se realizó en el año 1988 en un paciente afectado de aplasia de Fanconi¹. Se han realizado desde entonces más de 800 trasplantes con esta fuente de progenitores, en su mayoría a partir de donante no emparentado²⁻⁶. El mayor número de trasplantes se ha realizado en pacientes pediátricos, siendo las neoplasias hematológicas las enfermedades en las que se trasplanta con más frecuencia, seguidas de las enfermedades genéticas.

Se presentan los resultados obtenidos por el Grupo Español de Trasplante de Médula Ósea en niños (GET-MON) con el trasplante de sangre de cordón umbilical en 28 pacientes que recibieron dicho trasplante entre julio de 1994 y mayo de 1998.

Los centros en que fueron trasplantados los pacientes fueron los siguientes: Hospital Vall d'Hebron de Barcelona (11), Hospital Niño Jesús de Madrid (6), Hospital Sant Pau de Barcelona (5), Hospital Ramón y Cajal de Madrid (3), Hospital La Paz de Madrid (2) y Hospital La Fe de Valencia (1).

PACIENTES Y MÉTODOS

Se trata de 28 pacientes con edad (media \pm desviación estándar [DE]) de $6,5 \pm 5$ años, con un intervalo de edad entre 5 meses y 17 años. El grupo lo constituyen 16 niños y 12 niñas, con peso (media \pm DE) de 25 ± 18 kg, con límites entre 4 y 78 kg (tabla 1).

El donante fue en 2 casos un hermano con el sistema antigénico leucocitario HLA idéntico, en otros dos un donante familiar no idéntico y en la mayoría de ellos (24 casos, 85,7%), un donante no emparentado.

En el estudio de HLA (*loci* A, B y DR) de estos últimos pacientes sometidos a trasplante de sangre de cordón umbilical a partir de donante no emparentado, se obser-

TABLA 1. Características clínicas de los pacientes

Características	Número	Porcentaje
<i>Sexo</i>		
Niños	16	57,1
Niñas	12	42,9
<i>Edad (media \pm DE)</i>	6,4 \pm 5,5 años	
(rango)	(5 meses-17 años)	
<i>Peso (media \pm DE)</i>	25 \pm 18 kg	
(rango)	(4-78 kg)	
<i>Donante</i>		
Familiar	4	14,3
HLA idéntico	2	
HLA no idéntico	2	
No emparentado	24	85,7
HLA idéntico	4	
HLA no idéntico	20	
<i>Enfermedad</i>		
Neoplásica	21	75
Leucemia aguda	16	
Primera remisión	4	
Fase avanzada	12	
Leucemia crónica	5	
Genética	7	25
Inmunodeficiencia congénita	5	
Aplasia de Fanconi	1	
Hurler	1	
<i>Tratamiento de acondicionamiento</i>		
ICT + CFM \pm ARA-C o VP-16	10	35,7
BU + CFM \pm VP-16	13	46,4
BU + MF \pm CFM o ARA-C	5	17,9
Adición de GAL	17	60,7
<i>Número de trasplante</i>		
Primero	21	75
Segundo	7	25

ARA-C: arabinósido de citosina; BU: busulfán; CFM: ciclofosfamida; GAL: gammaglobulina antilinfocitaria; ICT: irradiación corporal total; MF: melfalán; VP-16: etopósido.

vó la identidad antigénica siguiente: identidad 6/6 en 3 pacientes, identidad 5/6 en seis, identidad 4/6 en trece e identidad 3/6 en dos.

El estudio molecular de identidad antigénica del antígeno DRB1 se realizó en 14 de los 24 trasplantes realizados a partir de donante no emparentado. El estudio molecular antigénico DRB1 mostraba identidad 2/2 en siete, identidad 1/2 en cinco y disparidad absoluta en dos.

La mayoría de trasplantes se realizaron por hemopatía maligna (21 pacientes, 75%) y además el trasplante se llevó a cabo en fase avanzada en 17 de estos pacientes.

Presentaban leucemia aguda linfoblástica 14 casos (50%), cuatro en primera remisión completa, cuatro en segunda remisión y seis en tercera. Se diagnosticó leucemia aguda mieloblástica en segunda remisión en 2 pacientes, leucemia mieloide crónica en tres (dos en fase crónica y una en fase acelerada), y leucemia mielomonocítica crónica juvenil en dos.

En 7 pacientes con hemopatía maligna, el trasplante de progenitores hematopoyéticos de sangre de cordón umbilical constituía el segundo trasplante y estaba precedido de un trasplante autólogo de medula ósea o de sangre periférica en 6 pacientes y de un trasplante singénico, es decir, entre gemelos HLA idénticos, en el paciente restante. Todos habían presentado recidiva tras el primer trasplante.

De los 7 pacientes con enfermedades genéticas, cinco estaban afectados por inmunodeficiencia congénita (tres con inmunodeficiencia grave combinada, un síndrome de Omenn y un síndrome de Shwachman-Diamond), una aplasia de Fanconi y una mucopolisacaridosis de tipo Hurler.

El banco de procedencia de la sangre de cordón umbilical, en los trasplantes no emparentados fue en 10 pacientes el banco de Nueva York, en 6 pacientes el banco de Dusseldorf, en cinco el banco de Barcelona, en dos el banco de Milán y en uno el banco de Málaga.

El tratamiento de acondicionamiento se realizó en 13 pacientes (46,4%) con busulfán (16-20 mg/kg) y ciclofosfamida (120 mg/kg) con o sin la adición de VP-16 (40 mg/kg) y en 10 pacientes (35,7%) con irradiación corporal total (12-13,5 Gy) y ciclofosfamida (120 mg/kg) con o sin adición de arabinósido de citosina o VP-16. En 5 pacientes se administró busulfán y melfalán (180 mg/m²) con o sin adición de ciclofosfamida o arabinósido de citosina.

Se procedió a medidas de aislamiento habituales en cámara con aire filtrado a presión positiva o de flujo laminar así como profilaxis y tratamiento de infecciones bacterianas, víricas y fúngicas, según los protocolos establecidos en cada centro a tal efecto. Se procedió a la administración de CSF-G postrasplante en 21 pacientes (75%).

La profilaxis de la enfermedad de injerto contra huésped se realizó con administración de ciclosporina aislada en 4 pacientes, asociada a metotrexato en 2 pacien-

tes y a corticoides en dosis variable (1-2 mg/kg/día) en 22 pacientes (78,6%). Recibieron gammaglobulina antilinfocitaria, antes del trasplante, un total de 17 pacientes (60,7%).

Las características de la perfusión de los progenitores hematopoyéticos de sangre de cordón umbilical fueron: número de células mononucleadas perfundidas por 10⁶/kg (media ± DE), 53,4 ± 40,3; número de células CD34+ × 10⁵/kg (media ± DE), 1,03 ± 1,67, y número de colonias granulopoyético-macrofágicas (CFU-GM) × 10⁴/kg (media ± DE), 0,96 ± 0,99.

La probabilidad de SLE actuarial se calculó siguiendo el método de Kaplan y Meier, realizando las comparaciones con el test de *log-rank*. Se consideraron diferencias significativas cuando el error alfa era inferior a 0,05.

RESULTADOS

Se observó una recuperación de la cifra de neutrófilos superior a 0,5 × 10⁹/l en 21 de los 28 pacientes (75%). El seguimiento del implante medular, a través del estudio de ADN leucocitario, mostraba en dos de estos pacientes una recuperación autóloga, en otros dos una quimera mixta, es decir, implante de leucocitos del donante a la par que recuperación autóloga del paciente. En los 17 pacientes restantes se comprobó la existencia de una quimera total o implante leucocitario del donante. En estos 21 pacientes, la mediana de tiempo de recuperación de neutrófilos superior a 0,5 × 10⁹/l fue de 25 días, con un intervalo entre 10 y 55 días.

La cifra de plaquetas superior a 20 × 10⁹/l se consiguió en 11 de los 21 pacientes (52,4%), con una mediana de tiempo de 30 días y un rango entre 11 y 72 días (tabla 2).

Presentaron enfermedad de injerto contra huésped aguda superior al grado II 18 pacientes (64,3%), si bien sólo se manifestó como grave, es decir, de grados III-IV, en ocho de ellos (28,6%). Fallecieron 5 de estos 8 pacientes con la forma grave de la enfermedad de injerto contra huésped aguda. De los once pacientes evaluables para enfermedad del injerto contra huésped crónica, por haber superado los 100 días de trasplante, ninguno ha presentado sintomatología de esta complicación.

La SLE de la serie global de los 28 pacientes fue del 34,4 ± 9% a 3 años, con una mediana de seguimiento de 16,6 meses. Sobrevivieron 10 pacientes (fig. 1).

Los 4 pacientes sometidos a trasplante de SCU a partir de un donante familiar presentaron una SLE del 50 ± 25% a 3 años, respecto al 31 ± 10% en el grupo de 24 pacientes que lo recibieron a partir de un donante no emparentado (p = NS) (fig. 2).

Los pacientes con enfermedades genéticas mostraron una mejor SLE respecto a la obtenida en los pacientes afectados de leucemia aguda o crónica. Así, la SLE de los pacientes⁷ con enfermedades genéticas fue del 71 ± 17% respecto a la de los pacientes con leucemia aguda¹⁶ en los que fue del 23 ± 11% y la de los pacientes con leu-

TABLA 2. Características de la perfusión y evolución de los pacientes

Características	Número	Porcentaje	p
<i>Características de la perfusión</i>			
CMN × 10 ⁶ /kg (media ± DE)	53,4 ± 40,3		
CD34+ × 10 ⁵ /kg (media ± DE)	1,03 ± 1,67		
CFU-GM × 10 ⁴ /kg (media ± DE)	0,96 ± 0,99		
<i>Administración CSF-G</i>	21	75	
<i>Recuperación hematológica</i>			
Neutrófilos > 0,5 × 10 ⁹ /l	21/28	75	
Mediana (intervalo)	25 días (10-55)		
Plaquetas > 20 × 10 ⁹ /l	11/28	39,3	
Mediana (intervalo)	39 días (11-72)		
<i>EICH aguda</i>			
II-IV	18	64,3	
II-IV	8	28,6	
<i>Fallecimiento</i>			
EICH aguda	5		
Neumopatía intersticial	3		
Infección	3		
EVOH	1		
Progresión de la enfermedad	4		
<i>SLE a 3 años</i>			
Serie global (± DE)	10/28	34,4 ± 9	
Según enfermedad			
Enfermedad genética	5/7	71 ± 17	0,06
Leucemia aguda	5/16	23 ± 11	0,06
Leucemia crónica	0/5	0	
Según tipo de donante			
Donante familiar	2/4	50 ± 25	
Donante no emparentado	8/24	31 ± 10	
Según identidad HLA A, B y DR			
Identidad serológica 6/6	3/6	66 ± 19	0,05
Identidad serológica 5/6	6/10	58 ± 16	0,05
Identidad serológica 4/6	1/10	11 ± 10	0,05
Identidad serológica 3/6	0/2	0	

CD34+: células madre pluripotenciales; CFU-GM: colonias granulopoyético-macrofágicas; CMN: células mononucleadas; CSG-G: factor de crecimiento granulopoyético; EICH: enfermedad injerto contra huésped; EVOH: enfermedad venoclusiva hepática; SLE: supervivencia actuarial libre de enfermedad.

cemia crónica⁵ en quienes fue del 20 ± 17% (p = 0,06) (fig. 3).

Los pacientes que recibieron un trasplante de sangre de cordón umbilical a partir de un donante con identidad serológica 6/6 en el sistema antigénico HLA A, B y DR, mostraron una SLE mejor respecto a los trasplantes de sangre de cordón umbilical con una menor identidad. La SLE de los 6 pacientes con identidad HLA 6/6 con el donante fue del 66 ± 19% respecto a SLE del 58 ± 16% en 10 pacientes con identidad 5/6 (p = NS) y con una relación con SLE nula en el grupo de 12 pacientes con identidad 4/6 o 3/6 (p = 0,05) (fig. 4).

Fallecieron 18 pacientes y la causa de la muerte se relacionó con el trasplante en catorce de ellos. El fallecimiento se debió a enfermedad del injerto contra huésped aguda en 5 pacientes, a neumopatía intersticial en cinco, a una infección fúngica o vírica en tres y a enfermedad venoclusiva hepática en uno. La progresión de la enfermedad fue la causa de la muerte en los restantes cuatro pacientes que fallecieron.

DISCUSIÓN

El trasplante de progenitores hematopoyéticos de sangre de cordón umbilical constituye una alternativa terapéutica eficaz en el paciente pediátrico, obteniéndose resultados clínicos similares a los alcanzados con otras fuentes de progenitores hematopoyéticos, en las mismas situaciones clínicas.

En nuestro estudio se comprueba la mejora de supervivencia obtenida en pacientes con enfermedades genéticas y en pacientes con leucemia en fase precoz. Es importante destacar que en esta serie la mayoría de pacientes con leucemia estaban en fase avanzada de la enfermedad, lo que condiciona *per se* un mayor riesgo de complicaciones y de recidiva. Así, 12 de los 16 pacientes con leucemia aguda estaban en segunda o subsiguiente remisión y en siete de ellos se realizaba el trasplante de

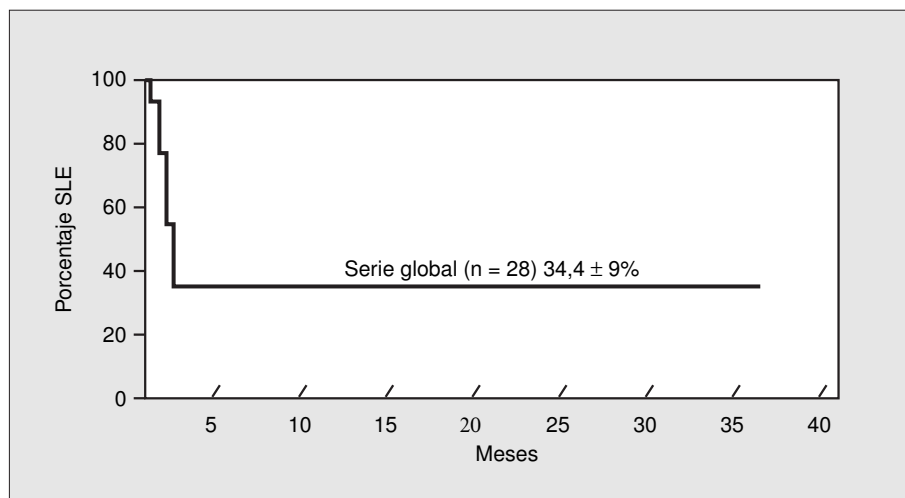


Figura 1. Supervivencia actuarial libre de enfermedad (SLE) de la serie analizada.

Figura 2. Supervivencia actuarial libre de enfermedad (SLE) de los pacientes en relación con el origen de los progenitores hematopoyéticos. Se observa una mejoría de la SLE en el grupo de trasplante familiar, sin mostrar diferencias significativas.

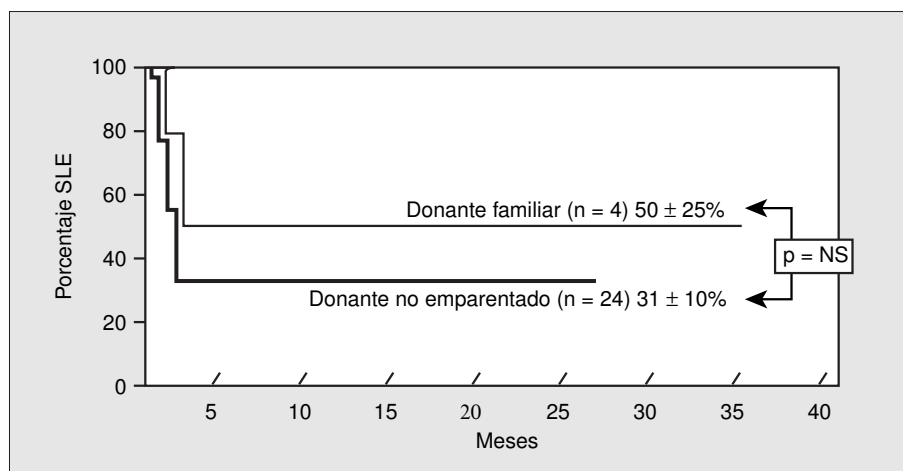


Figura 3. Supervivencia libre de enfermedad (SLE) actuarial de los pacientes en relación con su enfermedad. Las enfermedades genéticas muestran una mejoría estadísticamente significativa de la SLE.

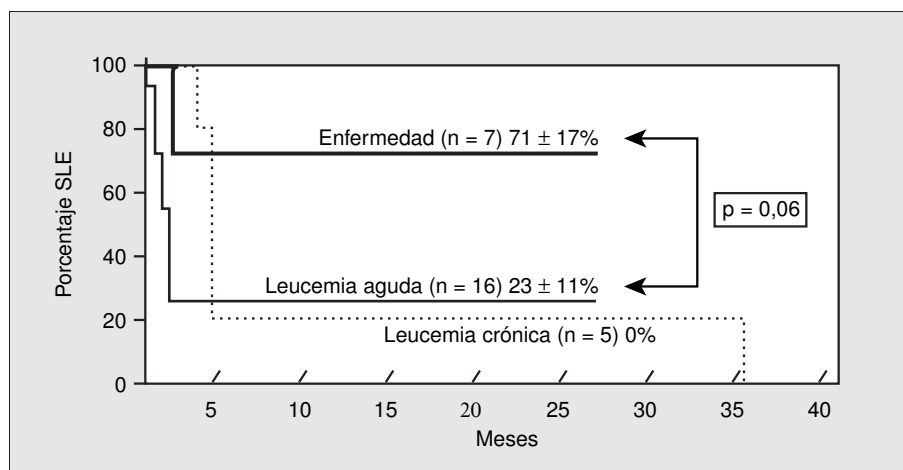
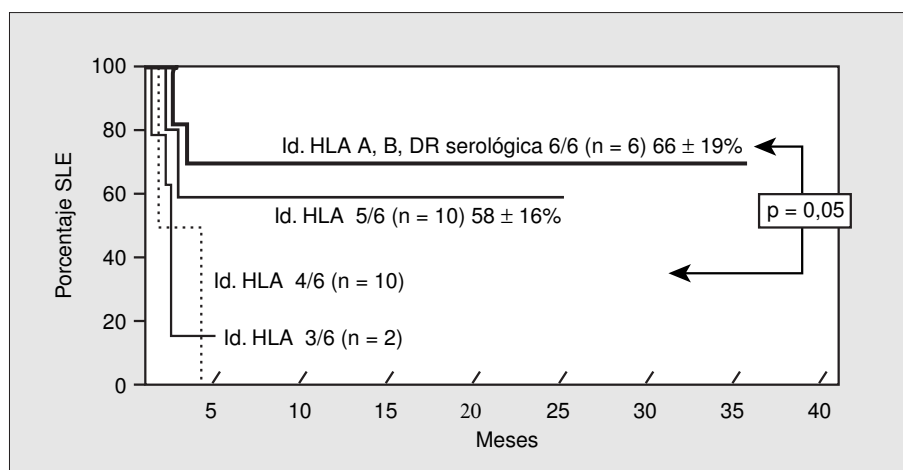


Figura 4. Supervivencia libre de enfermedad (SLE) actuarial de los pacientes en relación con el grado de identidad HLA. Se observa una correlación entre identidad HLA y SLE que muestra diferencia estadísticamente significativa entre la identidad HLA 4/6 y 6/6.



sangre de cordón umbilical como un segundo trasplante. De estos 7 pacientes, tres habían presentado recidiva tras la aplicación previa de un trasplante autólogo de médula ósea o de sangre periférica en otros tres o de un trasplante singénico en un paciente.

Es importante destacar también que a lo largo del tiempo en estudio se han producido avances en el conocimiento del sistema antigénico HLA, requiriéndose en la actualidad la tipificación serológica HLA A, B y DR y la tipificación molecular DRB1, con lo que mejorarían los

criterios de selección de un donante. En nuestro estudio se había procedido a estudio molecular del HLA-DRB1 tan sólo en 17 pacientes, mostrando identidad de los dos antígenos HLA-DRB1 en 10 pacientes e identidad de un antígeno en cinco. Dos pacientes mostraban disparidad HLA-DRB1 y probablemente en los pacientes no estudiados molecularmente podría haberse demostrado también la disparidad antigénica.

Nuestros resultados son similares a los publicados en la bibliografía, teniendo en cuenta que tenemos un mayor tiempo de seguimiento, de 3 años. Así, Wagner³, en un grupo de 44 pacientes que recibieron un trasplante de sangre de cordón umbilical a partir de donante no emparentado y que se refirieron al Registro Internacional de Trasplante de Sangre de Cordón Umbilical (International Cord Blood Transplant Registry) describió supervivencia a los 100 días en 24 de 44 pacientes. Sobrevivían 16 de los 32 pacientes afectados de neoplasia y 8 de los 11 niños con enfermedades no neoplásicas. Kurtzberg⁴ presentó los resultados de la aplicación del trasplante de sangre de cordón umbilical a partir de donante no emparentado, conjuntamente con el banco de sangre de Nueva York en donde se recogieron los progenitores hematopoyéticos de sangre de cordón umbilical. En 25 pacientes, la mayoría niños, describió a los 100 días una SLE del 48%. Sobrevivían siete de los 19 pacientes trasplantados por enfermedad neoplásica y 5 de los 6 casos con enfermedad no maligna. Puede observarse cómo, al igual que en nuestra serie, en todos los trabajos publicados se observa una SLE mejor en las enfermedades no neoplásicas. Gluckman⁵ publicó los resultados del grupo cooperativo europeo de trasplante de sangre de cordón umbilical (Eurocord), describiendo una SLE al año del 29% en 65 pacientes sometidos a trasplante de sangre de cordón umbilical a partir de donante no emparentado.

Rubinstein⁶, en una reciente y extensa revisión, describe la evolución de 562 pacientes sometidos a trasplante de sangre de cordón umbilical a partir de progenitores hematopoyéticos recogidos en el banco de sangre de Nueva York, que es en la actualidad el banco de este tipo de sangre más importante. En dicho artículo se describe que las complicaciones del trasplante se relacionan con la enfermedad de base, la edad, el número de células perfundidas y el grado de disparidad HLA. Así, el diagnóstico de una leucemia mieloide crónica, aplasia medular grave adquirida o aplasia medular de Fanconi, condiciona un peor pronóstico. Así mismo, según la experiencia de este autor, también presentan más complicaciones en el trasplante de sangre de cordón umbilical los pacientes con mayor edad, los pacientes a los que se les perfunde un número de leucocitos inferior a 25 millones por kilo y los pacientes que presentan una disparidad antigénica HLA mayor.

En la última revisión efectuada por el grupo Eurocord⁷, Locatelli describe los factores influyentes en la evolución de 102 pacientes pediátricos con leucemia aguda y sometidos a trasplante de sangre de cordón umbilical. Se describe una evolución desfavorable en los pacientes en fase avanzada. Así los pacientes sometidos a trasplante por leucemia aguda en primera o segunda remisión mostraron una SLE a 2 años del $49 \pm 7\%$ frente al $8 \pm 5\%$ en fase más avanzada ($p = 0,00003$). Ello se debe a un incremento de la mortalidad relacionada con el trasplante ($65,9 \pm 9\%$ en pacientes en fase avanzada frente al $34 \pm 6\%$ en pacientes en primera o segunda remisión) y también se atribuye a una mayor incidencia de recidiva en el grupo de leucemia aguda en fase avanzada con el $77 \pm 14\%$ frente al $31 \pm 9\%$ en primera o segunda remisión. Según este estudio, la incidencia de la enfermedad de injerto contra huésped superior al grado II es similar en los pacientes sometidos a trasplante de sangre de cordón umbilical a partir de familiar o de donante no emparentado. La incidencia de enfermedad de injerto contra huésped aguda superior al grado II es del 41% en trasplantes familiares de sangre de cordón umbilical y del 37% en los no emparentados ($p = 0,59$). En los trasplantes de familiares, los pacientes con identidad HLA tienen una incidencia de enfermedad de injerto contra huésped aguda del 26% frente al 75% en los que presentan disparidad HLA ($p = 0,001$). Esta diferencia no se observa en los trasplantes de sangre de cordón umbilical no emparentado. Teniendo en cuenta que en nuestra serie la mayoría de trasplantes se realizaron en pacientes con leucemia aguda, a partir de donante no emparentado y sin una tipificación HLA adecuada en un gran número de pacientes, la incidencia de la enfermedad del injerto contra huésped aguda concuerda con la experiencia expuesta por el grupo europeo.

Si se revisan los resultados con otras fuentes de progenitores hematopoyéticos en trasplante a partir de donante no emparentado, vemos cómo Balduzzi⁸ refiere una supervivencia libre de enfermedad del 47% en niños con leucemia aguda linfoblástica en primera o segunda remisión frente al 10% en la misma enfermedad en fase más avanzada. Davies⁹ describe una SLE del 30% a los 2 años en niños con leucemia aguda linfoblástica. Oakhill¹⁰ expone los resultados de su grupo de Bristol con el trasplante de medula ósea a partir de donante no emparentado en 50 niños afectados de leucemia aguda en segunda remisión. La SLE obtenida fue del 53% a los 2 años, sin diferencias entre los diferentes grados de identidad HLA, siendo la mejor experiencia publicada hasta la actualidad. En otra revisión de un solo centro, Hongeng¹¹ describe en niños con leucemia y trasplantados a partir de medula ósea de donante no emparentado una SLE del 73% en pacientes de bajo riesgo y del 31% en pacientes de alto riesgo. La descripción de mejores supervivencias, en las

experiencias de un solo centro, pueden deberse a distintos factores como la propia experiencia del equipo, selección más idónea de los pacientes¹²⁻¹⁴, mejoría en la tipificación HLA^{15,16}, estrategia de depleción de linfocitos T de la médula ósea para evitar la enfermedad de injerto contra huésped^{10,11} y a las medidas antiinfecciosas adoptadas, sobre todo las antivíricas.

Es evidente que el trasplante de sangre de cordón umbilical constituye una alternativa terapéutica eficaz para el tratamiento de las enfermedades genéticas y hematológicas en el niño. No debe considerarse una última estrategia de tratamiento en el paciente con leucemia aguda en fase avanzada, ya que los resultados serán pobres.

Creemos que con una mejor selección de los pacientes y con una estrategia de tipificación HLA más adecuada, que incluya el estudio serológico A y B y el estudio molecular del DRB1, intentando realizar trasplantes de sangre de cordón umbilical con una identidad 6/6 o 5/6, se mejorarán los resultados de este estudio preliminar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gluckman E, Broxmeyer HE, Auerbach AD, Friedman HS, Douglas GW, Devergie A et al. Haematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi anemia by means of umbilical cord blood from an HLA-identical sibling. *N Engl J Med* 1989; 321: 1174-1178.
2. Wagner JE, Kernan NA, Steinbuch M, Broxmeyer HE, Gluckman E. Allogeneic sibling cord blood transplantation in forty four children with malignant and no malignant disease. *Lancet* 1995; 346: 214-219.
3. Wagner JE, Rosenthal J, Sweetman M, Shu XO, Davies SM, Ramsay NK et al. Successful transplantation of HLA-matched and HLA-mismatched umbilical cord blood from unrelated donors: analysis of engraftment and acute graft-versus-host disease. *Blood* 1996; 88: 795-802.
4. Kurtzberg J, Laughlin M, Graham ML, Smith C, Olson JF, Halperin EC et al. Placental blood as a source of hematopoietic stem cells for transplantation into unrelated recipients. *N Engl J Med* 1996; 333: 157-166.
5. Gluckman E, Rocha V, Boyer-Chammard A, Locatelli F, Arcese W, Pasquini R et al. Outcome of cord blood transplantation from related and unrelated donors. *N Engl J Med* 1997; 337: 373-381.
6. Rubinstein P, Carrier C, Scaradavou A, Kurtzberg J, Adamson J, Migliaccio AR et al. Outcome among 562 recipients of placental-blood transplants from unrelated donors. *N Engl J Med* 1998; 339: 1565-1577.
7. Locatelli F, Rocha V, Chastang C, Arcese W, Michel G, Abecasis M et al. Factors associated with outcome after cord blood transplantation in children with acute leukemia. *Blood* 1999; 93: 3662-3671.
8. Balduzzi A, Gooley T, Anasetti C, Sanders JE, Martin PJ, Petersdorf EW et al. Unrelated donor marrow transplantation in children. *Blood* 1995; 86: 3247-3256.
9. Davies SM, Wagner JE, Shu XO, Blazar BR, Katsanis E, Orchard PJ et al. Unrelated donor bone marrow transplantation for children with acute leukemia. *J Clin Oncol* 1997; 15: 557-565.
10. Oakhill A, Pamphilon DH, Potter MN, Steward CG, Goodman S, Green A et al. Unrelated donor bone marrow transplantation for children with relapsed acute lymphoblastic leukaemia in second complete remission. *Br J Haematol* 1996; 94: 574-578.
11. Hongeng S, Krance RA, Bowman LC, Srivastava DK, Cunningham JM, Horwitz EM et al. Outcomes of transplantation with matched-sibling and unrelated donor bone marrow in children with leukemia. *Lancet* 1997; 350: 767-771.
12. Busca A, Anasetti C, Anderson G, Appelbaum FR, Buckner CD, Doney K et al. Unrelated donor or autologous marrow transplantation for treatment of acute leukemia. *Blood* 1994; 83: 3077-3084.
13. Sierra J, Storer B, Hansen JA, Bjerke JW, Martin PJ, Petersdorf EW et al. Transplantation of marrow cells from unrelated donors for treatment of high-risk acute leukemia. The effect of leukemic burden, donor HLA-matching, and marrow cell dose. *Blood* 1997; 89: 4226-4235.
14. Szydlo R, Goldman JM, Klein JP, Gale RP, Ash RC, Bach FH et al. Results of allogeneic bone marrow transplants for leukemia using donors others than HLA-identical siblings. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1767-1777.
15. Speiser DE, Tiercy JM, Rufer N, Grundschober C, Gratwohl A, Chapuis B et al. High resolution HLA matching associated with decreased mortality after unrelated bone marrow transplantation. *Blood* 1996; 87: 4455-4462.
16. Arcese W, Guglielmi C, Iori AP, Screnci M, Carmini D, Testi AM et al. Umbilical cord blood transplant from unrelated HLA-mismatched donors in children with high risk leukemia. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23: 549-554.