

Células progenitoras hematopoyéticas de sangre de cordón umbilical

Hematopoietic progenitor cells from umbilical cord blood

Lic. Luz M. Morera-Barrios, Dr. Juan Carlos Jaime-Fagundo, Dra. Elvira Dorticós-Balea, Dr. Catalino Ustáriz-García, Prof. Porfirio Hernández-Ramírez

Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

La sangre de cordón umbilical (SCU) es una rica fuente de células progenitoras hematopoyéticas (CPH) para el trasplante. Se describe la historia del uso de la SCU para trasplante hematopoyético y la necesidad del consentimiento informado para su obtención, conservación, almacenamiento y uso con estos fines. Se hace referencia a la seguridad para el receptor en cuanto a selección, requisitos epidemiológicos, obstétricos y analíticos de la muestra, la calidad hematopoyética de la colecta y procesamiento hasta su conservación, así como a las ventajas y desventajas de su uso en el trasplante. Por último, se aborda la importancia de incrementar en los bancos de SCU, el almacenamiento de CPH que tengan representación antigénica compatible con las minorías étnicas.

Palabras clave: progenitores hematopoyéticos, sangre de cordón umbilical.

ABSTRACT

The umbilical cord blood (UCB) is a rich source of hematopoietic progenitor cells (HPC) for transplantation. Here, we describe the history of using of UCB for hematopoietic transplantation and the need of obtaining informed consent for its conservation, storage and further use for these purposes. Reference is made to the security for the receiver in terms of sample selection, epidemiological, obstetrical, and analytical requirements, as well as the quality of hematopoietic collection and processing for preservation, in addition to the advantages and disadvantages of its use in transplantation. Finally, we address the

importance of increasing the UCB banks, storing CPH with antigenic representation compatible with ethnic minorities.

Key words: hematopoietic progenitor, umbilical cord blood.

INTRODUCCIÓN

La sangre del cordón umbilical (SCU) constituye una fuente rica de células progenitoras hematopoyéticas (CPH) para el trasplante.^{1,2}

En el año 1988 se realizó el primer trasplante de este tipo entre hermanos HLA idénticos para tratar a uno de ellos que padecía anemia de Fanconi.³ Posteriormente, el uso de esta fuente celular se ha hecho más frecuente y sus resultados han sido exitosos, ya que permiten la reconstitución completa del sistema hemolinfopoyético.^{4,5} En abril del año 2009 se contaba con más de 50 000 unidades conservadas, solo en el Banco de SCU (BSCU) de Nueva York.^{5,6}

La capacidad de la SCU para regenerar la hematopoyesis ha sido un hecho demostrado mediante su aplicación en el tratamiento de pacientes con hemopatías malignas y otras enfermedades, fundamentalmente en enfermos pediátricos, ya que su empleo en adultos está en fase de revisión por el mayor número de CPH que se requiere para un adulto, por lo que una sola unidad de SCU puede ser insuficiente en estos casos.^{7,8}

Existen diferentes formas de colectar la SCU. Una vez obtenida se congela y almacena en un BSCU, que puede ser público o privado. Todas las muestras se estudian para la compatibilidad HLA, (del inglés, *human leukocyte antigens*) y se hace el pesquiasaje para diferentes infecciones.⁹

El conocimiento de las características biológicas de las CPH de la SCU es cada vez mayor, lo que garantiza la utilidad de estas en el trasplante,¹⁰⁻¹² y el éxito de este tipo de proceder ha incrementado las posibilidades en el tratamiento de los trasplantes alogénicos.

TIPOS DE DONANTES

En los trasplantes hematopoyéticos las células se pueden obtener de donantes familiares (preferiblemente hermanos consanguíneos) o no familiares (donantes no familiares o no relacionados), que corresponde a los trasplantes alogénicos; o pueden obtenerse a partir del propio receptor, que es el trasplante autólogo.

En el trasplante alogénico la mejor opción de donante la constituye un hermano HLA idéntico al paciente. La compatibilidad es importante para lograr un injerto exitoso y minimizar el desarrollo de la enfermedad de injerto contra huésped (EICH), que es una complicación potencialmente mortal. Desafortunadamente, la posibilidad de 2 hermanos HLA idénticos es aproximadamente del 20-25 %, ¹³ y esto ha dado lugar a la búsqueda de otras alternativas como la pesquisa de un donante fuera de la familia o donante no

relacionado, que sea compatible total o parcialmente en el sistema HLA. Estos trasplantes se asocian con mayor morbimortalidad.

Teniendo en cuenta que el factor limitante para el trasplante alogénico es la disponibilidad de donantes compatibles,¹⁴ se han creado registros de donantes voluntarios para este tipo de trasplante. Tienen el inconveniente de que la búsqueda del donante puede durar de 6 a 14 meses y en algunos pacientes es mayor si se trata de una minoría étnica, como en el caso de los pacientes latinoamericanos que inician búsquedas de donantes en los registros de Estados Unidos y Europa.⁷ En el programa de donantes de EE. UU., solo el 6 % de los registrados son de origen hispano/latino. Se ha señalado que de las búsquedas iniciadas para estos pacientes solo concluyeron en trasplante el 19,7 %, comparado con el 30,4 % en el resto de la población.¹⁵

En los últimos años se ha abierto una nueva posibilidad con la extensión del uso de la SCU, que se ha convertido rápidamente en una buena alternativa debido a que estas células son poco inmunogénicas.

Investigaciones por más de 20 años han establecido la seguridad y eficacia del trasplante de SCU en niños.^{16,17} El reconocimiento de que las células de SCU tienen características de crecimiento capaces de producir una repoblación a largo plazo de las células hematopoyéticas, sirvió de base para la obtención de células de la placenta y de la vena umbilical después del parto, para ser utilizadas también en el trasplante de CPH.¹⁸

HISTORIA

El primer trasplante de SCU comunicado fue en un paciente con anemia de Fanconi.^{7,19-21} A este siguió otro caso exitoso en el que se logró completa reconstitución hematológica e inmunológica en una paciente con severa depresión medular que lleva más de 20 años de trasplantada.⁷

Estos primeros éxitos abrieron el campo a la aplicación del trasplante alogénico con SCU y mostraron algunas ventajas, entre ellas: que la SCU contiene suficientes CPH para una definitiva reconstitución del sistema hemolinfopoyético del huésped, que pueden ser colectadas al nacimiento sin daño para el recién nacido, que pueden ser criopreservadas sin pérdida de su capacidad de repoblación y ser trasplantadas en un paciente mieloaplasiado, y que disminuyen la frecuencia y severidad de la EICH.²²

Por otra parte, la supervivencia libre de leucemia es similar en niños²³ y adultos^{24,25} cuando se comparan los resultados obtenidos en el trasplante alogénico no relacionado de CPH con médula ósea compatible y SCU.

En pacientes adultos se han obtenido buenos resultados cuando se usan 2 o más fuentes de SCU para trasplante con régimen de condicionamiento mieloablativo o sin este.^{26,27}

Muy recientemente se han aplicado células progenitoras no hematopoyéticas de SCU en el campo de la medicina regenerativa para la regeneración o reparación de tejidos, donde han mostrado su utilidad.⁷

El primer BSCU comenzó a funcionar en 1984. Posteriormente, en 1993, se creó el primer BSCU público, ambos en Nueva York. Ese mismo año comenzó a trabajar un BSCU de Milán (Italia) y el centro de donante de médula ósea de Dusseldorf (Alemania).^{28,29} Posteriormente, teniendo en cuenta su utilidad y aplicación, se han establecido BSCU en diferentes países, entre los que se incluyen varios latinoamericanos.

Los bancos privados brindan un servicio a los padres del recién nacido y la SCU es reservada para el uso del propio donante, o también puede ser donada a un familiar, cuando los padres o tutores del donante o el donante mayor de edad lo permitan. Ello posibilita que familias con niños enfermos, con una enfermedad tratable con terapia celular, almacenen la SCU de un hermano para su posible uso. Dentro de esta categoría se incluyen el BSCU de uso autólogo. De esta forma, las familias almacenan la SCU como "seguro biológico". Sin embargo, su uso es de escasa frecuencia, y este tipo de banco presenta serios problemas éticos.^{30,31} En estos bancos privados el costo para obtener y almacenar la SCU es muy elevado.

Por su parte, el BSCU público se dedica a la colecta y criopreservación de las unidades donadas de manera altruista, que pueden estar disponibles para el trasplante alogénico en pacientes que no tienen donantes. Estos bancos no cobran por recolectar y almacenar las unidades donadas y han comenzado programas especiales para captar donantes de minorías étnicas. Estos programas no han sido tan exitosos como se esperaba, pero es evidente la ventaja de crear BSCU en países cuya variabilidad genética no se encuentra representada en los registros existentes en la actualidad.⁵

REQUISITOS PARA LA DONACIÓN DE SCU

La selección de las mujeres que van a ser donantes se realiza con anterioridad al parto, ya que se necesita cumplir con requisitos específicos, como son: que tengan historias obstétricas normales, 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 SCU, desarrollo normal del embarazo y consentimiento informado por escrito. Se deben excluir los casos con partos antes de las 32 semanas, con fiebre mayor de 38 °C en el momento del parto, con signos de sufrimiento fetal o con inmunización feto-materna.¹⁸

Durante el embarazo se realiza una historia clínica y se efectúan a la madre determinaciones serológicas de enfermedades infecciosas. Al nacimiento, se repiten estos exámenes minuciosos en el recién nacido. Los resultados serológicos, el estudio HLA y el grupo sanguíneo se guardan en un registro confidencial, con la autorización del uso terapéutico de la donación, y si no cumple con las características requeridas, la SCU se desecha.⁴

Se han realizado estudios que han demostrado que en la calidad de las unidades influyen factores de la madre y del neonato que inciden en la recolección, como son: volumen, conteo de células nucleadas, células CD34+ y unidades formadoras de colonias (UFC).

Se ha demostrado que el peso de la placenta y el modo de recolección es una variable predictiva del total de células nucleadas, de la cantidad de células CD34+ y de unidades formadoras de colonias (UFC). Ello ha permitido lograr una mayor eficacia del BSCU.³²

En un estudio retrospectivo de 300 donaciones en un BSCU de Valencia, se observó que los recién nacidos con mayor peso producen unidades con mayor volumen, y que tanto el conteo de células nucleadas como de UFC y conteo de células CD34+, son superiores.³³

El consentimiento informado se solicita a la embarazada que cumple con los requisitos establecidos a las 22 semanas de gestación y solo puede abstenerse de la donación al comienzo del parto activo.⁵ La información que se brinda con antelación a la solicitud del consentimiento informado posibilita que la donante reflexione y pueda consultar con familiares y allegados la decisión de donar la SCU. Se deben informar los beneficios de la

donación y los inconvenientes. Con la información recibida por el personal autorizado, debe firmar el consentimiento. La donación debe ser altruista, no aceptando compensación económica por ella y además, cediendo el producto para el uso en el BSCU público.⁵

RIESGOS DE LA DONACIÓN

El único riesgo potencial descrito en la literatura científica se deriva de la realización de un pinzado precoz del cordón umbilical. En estudios publicados se ha comprobado que el pinzado precoz puede condicionar una reducción media de 1 g/dL de hemoglobina sobre la media del recién nacido. Esto puede originar problemas solamente a recién nacidos por debajo de la semana 34 de gestación, que son excluidos del programa, por lo que no hay riesgo alguno para la salud de la madre ni la del recién nacido.³⁴

SEGURIDAD PARA EL RECEPTOR

La obtención de información médica detallada de la madre constituye un método de pesquiasaje de las unidades para evaluar enfermedades hereditarias y genéticas, básicamente enfermedades hemolinfopoyéticas del recién nacido (como inmunodeficiencias y hemoglobinopatías) e infecciones de la madre (como SIDA, hepatitis o sepsis) que puedan ser potencialmente transmitidas a los receptores de las unidades de SCU.³⁴

Para garantizar la calidad deben realizarse los siguientes métodos a la hora de la captación:

Epidemiológico:

En relación con el desarrollo del embarazo y posparto. Para conseguirlo se ha desarrollado un programa de inclusión de donantes que tienen en cuenta los siguientes aspectos: información adecuada para que la donación sea un acto libre; pesquiasaje adecuado de enfermedades transmisibles, haciendo encuestas epidemiológicas; desarrollar un programa de seguimiento para asegurar la seguridad del tejido donado (en término de seguridad transfusional); seguimiento de la madre en el período posparto y a mediano plazo, así como el conocimiento de aspectos relevantes del niño.

Obstétrico:

Relacionados con la recogida de la SCU, la seguridad para la madre y para el feto en la obtención de este tejido, y el análisis de los aspectos obstétricos relacionados con la calidad biológica del producto.³⁵⁻³⁷

Analítico:

Este se realiza con el objetivo de la caracterización inmunológica y para descartar la presencia de agentes infecciosos. La caracterización inmunológica pretende evitar las reacciones transfusionales, por lo que se determina el fenotipo eritrocitario y la presencia de anticuerpos hemolíticos. La tipificación HLA es el factor más importante, por lo que es necesario verificar el haplotipo de la madre, luego de haber realizado la tipificación del bebé.

CALIDAD HEMATOPOYÉTICA

Los datos que deben acompañar a la SCU y que marcan su potencia hematopoyética son: el recuento de células nucleadas, la cuantificación de células CD34+, la recuperación UFC tras la descongelación de las alícuotas, y la viabilidad de las subpoblaciones leucocitarias.³⁴

COLECTA Y PROCESAMIENTO

El cordón umbilical se secciona cerca de la placenta y se cateterizan la arteria y la vena umbilical. A través de la arteria se infunde una solución salina con ACD y a través de la vena se conectan jeringuillas de 60 mL y se aspira hasta obtener toda la sangre placentaria posible. El cordón se exprime suavemente y se deja correr la sangre venosa por gravedad en un tubo estéril.¹⁸

Este método de colección de SCU evita la interferencia con la evolución del parto por sí mismo, pero aún está presente el riesgo de coagulación de la sangre en el interior de la vena, especialmente cuando el cordón ha sido previamente pinzado o de otra manera traumatizado. Se ha planteado que todos los métodos son similares, lo importante es analizar el volumen obtenido y el número de células mononucleares totales.³⁵

La posición relativa del recién nacido con respecto a su madre después del nacimiento y antes de la separación del cordón, influye en el volumen de la sangre que se colecta. Si el recién nacido está encima de la madre el volumen de transfusión placentaria pudiera ser menor a expensas de la volemia del infante. Por el contrario, si el recién nacido se coloca igual o por debajo de la madre, se incrementa el fluido de sangre placentaria que fluye al infante y eventualmente disminuye su hematócrito y la cantidad de sangre acumulada en los vasos umbilicales.⁶ Aspectos adicionales del manejo obstétrico pueden afectar el volumen de sangre que pudiera ser colectada, tales como el tiempo entre el nacimiento y la ligadura del cordón, la longitud del cordón y la condición del pinzado.^{36,37}

Las bolsas con sangre se transportan hasta el laboratorio donde se mantienen a 20-25 °C hasta su procesamiento. Luego realiza el proceso de criopreservación.^{5,6}

Una unidad de SCU se considera apta para el trasplante cuando presenta las condiciones siguientes: volumen 100 mL (40-250 mL); recuento de leucocitos: $10 \times 10^9/L$ (1,5-50); recuento de CD34+ 3×10^6 células (0,5-16); recuento de GM- CFU: 5×10^9 células (0,5-50).

MINORÍAS ÉTNICAS Y BANCOS

La base internacional de datos contiene más de 9 millones de donantes voluntarios de CPH que pudieran ser donantes compatibles no relacionados para el 50-80 % de los pacientes, en dependencia de los grupos étnicos. Sin embargo, en los EE. UU. solamente el 30 % de los blancos y un porcentaje ligeramente más bajo de miembros de las minorías de la población, reciben un trasplante de un donante no relacionado.^{38,39}

Un estudio realizado en la Universidad de Sydney anticipó que el uso de la SCU es una alternativa que pudiera incrementar la oportunidad de encontrar donantes compatibles en los grupos de minorías étnicas. En Australia se ha visto que los bancos públicos han incrementado la diversidad étnica en los registros, pero todavía no es suficiente.⁴⁰ Un

estudio sobre este tema plantea la necesidad de incrementar los donantes pertenecientes a las minorías étnicas en los donantes de BSCU.⁴¹

Otros investigadores señalan que los bancos de SCU pudieran incrementar la diversidad HLA y plantean 2 problemas inmunogénéticos a resolver: una menor restricción en la compatibilidad en niños con tipajes HLA raros, lo que pudiera ser beneficioso para el injerto cuando el donante no es completamente compatible; y que los antígenos HLA poco frecuentes representados en los registros de donantes voluntarios de médula ósea, pudieran ser más fácilmente encontrados en los BSCU. Hay ciertos grupos étnicos o poblaciones que existen como donantes raros en esos registros.⁴²⁻⁴⁴

Alrededor de 10 millones de donantes voluntarios y unidades de SCU han sido tipificados en los bancos públicos. La tipificación HLA de las CPH de los miembros del registro se realiza por métodos moleculares de alta y baja resolución, lo que asegura una óptima calidad.^{45,46} El registro está usando poblaciones con diversidad genética para facilitar la tipificación de donantes compatibles.⁴⁷

El propósito de los BSCU con donantes de las minorías étnicas es disminuir el tiempo de espera de los pacientes que necesitan un trasplante y encontrar en esas poblaciones un donante lo más compatible posible para el paciente. Los trasplantes de CPH de médula ósea, sangre periférica y más recientemente de SCU, son actualmente opciones terapéuticas para muchas enfermedades.⁴⁸⁻⁵¹

La SCU ofrece un serie de ventajas, como son: la ausencia de riesgo al donante, son células inmaduras con menor capacidad antigénica, permiten su uso en el trasplante de pacientes que no cuentan con un donante HLA compatible, existe un riesgo menor en la transmisión de infecciones, disponibilidad de unidades criopreservadas, baja incidencia de EICH debido a la inmadurez del sistema inmune del recién nacido, plasticidad celular, bajo costo del procedimiento de obtención, mayor capacidad de replicarse, y la reconstitución inmunológica es más rápida. También tiene una serie de desventajas, como son: la baja celularidad de una unidad de SCU comparada con la cantidad de CPH por aspiración de la médula ósea o movilización hacia sangre periférica previa estimulación, el injerto es más lento, el fallo del injerto es mayor (de las líneas mieloides y plaquetarias) principalmente en el adulto, y la transmisión potencial de enfermedades congénitas.

En la actualidad, diferentes métodos para perfeccionar la marcha del injerto y el decrecimiento de la mortalidad relacionada con el trasplante, son objeto de investigaciones, y se está utilizando la mezcla de 2 o más unidades de SCU para aumentar el número de células para el trasplante.

Por último, consideramos que el uso de SCU en el trasplante de pacientes con enfermedades hematológicas y también como opción terapéutica en enfermedades no hematológicas y en medicina regenerativa, amplía su repercusión en el desarrollo de la medicina.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Knudtzon S. In vitro growth of granulocyte colonies from circulating cells in human cord blood. *Blood*. 1974 Mar; 43(3): 357-61. PMID: 4811820.

2. Nakata T, Ogama M. Hematopoietic colony forming cells in umbilical cord blood with extensive capability to generate mono and multipotential hematopoietic progenitors. *J Clin Invest.* 1982 Dec;70(6):1324-8.
3. Gluckman E, Broxmeyer HE, Auerbach AD, Friedman HS, Douglas GW, Devergie A, et al. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi`s anemia by means of umbilical-cord-blood from an HLA-identical sibling. *N Engl J Med.* 1989 Oct;321(17):1174-8. PMID: 2571931.
4. Martínez-Murillo CI. El banco de células madre hematopoyéticas de cordón umbilical para trasplante. *Gac Méd Méx.* 2003 Septiembre-Octubre;139 (Supl 3):S93-S95.
5. Gamba C, Marcos MA, Trevani H, van der J, Marcos CY, Theile G, et al. Banco público de sangre de cordón umbilical: etapa inicial del programa no relacionado en Argentina. *Acta Bioquim Clin Latinoamer.* 2006 Dic;40(4):491-7. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-29572006000400008&lng=es
6. Rubinstein P. Cord blood banking for clinical transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2009 Nov;44(10):635-42. PMID:19802017.
7. Gluckman E. History of cord blood transplantation. *Bone Marrow Trasplant.* 2009 Nov;44(10):621-6. PMID:19802032.
8. Grewal SS, Barker JN, Davies SM, Wagner JE. Unrelated donor hematopoietic cell transplantation: marrow or umbilical cord blood? *Blood.* 2003 Jun;101(11):4233-44. PMID:12522002.
9. Gluckman E. Ten Years of cord blood transplantation: from bench to bedside. *Br J Haematol.* 2009 Oct;147(2):192-9. PMID:19796268.
10. Gluckman E. Current status of umbilical cord blood hematopoietic stem cell transplantation *Exp Hematol.* 2000 Nov;28(11):1197-205. PMID:11063867.
11. Bensinger WI, Clift R, Martin P, Appelbaum FR, Demirer T, Gooley T, et al. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation in patients with advanced hematologic malignancies: a retrospective comparison with marrow transplantation. *Blood.* 1996 Oct;88(7):2794-800. PMID: 8839878.
12. Fruchtman S. Stem cell transplantation. *Mt Sinai J Med.* 2003 May;70(3):166-70. PMID:12764534.
13. Gluckman E, Devergie A, Thierry D, Esperou-Bourdeau H, Traineau R, Gerrota J, et al. Clinical applications of stem cell transfusion from cord and rationales for cord blood banking. *Bone Marrow Transplant.* 1992;9(Suppl 1):114-7. PMID:1354518.
14. Gluckman E, Rocha V, Chastang C. Cord blood banking and trasplant in Europe. *Eurocor Vox Sang.* 1998;74 Suppl 2:95-101. PMID: 9704430.
15. Freitas CO, Beatty PG. Representation of Hispanics in the National Donor Marrow program. *Bone Marrow Transplant.* 1996 Mar;17(3):323-7. PMID: 8704681.
16. Smith AR, Wagner JE. Alternative haematopoietic stem cell sources for transplantation: place of umbilical cord blood. *Br J Haematol* 2009 Oct;147(2):246-61. PMID:19796274.

17. Bojanic I, Golubic CB. Umbilical cord blood as source of stem cell. *Acta Med Croatica*. 2006 Jun; 60 (3): 215-25. PMID: 16933834.
18. Jaime JC, Dorticos E, Pavón V, Cortina L. Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas: tipos, fuentes e indicaciones. *Rev Cub Hematol Hemoter*. 2004 Ago; 20(2): Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892004000200002&lng=es
19. Auerbach AD, Lui O, Glosch R, Pollack MS, Douglas GW, Broxmeyer HE. Prenatal identification of potential donors for umbilical cord blood transplantation for Fanconi. *Transfusion*. 1990 Oct; 30(8): 682-7. PMID: 2219253.
20. Broxmeyer HE, Gordon GW, Hangoc G, Cooper S, Bard J, English D, et al. Human umbilical cord blood as potential source of transplantable hematopoietic stem/progenitor cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1989 May; 86(10): 328-32. PMID: 2566997.
21. Gluckman E, Devergie A, Dutreix J. Radiosensitivity in Fanconi anemia application to conditioning regimen for bone marrow transplantation. *Br J Haematol*. 1983 Jul; 54(3): 431-40. PMID: 6344915.
22. Rocha V, Wagner JE, Sobocinski K, Klein JP, Zhang MJ, Horowitz MM. Graft-versus-host disease in children who have received a cord-blood or bone marrow transplant from an HLA-identical sibling. Eurocord and International Bone Marrow Transplant Registry Working Committee on Alternative Donor and Stem Cell Sources. *N Engl J Med*. 2000 Jun; 342(25): 1846-54. PMID: 10861319.
23. Rocha V, Cornish J, Siervers E, Filipovich A, Locatelli F, Peters C, et al. Comparison of outcomes unrelated of bone marrow and cord blood transplants in children with acute leukemia. *Blood*. 2001 May; 97(10): 2962-71. PMID: 11342418.
24. Rocha V, Labopin M, Sanz G, Arcese W, Schwerdtfeger R, Bosi A, et al. Transplants of umbilical cord blood or marrow from unrelated donor in adults with acute leukemia. *N Engl J Med*. 2004 Nov; 351(22): 2276-85. PMID: 15564544.
25. Laughlin MJ, Eapen M, Rubinstein P, Wagner JE, Zhang MJ, Champlin RE, et al. Outcomes after transplantation of cord blood or bone marrow from unrelated donors with leukemia. *N Engl J Med*. 2004 Nov; 351(22): 2265-75. PMID: 15564543.
26. Ballen KK, Spitzer TR, Yeap BY, McAfee S, Dey BR, Attar E, et al. Double unrelated reduced-intensity umbilical cord blood transplantation in adults. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007 Jan; 13(1): 82-9. PMID: 17222756.
27. Baker JN, Weisdorf DF, Defor TE, Blazar BR, Miller JS, Wagner JE. Rapid an complete donor chimerism in adults recipients of unrelated donor umbilical cord blood transplantation after reduced_intensity conditioning. *Blood*. 2003 Sep; 102(5): 1915-19. PMID: 12738676.
28. Rebullá P. Cord blood banking. *Transfusion*. 2002 Oct; 42(10): 1246-8. PMID: 12423505.
29. Kusminsky G. Bancos de Sangre de cordón: ¿para qué? ¿Para quién? *Hematología*. 2004; 8(3): 65.

30. Querol S, Rubinstein P, Marsh SG, Goldman J, Madrigal JA. Cord blood banking: proving cord blood banking for a nation. *Br J Haematol*. 2009 Oct;147(2):227-35. PMID: 19796272.
31. Samuel GN, Kerridge IH, O'Brien TA. Umbilical cord blood banking: public good or private benefit? *Med J Aust*. 2008 May;188(9):533-5. PMID: 18459926.
32. Solves Alcalina P, Perales Marin A, Mirabet Lis V, Brik Spinelli M, Soler García MA, Roig Oltra R. Donors selection and retrieval of units in an umbilical cord blood bank. *Med Clin (Barc)*. 2007 Oct;129(15):561-5. PMID: 17988611.
33. Solves P, Perales A, Moraga R, Saucedo E, Soler MA, Monleon J. Maternal, neonatal and collection factors influencing the haematopoietic content of cord blood units. *Acta Haematol*. 2005;113(4):241-6. PMID: 15983430.
34. Torrico C. II. El proceso del banco de sangre de cordón umbilical. *Gac Méd Méx*. 2003 Septiembre-Octubre;139(Supl 3):S96-S98.
35. Lasky LC, Lane TA, Miller JP, Lindgren B, Patterson HA, Haley NR, et al. In utero or exutero cord blood collection: which is better? *Transfusion*. 2002 Oct;42(10):1261-7. PMID: 12423508.
36. Rocha V, Broxymeyer H. New approaches for improving engraftment after cord blood transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010 Jan;16(1 Suppl):S1 26-32. PMID: 19896543.
37. Jones J, Stevens CE, Rubinstein P, Robertazzi RR, Kerr A, Cabbad MF. Obstetric predictors of placental /umbilical cord blood volume for transplantation. *Am J Obstet Gynecol*. 2003 Feb;188(2):503-9. PMID: 12592263.
38. Serrano-Delgado M, Novello-Garza B, Valdez- Martínez E. Ethical issues relating to the banking of umbilical cord blood in Mexico. *BMC Med Ethics*. 2009 Aug;10:12. doi: 10.1186/1472-6939-10-12.
39. Gunning J. Umbilical cord cell banking implication for the future. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2005 Sep;207(2 Suppl):538-43. PMID: 15982697.
40. Sanz MA. Cord- blood transplantation in patients with Leukemia. A real alternative for adults. *N Engl J Med*. 2004 Nov;351(22):2328-30. PMID: 15564549.
41. Samuel GN, Kerridge IH, Volwels M, Trickett A, Chapman J, Dobbins T. Ethnicity, equity and public benefit a critical evaluation of public umbilical cord blood banking in Australia. *Bone Marrow Transplant*. 2007 Oct;40(8):729-34. PMID: 17700599.
42. Ballen KK, Hicks J, Dharan B, Ambruso D, Andreson K, Bianco C, et al. Racial and ethnics composition of volunteer cord blood donors: comparison with voluteer unrelated marrow donors. *Transfusion*. 2002 Oct;42(10):1279-84. PMID: 12423511.
43. Buljan Culej J. Cord blood banks. *Acta Med Croatica*. 2007 Dec;61(5):459-62. PMID: 18350806.
44. Brown J, Poles A, Brown CJ, Contreras M, Navarrete CV. HLA-A,-B, -DR antigen frequencies of the London Cord Blood Banks units differ from those found in established bone marrow donor registries. *Bone Marrow Transplant*. 2000 Mar;25(5):475-81. PMID: 10713622.

45. Hurley CK, Maiers M, Marsh SG, Oudshoorn M. Overview of registries, HLA typing and diversity, and search algorithms. *Tissue Antigens*. 2007 Apr; 69(Suppl 1): 3-5 PMID: 17445151.
46. Wofford J, Kemp J, Regan D, Creer M. Ethnically mismatches cord blood trasplants in African Americans: the Saint Louis cord blood bank experince. *Cytotherapy*. 2007; 9 (7): 660-6. PMID: 17917882.
47. Ballen KK. New trends in umbilical cord blood transplantation. *Blood*. 2005 May; 105(10): 3786-91. PMID: 15677563.
48. Pavón V, Dorticós E, Jame JC, Carnot J. Trasplante no mieloablativo de células hematopoyéticas. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2003 Dic; 19(2-3): Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892003000200004&lng=es
49. Cutler CN, Ballen K. Reduced- intensity conditioning and umbilical cord blood transplantation in adults. *Bone Marrow Trasplant*. 2009 Nov; 44(10): 667-71. PMID: 19802028.
50. Matsunol N, Wake A, Uchida N, Ishiswata K, Aroaka H, Takagi S, et al. Impact of HLA disparity in graft-versus-host direction on engraftment in adult patients receiving reduced intensity cord blood trasplantation. *Blood*. 2009 Ago; 114 (8): 1689-95. PMID: 19535797.
51. Ljungman P, Bregni M, Brune M, Cornelissen J, de Witte T, Dini G, et al. Allogenic and autologous trasplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Trasnplant*. 2010 Feb; 45(2): 219-34. PMID: 19584824.

Recibido: 28 de noviembre del 2011.

Aprobado: 4 de enero del 2112.

Lic. *Luz M. Morera-Barrios*. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, CP 10800. La Habana, Cuba. Tel (537) 643 8695, 8268, Fax (537) 644 2334. Correo electrónico: ihidir@hemato.sld.cu Website: <http://www.sld.cu/sitios/ih>