

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

**ESTUDIO ECONÓMICO DEL TRASPLANTE DE
PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS PROCEDENTES
DE SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS**

Tesis Doctoral presentada por:

Margarita Cuervas - Mons Vendrell

Director de la Tesis:

Prof: Dr. Luis Madero López

Madrid 2007

A mi padre, Paulino, porque has sido el que me ha animado desde el principio a embarcarme en esta tarea y gracias a tu cariñosa insistencia y ayuda incondicional durante estos años hoy es una realidad.

A mi marido, Rubén, a mi madre, Marga y a mi hermana M^a Rosa, porque durante este tiempo nunca me ha faltado vuestro amor y apoyo.

Gracias

AGRADECIMIENTOS

Al Profesor Luis Madero, director de esta Tesis, por el apoyo y confianza depositados en mi persona y el continuo estímulo para la realización de esta Tesis.

Al Dr. Miguel Ángel Díaz, a la Dra. Marta González Vicent y al Dr. Julián Sevilla, por la ayuda incondicional que me han prestado en todo momento, por los conocimientos dedicados y por su paciencia.

A todo el equipo de expertos en Estadística y Economía de la Salud de la Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Agencia Laín Entralgo, por el tiempo dedicado y la orientación en el análisis estadístico de los datos.

A la Dra. Pozas, compañera de fatigas durante todo este tiempo, por el apoyo y el ánimo infundido para la realización de esta Tesis.

A mis compañeras del Servicio de Farmacia, por la paciencia y el estímulo que me han transmitido durante todo este tiempo.

A todo el personal del Servicio de Farmacia, por su inestimable colaboración sobre todo desde el punto de vista humano.

A todos, gracias.

ABREVIATURAS

APGAR:	Apariencia, Pulso, Gesto, Actividad, Respiración
AVAC:	años de vida ajustados por calidad
CFU-GM:	colonia formadora de unidades de granulocitos-monocitos
cm:	centímetro
CMV:	citomegalovirus
CPH:	células progenitoras hematopoyéticas
CVC:	catéter venoso central
CHOP:	ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona
DNA:	ácido desoxiribonucleico
EBMT:	European Blood and Marrow Transplantation
EICH:	enfermedad de injerto contra huésped
Factor VIIa:	factor VII activado
G-CSF:	factor estimulante de colonias de granulocitos
GM-CSF:	factor estimulador de colonias de macrófagos y granulocitos
HBsAg:	antígeno de la hepatitis B
HBsAg:	hemoglobina
HCV:	virus de la hepatitis C
HEPA:	High Efficiency Particle Air
HIV:	virus de la inmunodeficiencia humana
HLA:	antígeno leucocitario humano
ICBTR:	International Cord Blood Transplantation Registry
IgG:	inmunoglobulina G
IgM:	inmunoglobulina M
IL-11:	interleucina 11
IL-3:	interleucina 3
IV:	intravenoso
Kg:	kilogramo
L:	litro
LCR:	líquido cefalorraquídeo
LMA:	leucemia mieloide aguda

LNH:	linfoma no Hodgkin
LLA:	leucemia linfocítica aguda
m²:	metros cuadrados
mcg:	microgramos
M-CSF:	factor estimulante de colonias de macrófagos
mg:	miligramos
mm³:	milímetros cúbicos
MO:	médula ósea
NK:	natural killer
NPT:	nutrición parenteral total
°C:	grados centígrados
OMS:	organización mundial de la salud
OR:	oral
PCR:	Reacción en cadena de la polimerasa
RC:	remisión completa
RN:	recién nacido
RNA:	ácido ribonucleico
SCF:	factor estimulante de colonias
SCU:	sangre de cordón umbilical
SP:	sangre periférica
SPSS:	Statistical Product and Service Solutions
TSCU:	trasplante de sangre de cordón umbilical
UCIP:	unidad de cuidados intensivos pediátricos

Índice de tablas y gráficos

	Pág
Tabla 1: Diagnóstico de los pacientes del estudio (n=31) -----	59
Tabla 2: Distribución de costes y procedencia -----	66
Tabla 3: Nº de casos clasificados por diagnóstico y fase de la enfermedad -----	76
Tabla 4: Distribución general de los costes -----	96
Tabla 5: Distribución del coste de la farmacoterapia-----	98
Tabla 6: Distribución del coste del acondicionamiento en el grupo sin Timoglobulina---	99
Tabla 7: Distribución del coste del acondicionamiento en el grupo con Timoglobulina--	100
Tabla 8: Características de los pacientes trasplantados de sangre de cordón umbilical-----	106
Tabla 9: Coste total en función de variables clínicas-----	110
Gráfico 1: Clasificación de enfermedad maligna y no maligna-----	75
Gráfico 2: Tipo de trasplante emparentado / no emparentado -----	78
Gráfico 3: Clasificación del trasplante según grado de compatibilidad y número de diferencias antigénicas-----	79
Gráfico 4: Distribución del número de células CD34 infundidas por Kg de peso -----	80
Gráfico 5: Tipo de tratamiento inmunosupresor-----	83
Gráfico 6: Distribución del tiempo para alcanzar el injerto leucocitario-----	88
Gráfico 7: Probabilidad de alcanzar injerto leucoplaquetar -----	89
Gráfico 8: Injerto leucocitario según número de CD34 infundidas -----	90
Gráfico 9: Injerto plaquetar según número de CD34 infundidas -----	91
Gráfico 10: Distribución de la Enfermedad de injerto contra huésped-----	94
Gráfico 11: Clasificación en grupos: no EICH/ EICH 1(< grado II)/ EICH 2 (≥ grado II)-	95
Gráfico 12: Distribución del coste de los factores de crecimiento -----	101
Gráfico 13: Supervivencia libre de evento-----	105
Gráfico 14: Supervivencia libre de evento según CD34 infundidas -----	107

INDICE

Pág

INTRODUCCIÓN	1
1) Antecedentes del trasplante de progenitores hematopoyéticos	2
2) Características de la sangre de cordón umbilical	6
2.1 Características específicas de las CPH de la sangre de cordón umbilical	8
2.2 Ventajas e inconvenientes de la utilización de las CPH procedentes de SCU	11
3) Obtención y procesamiento de la sangre de cordón umbilical	14
3.1 Consentimiento informado y selección de las donantes	14
3.2 Procedimiento a seguir para la extracción y conservación de SCU---	15
3.2.1 Técnica de obtención de la SCU	15
3.2.2 Procesamiento de la muestra	16
3.2.3 Caracterización biológica	17
3.2.4 Determinación de antígenos de histocompatibilidad	17
3.2.5 Bancos de muestra de control	18
3.2.6 Seguimiento y control postparto de la madre y del recién nacido-	18
4) Resultados clínicos del trasplante de sangre de cordón umbilical	19
4.1 Resultados clínicos del TSCU emparentado en pediatría	19
4.2 Resultados clínicos en TSCU no emparentado en pediatría-----	21
4.3 Resultados clínicos del TSCU en niños diagnosticados de leucemia -	23
4.4 Resultados clínicos del TSCU en niños con enfermedad no maligna -	26
5) Aspectos éticos y legales de la obtención de la SCU	28
5.1 Aspectos éticos	28
5.2 Aspectos legales-----	31
6) Evaluación farmacoeconómica -----	33
7) Evaluación de los resultados	35
7.1 Eficacia-----	35
7.2 Efectividad	35
7.3 Eficiencia	35
7.4 Seguridad	36

8) Medida e identificación de los costes	37
9) Obtención de los costes	39
10) Clases de evaluación económica	41
10.1 Minimización de costes	41
10.2 Análisis coste-efectividad	42
10.3 Análisis coste-utilidad	42
10.4 Análisis coste-beneficio	43
11) Análisis de los resultados	44
11.1 Análisis incremental	44
11.2 Análisis de sensibilidad	45
12) Guía para la evaluación farmacoeconómica	46
12.1 Pasos a seguir en el diseño y evaluación de un estudio farmacoeconómico	47
13) Análisis económico del trasplante de progenitores hematopoyéticos	48
II. JUSTIFICACIÓN	53
III. OBJETIVOS	55
IV. MATERIAL Y MÉTODOS	57
1) Material	58
1.1 Pacientes	58
1.1.1 Descripción de la Unidad	58
1.1.2 Características de los pacientes	58
1.2 Variables analizadas en el estudio	60
2) Métodos	64
2.1 Recogida de datos	64
2.1.1 Sistemática	64
2.1.2 Fuentes consultadas	64
2.2 Procedimiento clínico del trasplante de SCU	67
2.2.1 Técnica de descongelación e infusión	67

2.2.2 Regímenes de acondicionamiento-----	67
2.2.3 Profilaxis de la EICH -----	69
2.2.4 Factores de crecimiento postinfusión -----	69
2.2.5 Terapia de soporte-----	70
2.2.6 Tratamiento de la EICH aguda o crónica-----	71
3) Análisis estadístico-----	72
V. RESULTADOS -----	73
1) Descriptivo de la población-----	74
1.1 Características demográficas-----	74
1.2 Características de la enfermedad -----	74
2) Análisis del procedimiento-----	77
2.1 Acondicionamiento-----	77
2.2 Trasplante-----	77
2.3 Infusión-----	80
3) Terapia de soporte-----	81
3.1 Factores de crecimiento postinfusión-----	81
3.2 Trasfusión de hemoderivados-----	81
3.3 Antibioterapia-----	82
3.4 Tratamiento antifúngico -----	82
3.5 Tratamiento inmunosupresor -----	82
3.6 Utilización de Factor VIIa -----	84
3.7 Nutrición parenteral -----	84
4) Procedimientos diagnósticos -----	85
4.1 Analítica básica -----	85
4.2 Análisis de microbiología -----	85
4.3 Análisis de coagulación-----	86
4.4 Análisis de LCR y médula ósea-----	86
4.5 Quimerismo-----	86
4.6 Biología molecular-----	86
4.7 Reconstitución inmune -----	87

5) Resultados clínicos	88
5.1 Injerto leucoplaquetar	88
5.2 Días de estancia	92
5.3 Estancia en UCI	92
5.4 Número de ingresos	92
5.5 Mortalidad	93
5.6 EICH agudo	93
6) Análisis de gastos y utilización de recursos	96
6.1 Descripción general de costes	96
6.2 Procedimientos diagnósticos	97
6.3 Coste de hemoderivados	97
6.4 Coste de la farmacoterapia	98
6.4.1 Acondicionamiento	99
6.4.2 Factores de crecimiento	101
6.4.3 Antibioterapia	102
6.4.4 Antifúngicos	102
6.4.5 Antivirales	102
6.4.6 Inmunosupresores	102
6.4.7 Factor VIIa	103
6.5 Coste de la NPT	103
6.6 Coste de hospitalización	103
7) Análisis de la supervivencia libre de evento	105
8) Análisis del coste-efectividad	108
9) Análisis de variables que pueden influir en el coste	110
VI. DISCUSIÓN	113
VII. CONCLUSIONES	123
VIII. BIBLIOGRAFÍA	125

INTRODUCCIÓN

1) ANTECEDENTES DEL TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

La utilización de progenitores hematopoyéticos en la terapéutica se remonta a finales del siglo XIX, cuando Brow-Sequard y D'Arsonol administraron médula ósea por vía oral a pacientes con anemia. Pero no fue hasta 1939 cuando Osgood realizó el primer trasplante humano de médula ósea a una mujer con aplasia medular tratada con transfusiones regulares, que recibió, intravenosamente médula ósea de su hermano con idéntico grupo sanguíneo. El trasplante no tuvo éxito y la paciente murió a los cinco días (1). Doce años después, Lorenz comprueba que tras la administración parenteral de médula ósea a ratones, éstos quedaban protegidos ante una irradiación supraletal. Inicialmente, se pensó que este efecto protector era debido a un factor tumoral, aunque posteriormente, en 1956, se demostró que eran las células hematopoyéticas del donante las responsables de dicho efecto (2-4). No obstante lo expuesto, los primeros intentos modernos para el uso clínico del trasplante de médula ósea en el ser humano, fueron llevados a cabo por Thomas y colaboradores entre 1957 y 1959, con la realización de trasplantes singénicos en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en fases avanzadas de la enfermedad, utilizando como acondicionamiento la irradiación corporal total en seis pacientes; sin embargo, todos fallecieron posteriormente por recaída de la enfermedad (5). Durante la década de los 60 quedó demostrada la existencia del sistema de histocompatibilidad antígeno leucocitario humano (HLA), que permitió que las posteriores investigaciones se encaminaran hacia la búsqueda de donantes HLA idéntico. Con ello se pretendía evitar la enfermedad de injerto contra huésped (EICH) descrita por Van Bekkum y De Vries en animales de experimentación. En 1968 se efectuó, en Minneapolis, el primer trasplante de médula ósea con éxito, en un niño diagnosticado de un síndrome de inmunodeficiencia combinada severa al que se infundió médula ósea de su hermana sana histocompatible (6). Entre 1969 y 1980, el trasplante se fue consolidando como una opción terapéutica para pacientes con leucemia que previamente no habían respondido a la quimioterapia convencional o para aquellas enfermedades no neoplásicas que precisaban múltiples transfusiones, como la anemia medular grave, así como para alguna enfermedad metabólica.

Durante estos últimos años, se ha demostrado la utilidad del uso de progenitores hematopoyéticos procedentes de otras fuentes distintas a la médula ósea, como son la sangre periférica (SP) y la sangre de cordón umbilical. La utilización de estas fuentes de progenitores en el trasplante fue considerada inicialmente como un trabajo experimental pero actualmente se considera una alternativa más para los trasplantes de progenitores hematopoyéticos en pediatría. La utilización de la sangre de cordón umbilical (SCU) como fuente de progenitores hematopoyéticos aparece como una alternativa viable a la utilización de médula ósea, consiguiendo, además, disminuir la toxicidad relacionada con el trasplante en pacientes susceptibles de recibir un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.

En 1974, Knudtzon (7) observó la presencia de células hematopoyéticas primitivas en la SCU y sugirió la posibilidad de que estas células pudieran utilizarse para la recuperación de médula ósea. Parece casi seguro que Knudtzon desconocía el informe realizado por Ende y Ende en 1972 (8) en el que se describía el cambio de grupo sanguíneo producido tras una infusión de sangre de cordón umbilical. El receptor de la transfusión era un joven afectado de leucemia aguda, que tras recibir la infusión, adoptó temporalmente el grupo sanguíneo del donante. Los autores sugirieron la posibilidad de aprovechar la naturaleza neonatal de las células inmunitarias de la sangre de cordón umbilical y así evitar la enfermedad de injerto contra huésped. Esta información fue ignorada por la comunidad científica y fue sólo a partir del informe de Knudtzon cuando se pone en marcha una serie de investigaciones encaminadas a descubrir el potencial de la sangre de cordón umbilical como fuente de células precursoras hematopoyéticas. Posteriormente, este hecho fue corroborado por Nakahata y Ogawa (9), Ewerson (10) y Christensen (11). Broxmeyer y cols (12) apuntaron, por primera vez, a raíz de trabajos experimentales, el potencial de las células de SCU para su aplicación clínica en el trasplante de progenitores hematopoyéticos. Por otra parte, la demostración de que estas células de sangre de cordón podían ser criopreservadas y congeladas, manteniendo su viabilidad y capacidad de generar células hematopoyéticas, fue realizada por Koike en 1983 (13), quien, además, sugirió que la creación de bancos de unidades congeladas de sangre de cordón umbilical impulsaría la realización de trasplantes con esta fuente de progenitores hematopoyéticos.

El primer trasplante lo llevó a cabo Eliane Gluckman (14) en 1988, en un paciente afectado de anemia de Fanconi al que se le trasplantaron progenitores de SCU de su hermana HLA idéntico. Diecisiete años después, el paciente se encontraba libre de enfermedad y con la hematopoyesis del donante.

La relativa facilidad para la recogida de la SCU, junto al hecho de que admite una mayor disparidad HLA entre donante y receptor, ha contribuido a la rápida expansión de esta técnica.

De entre las muchas ventajas que la SCU ofrece frente a la médula ósea, deben destacarse las siguientes: a) disminución de la transmisión de infecciones y enfermedades genéticas, b) posibilidad de realizar el trasplante de forma más rápida. Esta última se debe a la menor restricción de compatibilidad HLA en el caso de los trasplantes de SCU frente a los de médula ósea, lo que facilita encontrar una unidad compatible. Barker y cols (15) indicaron que pacientes que recibían SCU eran trasplantados una media de 25 días antes que los que recibían médula ósea. La media de tiempo para obtener un donante compatible, no emparentado, de médula ósea era de 49 días (rango 32-293), mientras que en el caso de SCU el tiempo medio de espera era de 13,5 días (rango 2-387).

El potencial de esta fuente de progenitores hematopoyéticos impulsó la creación de los Bancos de Sangre de Cordón Umbilical, siendo el primero de ellos el de Nueva York en 1993, y en él Rubinstein y sus colaboradores establecieron los primeros protocolos para la recolección, procesamiento, criopreservación y descongelación de las unidades de SCU (16-19). Posteriormente, se crearon más bancos de SCU en diferentes países europeos y en Estados Unidos. El auge de esta práctica puso de manifiesto la necesidad de cooperación entre los distintos centros de todo el mundo, naciendo así, en 1997, la primera agencia de cooperación internacional llamada NETCORD. Según información suministrada por dicha agencia, en el año 2002 aparecían registradas más de 68.000 unidades de SCU disponibles, distribuidas en más de 50 bancos en el mundo y más de 2.000 pacientes (de ellos 1.500 eran niños) habían recibido un trasplante de SCU.

Existen dos entidades independientes que colaboran en la recogida y análisis de los datos comunicados por los centros en los que se realizan trasplantes de SCU: Internacional Cord Blood Transplantation Registry (ICBTR) y Eurocord. Este último, es un registro internacional colaborador del grupo European Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Entre las acciones que desarrolla Eurocord podemos destacar: a) la estandarización de los métodos de recogida, procesamiento y criopreservación de la sangre de cordón umbilical, b) el estudio de las propiedades de las células progenitoras hematopoyéticas procedentes de la sangre de cordón umbilical, c) el estudio de la función inmune de los linfocitos de sangre de cordón umbilical, d) la coordinación y facilitación del intercambio de células entre donantes y receptores de trasplante de sangre de cordón umbilical, e) el establecimiento de un registro europeo de los pacientes tratados con sangre de cordón junto con el diseño de protocolos que permitan comparar este tipo de trasplante con las otras alternativas existentes, como el trasplante de sangre periférica o de médula ósea.

2) CARACTERÍSTICAS DE LA SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL

El estudio de la hematopoyesis fetal ha permitido conocer la presencia de células progenitoras hematopoyéticas (CPH) en la circulación fetal, debido al carácter migratorio que tiene la hematopoyesis durante la vida intrauterina, produciéndose el desplazamiento de estas CPH desde el saco vitelino y región preaórtica hasta el hígado y bazo fetales a partir de la 5ª semana de gestación, y desde allí a la médula ósea (MO) a partir de la 20 semana de gestación. Debe destacarse el hecho de que las células madre presentes en la circulación fetal tienen características diferenciales con respecto a las del hígado y MO fetales y que el porcentaje de estas CPH se mantiene elevado durante toda la vida intrauterina hasta el momento del nacimiento, disminuyendo rápidamente después, entre un 50-70% en las primeras 24-30 horas de vida, siendo la bajada más pronunciada en las primeras 4-6 horas, excepto en los prematuros, en los que aumenta en las primeras 8 horas de vida, antes de comenzar su descenso.

El contenido de CPH en la SCU está directamente relacionado con el número total de células nucleadas, y éste, a su vez, con el volumen de la colecta, que también se correlaciona de forma directa con el peso del recién nacido (RN) (20), siendo el número de progenitores por colecta la mitad en recién nacidos de bajo peso con relación a los de peso normal (21). El volumen también se incrementa con un tiempo de clampaje del cordón superior a 15 segundos (22,23), con una duración más prolongada de la gestación (23), salvo en RN post-término (>41 SG) a pesar del peso mayor, con la anestesia epidural, y en cambio es menor con las cesáreas, aunque esto último no es constante. También influye el método de recogida de la SCU en el volumen y nº de células, siendo mayor si se realiza antes de la expulsión de la placenta (24,25). Las situaciones de estrés durante el parto favorecen el incremento del número de células: partos prolongados (26,27), con un pH bajo de cordón (27, 28) o con puntuación baja del APGAR al minuto (27), debido probablemente a la mayor movilización producida por las citoquinas (27). Factores de la madre, tales como la raza, edad, grupo Rh, consumo de alcohol y/o tabaco, y paridad previa, influyen sobre la concentración de células mononucleadas del

cordón y algunos de estos parámetros sobre la calidad de CPH (27-29). Estos datos deben tenerse en cuenta para mejorar la calidad de las unidades.

2.1 CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS DE LAS CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS DE LA SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL

Las células progenitoras hematopoyéticas procedentes de SCU presentan una serie de características específicas en relación con las células progenitoras hematopoyéticas provenientes de médula ósea o de sangre periférica, y que posibilitan su utilización en trasplantes.

Estas características singulares se refieren a:

- Número de células progenitoras hematopoyéticas: la experiencia clínica ha demostrado que la SCU contiene suficientes células hematopoyéticas como para reconstituir la hemopoyesis en pacientes de al menos 40 Kg de peso.
- Capacidad proliferativa de las células progenitoras hematopoyéticas: se ha demostrado que las características de las células progenitoras de la SCU difieren de las de médula ósea. Las células progenitoras hematopoyéticas de la SCU contienen una mayor proporción de células CD34+ primitivas con mayor capacidad clonógena en presencia de factores de crecimiento añadidos (30,31). Los cultivos celulares de SCU perduran más en el tiempo y tienen una mayor capacidad de expansión de células CD34+ y de formación de CFU-GM. Existen asimismo diferencias en las características fenotípicas entre las células progenitoras primitivas de la SCU y de la médula ósea.
- Alorreactividad disminuida: en el recién nacido la hemopoyesis es inmadura y existe una disregulación en la respuesta inmune, que aumenta el riesgo de infecciones (32,33). En relación a la SP del adulto, se ha demostrado que en el recién nacido hay un descenso significativo de diferentes citoquinas (G-CSF, GM-CSF, IL-3, M-CSF) y linfoquinas. Hay también, un descenso de la expresión del RNA de células mononucleares de la SCU en comparación con la SP. En cambio, la expresión y producción de IL-11, SCF y trombopoyetina son mayores en las células de SCU que las de fibroblastos y células endoteliales (34-36).

Esta inmadurez en la hematopoyesis neonatal puede condicionar una reconstitución hematopoyética más fácil. La inmunorreactividad de los monocitos y linfocitos de la SCU es similar o discretamente inferior a la de la SP del adulto y el número de células B se asemeja al existente en la SP del adulto, debiendo destacarse que más de la mitad expresan un fenotipo CD5+/CD19+. Además, existe un número disminuido en valores absolutos de células T (CD4+, CD8+ y CD3) con un cociente CD4+/CD8+ elevado en la SCU. Esta disminución de las células T y de sus subpoblaciones provoca un descenso de ciertos mediadores como el interferon- γ y el factor de necrosis tumoral, en comparación con la SP del adulto (36-38).

La alorreactividad de las células T de la SCU es semejante a la de la SP del adulto, pero la actividad citotóxica de las células de SCU en cultivo mixto es claramente inferior en relación a la SP del adulto. Esta respuesta citotóxica disminuida y la menor alorreactividad inducen a pensar, en principio, que la incidencia y la severidad de la enfermedad injerto contra huésped (EICH) serían menores en los trasplantes en los que se usara esta fuente de progenitores (39-41).

- Expansión ex-vivo de las células progenitoras hematopoyéticas: la capacidad de expansión de las células progenitoras hematopoyéticas de la SCU es superior a las de la médula ósea o a las de sangre periférica después de movilización.

Ciertos factores obstétricos influyen en las subpoblaciones linfocitarias. Así, la administración de corticoides a la madre disminuye los linfocitos de forma global (42), al igual que las transfusiones intraútero, que, además, incrementan los monocitos y disminuyen las células NK (43,44). También, el estrés del parto disminuye los linfocitos T, en especial los CD4 (26). Por último, los hijos de mujer diabética tienen un menor porcentaje de células B y T (45), habiéndose descrito, igualmente, diferencias por sexo y raza (46).

En general, todos estos datos sugieren una menor probabilidad de inducción de enfermedad de injerto contra huésped (EICH) cuando se emplea SCU como fuente de progenitores hematopoyéticos para trasplante, por esa menor capacidad alorreactiva, pudiendo mantenerse, sin embargo, la capacidad anti-leucemia y anti-tumoral al inducirse una respuesta no específica o NK potente (36, 47,48) que no se ha visto implicada en la

aparición del EICH (36). La inmadurez de células T, sin embargo, podría favorecer el rechazo del injerto.

2.2 VENTAJAS E INCONVENIENTES DE LA UTILIZACIÓN DE LAS CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS PROCEDENTES DE LA SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL

En la última década, la utilización de SCU como fuente de progenitores hematopoyéticos ha aumentado de manera considerable, sobretodo en población pediátrica. Los datos de los que se dispone en la actualidad indican que ésta es una alternativa viable frente a otras fuentes de progenitores, presentando, incluso, en algunas ocasiones, ventajas frente al trasplante no emparentado de médula ósea.

En comparación con otras fuentes de células progenitoras hematopoyéticas (MO y SP), la sangre de cordón umbilical ofrece unas sustanciales ventajas técnicas y clínicas. En efecto, el hecho de que las unidades de sangre de cordón umbilical sean tipadas y criopreservadas en el momento de la donación, hace que el período de búsqueda de un donante compatible se acorte considerablemente frente a otras alternativas, lo que permite que los pacientes reciban el trasplante de SCU entre 25 y 36 días antes, como media, que aquellos que reciben médula ósea (49,50). Éste es un factor muy importante a considerar en el caso de pacientes cuya situación clínica requiere urgentemente un trasplante de progenitores hematopoyéticos. Además, debido a la inmadurez inmunológica del recién nacido, este tipo de trasplante permite cierta disparidad antigénica del sistema HLA, lo que representa una ventaja añadida que facilita el encuentro de un donante compatible (17,51, 52, 53,54).

La inmadurez inmunológica del recién nacido también se ha planteado como posible causa de la menor incidencia y severidad de la enfermedad de injerto contra huésped que se observa en el trasplante de SCU frente al de MO. Rocha (55) en un estudio con pacientes pediátricos que recibieron TSCU HLA idéntico y MO HLA idéntico, observó una significativa menor incidencia de EICH agudo y crónico en el grupo que recibió SCU. Estos datos, fueron corroborados en otro estudio (56) en el que se comparó el TSCU (la mayoría con 1-2 diferencias antigénicas) frente al trasplante de MO no emparentado, no observándose entre ambos grupos diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de desarrollar EICH agudo o crónico.

Otras notables ventajas de la utilización de SCU son la ausencia de riesgos para el donante, no hay pérdidas de donantes, las etnias minoritarias pueden estar más fácilmente representadas y hay un menor riesgo de transmisión de enfermedades producidas por virus latentes como el citomegalovirus o el virus de Epstein-Barr.

La principal desventaja que presenta el trasplante de sangre de cordón umbilical es el bajo número de células progenitoras hematopoyéticas presentes en la SCU comparado con la médula ósea o la sangre periférica movilizada, lo que podría suponer un mayor riesgo de fallo de injerto o hematopoyesis retrasada (57, 58), y en esos casos, la imposibilidad de recurrir al mismo donante para recolectar progenitores adicionales; y el menor efecto anti-tumor o anti-leucemia debido a la inmadurez inmunológica (59, 17,53).

Según un estudio realizado por Barker y cols (56), en el que se comparó el TSCU frente al de MO no emparentado, el injerto leucocitario en el TSCU se alcanzó significativamente más tarde que en el trasplante de MO. Sin embargo, según datos arrojados por este mismo estudio, en el día + 45 la tasa de injerto mieloide fue similar, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas en el tiempo para alcanzar el injerto plaquetar entre ambos grupos. Rocha y cols (60), también observaron un significativo retraso en el tiempo necesario para alcanzar el injerto leucocitario y plaquetar tras el TSCU frente al de MO no emparentado en niños diagnosticados de leucemia aguda. La mortalidad relacionada con el tratamiento, fue significativamente mayor en el grupo de TSCU, si bien la supervivencia global del grupo de pacientes que recibieron SCU con 1-2 antígenos de diferencia fue similar a la obtenida en el trasplante de MO no emparentado (60).

Estos datos son similares a los obtenidos en otros estudios (61), en los que no se encontraron diferencias significativas en la supervivencia de pacientes que recibieron TSCU con ninguna o 1 diferencia antigénica, frente a los que se les realizó un trasplante de MO, siendo menor la tasa de supervivencia para trasplantes realizados con dos o más diferencias antigénicas.

Otros inconvenientes teóricos de la utilización de la SCU como fuente de progenitores hematopoyéticos son: a) la pérdida de memoria inmunológica al utilizar células naive, lo que hace preciso un programa de vacunación específico tras el trasplante (17,62) y b) el mayor riesgo de contaminación microbiana (17, 53) y la presencia de células maternas en

sangre fetal que podrían dar lugar a EICH (63, 64,65,66). Por otro lado, aunque se pensaba que el trasplante de SCU podría ser un procedimiento más barato, debido al bajo porcentaje de unidades utilizadas, es, en la actualidad, el procedimiento de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas más caro (67).

3) OBTENCIÓN Y PROCESAMIENTO DE LA SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL

3.1 CONSENTIMIENTO INFORMADO Y SELECCIÓN DE LOS DONANTES

1. Obtención de un consentimiento informado previo: se deberá informar a las madres antes del parto acerca del procedimiento de recogida de la muestra. A tal fin, se efectuará una entrevista en la que se les entregará una hoja informativa que explique las razones de la extracción y la técnica a seguir. En caso de conformidad, se solicitará la firma de la madre autorizando la donación.
2. Criterios de inclusión: la sangre de cordón umbilical únicamente será considerada apta para donación cuando cumpla los siguientes requisitos:
 - a) Que los controles serológicos de rutina previos (HBsAg, HCV y HIV como mínimo), efectuados a la madre durante el embarazo, sean negativos y que la historia obstétrica, valorada a la llegada a la maternidad, se considere normal.
 - b) Que no existan antecedentes médicos maternos o paternos que supongan un riesgo de transmisión de enfermedad congénita o infecciosa grave a través de la SCU.
 - c) Que el parto se desarrolle de forma compatible con la realización de la recolección.
3. Causas de exclusión: se excluirá la SCU de aquellos partos en que:
 - a) La duración de la gestación sea inferior a 37 semanas.
 - b) Exista una rotura de membrana 12 o más horas antes del parto.
 - c) Se evidencie fiebre materna superior a 38°C.
 - d) Exista inmunización feto-materna.
 - e) Exista anemia materna severa.
 - f) Se detecte sufrimiento fetal.
 - g) Exista evidencia de enfermedad infecciosa transmisible.

3.2 PROCEDIMIENTO A SEGUIR PARA LA EXTRACCIÓN Y CONSERVACIÓN DE LA SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL

3.2.1- Técnica de obtención de la sangre de cordón umbilical:

Con carácter previo, en el momento del parto se deberán obtener muestras para el control de la serología materna de citomegalovirus (CMV), IgG e IgM, HbsAg, HCV, toxoplasmosis, sífilis, HIV-1, HIV-2 y una muestra tisular de cordón umbilical.

La recolección de la sangre del cordón umbilical se deberá realizar tras el parto, pinzando, en ese momento, el cordón durante un breve período de tiempo (menos de 35 segundos) a 5 cm del ombligo, con dos pinzas, cortando a continuación e iniciando la recogida de la sangre cuando la placenta esté aún dentro del útero. La técnica más aceptada por la mayoría de los grupos consiste en la recogida de la SCU mediante venopunción y drenaje por gravedad. También puede realizarse una vez que ha sido expulsada la placenta, mediante la canalización de la vena umbilical, aspirando a través de una jeringuilla tras inyectar una solución salina heparinizada. Como alternativa, se puede inyectar una solución heparinizada por la arteria umbilical y aspirar con otra jeringuilla por la vena, consiguiéndose con este procedimiento aumentar el rendimiento en volumen y en número de células nucleadas conseguidas (68). Con cualquiera de las técnicas, el cordón deberá ser previamente desinfectado con alcohol y soluciones iodadas. Se tendrá precaución de agitar la bolsa durante la recogida para evitar la formación de coágulos.

Para la recogida se utilizarán bolsas de hemodonación que contengan anticoagulante apropiado y sistema cerrado de recolección para minimizar el riesgo de contaminación bacteriana (68-70). Las bolsas serán almacenadas en la maternidad, en un lugar limpio, preservado de la luz y del calor.

Generalmente, el volumen obtenido en una unidad de SCU varía de 42-240 ml y el número total de células nucleadas oscila entre $4,7 \times 10^8$ y $4,6 \times 10^9$ (53).

Las bolsas que contengan la sangre de cordón umbilical se podrán mantener hasta 24 horas a temperatura ambiente, siendo preferible almacenarlas en una nevera a 4°C acondicionada para tal fin, hasta que sean enviadas al centro de procesamiento. El transporte de las mismas hasta el centro de procesamiento puede ser realizado a temperatura ambiente. La criopreservación deberá realizarse preferentemente antes de las primeras 24 horas desde la recogida (16, 53,70).

3.2.2- Procesamiento de la muestra

Protocolo de fraccionamiento: la SCU se congelará, bien sin manipulaciones, o tras someterla a procedimientos de fraccionamiento. En este último caso, se utilizarán aquellos procedimientos de fraccionamiento de demostrada eficacia que garanticen la máxima recuperación celular con capacidad de reconstitución hematopoyética.

Controles biológicos pre o post-fraccionamiento: obligatoriamente, se deberán realizar las siguientes determinaciones: grupo ABO, Rh, células nucleadas totales, células mononucleadas totales, volumen de la muestra y determinación de progenitores mediante citometría de flujo o cultivos clonogénicos de las muestras, antes de la congelación o facultativamente de las muestras descongeladas preferentemente.

Protocolo de congelación: La SCU puede ser criopreservada de diferentes formas, atendiendo a criterios técnicos generales y del propio centro de procesamiento. Puede criopreservarse en forma de sangre total, o bien ser desplasmatizada o sedimentada en gelatina o producto similar. El criopreservador más utilizado es el dimetilsulfóxido, siguiendo la misma metodología que en MO o SP (16).

Almacenamiento de las bolsas congeladas: las bolsas serán etiquetadas con el número de código asignado y el código propio de congelación. Se recomienda la existencia de 2 tanques: uno para muestras validadas y otro para muestras en cuarentena o pendientes de validación.

Protocolo de descongelación: en caso de utilizarse unidades para ser trasplantadas se procederá a descongelar según protocolo de probada eficacia.

3.2.3- Caracterización biológica

Cuantificación celular: la inclusión de una unidad en un banco de sangre de cordón umbilical para uso no emparentado, deberá contener un mínimo de 4×10^8 células nucleadas totales después de retirar todas las necesarias para controles.

Análisis de los progenitores hematopoyéticos: se determinarán mediante citometría de flujo o cultivos clonogénicos en metilcelulosa. Facultativamente, podrá realizarse de las muestras en fresco o descongeladas.

Control de esterilidad: serán exigibles estudios microbiológicos del producto, antes de la congelación, para aerobios, anaerobios y, opcionalmente, hongos.

Las causas de que los resultados diferidos originen la exclusión de cordón ya congelado serán: serología materna positiva para HIV, VHB, VHC, sífilis, CMV (IgM o PCR viral positiva) y/o microbiología positiva (según germen).

3.2.4- Determinación de antígenos de histocompatibilidad

Las unidades de SCU deberán ser tipadas para antígenos HLA A y B por serología o por genética molecular (DNA) y DRB1 por métodos de genética molecular. Se recomienda que el laboratorio de tipaje HLA esté acreditado por una entidad de acreditación externa de ámbito internacional.

Durante el proceso de la búsqueda, el donante será elegido por orden decreciente de preferencia: 6/6, 5/6 y 4/6 identidades, si no hay otras variables que aconsejen otro orden de prioridad respecto al HLA, como puede ser el número de células. El número de células nucleadas totales de la SCU deberá ser, como mínimo, superior a 1×10^7 /Kg de peso del receptor.

3.2.5- Bancos de muestras de control

Los bancos de SCU deberán disponer de bancos paralelos, en los que se guardarán muestras de control, al menos durante 5 años contados a partir de la infusión de la sangre de cordón, para la realización de análisis posteriores, si ello fuere preciso. Igualmente, se deberá considerar la conveniencia de realizar también el almacenamiento de DNA fetal.

3.2.6- Seguimiento y control postparto de la madre y del recién nacido

En el momento actual, puede decirse que es aconsejable la realización de un control postparto de la madre y del niño, ante la posible existencia de enfermedades congénitas o infecciosas que no hubieran sido detectadas en el momento de la recogida de la SCU. Esta actuación consistirá en una valoración general del estado clínico de la madre y del niño y repetición de la serología materna.

4) RESULTADOS CLÍNICOS DEL TRASPLANTE DE SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL

Las características, ya comentadas, de las particularidades de la SCU en cuanto a sus potenciales hematopoyético e inmunológico, explican en gran medida muchos de los resultados clínicos obtenidos.

4.1 RESULTADOS CLÍNICOS DEL TRASPLANTE DE SCU EMPARENTADO EN PEDIATRÍA

Wagner y Kurtzberg (71) estudiaron una serie de 74 pacientes pediátricos (media de edad: 4,9 años), diagnosticados tanto de enfermedades malignas como no malignas, a los que se realizó un trasplante de SCU procedente de hermanos, que recibieron una dosis media de células nucleadas/Kg de $4,7 \times 10^7$ (rango 1-33). En 56 de los pacientes, la unidad trasplantada era idéntica o presentaba 1 antígeno de diferencia. Para este grupo de pacientes, el tiempo medio para alcanzar injerto leucocitario (definido como el tiempo necesario hasta alcanzar un recuento absoluto de neutrófilos de al menos $500/\text{mm}^3$ durante 3 días consecutivos) fue de 22 días (rango 9-46), mientras que el injerto plaquetar (definido como el tiempo necesario para alcanzar un recuento de plaquetas de al menos $20 \times 10^3 /\text{mm}^3$ durante 7 días consecutivos sin recibir transfusiones) se alcanzó a los 51 días (rango 15-117), sin que encontraran una relación significativa entre la administración de factores de crecimiento postinfusión y el tiempo para alcanzar injerto leucocitario. Tampoco se observó relación entre la dosis de células administradas y el injerto.

Por el contrario, según datos publicados por Eurocord (72) de una serie de 78 pacientes, con una media de edad de 5 años (rango 0,2-20) y diagnosticados tanto de enfermedades malignas como no malignas, sí parece existir una relación entre la cantidad de células infundidas y el injerto leucocitario, pasando de una probabilidad de alcanzar injerto leucocitario del 85% en el día +60 si la dosis administrada de células nucleadas era igual o superior a $3,7 \times 10^7/\text{Kg}$ a una probabilidad de alcanzar el injerto de tan sólo un 73% cuando la dosis administrada era menor.

Otros estudios (73) han confirmado que la dosis de células nucleadas administrada se presenta como el factor principal que influye en el injerto leucocitario, mientras que el tiempo para alcanzar el injerto plaquetar se encuentra relacionado con el grado de disparidad HLA. Otros factores que afectaron positivamente al injerto fueron la menor edad y el menor peso de los pacientes, así mismo se observó una mayor incidencia de fallo de injerto en los pacientes con enfermedad de base no maligna, con una probabilidad de alcanzar el injerto en el día + 50 de un 69% versus una probabilidad del 100% en pacientes con enfermedad maligna.

Parece ser que en el trasplante de sangre de cordón umbilical realizado entre hermanos, la incidencia y severidad de la EICH es menor (55, 71-75), con una probabilidad de desarrollar una EICH grado II, III o crónico del 3, 1 y 6%, respectivamente, según datos publicados por el ICBTR (registro internacional de TSCU) (71-74), aunque los datos de Eurocord (55, 72, 73,75) presentan una incidencia superior.

El tiempo medio de seguimiento de estos estudios osciló entre 19 y 41 meses, con una supervivencia global y una tasa de mortalidad al año de seguimiento del 63% y 36%, respectivamente (72, 74,75). En pacientes con patología maligna, la supervivencia libre de enfermedad a los dos años era del 46%, siendo la primera causa de muerte la recaída, seguida de las infecciones y de la enfermedad de injerto contra huésped (72,73). Un menor peso, menor edad, serología del receptor negativa para CMV y HLA idéntico se consideraron como factores pronóstico favorables para la supervivencia (55, 72, 74,75).

Al comparar el TSCU emparentado versus el trasplante de médula ósea (55,73), se observó una recuperación hematológica, en el primer mes, significativamente más lenta para el grupo de TSCU, igualándose posteriormente para los dos grupos. Por el contrario, el desarrollo de EICH aguda grado II y crónica fue menos frecuente y menos grave en los pacientes que recibieron sangre de cordón umbilical, no encontrándose diferencias entre ambos grupos en las tasas de la mortalidad relacionada con el trasplante, la supervivencia global y la probabilidad de supervivencia a los 3 años, siendo la principal causa de muerte en los dos grupos la recaída, seguida de las infecciones y hemorragia en el TSCU y la EICH en el trasplante de médula ósea.

4.2 RESULTADOS CLÍNICOS EN TSCU NO EMPARENTADO EN PEDIATRÍA

La recuperación hematológica en el trasplante de SCU se ha relacionado con el número de células nucleadas y CD34+ infundidas por kilo de peso y con el grado de disparidad HLA entre donante y receptor. De esta manera, se observó que la probabilidad de recuperación hematológica en el día +60 era del 82% cuando la media de células nucleadas infundidas era de $4,5 (0,6-36) \times 10^7/\text{Kg}$ aún cuando sólo el 17 % de las unidades trasplantadas fueran idénticas (73).

Resultados similares presentó Eurocord (75,76) en 65 pacientes sometidos a TSCU no emparentado (13% HLA idéntico), en los que la probabilidad de alcanzar injerto leucocitario en el día +60 era del 87% con una dosis media de $3,4 \times 10^7$ células nucleadas/Kg infundidas.

Existe una estrecha relación entre el tiempo para alcanzar el injerto y el grado de compatibilidad HLA de la unidad de cordón trasplantada así como con una dosis de células administrada superior o igual a $3,7 \times 10^7$ células nucleadas/Kg (77).

Así como el número de células infundidas aparece como un factor pronóstico favorable del injerto en numerosos estudios, la relación entre el grado de disparidad HLA y el injerto en el TSCU no emparentado no parece tan clara, viéndose afectado negativamente el injerto plaquetar por las infecciones y el desarrollo de EICH (78).

En una serie de 85 pacientes sometidos a TSCU no emparentado, llevada a cabo en la Universidad de Duke y en la de Minnesota (71, 79,80), con una dosis media de 4 (rango $0,3-29) \times 10^7$ células nucleadas/Kg infundidas, se presentaron como factores pronóstico favorables del injerto leucocitario una dosis de células $> 3 \times 10^7/\text{Kg}$, el tratamiento precoz con G-CSF y la no irradiación. El grupo de Minesota (81), analizó posteriormente a 102 pacientes sometidos a TSCU no emparentado (88 niños y 22 adultos), que recibieron una media de $3,1 \times 10^7$ células nucleadas/Kg y $2,8 \times 10^5$ CD34+/Kg y concluyó que la probabilidad de alcanzar el injerto leucocitario se encontraba fuertemente relacionada con la dosis de CD34+ infundida siendo más rápida la recuperación hematológica con la utilización de G-CSF.

La incidencia de EICH agudo grado II o superior, EICH agudo severo y crónico después de un TSCU no emparentado, aparece en un 32-46%, 9-22% y 0-25% de los casos, respectivamente en los estudios mencionados anteriormente. La edad del paciente y el grado de disparidad HLA afectaban de forma independiente a la frecuencia y la severidad del EICH, siendo éste menos severo en los trasplantes HLA idéntico sin que se encontrara una correlación con el número de diferencias HLA (78). Sin embargo el grado de disparidad HLA no aparecía relacionado con el riesgo de desarrollar EICH, según datos publicados en otros estudios, mientras que los mismos autores encontraban que una serología negativa para CMV disminuía este riesgo (75,76).

Los datos de supervivencia global en el primer y segundo año variaban entre un 29-58% y un 49-47% respectivamente (71, 75, 81,82), siendo la principal causa de muerte la infección, la enfermedad pulmonar y recaída. La supervivencia al año se encontraba relacionada, así mismo, con la cantidad de células nucleadas administradas, siendo del 41% cuando la cantidad era superior o igual a $3,7 \times 10^7/\text{Kg}$ y pasando a un 22% al disminuir el número de células infundidas (75,76). Otras variables que afectaron favorablemente a la supervivencia fueron una serología negativa para CMV del receptor (75, 76,81), ausencia de EICH (81), edad joven (75, 78,81) y peso inferior a 20 Kg (75,76).

Estos datos fueron corroborados en otro estudio (81), en el que se observó una relación significativa entre la dosis de CD34 infundida y la supervivencia y la mortalidad relacionada con el trasplante, con una supervivencia en el primer año del 70% si la dosis de CD34 infundida era igual o superior a $0,17 \times 10^6 /\text{Kg}$ y una mortalidad relacionada con el trasplante del 80% si la cantidad infundida era inferior a $0,17 \times 10^6/\text{Kg}$.

Al comparar el TSCU no emparentado con el de médula ósea, se observó una recuperación de neutrófilos más lenta en los pacientes que recibieron SCU, sin encontrar diferencias en la probabilidad de injerto en el día +45 y el fallo de injerto entre ambos grupos (56). La EICH y la tasa de supervivencia fueron similares entre ambos grupos independientemente del grado de compatibilidad HLA en el grupo de SCU.

4.3 RESULTADOS CLÍNICOS DEL TSCU EN NIÑOS DIAGNÓSTICADOS DE LEUCEMIA

Locatelli y cols (83) estudian una serie de 102 niños diagnosticados de leucemia aguda tratados con TSCU emparentado y no emparentado, y observaron una relación positiva entre la dosis de células nucleadas administradas superior o igual a $3,7 \times 10^7$ /Kg y un menor tiempo para alcanzar prendimiento del injerto en ambos grupos. Otros factores que afectaron favorablemente a la recuperación de neutrófilos, en los trasplantes emparentados, fueron una edad inferior a 6 años, peso inferior a 20 Kg, la no administración profiláctica de metotrexate y un buen pronóstico de la enfermedad de base (83). Se observó, además, una recuperación hematopoyética más lenta en el grupo de trasplante no emparentado frente al emparentado. El mayor riesgo de desarrollar EICH, en el grupo de TSCU emparentado, estaba significativamente relacionado con la disparidad HLA (26% HLA idéntico vs 75% no idéntico) y con la serología positiva para CMV del receptor.

Michel y cols (84), en un estudio llevado a cabo con 95 niños sometidos a TSCU no emparentado para el tratamiento de la leucemia aguda mieloide, en los que la probabilidad de alcanzar injerto leucocitario en el día +60 era del 78%, encontraron una relación favorable entre el injerto y una dosis infundida de células nucleadas superior o igual a $4,4 \times 10^7$ /Kg.

La supervivencia global a los dos años de un TSCU no emparentado fue del 46% en niños y 26% en adultos (85) y la mortalidad global relacionada con el trasplante en el día +100 fue del 34%.

Los resultados del trasplante no se ven afectados por el tipo de donante (83,86), pero sí parecen ser diferentes según el estadio de la enfermedad de base en el momento del trasplante (81, 56, 83, 84, 86,60) alcanzándose una supervivencia del 55% en riesgo estándar y 32% en alto riesgo en leucemia linfoblástica aguda (LLA) y del 33% en leucemia mieloblástica aguda (LMA) de alto riesgo (81).

Según los datos manejados en los estudios anteriores, la probabilidad de recaída a los 2 años varió entre el 42-49% después de un TSCU emparentado, y entre el 37-47%

después de un trasplante no emparentado. La situación clínica del paciente en el momento del trasplante era, en la mayoría de los estudios, el mayor predictor de recaída. Rubinstein y cols (78), en un estudio llevado a cabo por el Banco de Nueva York, observaron una probabilidad de recaída en el primer año del 19% en pacientes que se trasplantaban en un estadio temprano de su enfermedad, mientras que esta probabilidad se incrementó hasta el 24 y 35% para aquellos pacientes en estadio intermedio o avanzado de la enfermedad, respectivamente. Eurocord (86) comunicó una probabilidad de recaída en el segundo año del 77% para los pacientes de alto riesgo y del 31% para pacientes de bajo riesgo. El grupo de Minesota (81) encontró resultados parecidos, incidencia de recaída del 10% en bajo riesgo y 43% en alto riesgo en pacientes con LLA, y en pacientes con LMA de alto riesgo un 47%. Otros factores que afectaban a la probabilidad de recaída eran una dosis de células nucleadas $< 3,7 \times 10^7$ (73), desarrollo de EICH grave (78) y el tipo de leucemia (LMA) (78). En niños con leucemia la situación hematológica en el momento del trasplante se presentaba como un factor pronóstico de fuerte influencia, mientras que la disparidad HLA entre donante y receptor no ha demostrado relación. La supervivencia libre de evento a los dos años era del 59 y 50% en pacientes CR1 y CR2 respectivamente y 16% en niños con un estadio más avanzado de su enfermedad (84).

Rubinstein (61), en otro estudio llevado a cabo en el Banco de Nueva York, estudió 210 pacientes sometidos a trasplante de MO no emparentado y 296 pacientes que recibieron TSCU no emparentado, todos ellos diagnosticados de leucemia aguda. En el grupo de MO un 62% y un 32% de los pacientes recibieron un trasplante HLA idéntico o con un antígeno de diferencia respectivamente; mientras que en el grupo de SCU sólo el 6% presentaron una compatibilidad HLA idéntica mientras que el 41% tuvieron una diferencia antigénica. En el grupo de SCU, la supervivencia fue similar que la del grupo de MO pero presentaron una incidencia menor de EICH agudo. En el grupo de TSCU con más de 1 antígeno HLA de diferencia, se observó una mayor mortalidad relacionada con el trasplante y menor supervivencia comparándola con los pacientes de SCU que recibieron un trasplante HLA idéntico o con una diferencia antigénica. La supervivencia se relacionó con el grado de disparidad HLA. A los tres años, la supervivencia global era del 68% en pacientes receptores de trasplante HLA idéntico, del 46% en pacientes con una diferencia antigénica y del 31% en aquellos que presentaban más de una diferencia.

Rocha y colegas (60), analizaron los datos de 541 niños con leucemia aguda sometidos a TSCU no emparentado (n: 99), a trasplante de MO no emparentado (n: 262) y a trasplante de MO más infusión de linfocitos T no emparentado (T-MO) (n: 180). Se realizó un ajuste estadístico para los factores pronóstico, para comparar estos 3 grupos, utilizando el grupo de trasplante de MO como grupo de referencia. Los estudios a largo plazo incluían los pacientes que sobrevivían más de 100 días. En los primeros 100 días el grupo de MO presentó una incidencia mayor de EICH agudo, el grupo de T-MO tenía una mayor incidencia de recaída y el grupo de SCU una mayor incidencia de mortalidad relacionada con el trasplante. Comparando el grupo de MO con el de SCU, éste último presentó una recuperación hematológica más retrasada, mayor fallo de injerto y menor incidencia de EICH agudo. La recaída durante este período de tiempo se relacionó, en el grupo de SCU, con una menor edad del paciente, diagnóstico de LMA y estado avanzado de la enfermedad. Los resultados después de 100 días fueron comparables entre el grupo de SCU y el de MO. Un estadio avanzado de la enfermedad en el momento del trasplante influyó en la incidencia de recaída y mortalidad en todos los grupos. A los 2 años no se encontraron diferencias significativas en los resultados obtenidos en el grupo de SCU no emparentado y de MO no emparentado.

4.4 RESULTADOS CLÍNICOS DEL TSCU EN NIÑOS CON ENFERMEDAD NO MALIGNA

Para pacientes afectados de talasemia y drepanocitosis sometidos a TSCU, la probabilidad de alcanzar injerto leucocitario en el día +60 era del 89% (87), con una probabilidad de supervivencia libre de enfermedad a los 2 años del 79% para los pacientes con talasemia y del 90% para los pacientes con drepanocitosis. La utilización de metotrexate profiláctico y un régimen de acondicionamiento con busulfan y ciclofosfamida se asociaron con una probabilidad menor de alcanzar injerto y una menor tasa de supervivencia libre de enfermedad, mientras que la dosis de células nucleadas infundidas no fue un factor predictivo de los resultados clínicos obtenidos.

Rocha y cols (88), estudiaron una serie de 19 pacientes, afectados de síndromes de fallo de médula ósea, a los que se les realizó un trasplante emparentado de SCU, observando que la probabilidad de alcanzar el injerto leucocitario en el día +60 era del 81% y la supervivencia libre de evento al año del 67%. Como factores pronósticos positivos se presentaron una edad menor de 7 años, un peso inferior a 24 Kg y serología negativa para CMV del receptor. Los resultados de este mismo estudio en 14 niños receptores de un trasplante de SCU no emparentado, mostraron una probabilidad de injerto del 36% habiendo sobrevivido al primer año post-trasplante un único paciente (88). En otra serie de 21 pacientes con síndromes de fallo de médula ósea (89), sometidos a trasplante no emparentado de SCU, se observó que los pacientes afectados de anemia de Fanconi presentaban la incidencia más alta de fallo de injerto (33%) y la peor tasa de supervivencia, siendo mayor la tasa de supervivencia si los receptores del trasplante eran menores de 2 años.

En pacientes con inmunodeficiencias primarias que recibieron un trasplante no emparentado de SCU, los resultados obtenidos (89-92), fueron similares a los obtenidos con trasplante no emparentado de MO, consiguiéndose una reconstitución inmunológica y hematológica completa. En un análisis realizado por Eurocord (92), se observó la existencia de una relación entre una reconstitución hematopoyética más rápida y una edad inferior a 1,4 años y un peso inferior a 9 Kg, mientras que la reconstitución inmunológica dependía de la dosis de células nucleadas infundida.

Staba (93), en una serie de 14 pacientes con síndrome de Hurler sometidos a trasplante de SCU no emparentado, observó una probabilidad de supervivencia libre de evento a los 2 años del 86%.

5) ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES DE LA OBTENCIÓN DE LA SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL (94)

5.1 ASPECTOS ÉTICOS

La posibilidad de realizar trasplantes no relacionados de SCU a un gran número de pacientes viene condicionada por la existencia de Bancos de SCU, donde se almacenan un número elevado de cordones criopreservados. Es muy importante tener en consideración los aspectos éticos asociados a esta práctica, en particular los relativos a:

- Consentimiento informado: para la punción del cordón umbilical y la obtención de su sangre se requiere previamente la autorización escrita tras un consentimiento informado de la embarazada. La información dada a la donante debe incluir una descripción del sistema de recogida de la SCU, la confidencialidad de los datos, la necesidad de obtener información de la madre para el despistaje de enfermedades infecciosas u otras patologías, la de obtener muestra de sangre periférica materna, la recomendación de un seguimiento posterior de la madre y del niño, así como del tipo de donación que realiza. Dicho consentimiento deberá ser firmado también por el médico que informó a la donante.

- Propiedad de la SCU: la donación de SCU puede ser de 3 tipos diferentes:

1- Donación autóloga: cuando la SCU es conservada únicamente con vistas a su eventual utilización por el propio recién nacido en el caso de padecer en el futuro enfermedad susceptible de precisar un trasplante. En este caso la SCU será únicamente conservada si existe en el recién nacido algún tipo de diagnóstico pre-establecido.

2- Donaciones familiares: cuando la conservación de la SCU se realiza únicamente para un familiar genéticamente emparentado que padece una enfermedad susceptible de precisar un trasplante.

3- Donaciones no emparentadas: cuando la donación de la SCU se realiza de forma altruista para cualquier paciente no emparentado y anónimo que pueda precisar un trasplante de este tipo. No se contemplarán las donaciones dirigidas a una persona determinada.

Para evitar cualquier tipo de reclamación ulterior, resulta imprescindible que se obtenga por parte del donante un consentimiento informado en el que se especifique claramente el tipo de donación que realiza.

- Resultados de los análisis: la positividad de alguna de las pruebas de despistaje de infecciones puede tener trascendencia para la salud de la madre o del niño y requerir actuaciones clínicas para asegurar un seguimiento correcto de los mismos o bien por razones de salud pública. Para que esto se pueda llevar a cabo es necesario poder realizar un seguimiento adecuado de los donantes de SCU y de las madres, que podría integrarse y ser coordinado dentro de programas de medicina preventiva ya existentes que incluyeran exámenes ginecológicos postparto y controles pediátricos. La madre y el médico correspondiente deberán ser informados de los resultados.
- Privacidad y confidencialidad: se considera esencial la adopción de medidas estrictas dirigidas a asegurar al máximo la privacidad y confidencialidad de toda la información obtenida en la actuación de los Bancos de SCU. Esta cuestión es de capital importancia para evitar la presión que, eventualmente, pudiera ejercerse sobre el donante y/o su familia para obtener progenitores hematopoyéticos procedentes de distinta fuente a la de la sangre del cordón umbilical.
- Garantía de calidad de los bancos de SCU: Los bancos de SCU realizarán aquellos controles de calidad exigidos por la normativa vigente y de acuerdo con el conocimiento científico, que garanticen la minimización de los riesgos de transmisión de enfermedades al receptor. Asimismo, se mantendrá una seroteca, al menos durante 5 años a partir del empleo de la SCU, para hacer posibles controles biológicos posteriores a su implantación, debiendo existir un registro adecuado que contenga los datos de la SCU almacenada o implantada, así como de los donantes y de sus madres en el momento del alumbramiento.

- Actuación justa: Los bancos de SCU deben desarrollarse asegurando que la recogida y distribución de SCU se realizará con independencia de la raza, nivel social o grupo étnico. Asimismo deberán garantizar que la distribución se realizará únicamente sobre la base de criterios clínicos e inmunológicos entre la SCU y el receptor.

5.2 ASPECTOS LEGALES

Los trasplantes de progenitores hematopoyéticos procedentes de cordón umbilical se encuentran en España reglamentados por el “Real Decreto 1301/2006 de 10 de Noviembre por el que se establecen las normas de calidad y seguridad para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos y se aprueban las normas de coordinación y funcionamiento para su uso en humanos” (94). El cordón umbilical y los progenitores hematopoyéticos obtenidos a su través no se consideran, a efectos de este Real Decreto, como producto de desecho. En resumen, los diferentes aspectos que regula dicho Real Decreto en relación con la SCU son los siguientes:

1-Donación de sangre de cordón umbilical. La donación de SCU deberá reunir y garantizar los siguientes extremos:

Confidencialidad: se ha de garantizar que toda la información relativa a los donantes y receptores deberá ser recogida, tratada y custodiada dentro de la más estricta confidencialidad. En ningún caso podrán facilitarse ni divulgarse informaciones que permitan la identificación del donante ni del receptor. Asimismo, el receptor no podrá conocer la identidad del donante, ni el donante la del receptor, a excepción de los donantes de cordón genéticamente emparentados.

La promoción y publicidad de la donación de cordón se realizará siempre con carácter general, señalándose su carácter voluntario, altruista y desinteresado.

La gratuidad: No se podrá percibir ninguna compensación económica ni de ningún otro tipo por la donación, ni se exigirá precio alguno al receptor por el cordón. Las actividades realizadas por los Bancos de Cordón serán sin ánimo de lucro, debiendo existir exclusivamente la compensación de gastos derivados de su actividad.

La finalidad será exclusivamente terapéutica, con el propósito de favorecer la salud o las condiciones de vida del receptor, sin perjuicio de las investigaciones que puedan realizarse adicionalmente.

Obtención previa de la firma de un consentimiento informado. La obtención de los progenitores hematopoyéticos procedentes de sangre de cordón umbilical requiere que el

donante haya sido previamente informado y otorgue su consentimiento de forma expresa, libre, consciente y desinteresada.

2- Centros de obtención, Centros de trasplante y Bancos de Cordón. El Real Decreto 1301/2006 tiene carácter de norma básica, conteniendo todos aquellos requisitos mínimos necesarios para realizar las actividades, tanto de obtención como de transfusión de progenitores hematopoyéticos procedentes de SCU, así como las relativas a los Bancos de Cordón. En consecuencia, es de obligado cumplimiento en todo el Estado español.

Los trasplantes de cordón podrán realizarse previa firma de un consentimiento informado por el receptor o sus representantes legales y por el médico que efectúe el trasplante así como por el médico que informó al receptor. Este documento quedará incorporado a la historia clínica del paciente y se dará una copia del mismo al interesado. Asimismo, en la historia clínica del paciente se incluirán los datos necesarios que permitan identificar la unidad de cordón y su procedencia.

Los **Bancos de Cordón** son aquellas unidades técnicas que tienen por misión garantizar la calidad de los cordones después de su obtención y hasta su utilización clínica. Estos centros se encargarán del procesamiento, preservación, almacenamiento, control de calidad, distribución y transporte de los cordones. Los criterios mínimos para la acreditación de estos Bancos de SCU se encuentran referidos también en el citado Real Decreto 1301/2006.

6) EVALUACIÓN FARMACOECONÓMICA

La economía de la salud trata de diferentes aspectos de la distribución de los recursos; valora la salud y evalúa la relación entre la salud y sus determinantes sociales y económicos; se ocupa de estudiar la oferta y la demanda de cuidados de la salud, mediante el estudio de los mercados de la salud y de las maneras de influir sobre la demanda y sobre sus patrones de uso; mide los recursos necesarios para ofrecer determinados servicios y analiza las distintas alternativas para suministrarlos. Valora los servicios de salud desde una perspectiva macroeconómica, a través del análisis de las funciones de compra, aseguramiento y provisión, así como la planificación, financiación, regulación y supervisión de los servicios sanitarios. Además analiza el grado de eficiencia y equidad que alcanza el sistema sanitario a partir de unos recursos, que por definición son limitados, y analiza su distribución entre los diferentes segmentos sociales.

Dado que los recursos son escasos, es necesario elegir no sólo las necesidades que se desean cubrir y las que no, sino también hasta qué punto se van a cubrir. Cada decisión de usar un recurso implicará un sacrificio, porque cuando se usan los recursos para un fin determinado, no se pueden usar para otros fines. El concepto económico de coste y de beneficio deriva de este principio. El beneficio es lo que se gana al cubrir la necesidad que se ha decidido cubrir, y el coste es el beneficio que se habría obtenido si los mismos recursos se hubieran empleado de manera diferente. Por esta razón, en la evaluación económica, los costes que se intentan medir se denominan costes de oportunidad. Por tanto, la lógica de los análisis económicos de la salud se basa en la elección, la manera de hacerlo y sus consecuencias.

La **evaluación económica** es un nombre genérico que se da a un conjunto de procedimientos o técnicas de análisis dirigidos a evaluar el impacto de opciones o cursos de acción alternativos sobre el bienestar de la sociedad.

El criterio de elección es el bienestar social, que es la suma del bienestar de cada uno de los individuos de la sociedad.

Dado que el bienestar no se puede medir directamente, la evaluación económica se centra en la identificación, medida y valoración de los efectos que se supone tienen una

relación directa con el bienestar. La sociedad dispone de 2 tipos de activos: el capital físico o riqueza y el capital humano.

Se entiende por evaluación económica el análisis comparativo de las acciones alternativas tanto en términos de costes o efectos sobre los recursos como de efectos sobre la salud.

Una evaluación económica significa comparar diferentes alternativas tanto en términos de costes como de beneficios. No sólo se consideran los costes sino que también se tiene en cuenta la eficacia, la seguridad o los cambios en la calidad de vida.

Farmacoeconomía es una rama de la economía de la salud que proporciona una herramienta para diseñar información de los diferentes tratamientos farmacológicos y con una metodología de evaluación económica de los medicamentos para proporcionar resultados objetivos con los que ayudar a la toma de decisiones.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) engloba la evaluación económica dentro de una disciplina que denomina evaluación de la tecnología sanitaria. Por tecnología sanitaria entendemos toda aquella relacionada con equipos, medicamentos, técnicas y procedimientos que intervienen en el campo de la salud.

Los componentes más importante de la evaluación de tecnologías sanitarias son los resultados, en términos de efectividad y seguridad, los costes que suponen a la sociedad y la equidad, que se refiere a la mayor inversión en las poblaciones más necesitadas.

7) EVALUACIÓN DE LOS RESULTADOS

7.1- EFICACIA

Eficacia: mide los beneficios obtenidos por una población cuando sobre ella se aplica, en condiciones ideales, una tecnología médica concreta. Se determina fundamentalmente de forma experimental y su validez es universal, siempre y cuando no se modifiquen las condiciones de aplicación de la intervención.

7.2- EFECTIVIDAD

Efectividad: mide los beneficios obtenidos por una población cuando la tecnología se aplica en condiciones reales. Las medidas de efectividad no son tan universales como las de eficacia, sino que su generabilidad depende, en cierto grado, de la población a la que se aplica y de las condiciones de su aplicación. Como contrapartida, las medidas de efectividad pueden ser mucho más relevantes que las de eficacia al medir la utilidad de una tecnología en condiciones reales.

7.3- EFICIENCIA

El concepto **eficiencia** incluye, además, los aspectos económicos asociados a la intervención. La eficiencia se define como la relación entre los beneficios que se obtienen al aplicar una tecnología y los costes que se han empleado para obtenerlos. Al ser un término relativo, la eficiencia de un procedimiento o intervención tiene que ser utilizado en comparación con la de otro.

Los estudios de eficiencia son un elemento fundamental en la evaluación de tecnologías siendo de suma importancia para la toma de decisiones en materia sanitaria. Ayudan tanto a priorizar los objetivos de los sistemas sanitarios como a la óptima asignación de recursos, completando la información obtenida por los estudios de efectividad y seguridad de las tecnologías.

7.4 SEGURIDAD

El término **seguridad**, en evaluación de tecnologías, hace referencia a aquellos efectos indeseados, sean del tipo que sean, asociados a la tecnología evaluada. Toda evaluación deberá juzgar la aceptabilidad del riesgo inherente al uso de una determinada tecnología en una situación específica.

La evaluación de tecnologías debe partir de la información disponible a través de la búsqueda de los estudios epidemiológicos realizados y la síntesis de sus resultados.

Los resultados de una evaluación económica no deben condicionar automáticamente la toma de decisiones. Las autoridades sanitarias deben considerar dichos resultados junto con otra serie de factores sociales, éticos y políticos, para que la toma de decisiones esté basada en criterios más explícitos y, en el caso de los medicamentos, para que las decisiones sobre su financiación y utilización sean más transparentes y objetivas.

8) MEDIDA E IDENTIFICACIÓN DE LOS COSTES

En muchas referencias a los efectos sobre los recursos se les denomina costes. Los costes a considerar van a depender en gran medida del punto de vista del análisis (95). Desde la perspectiva más amplia pueden distinguirse los siguientes costes:

Costes para el sistema sanitario: gastos de personal sanitario, material médico empleado, servicio de hostelería, utilización de equipos, electricidad, calefacción etc. Se pueden clasificar en fijos (que no dependen del nivel de actividad de la organización) y variables (relacionados con el nivel de actividad).

Costes para el paciente y su familia: días en que no se acude al trabajo, transporte de familiares al hospital etc.

Costes externos: cuando personas no directamente relacionadas con un programa sufren un incremento de gastos, al repercutirse el coste a toda la sociedad.

La medida de los costes puede realizarse de forma prospectiva (en cada uno de los pacientes de un ensayo clínico) o retrospectiva, a partir de registros existentes. Pueden distinguirse los siguientes tipos de costes:

- **Costes directos:** son los relacionados directamente con los servicios sanitarios, y se clasifican en sanitarios y no sanitarios. Los primeros están relacionados con el medicamento y el cuidado sanitario, e incluyen los costes del medicamento, pruebas diagnósticas, consultas, coste del tratamiento de los efectos adversos, hospitalización etc. Los costes no sanitarios incluyen el transporte al hospital, servicios sociales, fisioterapia, cuidados en casa etc. Los costes fijos son independientes del volumen de actividad, mientras que los variables dependen de dicho volumen.
- **Costes indirectos:** relacionados con cambios en la capacidad productiva del individuo, fundamentalmente la pérdida de días de trabajo.
- **Costes intangibles:** son los costes relacionados con el dolor o el sufrimiento de los pacientes y, debido a su difícil cuantificación, no se incluyen en el cómputo

global de las evaluaciones económicas de medicamentos, aunque sí suelen citarse expresamente pues su importancia puede ser de tal magnitud que, a pesar del resultado numérico de la evaluación, orienten la decisión en sentido contrario.

9) OBTENCION DE LOS COSTES

En cualquiera de los diferentes tipos de análisis que se realizan en el ámbito de la evaluación económica los costes siempre se utilizan transformados en unidades monetarias. Es decir, una vez que se ha identificado y cuantificado en unidades específicas los recursos afectados por las distintas opciones que se evalúan, es preciso que, con el fin de poder obtener el efecto agregado neto, esos recursos sean valorados en una unidad homogénea.

En muchos casos el precio de mercado suministra una información razonable del coste de oportunidad (96). En otros, sin embargo, debido a las imperfecciones del mercado, los precios de mercado no pueden utilizarse como reflejo del coste de oportunidad salvo en el caso de que se realicen determinados ajustes.

Las categorías de coste que se requieren de forma más habitual en los estudios de evaluación económica de tecnologías sanitarias pueden agruparse en:

- Terapia farmacológica: ambulatoria y hospitalaria.
- Asistencia sanitaria ambulatoria: consultas médicas, consultas de enfermería, pruebas diagnósticas, intervenciones, etc.
- Atención sanitaria hospitalaria: consultas externas, urgencias, intervenciones, estancias, pruebas, etc.
- Costes no sanitarios: transporte al hospital, servicios sociales, etc.

Excepto en el caso de la terapia farmacológica, las otras categorías no cuentan con precios de mercado que puedan ser utilizados de forma directa. Por tanto en lo que concierne a la atención ambulatoria y hospitalaria, debe recurrirse a la obtención del coste en las instituciones que prestan el servicio que se pretende valorar.

Se trata de calcular los costes a partir de la contabilidad de las diferentes instituciones implicadas. Sin embargo, a pesar de que se han descrito metodologías para la obtención de costes en instituciones hospitalarias (97, 98, 99), la aplicación de dichos

procedimientos contables no logra despejar de una forma absoluta la incertidumbre con respecto a los resultados obtenidos.

Para la obtención de un coste total es preciso que todos los costes en los que incurre la institución se hayan incluido en el cálculo y para ello es necesario que se hayan realizado imputaciones de los gastos generales entre los servicios que producen los productos finales.

10) CLASES DE EVALUACIÓN ECONÓMICA

Puesto que los costes siempre se miden en unidades monetarias, la distinta forma de medir los efectos de una determinada técnica determinará el tipo de análisis que deba emplearse. Es posible distinguir cuatro tipos fundamentales de evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias:

10.1-Minimización de costes

El método más simple de aplicar, pero a la vez el que requiere tomar más precauciones. Se utiliza cuando se demuestra que no existe diferencia entre los efectos de las opciones comparadas, en cuyo caso es suficiente con comparar sus costes para seleccionar aquella más barata.

El problema es que, a menudo, se da por sentado que las opciones comparadas son equivalentes, cuando es posible que no sea así. Esto ocurre cuando el tamaño de la muestra estudiada para medir los efectos es insuficiente, y no se llegan a detectar diferencias que en realidad existen.

El análisis de minimización de costes no debe confundirse con los estudios de costes de la enfermedad. Estos últimos constituyen una evaluación económica completa, ya que en ellos no se comparan distintas opciones de tratamiento, sino que se limitan a calcular los costes totales atribuibles a una determinada enfermedad durante un período determinado. Existen dos variantes de estudios de costes de la enfermedad: costes de la incidencia y costes de la prevalencia. En el estudio de costes de la incidencia se consideran los costes sanitarios que una cohorte de individuos genera durante todo el proceso de la enfermedad hasta la curación o fallecimiento. Sin embargo, en el estudio de costes de la prevalencia se contempla un periodo dado, generalmente un año, durante el cual se miden los costes de todos los enfermos que existen de una patología determinada, es decir de los enfermos prevalentes.

El análisis de minimización de costes pretende identificar y cuantificar los costes de dos o más procedimientos cuyas consecuencias son clínicamente similares y que se llevan a cabo en pacientes con las mismas condiciones basales, con el fin de elegir el

procedimiento más barato. Su máxima limitación es que no permite establecer comparaciones de proyectos de diferente naturaleza.

10.2-Análisis coste-efectividad

En este análisis los efectos de las opciones comparadas se miden en unidades clínicas habituales, como los años de vida ganados, las muertes evitadas, el porcentaje de éxitos.

Se puede utilizar cuando las consecuencias de la aplicación de diferentes tecnologías se puedan expresar en medidas naturales de efectividad.

La comparación entre 2 o más alternativas en este tipo de análisis se realiza en términos de costes por unidad de efecto (razón coste/efecto).

Su principal ventaja es la posibilidad de expresar los efectos en las mismas unidades utilizadas en los ensayos clínicos o en la práctica diaria. Su mayor inconveniente es que en este método sólo se permite la comparación entre opciones similares y que tengan unos efectos medidos en las mismas unidades. Otro inconveniente se debe a la dificultad para ajustar las medidas de efectividad derivadas de las distintas alternativas. Tampoco aporta información de si los costes superan a las consecuencias ni permite comparar proyectos con diferentes consecuencias.

10.3-Análisis coste-utilidad

Este método es el más novedoso y se ha desarrollado específicamente para el campo sanitario. Con él se pretende medir los efectos de una intervención a través de una unidad que integre cantidad y calidad de vida. Esto se consigue calculando los años de vida ganados con una tecnología, ponderándolos según la calidad de vida obtenida. Las unidades obtenidas son los Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC). Esta unidad combina una medida cualitativa especial de la calidad de vida con una medida cuantitativa

de años de vida para obtener una única medida de tiempo de vida útil. La comparación se realiza en términos de coste por unidad de utilidad.

La principal ventaja de este tipo de análisis es la posibilidad de comparar diferentes tipos de intervenciones o programas sanitarios y de integrar la cantidad y la calidad de vida de los pacientes. Su principal inconveniente es la falta de una metodología bien definida, que hace que dependiendo del método utilizado, varíen los resultados. Otro problema que presenta es medir la utilidad derivada de una intervención. La calidad de vida de un sujeto, al ser una medida de su sentir subjetivo, es difícilmente medible.

10.4-Análisis coste-beneficio

Es la forma más amplia de evaluación económica. Su característica más importante es que asigna valor monetario tanto a los costes como a las consecuencias de la aplicación del programa o intervención que se desea evaluar, por lo que se permite la comparación de proyectos de diferente naturaleza.

Tiene la ventaja de que permite comparar opciones cuyos resultados se midan en diferentes unidades. Sin embargo es un tipo de estudio que cada vez se utiliza menos debido a la dificultad de transformar unidades de salud en términos monetarios. Para realizar dicha transformación se han utilizado dos aproximaciones: la del capital humano y la de la disponibilidad a pagar. Pero esto plantea problemas de equidad ya que la salud de las personas se valoraría de acuerdo a su contribución económica, por ejemplo. Los resultados de un análisis coste-beneficio pueden expresarse como cociente coste-beneficio o como valor neto (diferencia entre costes y beneficios).

11) ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

Los resultados obtenidos pueden ser analizados y presentados según dos procedimientos diferentes: el análisis incremental y el análisis de sensibilidad.

11.1-ANÁLISIS INCREMENTAL

Una vez que se dispone de todos los costes y efectos de las opciones comparadas, y que se han elegido las unidades en que se medirán los efectos (tipo de análisis), hay que relacionar esos elementos para comparar la eficiencia de las opciones estudiadas. Si tenemos dos opciones: A y B, el análisis coste-efectividad medio relaciona el cociente coste/efectividad de una de las opciones con el de la otra. No se relacionan de forma simultánea las dos opciones. Esto solamente se logra mediante el análisis incremental, que se obtiene dividiendo el incremento de los costes por el de los efectos.

Coste-efectividad incremental = coste A-coste B / efectividad A-efectividad B

Aunque se habla de coste-efectividad marginal e incremental como sinónimos, no son términos equivalentes; el primero se refiere a la efectividad por unidad adicional de coste y el segundo al coste adicional cuando se compara una alternativa con la siguiente.

En aquellos casos en que el numerador y el denominador del análisis sean de distinto signo (una de las dos opciones cuesta más y su efectividad es menor o viceversa) no será necesario continuar con el análisis, ya que la elección será sencilla. En caso de que una de las opciones sea más barata y menos efectiva, o más cara y más efectiva, se plantearía si el sistema sanitario está dispuesto a pagar ese coste extra a cambio de obtener una cierta ganancia en salud.

11.2-ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD

Puesto que raramente es posible conocer con toda seguridad los valores necesarios para realizar una evaluación económica, a menudo es preciso hacer determinadas suposiciones sobre tales valores. El análisis de sensibilidad trata de valorar el impacto que tienen las variaciones en los valores de las variables más relevantes en el resultado final del estudio. Las conclusiones se consideran robustas si las modificaciones realizadas en las variables más importantes no producen un cambio en los resultados. Algunas de las variables que habitualmente se incluyen en un análisis de sensibilidad son: los costes más importantes (de hospitalización, de los medicamentos), los datos de efectividad o la tasa de descuento elegida.

Una vez analizados los resultados deben extraerse unas conclusiones. Las conclusiones deben estar justificadas (validez interna) y ser generalizables (validez externa). Tendrán validez interna si, tras haber realizado de forma correcta todo el proceso, puede afirmarse que son válidas para los pacientes incluidos en el estudio. Si además son extrapolables a todos los pacientes que tengan unas características similares, tendrán validez externa.

12) GUÍA PARA LA EVALUACIÓN FARMACOECONÓMICA

Entendemos por modelo farmacoeconómico una aproximación sistemática a las condiciones de uso del mundo real, para evaluar el impacto de los medicamentos en los costes generados y los resultados clínicos obtenidos, bajo condiciones de incertidumbre.

Para que los resultados de un modelo sean creíbles, fiables y relevantes para los distintos agentes decisores, será necesario que cumpla con unos requisitos mínimos (100), tales como:

- Ser explícitos y reflejar las condiciones de uso habitual.
- Incluir las intervenciones más usuales de todas las disponibles en el entorno sanitario donde se evalúa.
- Ser transparente en la cuantificación de los resultados clínicos y de los costes asociados de aquellas tecnologías en estudio.
- Ser lo más realista posible en cuanto a describir el patrón de tratamiento más usual para la enfermedad diana en el medio donde se realiza el estudio.
- Poder ser reproducible por otro investigador, al mostrarse extensamente la estructura del modelo.
- Estar perfectamente documentada la fuente de los datos incluidos en el modelo, y estar plenamente documentadas las asunciones incorporadas.

12.1- PASOS A SEGUIR EN EL DISEÑO Y EVALUACIÓN DE UN ESTUDIO FARMACOECONÓMICO

A la hora de diseñar un modelo farmacoeconómico se deben seguir unas recomendaciones para garantizar un mínimo de calidad y precisión. A continuación se detallan los pasos que hay que seguir para incrementar su credibilidad, precisión y relevancia (101, 102):

- Expresar claramente el objetivo y la hipótesis del estudio.
- Justificar la necesidad de elaborar un modelo y no otra metodología.
- Describir con detalle las tecnologías sanitarias que serán evaluadas en el modelo.
- Revisar el diseño y la estructura del modelo.
- Especificar la población diana que será evaluada en el modelo y exponer y razonar el horizonte temporal escogido en el estudio.
- Identificar, cuantificar y recopilar los costes más importantes para ser incluidos.
- Medir y recoger de fuentes fidedignas los resultados clínicos de las tecnologías en evaluación y las probabilidades de que se produzcan.
- Realizar una detallada descripción del modelo y su estructura expresando las fuentes de los datos utilizadas.
- Efectuar un ajuste temporal de los costes y de los resultados clínicos incluidos.
- Presentar los resultados del estudio económico efectuado en el contexto del modelo y el tipo de análisis realizado.
- Discutir los resultados y sacar las conclusiones más realistas.

13) ANÁLISIS ECONÓMICO DEL TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

La expansión de los trasplantes de progenitores hematopoyéticos en los últimos tiempos ha supuesto un aumento de las publicaciones de trabajos acerca de esta técnica. En cambio, no se puede decir lo mismo sobre los estudios relativos al coste y a los análisis coste-efectividad de este procedimiento, que cabe calificar de insuficientes. Esta afirmación se ve corroborada especialmente cuando se trata de la utilización de otras fuentes distintas de la médula ósea para la obtención de células precursoras hematopoyéticas, como es el caso de la sangre periférica o el cordón umbilical, para los que no existe constancia de ningún tipo de trabajo que persiga estos fines y cuyo conocimiento se considera de indudable importancia para una mejor orientación de la financiación de estas actividades.

El primer estudio que analizó los costes del trasplante de progenitores hematopoyéticos fue el de Welch y Larson (103), publicado en 1989. Los autores compararon los recursos consumidos y los resultados obtenidos en el trasplante alogénico de médula ósea frente a la quimioterapia convencional en pacientes adultos afectados de LMA, y observaron que, aunque el coste del trasplante era mayor, resultaba una técnica más coste-efectiva que la quimioterapia.

Posteriormente, en 1992, Dufoir y cols (104) realizaron un estudio de coste-efectividad comparando los resultados clínicos y los costes del trasplante alogénico y autólogo de médula ósea con los de la quimioterapia convencional. Los autores comprobaron que los costes por año de vida ganado utilizando el trasplante de médula ósea y la quimioterapia eran similares y, a su vez, significativamente menores que los costes por año de vida ganado con el trasplante autólogo de médula ósea. Zittoun y cols (105) en un estudio clínico de características parecidas obtuvieron unas conclusiones similares. Faucher y cols (106) publicaron en 1994 el primer estudio de costes y coste-efectividad, comparando el trasplante de médula ósea y de sangre periférica. Utilizaron dos grupos de pacientes sometidos a trasplante de médula ósea con y sin factores de crecimiento postinfusión y los compararon con otro grupo al que se le había realizado trasplante de sangre periférica

movilizada con G-CSF y con factores de crecimiento postinfusión. Los principales factores determinantes de los costes en este estudio fueron: a) los días de estancia, b) transfusiones de plaquetas, c) días de factores de crecimiento postinfusión, d) modo de recolección y e) días de antibioterapia intravenosa. Las conclusiones principales a las que llegaron los autores fueron las siguientes:

A) El coste total del trasplante usando como fuente la sangre periférica es menor que el de aquellos en los que se utiliza médula ósea, acentuándose esta diferencia si se consideran los costes por reingreso en los primeros 30 días después del alta hospitalaria.

B) El coste extra por la utilización de G-CSF postinfusión queda compensado por la disminución del número de días de estancia, número de analíticas y días de tratamiento antibiótico intravenoso.

Uyl-de Groot y cols (107) realizaron en 1995 un estudio económico acompañado de un ensayo clínico en el que compararon el trasplante autólogo frente a la quimioterapia con ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (CHOP) en pacientes diagnosticados de LNH lentamente respondedores. Los resultados del ensayo clínico no mostraron diferencias significativas en la tasa de remisión completa y la supervivencia libre de enfermedad entre ambos grupos. En cambio, los costes acumulativos en el grupo del trasplante fueron significativamente mayores, por lo que, teniendo en cuenta los costes del trasplante y la ausencia de una mejor calidad de vida y de una mayor supervivencia en este grupo, los autores concluyeron que no estaba justificado el trasplante de médula ósea en pacientes diagnosticados de LNH lentamente respondedores.

En otro estudio llevado a cabo por Henon y cols (108), en el que se comparó el tratamiento con trasplante autólogo de sangre periférica frente a quimioterapia convencional en pacientes afectados de mieloma múltiple, se observó que, aunque el coste total era mayor en el grupo del trasplante, la supervivencia, coste-efectividad y calidad de vida eran mejores que en el grupo de quimioterapia. Si comparamos, para este mismo diagnóstico, el trasplante de médula ósea y el de sangre periférica con G-CSF (109), se produce un 27,5% de ahorro con el trasplante de sangre periférica frente al de médula ósea. El menor coste de la utilización de la sangre periférica es debido al menor

número de días de estancia hospitalaria, como consecuencia de una recuperación hematológica más rápida, que supone una disminución en el coste de antibióticos, hemoderivados y analíticas. Otros autores corroboraron los datos antes expuestos, observando un coste más bajo del trasplante de sangre periférica frente al de médula ósea, siendo un 23% menor en pacientes diagnosticados de LNH y enfermedad de Hodgkin (110), y en pacientes con linfomas y tumores sólidos (111).

El estudio de Barr (112) incluyó estimaciones de costes, supervivencia y calidad de vida en el tratamiento de LLA y LMA. Para la LMA el trasplante alogénico resultó ser más caro que la quimioterapia estándar pero los resultados en términos de supervivencia y años de vida ajustados por calidad fueron mejores. En la LLA los resultados que se encontraron, entre ambos grupos, fueron similares.

Agthoven M van y cols (113) analizaron, en 2001, el coste del trasplante de médula ósea o de sangre periférica HLA idéntico, procedente de un hermano, frente al trasplante no emparentado, en 97 pacientes adultos diagnosticados de LLA o LMA. El coste total por paciente resultó superior para el trasplante no emparentado, seguido del de sangre periférica, siendo, el de médula ósea, el de menor coste. Los autores comprobaron, además, que la mayoría de los costes fueron generados durante el período de hospitalización post-trasplante.

Svahn BM y cols (114) realizaron un estudio para determinar el coste total del trasplante alogénico de médula ósea o de sangre periférica como fuentes de progenitores hematopoyéticos, en 93 pacientes (adultos y niños). Los autores no diferenciaron los costes según el tipo de trasplante, si no que la estratificación la realizaron en función de otros factores tales como: a) el diagnóstico de base, encontrando que el coste era mayor para los pacientes diagnosticados de leucemia aguda frente a otros diagnósticos, b) la edad del paciente, resultando menor el coste del período inicial del trasplante para los pacientes pediátricos y c) en función del número de trasplantes a los que se había sometido, previamente, el paciente, resultando más costoso el segundo trasplante.

En el campo de la Pediatría existen pocos trabajos publicados sobre análisis de costes en el trasplante de progenitores hematopoyéticos. Phillips y cols (115) evaluaron, en 1991, los costes y los beneficios del tratamiento con quimioterapia frente al trasplante alogénico

familiar de médula ósea en 152 niños diagnosticados de LMA en primera remisión completa, observando una menor tasa de recaída en el grupo de trasplante, pero sin diferencia estadísticamente significativa.

En otro estudio realizado con 8 pacientes pediátricos, llevado a cabo por Barosi y cols (116), en el que se analizaron los costes derivados del trasplante autólogo de sangre periférica, se presentaron como factores determinantes del coste los siguientes: a) el número de células CD34+ infundidas, b) la fase y tipo de enfermedad de base, c) la edad y d) la utilización de factores de crecimiento postinfusión.

Madero y cols (117) evaluaron los costes y los beneficios del trasplante de progenitores hematopoyéticos procedentes de sangre periférica frente al trasplante de médula ósea en 25 pacientes pediátricos, comprobando que la recuperación hematológica era más rápida en el primer grupo, no observándose diferencias estadísticamente significativas en la incidencia y la severidad del EICH agudo y crónico frente al trasplante de médula ósea; por el contrario, el coste total del trasplante de sangre periférica resultó significativamente mayor que el de médula, debiéndose esta diferencia a los costes derivados del proceso de movilización con factores estimulantes de colonias y la leucoaféresis. Al analizar el coste del período postrasplante se comprobó que la diferencia de costes estaba a favor del trasplante de sangre periférica, aunque los autores aclaran que esta diferencia podría ser debida al peso inferior a 33 Kg de la muestra de estudio, a la no utilización de factores de crecimiento postinfusión o a la no evaluación de los costes indirectos. El coste por año de vida salvado resultó menor para el grupo de sangre periférica.

Gonzalez-Vicent y cols (118) realizaron un estudio para comparar y analizar las variables clínicas y económicas del trasplante autólogo utilizando médula ósea o sangre periférica como fuente de células progenitoras hematopoyéticas, en 131 pacientes pediátricos con enfermedad maligna (102 trasplantes de sangre periférica vs 29 trasplantes de médula ósea). Para el análisis económico se valoró, por paciente, el proceso de recolección de progenitores, los costes de la hospitalización, de la terapia farmacológica, de hemoderivados y de pruebas de laboratorio y radiodiagnóstico, obteniéndose que el coste medio del grupo de sangre periférica era significativamente mayor que el de médula ósea debido al mayor coste de movilización empleado en este grupo. Por el contrario, los requerimientos de antibióticos, transfusiones y nutrición parenteral fueron menores,

comparándolo con el grupo de médula ósea, así como la estancia media (media: 17 días; rango: 8-38). El coste de hospitalización supuso el mayor gasto asociado a ambos procedimientos pero fue significativamente menor en el grupo del trasplante de sangre periférica representando un ahorro del 33%.

Jacobs P y cols (119), publicaron en el año 2000 un estudio comparativo del trasplante de médula ósea, de sangre periférica y de cordón umbilical, en el que evaluaron el coste económico de cada una de estas técnicas, incluyendo en esta valoración los costes de la búsqueda de donantes compatibles, de la recolección (criopreservación, en el caso de las unidades de sangre de cordón), del procesamiento de la muestra y del trasplante. Los autores, en base a datos suministrados por el sistema sanitario canadiense, consideraron que el 85% de los pacientes candidatos a trasplante necesitaría encontrar un donante compatible; y de éstos, sólo el 70% sería trasplantado. Para cada trasplante, consideraron una estancia media en el hospital de 50 días, con un coste asociado de 140.000 dólares canadienses. Según los resultados obtenidos en este estudio el coste del trasplante de progenitores hematopoyéticos procedentes de sangre de cordón umbilical es mayor que el de sangre periférica o médula ósea. Los autores consideraron que esta diferencia era debida a la mayor cantidad de posibles donantes que deben ser analizadas para cada receptor que finalmente recibe un trasplante de sangre de cordón umbilical. El coste derivado del procedimiento del trasplante de progenitores hematopoyéticos en este estudio se consideró igual para todos los pacientes (140.000 dolares canadienses), calculándose a partir de datos suministrados por las autoridades sanitarias de Calgary.

A parte del estudio antes mencionado no se encuentran en la literatura otros artículos que estudien el coste del trasplante de progenitores hematopoyéticos procedentes de sangre de cordón umbilical.

JUSTIFICACIÓN

Un avance importante en el ámbito del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos ha sido el empleo de fuentes de células progenitoras distintas a la médula ósea. La sangre de cordón umbilical ha emergido como una atractiva alternativa al trasplante de progenitores hematopoyéticos, para situaciones en las que no puede ser encontrado, en un tiempo razonable, un donante no emparentado compatible.

Para la mayoría de los pacientes pueden encontrarse unidades de sangre de cordón umbilical aceptables, ya que no se requiere una compatibilidad con el receptor tan estrecha como con médula ósea. La rapidez con la que una unidad de sangre de cordón puede ser trasplantada una vez identificada, la ausencia de riesgos para el donante y la menor incidencia de transmisión de enfermedades infecciosas, fundamentalmente víricas, la convierten en una de las fuentes más importantes de células precursoras hematopoyéticas en el trasplante no emparentado.

En los últimos tiempos se ha producido una gran expansión en el campo del trasplante de progenitores hematopoyéticos, lo que significa que se está aplicando a gran escala una tecnología cara y compleja y que el impacto económico de estos gastos puede llegar a ser financieramente insostenible. Esta tendencia de incremento de gastos se ha visto acompañada de un aumento en el número de análisis económicos y de estudios de coste-beneficio para conseguir la contención del gasto y una mejor utilización de los recursos. Los estudios de valoración económica se presentan actualmente como una herramienta que intenta contribuir a la racionalización de la aplicación de estas nuevas tecnologías.

Actualmente el número de trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas procedentes de sangre de cordón umbilical se encuentra en auge, habiéndose realizado ya cerca de 8.000 trasplantes. El incremento de esta técnica no se ha acompañado de un aumento en la realización de análisis económicos que valoren este tipo de trasplante. Por lo tanto, se hace necesario llevar a cabo estudios farmacoeconómicos del trasplante de sangre de cordón umbilical.

OBJETIVOS

1. Analizar las características clínicas y la supervivencia de los pacientes sometidos a trasplante de sangre de cordón umbilical en el Hospital Infantil Universitario Niño Jesús durante el período 2000-2006.
2. Cuantificar los recursos económicos empleados en el trasplante de progenitores hematopoyéticos en pediatría, utilizando como fuente la sangre de cordón umbilical.
3. Realizar un estudio coste-efectividad del trasplante de sangre de cordón umbilical en relación al número de células CD34 infundidas por kilo de peso.
4. Valorar el impacto de las distintas variables clínicas en el coste económico del procedimiento.

MATERIAL Y MÉTODOS

1- MATERIAL

1.1- PACIENTES

1.1.1- Descripción de la unidad

El estudio ha sido llevado a cabo en la Unidad de Trasplante Hematopoyético del Servicio de Oncología y Hematología Pediátrica del Hospital Niño Jesús de Madrid. En él, se incluyen a todos los pacientes a los que se les realizó un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas procedentes de sangre de cordón umbilical, durante el periodo comprendido entre Enero de 2000 y Diciembre de 2006.

Este Servicio atiende a pacientes afectados de patología oncohematológica en edad pediátrica. Es Centro de referencia a nivel nacional, por lo que una parte importante de los pacientes procede de otras Comunidades Autónomas.

La sala de hospitalización está compuesta por 6 habitaciones individuales que cumplen las características de aislamiento invertido y presión positiva. La plantilla asistencial de la unidad está formada por 3 médicos: 1 jefe de la Unidad, 1 médico adjunto y 1-2 médicos residentes. En cuanto al personal de enfermería, en la plantilla, hay 13 enfermeras y 9 auxiliares de clínica, que se distribuyen en tres turnos de trabajo para prestar cobertura ininterrumpida durante las 24 horas del día. Un médico adjunto se encuentra de guardia localizada todos los días del año.

Desde al año 2000, en la sala se encuentra instaurado el Sistema de Dispensación de Medicamentos en Dosis Unitaria.

1.1.2- Características de los pacientes:

La muestra está constituida por 31 pacientes, 10 niños y 21 niñas, de edades comprendidas entre 1-13 años, con una mediana de edad en el momento del trasplante

de 6 años. La fuente de progenitores hematopoyéticos utilizada ha sido la sangre de cordón umbilical y las indicaciones de trasplante han sido neoplasias hematológicas en 26 casos y enfermedades congénitas en 5 casos, como se refleja en la Tabla 1.

Tabla 1. Diagnóstico de los pacientes del estudio (n=31)

ENFERMEDAD	Nº PACIENTES
LLA	14
LMA	8
Inmunodeficiencia combinada severa	1
Leucemia mielomonocítica	2
Síndrome linfoproliferativo	1
Enfermedad de Krabbe	1
Anemia Blackfan-Diamond	1
Síndrome mielodisplásico	1
Osteopetrosis	1
Enfermedad de Hurler	1

1.2- Variables analizadas en el estudio:

Se han analizado un total de 41 variables clínico-diagnóstico-terapéuticas. De estas variables se ha calculado el coste de 24 con significado clínico-terapéutico, utilizando como unidad monetaria el euro. Las variables analizadas se relacionan y definen a continuación:

C1) Variables clínico-diagnósticas:

- Edad
- Sexo
- Peso
- Diagnóstico
- Fecha de diagnóstico
- Fase de la enfermedad
- Fecha de trasplante
- Tipo de trasplante: emparentado / no emparentado
- Grado de compatibilidad de la unidad de cordón transplantada
- Grado de EICH agudo desarrollado en el periodo de ingreso correspondiente al trasplante
- Protocolo de acondicionamiento utilizado
- Utilización de Timoglobulina en el acondicionamiento
- Utilización de Busulfan IV (Busilvex®) en el acondicionamiento
- Dosis de células CD34+/Kg infundidas y células totales/Kg infundidas
- Utilización de factores de crecimiento postinfusión y dosis empleada/Kg peso
- Tiempo para injerto leucocitario $>0,5 \times 10^9$ /L: tiempo requerido para alcanzar un recuento absoluto de neutrófilos igual o superior a $0,5 \times 10^9$ /L durante 3 días consecutivos sin soporte trasfusional.
- Tiempo para injerto leucocitario $>1 \times 10^9$ /L: tiempo requerido para alcanzar un recuento absoluto de neutrófilos igual o superior a 1×10^9 /L durante 3 días consecutivos sin soporte trasfusional.

- Tiempo para injerto plaquetar $>20 \times 10^9$ /L: tiempo requerido para alcanzar una cifra de plaquetas superior a 20×10^9 /L durante 7 días consecutivos sin soporte trasfusional.
- Tiempo para injerto plaquetar $>50 \times 10^9$ /L: tiempo requerido para alcanzar una cifra de plaquetas superior a 50×10^9 /L durante 7 días consecutivos sin soporte trasfusional.
- Tiempo para injerto plaquetar $>100 \times 10^9$ /L: tiempo requerido para alcanzar una cifra de plaquetas superior a 100×10^9 /L durante 7 días consecutivos sin soporte trasfusional.
- Número de transfusiones de concentrados de hematíes recibidas durante el período de estudio
- Número de transfusiones de pool de plaquetas recibidas durante el período de estudio
- Número de transfusiones de plaquetas de aféresis recibidas durante el período de estudio
- Número de transfusiones de plasma recibidas durante el período de estudio
- Días de estancia durante el ingreso
- Días de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP)
- Número de analíticas básicas realizadas durante el ingreso
- Número de análisis de microbiología realizados durante el ingreso
- Número de análisis de coagulación realizados durante el ingreso
- Número de análisis de Líquido Ceforraquídeo (LCR) realizados durante el ingreso
- Número de análisis de médula ósea realizados durante el ingreso
- Tipo de Factor de Crecimiento utilizado
- Tipo de inmunosupresor utilizado
- Días de tratamiento antibiótico
- Días de tratamiento antifúngico
- Días de Nutrición Parenteral Total (NPT)
- Número de ingresos durante el período de estudio
- Días de seguimiento en el período de estudio
- Mortalidad peritrasplante: mortalidad en los 100 primeros días post-trasplante

- Situación actual: si el paciente se encuentra vivo o muerto
- Causa de la muerte: si se produjo la muerte por recaída de su enfermedad de base o por toxicidad relacionada con el trasplante.

C2) Variables económicas

- Coste del acondicionamiento: coste de todos los fármacos utilizados en el acondicionamiento.
- Coste de la unidad de cordón umbilical: incluye el coste del proceso de búsqueda de la unidad compatible y del transporte hasta el Hospital.
- Coste de las transfusiones de hematíes
- Coste de las transfusiones de pool de plaquetas
- Coste de las transfusiones de plaquetas de aféresis
- Coste de las transfusiones de plasma
- Coste total de las analíticas: incluye el coste de todas las analíticas realizadas al paciente durante el ingreso.
- Coste total de fármacos: coste de todo el tratamiento farmacológico que recibe el paciente a lo largo del periodo de estudio.
- Coste de la quimioterapia utilizada: incluye el coste de los medicamentos citostáticos utilizados en el acondicionamiento del paciente.
- Coste de los factores de crecimiento utilizados durante el estudio
- Coste de los inmunosupresores utilizados durante el seguimiento
- Coste de la NPT: coste de elaboración de la NPT
- Coste de los antibióticos utilizados como tratamiento durante el seguimiento
- Coste de los antifúngicos utilizados como tratamiento durante el estudio
- Coste del Factor VIIa (Novoseven®) utilizado durante el estudio
- Coste de los antivirales utilizados como tratamiento durante el estudio
- Coste de las pruebas de reconstitución inmune realizadas al paciente durante el período de estudio
- Coste de los estudios de quimerismo realizados al paciente durante el período de estudio
- Coste de los estudios de biología molecular realizados al paciente durante el período de estudio

- Coste de hospitalización en Oncología: coste por estancia en las salas de Oncología
- Coste de hospitalización en UCIP: coste por estancia en la UCIP
- Coste del personal médico de Oncología
- Coste del personal médico de UCIP
- Coste quirúrgico: coste derivado de las intervenciones quirúrgicas

2) MÉTODOS

2.1- Recogida de datos

2.1.1 Sistemática:

Todos los datos fueron extraídos por un solo investigador (doctorando) mediante el estudio retrospectivo de las historias clínicas, hojas de tratamiento y bases de datos del Servicio de Farmacia (elaboración de NPT, prescripción de citostáticos, bases de datos de medicamentos etc). Los pacientes se han estudiado desde el ingreso para la realización del trasplante hasta el año post-trasplante o hasta la aparición de evento, definido éste como recaída de su enfermedad de base o exitus.

2.1.2 Fuentes consultadas:

Para el estudio de costes se han utilizado dos bases de datos: el programa de contabilidad analítica de la institución (SPIGA) y el programa de Dispensación en Dosis Unitaria del Servicio de Farmacia (Landtools).

Sistema de dispensación en Dosis Unitaria:

El sistema de dispensación en dosis unitaria es un sistema de dispensación con intervención previa del farmacéutico, quien valida las órdenes médicas antes de su dispensación. La finalidad de este sistema de dispensación es conocer la historia farmacoterapéutica de los pacientes, promover la intervención farmacéutica antes de la dispensación y administración de los medicamentos y la colaboración activa para lograr la disminución de errores de medicación, interacciones y reacciones adversas.

Para favorecer esta actividad, se ha instalado en los Servicios de Farmacia un soporte informático que facilita todo el proceso de Farmacoterapia Individualizada. La fase de Prescripción Asistida por Ordenador permite que el farmacéutico introduzca diariamente el perfil farmacoterapéutico de cada paciente, con los datos de cada medicamento prescrito con la dosis y la pauta, creándose así, un histórico en el que queda registrado el tratamiento farmacológico recibido durante cada ingreso por paciente. Para el análisis

económico de este histórico de prescripción se ha utilizado una base de datos, ligada al programa de prescripción, creada en el Servicio de Farmacia, que contiene información del coste, expresado en precio medio contable (precio venta del laboratorio más impuestos) de cada especialidad farmacéutica disponible en el Hospital. De esta manera, con los datos obtenidos a través de la prescripción médica y con los datos económicos de cada especialidad se ha calculado el coste derivado de la farmacoterapia en cada ingreso del paciente.

Contabilidad analítica:

A través del programa de contabilidad analítica de la Institución se han obtenido los costes por estancia en cada sala de hospitalización, incluyendo el coste del personal, así como los costes de todas las pruebas, tanto analíticas como radiográficas realizadas a cada paciente.

Otros costes:

Los costes de los hemoderivados fueron suministrados por el Banco de Sangre del Hospital; el Centro de Transfusiones de la Comunidad de Madrid aportó los costes derivados de los estudios de quimerismo, reconstitución inmune y biología molecular y la Fundación José Carreras calculó el precio medio de una unidad de sangre de cordón umbilical incluyendo los costes de búsqueda y transporte desde los distintos Bancos de Cordón Umbilical. Todos estos costes están reflejados en la Tabla 2.

Tabla 2. Distribución de costes y procedencia

	Fuente consultada	Coste (€)
Concentrado pool plaquetas	Banco de Sangre	170
Concentrado plaquetas aféresis	Banco de Sangre	280
Unidad de plasma	Banco de Sangre	65
Concentrado de hematíes	Banco de Sangre	140
Unidad de sangre cordón umbilical	Fundación José Carreras	20.000
Estudio de quimerismo	Centro de transfusiones	103
Estudio reconstitución inmune	Centro de transfusiones	171,64
Estudio de biología molecular	Centro de transfusiones	251,20

2.2- Procedimiento clínico del trasplante de sangre de cordón umbilical

2.2.1- Técnica de descongelación e infusión

La unidad de sangre de cordón umbilical es descongelada en un baño rápido a 37°C e infundida previa premedicación, con dipirona, difenhidramina e hidrocortisona, el día del trasplante (día 0).

2.2.2- Regímenes de acondicionamiento

Tiotepa, busulfan intravenoso, fludarabina y timoglobulina

Se administra tiotepa 5 mg/Kg/día en perfusión IV de 4 horas, los días -7 y -6, fludarabina 50 mg/m²/día en perfusión IV de 60 minutos, los días -5,-4 y -3, timoglobulina 2 mg/Kg/día en perfusión IV continua de 8 horas ,los días -5, -4, -3 y -2 y busulfan intravenoso en perfusión intravenosa de 3 horas, dosis según peso:

- Peso >34 Kg: se emplea 3,2 mg/Kg/día
- Peso igual o superior a 23 Kg e inferior a 34 Kg: 3,8 mg/Kg/día
- Peso igual o superior a 16 Kg e inferior a 23 Kg: 4,4 mg/Kg/día
- Peso igual o superior a 9 Kg e inferior a 16 Kg: 4,8 mg/Kg/día
- Peso inferior a 9 Kg: 4 mg/Kg/día

Busulfan, tiotepa y ciclofosfamida

Se administra tiotepa a 5 mg/Kg/día IV por 2 días, busulfan a 4 mg/Kg/día oral (OR) por 3 días y ciclofosfamida a 60 mg/Kg/día IV por 2 días.

Fludarabina y melfalan

Se administra fludarabina 30 mg/m²/día IV por 4 dosis y melfalan 125 mg/m²/día IV por 1 día.

Busulfan y ciclofosfamida

Se administra busulfan 4 mg/Kg/24 h IV/OR por 4 dosis y ciclofosfamida 60 mg/Kg/24 h IV por 2 días.

Fludarabina y busulfan

Se administra Fludarabina IV a 30 mg/m²/día por 5 días (-8 a -4) y Busulfan IV a 3,2-4,8 mg/Kg/día, según peso, por 2 días (-3 a -2).

Busulfan, tiotepa, ciclofosfamida y etopósido

Se administra tiotepa 5 mg/Kg/día IV por 2 días, busulfan 1 mg/Kg/dosis IV por 8 dosis, ciclofosfamida a 60 mg/Kg/día IV por 1 día y etopósido a 30 mg/Kg/día IV por 1 día.

Fludarabina, tiotepa y busulfan

Se administra fludarabina a 50 mg/m²/día IV por 3 días, tiotepa a 5 mg/Kg/día IV por 2 días y busulfan a 3,2-4,8 mg/Kg/día, según peso, IV por 3 días.

Busulfan, ciclofosfamida y muromonab

Se administra busulfan a 4,8 mg/Kg/día IV por 4 días, ciclofosfamida a 60 mg/Kg/día IV por 2 días y muromonab a 0,1 mg/Kg/día IV desde el día -7 al +10.

2.2.3- Profilaxis de la EICH

Consiste en ciclosporina: 3 mg/Kg/día IV desde el día -1 y después paso a vía oral con disminución progresiva de la dosis a partir del día +90 y suspensión el día +180 o antes si fuera posible, y metotrexate: 15 mg/m² el día +1 y 10 mg/m² los días +3, +6, y +11. A las 24 horas de cada dosis de metotrexate se administra leucovorin a 15 mg/m² cada 6 horas.

2.2.4- Factores de crecimiento postinfusión

Se administra G-CSF a dosis de 10 mcg/Kg/día en pacientes con mucositis severa o infección sistémica grave.

2.2.5- Terapia de soporte

General:

Se usa soporte transfusional de hemoderivados para Hb>8 g/dl y plaquetas > 10-15 x 10⁹/L alogénico. Como profilaxis antiemética se utiliza ondansetron y dexametasona si fuera necesario. Durante la fase de neutropenia, los pacientes son aislados en habitaciones con sistemas de presión positiva y filtros HEPA.

Profilaxis antibacteriana:

Se realiza con cefepime a 50 mg/Kg/8 h, asociando vancomicina a 10 mg/Kg/6 h si se sospecha infección del CVC.

Profilaxis antifúngica:

Se realiza profilaxis con fluconazol oral o IV a 3-5 mg/Kg/día desde el día +1 hasta que dure el tratamiento esteroideo. En presencia de fiebre y neutropenia se sustituye por anfotericina B liposomal. En los pacientes con EICH se sustituye por voriconazol oral a 6 mg/Kg/12 h el primer día y 4 mg/Kg/12 h de mantenimiento.

Profilaxis y tratamiento de la infección por CMV:

Debe realizarse siempre tratamiento profiláctico de la infección por CMV con aciclovir a dosis altas durante la fase de neutropenia: 500 mg/m²/8 h IV desde el inicio del acondicionamiento hasta el injerto leucocitario. Se realiza tratamiento precoz de las reactivaciones de infección por CMV. Para ello se monitoriza la infección por CMV mediante antigenemia y/o PCR en sangre una vez por semana desde el día +7 hasta el día +100; si es positiva se realiza 2 veces por semana. Desde el día +100 hasta el día

+180 la monitorización es semanal en pacientes con EICH y quincenal en pacientes sin EICH. El tratamiento precoz consiste en ganciclovir IV 15 mg/Kg/12 h durante dos semanas o hasta más de 7 días con antigenemia negativa, seguido de ganciclovir IV 5 mg/Kg/día de lunes a viernes, durante dos semanas más. Si se produce mielosupresión ($<1 \times 10^9$ /L leucocitos), se cambia por foscarnet IV a 40-60 mg/Kg/8 h durante 14 días.

Profilaxis de la infección por Pneumocistis carinii:

Los pacientes reciben cotrimoxazol diario desde el inicio del acondicionamiento hasta el día -1, a 5 mg/Kg/día. Desde el prendimiento hasta los 3 meses, o mientras dure el tratamiento inmunosupresor, se administra 2 días en semana.

Otras profilaxis:

Inmunoglobulinas inespecíficas IV a dosis de 500 mg/Kg cuando el nivel de IgG es <400 mg/dl.

2.2.6- Tratamiento de la EICH aguda y crónica

Se realiza con metilprednisolona IV a dosis de 1-2 mg/Kg/día. El tratamiento inicial de primera línea se considera fracasado si hay progresión en los 4 primeros días o la enfermedad permanece estable tras 7 días de tratamiento. En ambas situaciones se debe iniciar de inmediato tratamiento de segunda línea, que consiste en micofenolato de mofetilo, fotoféresis, etanercept o pentostatina según cuál sea el órgano más afectado.

3) Análisis estadístico

El estudio estadístico de los datos ha sido realizado mediante el programa “Statistical Product and Service Solutions” (SPSS). Las variables cuantitativas se expresan como media \pm desviación estándar y como mediana cuando hay valores extremos. La comparación entre grupos se ha realizado con el Test de la t de Student cuando la población sigue una distribución normal y con un test no paramétrico (Test de Mann-Whitney) cuando la muestra no sigue criterios de normalidad. Se ha considerado que las diferencias eran estadísticamente significativas si $p \leq 0,05$.

El análisis de la cinética de injerto y la supervivencia libre de enfermedad se ha llevado a cabo mediante el método de Kaplan y Meier.

RESULTADOS

1) Descriptivo de la población

1.1 Características demográficas

El estudio se llevó a cabo durante Enero de 2000 y Diciembre de 2006, analizándose los trasplantes de progenitores hematopoyéticos, procedentes de sangre de cordón umbilical, realizados en el Servicio de Oncología Pediátrica y Trasplante Hematopoyético del Hospital del Niño Jesús de Madrid, en ese período de tiempo.

Durante el período de estudio, se realizaron 31 trasplantes de sangre de cordón umbilical. La edad media de los pacientes era de $5,81 \pm 3,48$ años, con un intervalo que oscilaba entre 1-13 años y una mediana de edad de 6 años.

La muestra estaba constituida por 10 niños (32,30%) y 21 niñas (67,70%) con una media de peso de $21,71 \pm 11,96$ Kg, con un intervalo de 6 - 63 Kg. La mediana de peso era de 20.

1.2 Características de la enfermedad

De los 31 pacientes, 26 (83,90%) recibieron el trasplante como tratamiento de su enfermedad maligna de base mientras que los 5 restantes padecían algún tipo de enfermedad hereditaria no maligna. De los 26 pacientes con patología oncológica, 19 recibieron el trasplante durante la primera o segunda remisión completa, 5 se encontraban en un estado más avanzado de la enfermedad y los 2 restantes padecían un síndrome linfoproliferativo y mielodisplásico, respectivamente.

La clasificación de la enfermedad de base y las indicaciones de trasplante agrupadas por diagnóstico y fase de la enfermedad, quedan reflejadas en el Gráfico 1 y en la Tabla 3, respectivamente:

Gráfico 1: Clasificación de enfermedad maligna y no maligna

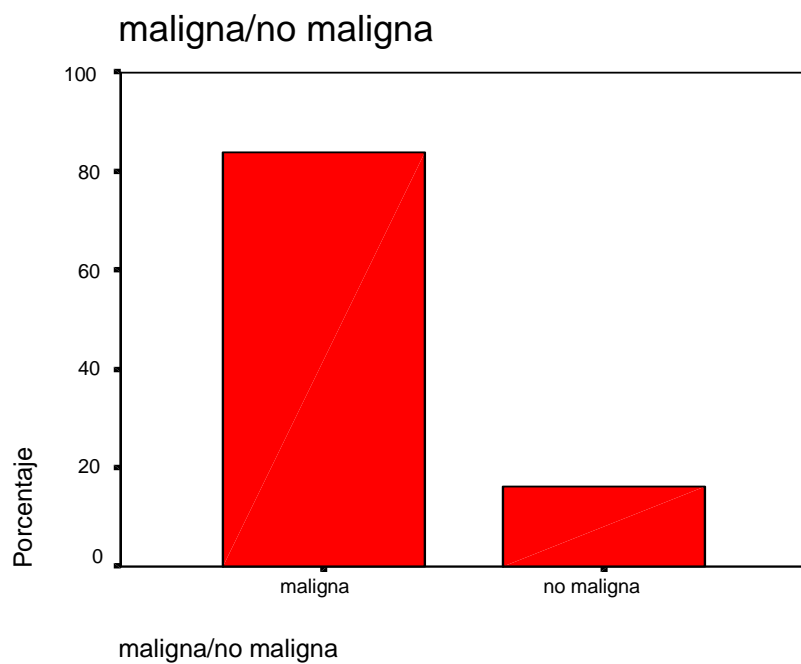


Tabla 3: nº de casos clasificados por diagnóstico y fase de la enfermedad

Enfermedad	1ª RC	2ª RC	>2ª RC	No procede	Total
LMA	3	5			8
LLA	7	2	4		13
Enfermedades no malignas				5	5
Síndrome linfoproliferativo T				1	1
Síndrome mielodisplásico				1	1
Leucemia mielomonocítica juvenil	1		1		2
Leucemia linfoblástica congénita		1			1
TOTAL	11	8	5	7	31

2) Análisis del procedimiento

2.1 Acondicionamiento

Los regímenes de acondicionamiento utilizados fueron Busulfan, tiotepa y ciclofosfamida en 18 pacientes (58,06%); Fludarabina, busulfan y tiotepa en 5 pacientes (16,13%); Busulfan y ciclofosfamida en 4 pacientes (12,90%); Fludarabina y melfalan en 2 pacientes (6,45%); Busulfan, tiotepa, ciclofosfamida y etopósido en 1 paciente (3,23%) y Fludarabina y busulfan en otro paciente (3,23%).

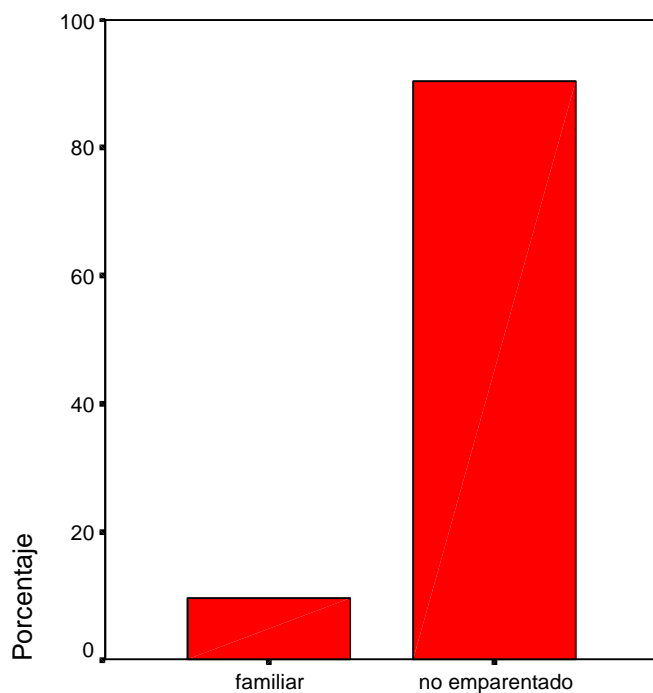
De los 29 pacientes que recibieron busulfan en el régimen de acondicionamiento, a 8 (27,59%) se les administró busulfan IV, especialidad farmacéutica Busilvex®.

En cuanto a la utilización de Timoglobulina en el acondicionamiento, ésta se administró a 26 pacientes (83,90%).

2.2 Trasplante

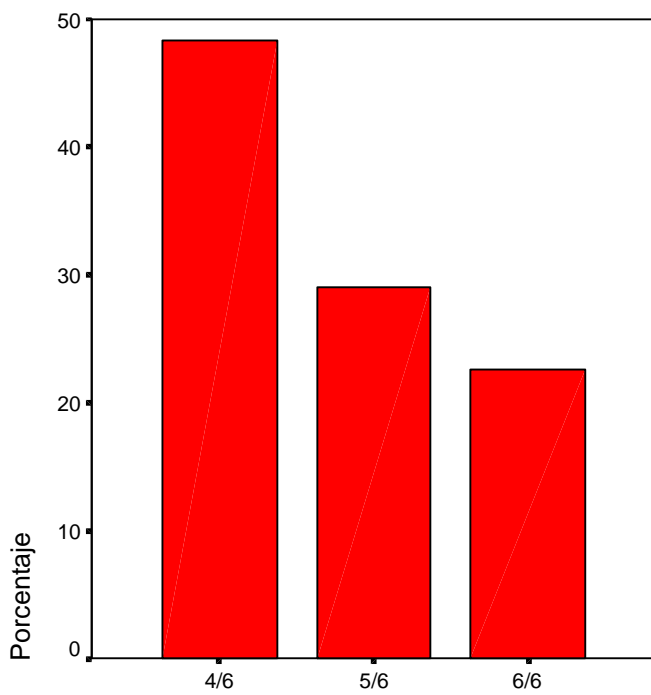
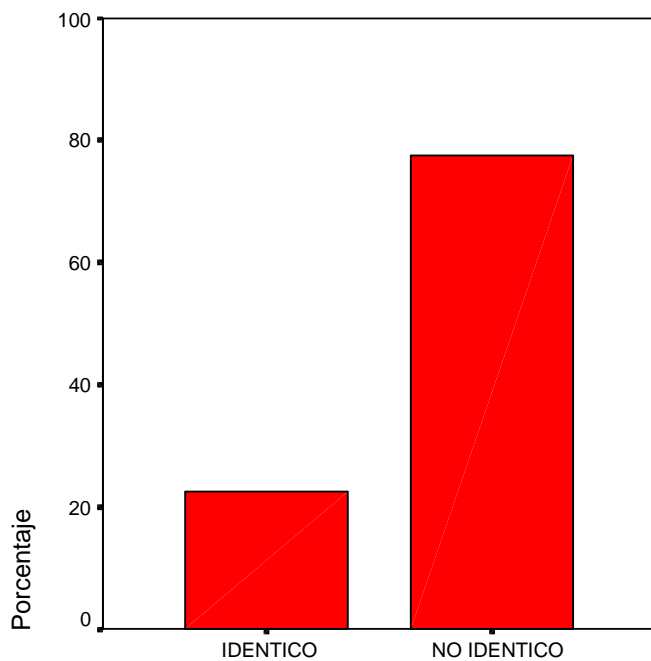
De los 31 donantes de sangre de cordón umbilical, 3 (9,70%) eran familiares y los 28 restantes (90,30%) no estaban emparentados. Gráfico 2:

Gráfico 2: Tipo de trasplante emparentado/no emparentado



De los 31 trasplantes de sangre de cordón umbilical realizados, en 7 de ellos (22,60%), las unidades utilizadas fueron HLA idénticas mientras que en 24 (77,40%) había alguna diferencia antigénica. De estas 24 unidades diferentes trasplantadas, el 62,50% (15 casos) presentaban 2 diferencias antigénicas donante-receptor y el 37,50% (9 pacientes) sólo una. Gráfico 3:

Gráfico 3: Clasificación del trasplante según grado de compatibilidad y número de diferencias antigénicas.

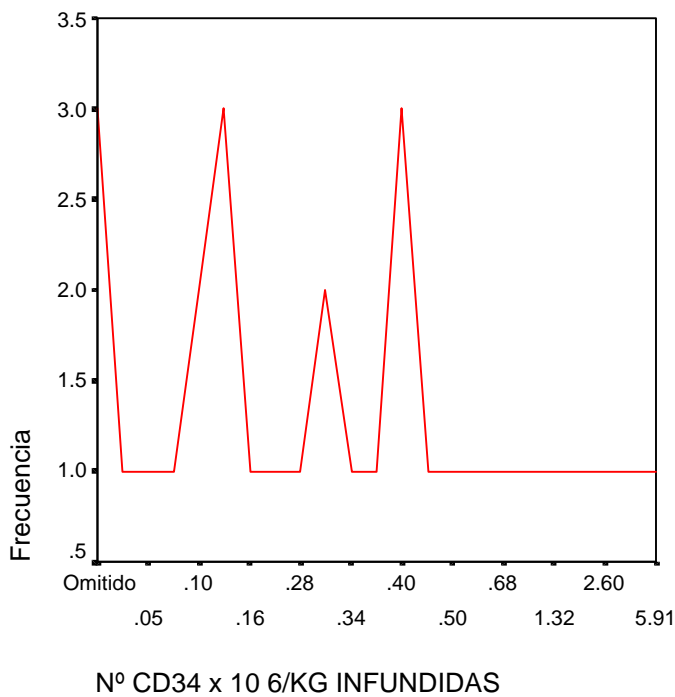


2.3 Infusión

La mediana de células CD34 infundidas por Kg de peso fue de $0,35 \times 10^6/\text{Kg}$, con un intervalo que oscilaba entre $0,04 \times 10^6$ y $5,91 \times 10^6$. El 32,10% de los pacientes recibió menos de $0,17 \times 10^6$ CD34/Kg y el 67,90% una cantidad superior o igual a $0,17 \times 10^6$ CD34/Kg. Estos resultados quedan reflejados en el Gráfico 4:

La mediana de células nucleadas totales infundidas por Kg de peso fue de $5,4 \times 10^7/\text{Kg}$, con un rango de $0,03 \times 10^7$ a $32,67 \times 10^7$.

Gráfico 4: Distribución del número de células CD34 infundidas por Kg de peso



3) Terapia de soporte

3.1 Factores de crecimiento postinfusión

La administración de factores de crecimiento postinfusión se realizó en 29 pacientes (93,50%); la dosis utilizada fue de 10 mcg/Kg/día en 26 pacientes (89,55%) y a 5, 15 y 20 mcg/Kg/día respectivamente en los tres pacientes restantes.

En todos los casos el factor de crecimiento administrado fue Filgrastim (Neupogen®).

3.2 Transfusión de hemoderivados

Todos los pacientes recibieron transfusiones de concentrados de hematíes, siendo la media de unidades transfundidas de $20,81 \pm 18,16$ (rango: 1-71). El 83,87% de los pacientes (26 pacientes) precisaron transfusiones de pool de plaquetas con una media de unidades infundidas de $14,58 \pm 16,11$ (rango:1-64). El 93,55% de los pacientes (29 pacientes) necesitaron transfusiones de plaquetas de aféresis, siendo la media de unidades transfundidas de $27,69 \pm 17,74$ (rango: 3-77). Por último, sólo al 35,48% de los pacientes (11 pacientes) se les transfundió plasma siendo la media de unidades transfundidas de $3,55 \pm 4,3$ (rango: 1-16).

Si se separan las necesidades de hemoderivados en función del número de células CD34 infundidas por Kg de peso, encontramos que en el grupo que recibió $< 0,17 \times 10^6$ CD34/Kg, las medias de transfusiones de hematíes, pool de plaquetas, plaquetas de aféresis y plasma fueron $26,89 \pm 23,17$; $15,89 \pm 19,42$; $30,89 \pm 23,66$ y $5 \pm 7,35$, respectivamente y para el grupo de $\geq 0,17 \times 10^6$ CD34/Kg fueron de $18,89 \pm 16,29$; $14,47 \pm 15,26$; $26,82 \pm 16,08$ y $2,71 \pm 1,25$. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas, en las necesidades de hemoderivados, entre los dos grupos de pacientes.

3.3 Antibioterapia

Los pacientes sometidos a trasplante de sangre de cordón umbilical recibieron tratamiento antibiótico en el 96,77% de los casos y la media de días de antibioterapia fue de $53,93 \pm 30$. El intervalo osciló entre 14-129 días. (Mediana: 45,5 días).

Si se desglosan los resultados en función del número de células CD34 infundidas, se comprueba que en el grupo que recibió $< 0,17 \times 10^6$ CD34/Kg, la media de días de tratamiento antibiótico fue de $49,67 \pm 25,87$, con un intervalo que osciló entre 23 y 103 días y en el grupo al que se le infundió $\geq 0,17 \times 10^6$ CD34/Kg fue de $54,28 \pm 31,94$ (rango:14-129). Al aplicar el test de Student a estos resultados no se encuentran diferencias estadísticamente significativas en la duración de la antibioterapia, ($p=0,71$).

3.4 Tratamiento antifúngico

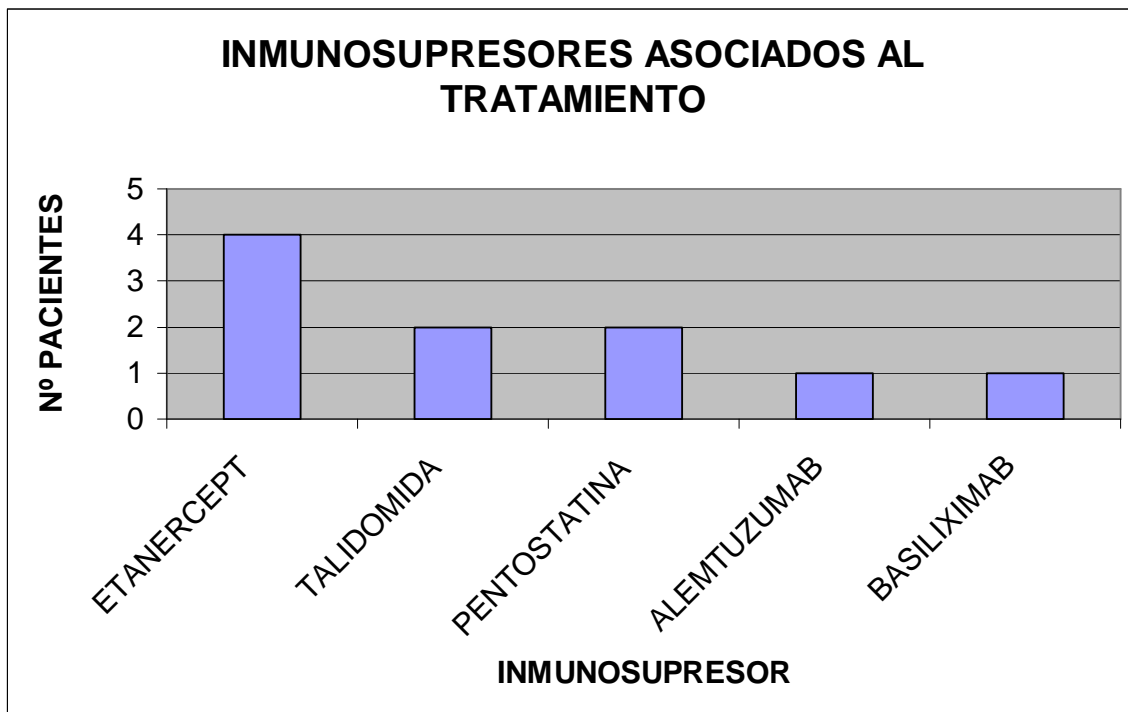
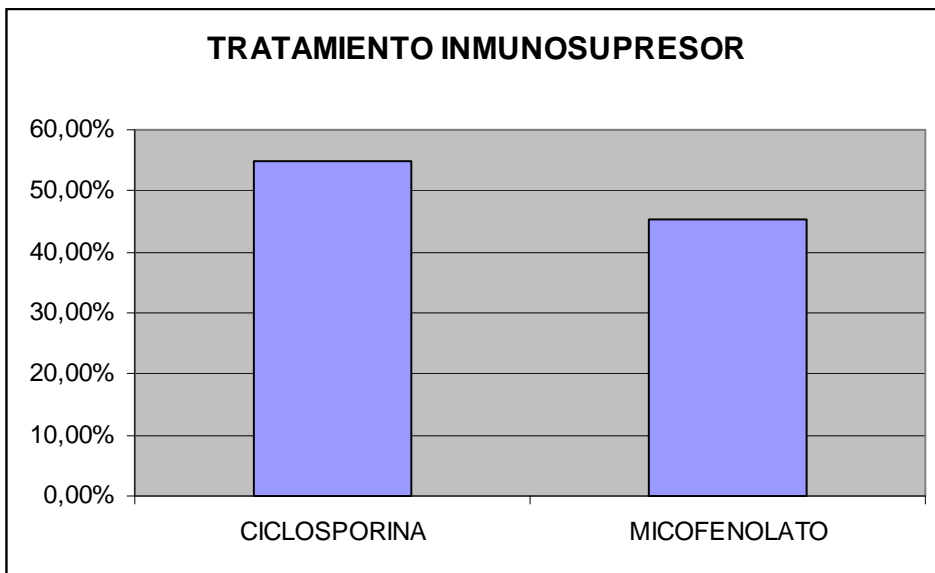
El 93,55% de los pacientes recibió tratamiento antifúngico durante el período de estudio siendo la media de días de $41,76 \pm 31,08$. El intervalo osciló entre 7-118. (Mediana: 35 días).

Si se desglosan los resultados en función del número de células CD34 infundidas, se observa que en el grupo de $< 0,17 \times 10^6$ /Kg, la media de días de tratamiento antifúngico fue de $42,75 \pm 25,59$ (rango: 19-97) y en el grupo que recibió $\geq 0,17 \times 10^6$ /Kg, fue de $41,78 \pm 35,84$ (rango:7-118), ($p=0,94$).

3.5 Tratamiento inmunosupresor

El 100% de los pacientes recibió Ciclosporina como tratamiento inmunosupresor; el 54,84 % de los pacientes mantuvo este tratamiento inmunosupresor durante el período de estudio mientras que el 45,16 % recibió como segunda línea de tratamiento inmunosupresor Micofenolato de Mofetilo. En cuatro ocasiones se asoció Etanercept al tratamiento inmunosupresor, Talidomida y Pentostatina en 2 ocasiones respectivamente y Alemtuzumab y Basiliximab se utilizaron para un mismo paciente. Estos resultados quedan reflejados en el Gráfico 5:

Gráfico 5: Tipo de tratamiento inmunosupresor



3.6 Utilización de Factor VIIa

El 25,80 % de los pacientes sometidos a trasplante de sangre de cordón umbilical precisó tratamiento con Factor VIIa (Novoseven®) durante el período de estudio. De estos pacientes, el 33,33% había recibido $< 0,17 \times 10^6$ CD34/Kg y el 21% pertenecía al grupo con $\geq 0,17 \times 10^6$ CD34/Kg.

3.7 Nutrición parenteral

El 96,74 % de los pacientes precisó nutrición parenteral durante el periodo de seguimiento, con una media de $42,13 \pm 33,78$ días con soporte nutricional.

Si se desglosan los resultados en función del número de células CD34 infundidas por kilo de peso, se obtiene que en el grupo con $< 0,17 \times 10^6$ /Kg, la media de días con nutrición parenteral fue de $38,33 \pm 38,02$ (rango:12-134) y en el grupo que recibió $\geq 0,17 \times 10^6$ /Kg fue de $45,28 \pm 34,57$ (rango: 14-119), ($p=0,63$).

4) Procedimientos diagnósticos

4.1 Analítica básica

Durante el periodo de seguimiento, la media de analíticas realizadas a los pacientes sometidos a trasplante de sangre de cordón umbilical fue de $75,61 \pm 49,14$ con un intervalo que osciló entre 20 y 222. La mediana fue de 67 analíticas.

En el grupo de pacientes que recibió un número de $CD34 < 0,17 \times 10^6/Kg$ la media de analíticas realizadas fue de $80,11 \pm 37,13$, oscilando el número entre 40 y 153, mientras que a los pacientes que recibieron $\geq 0,17 \times 10^6 CD34/Kg$ se les realizó una media de $74,26 \pm 56,60$ analíticas, con un intervalo entre 20 y 222, ($p=0,78$). La mediana de analíticas para este último grupo fue de 49 y para el que recibió un número de $CD34 < 0,17 \times 10^6/Kg$ fue de 80.

4.2 Análisis de microbiología

Se realizaron hemocultivos al 93,50 % de los pacientes siendo la media de analíticas realizadas de $28,66 \pm 23,76$, (rango: 3-81).

Si analizamos los resultados según el número de células $CD34$ infundidas encontramos que al 100% de los pacientes que recibieron $< 0,17 \times 10^6/Kg CD34$ se les realizaron hemocultivos, con una media de analíticas de $23,33 \pm 17,57$ (rango: 3-60), mediana de 23. En el grupo que recibió $\geq 0,17 \times 10^6 CD34/Kg$, se realizaron hemocultivos al 89,40 % de los pacientes con una media de analíticas realizadas de $33,88 \pm 26,87$, (rango: 3-81) y una mediana de 34, ($p=0,3$).

4.3 Análisis de coagulación

Durante el periodo de estudio, se realizaron controles de coagulación al 90,30 % de los pacientes, siendo la media de análisis realizados de $18,21 \pm 16,55$, con un intervalo que osciló entre 1 y 55. La mediana fue de 13.

Si analizamos los resultados según el número de CD34 infundidas, encontramos que al 88,80 % de los pacientes que recibieron $< 0,17 \times 10^6$ CD34/Kg se le realizaron controles de la coagulación, media de $23,50 \pm 21,90$, (rango: 1-55), la mediana fue de 15,5. En el grupo que recibió $\geq 0,17 \times 10^6$ CD34/Kg, se realizaron controles de coagulación al 94,70 % de los pacientes, con una media de $14,78 \pm 13,66$, (rango: 2-49) y una mediana de 8,5, ($p=0,22$).

4.4 Análisis de líquido cefalorraquídeo y de médula ósea

La media de analíticas de líquido cefalorraquídeo realizadas fue de $2,05 \pm 1,35$ (rango: 1-5), mientras que se realizaron una media de $2,32 \pm 1,65$ (rango: 1-8) análisis de médula ósea.

4.5 Quimerismo

Al 93,55 % de los pacientes se les realizaron pruebas de quimerismo, siendo la media de pruebas realizadas de $6,45 \pm 5,07$ (rango:1-23).

4.6 Biología molecular

Al 45,16 % de los pacientes se les realizaron pruebas de biología molecular con una media de pruebas de $2,21 \pm 1,81$ (rango: 1-7).

4.7 Reconstitución inmune

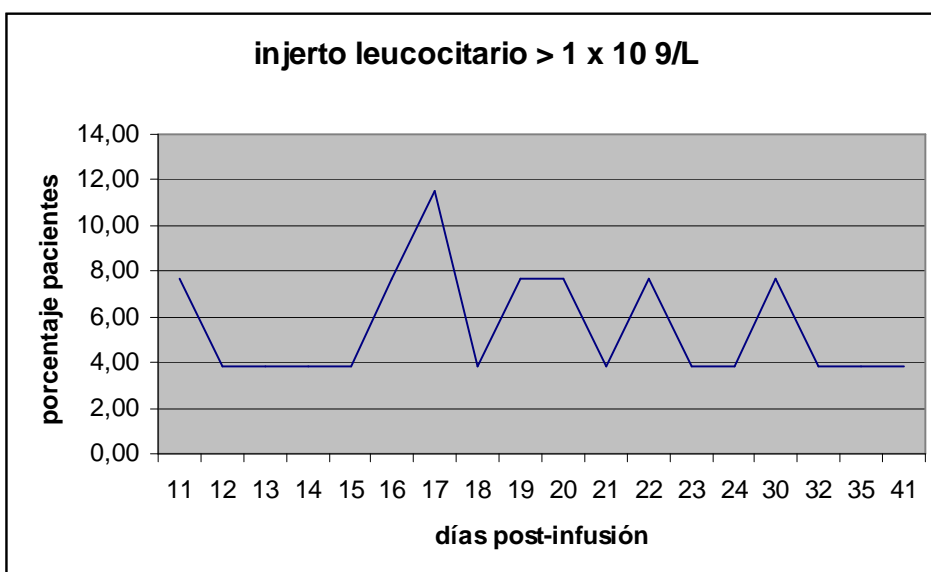
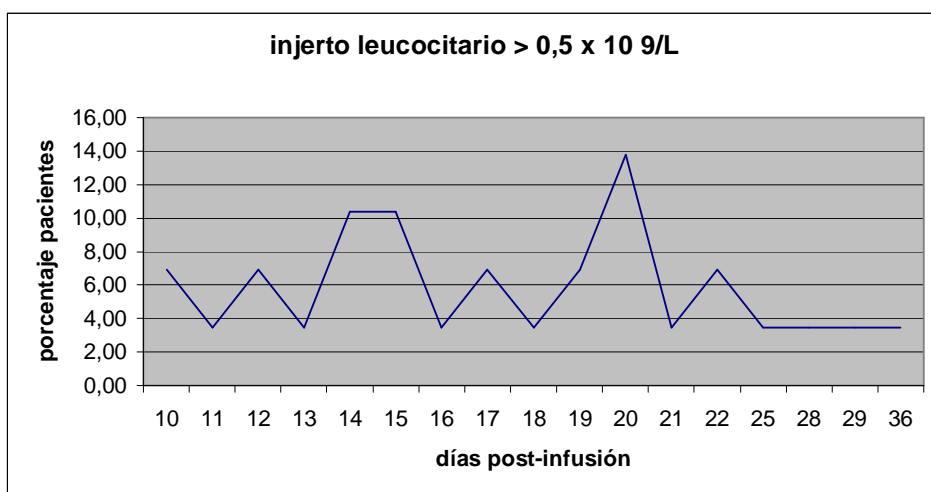
La media de pruebas de reconstitución inmune, realizadas al 74,20 % de los casos, fue de $5,61 \pm 5,7$ (rango:1-22).

5) Resultados clínicos

5.1 Injerto leucoplaquetar

De los 31 pacientes sometidos a trasplante de sangre de cordón umbilical, el 93,55 % alcanzó injerto leucocitario $>0,5 \times 10^9/L$, con una mediana de 17 días (rango: 10-36) y el 83,87% de los pacientes alcanzó injerto leucocitario $> 1 \times 10^9/L$, con una mediana de 19 días (rango: 11-41). Ver Gráfico 6.

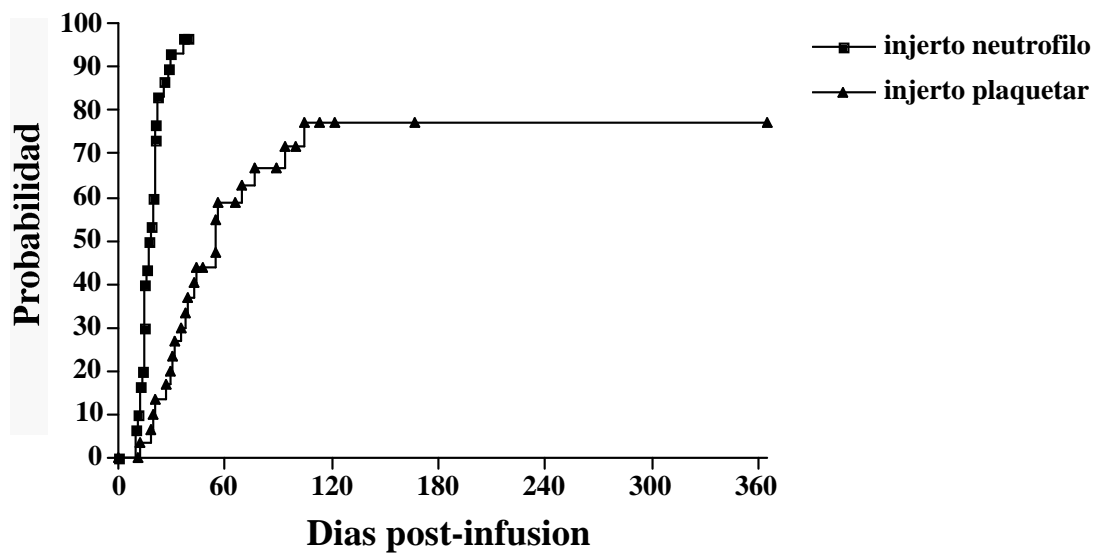
Gráfico 6: Distribución del tiempo para alcanzar el injerto leucocitario



El injerto plaquetar $\geq 20, 50$ y $100 \times 10^9/L$ fue alcanzado por el 45,16%; 35,48% y 32,25% de los pacientes respectivamente, siendo la mediana de días de 34 (rango: 9-105), 68 días (rango: 9-124) y 80 días (rango: 9-174).

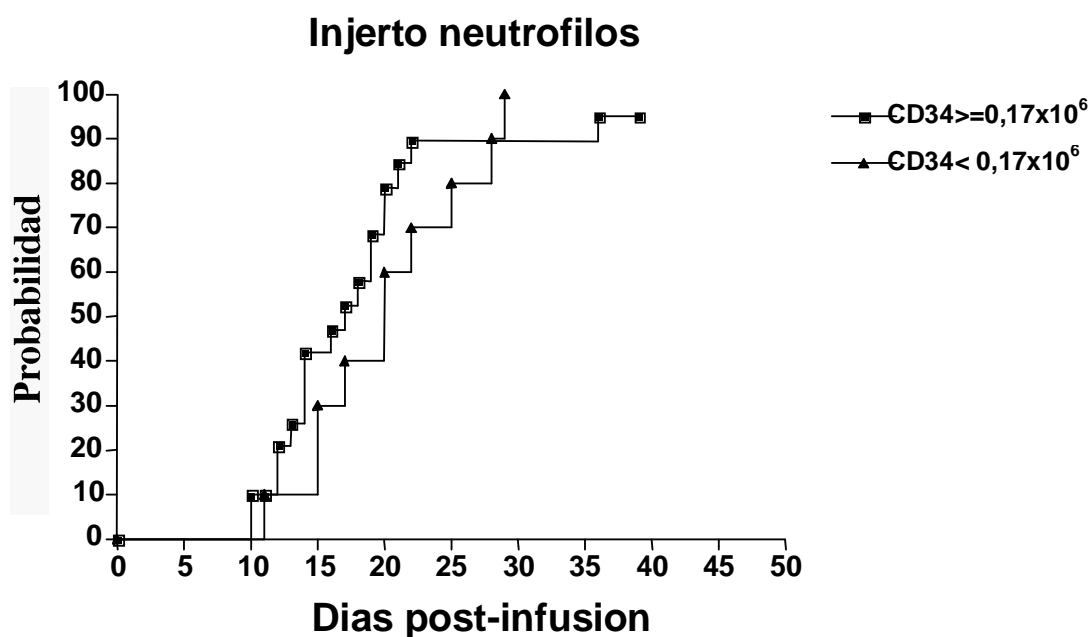
La probabilidad de alcanzar injerto leucocitario ($> 500 \times 10^6 /L$) y plaquetar ($>20 \times 10^9/L$) queda reflejado en el Gráfico 7:

Gráfico 7: Probabilidad de alcanzar injerto leucoplaquetar



Al analizar el tiempo necesario para alcanzar injerto leucocitario en función del número de células CD34 infundidas, encontramos que en el grupo que recibió $< 0,17 \times 10^6$ CD34/Kg la mediana de injerto leucocitario $> 0,5 \times 10^9$ células/L fue de 20 días (rango: 11-28) y 21 días (rango: 12-32) para alcanzar $> 1 \times 10^9$ leucocitos/L. Para el grupo que recibió $\geq 0,17 \times 10^6$ CD34/Kg, la mediana de injerto fue de 17 días (rango: 10-36) y 19 días (rango: 11-41) respectivamente. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para la cinética del injerto entre ambos grupos. Ver Gráfico 8:

Gráfico 8: Injerto leucocitario según número de CD34 infundidas

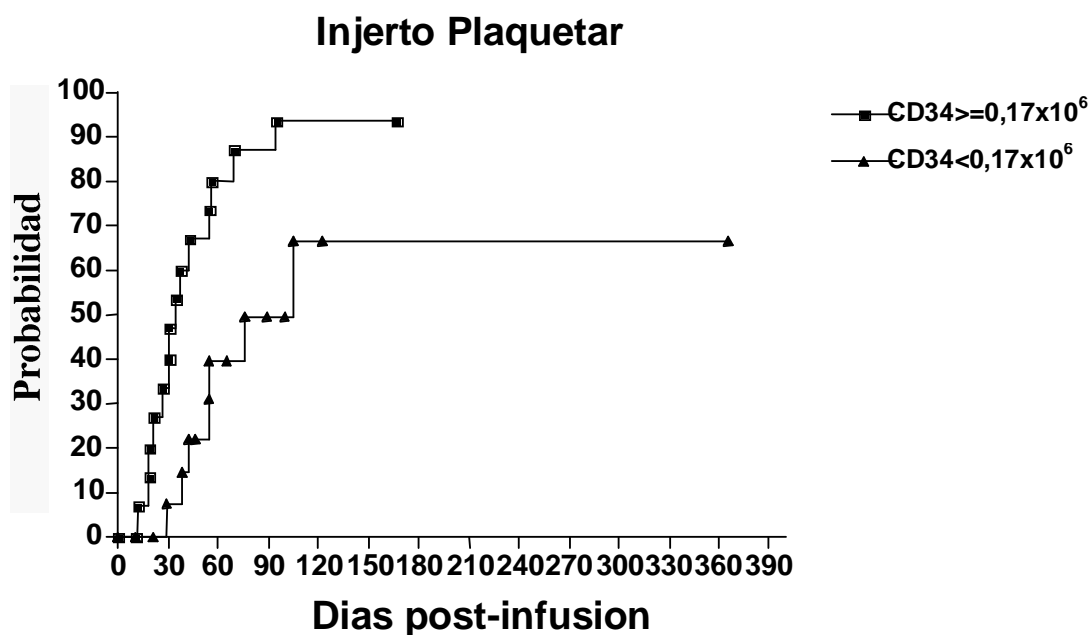


Al analizar el tiempo necesario para alcanzar injerto plaquetar, si se desglosan los resultados en función del número de CD34 infundidas por Kg de peso, encontramos que para el grupo de $< 0,17 \times 10^6/\text{Kg}$ el injerto plaquetar $\geq 20 \times 10^9/\text{L}$ sólo fue alcanzado por el 33,33% y el injerto plaquetar > 50 y $100 \times 10^9/\text{L}$ por el 22,22 % de los pacientes, siendo la mediana de días de 39 (rango: 29-105); 78,5 días (rango: 33-124) y 114 días (rango: 54-174) respectivamente.

Para el grupo con $\geq 0,17 \times 10^6$ CD34/Kg, el injerto plaquetar ≥ 20 , 50 y $100 \times 10^9/\text{L}$ fue alcanzado por el 52,63%; 42,10% y 36,84% de los pacientes, respectivamente, con una mediana de injerto de 29 días (rango: 9-69); 64,5 días (rango: 9-92) y 79 días (rango: 9-168) también respectivamente.

Al analizar el tiempo necesario para alcanzar injerto plaquetar $\geq 20 \times 10^9/\text{L}$ en función del número de células CD34 infundidas, se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo que recibe $\geq 0,17 \times 10^6$ CD34/Kg. $p= 0,0065$; HR: 3,73 (1,41-8,41). Ver Gráfico 9:

Gráfico 9: Injerto plaquetar según número de CD34 infundidas



5.2 Días de estancia

El número medio de días de ingreso a lo largo del periodo de estudio fue de $75 \pm 40,11$ con un intervalo comprendido entre 26-182 días.

Los pacientes que recibieron $< 0,17 \times 10^6$ CD34/Kg estuvieron ingresados una media de $82,56 \pm 45,63$ días, con un intervalo que osciló entre 47-182, mientras que en el grupo con $\geq 0,17$ CD34 $\times 10^6$ /Kg la media de días de ingreso fue de $70,63 \pm 36,22$, con un intervalo entre 26 y 151 días, ($p=0,46$).

5.3 Estancia en UCI

Los pacientes sometidos a trasplante de sangre de cordón umbilical precisaron ingreso en UCIP en un 41,94% de los casos, con una estancia media en esta unidad de $75 \pm 40,11$ días.

Dentro del grupo que recibió $< 0,17 \times 10^6$ CD34/ Kg, la media de días de estancia en UCIP fue de $13,25 \pm 12,66$ días frente a $12,29 \pm 9,9$ días de ingreso en UCIP en el grupo con $\geq 0,17$ CD34 $\times 10^6$ /Kg, ($p=0,89$).

5.4 Número de ingresos

La mediana de ingresos durante el periodo de estudio fue de 2 con un intervalo que osciló entre 1-7 días.

En el grupo que recibió $< 0,17$ CD34 $\times 10^6$ /Kg la mediana de ingresos a lo largo del periodo de seguimiento fue de 3 mientras que en el grupo con $\geq 0,17$ CD34 $\times 10^6$ /Kg fue de 1 ingreso, ($p=ns$).

5.5 Mortalidad

Durante los primeros 100 días post-trasplante murieron 8 (25,80%) de los 31 pacientes trasplantados. Al analizar la mortalidad peritrasplante en función del número de células CD34 infundidas, encontramos que en el grupo que recibió $< 0,17 \times 10^6$ CD34/Kg la mortalidad se produjo en el 33,30% de los pacientes mientras que en el grupo que recibió $\geq 0,17 \times 10^6$ CD34/Kg fue del 21,10%.

Al final del período de estudio 12 pacientes (38,70%) estaban vivos y 19 (61,30%) habían fallecido; en 12 de estos últimos casos (63,16%) la muerte se produjo por toxicidad asociada al procedimiento y en 7 pacientes (36,84%) fue por recaída de su enfermedad de base.

Si desglosamos los datos de mortalidad según el número de células CD34 infundidas, encontramos que en el grupo de $< 0,17 \times 10^6$ CD34 /Kg la mortalidad se produjo en el 77,77 % de los pacientes, de los cuales 4 (57,14 %) murieron por recaída de su enfermedad de base y 3 (42,86 %) por toxicidad.

En el grupo que recibió $\geq 0,17 \times 10^6$ CD34 /Kg, la mortalidad se produjo en el 52,60 % de los pacientes, siendo la causa principal de mortalidad la toxicidad relacionada con el procedimiento en el 78,90 % de los casos frente al 18,18 %, en el que la muerte se producía por recaída de la enfermedad.

5.6 EICH agudo

El 55,00% de los pacientes, que recibieron un trasplante de sangre de cordón umbilical, desarrolló EICH agudo. De estos pacientes, el 23,53% lo desarrolló en Grado $< \text{II}$ mientras que en el 76,47 % de los casos la EICH fue de Grado $\geq \text{II}$. Estos resultados quedan reflejados en los Gráficos 10 y 11:

Gráfico 10: Distribución de la Enfermedad de injerto contra huésped

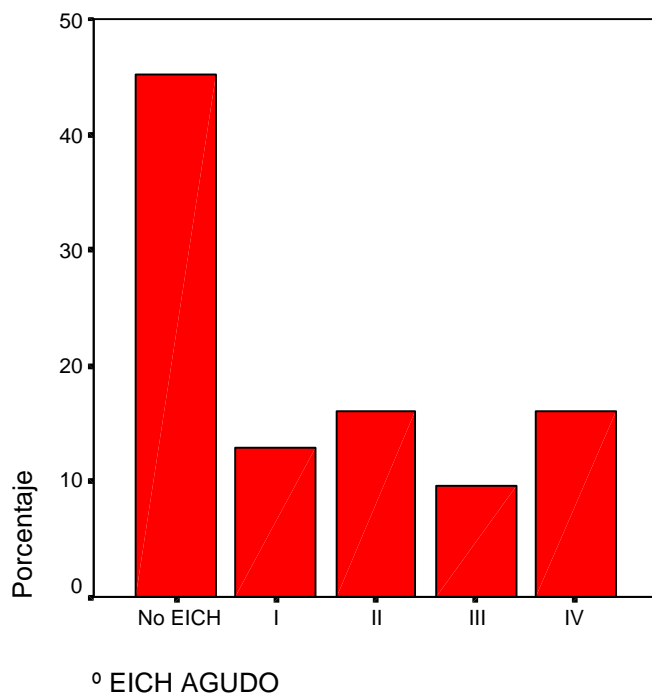
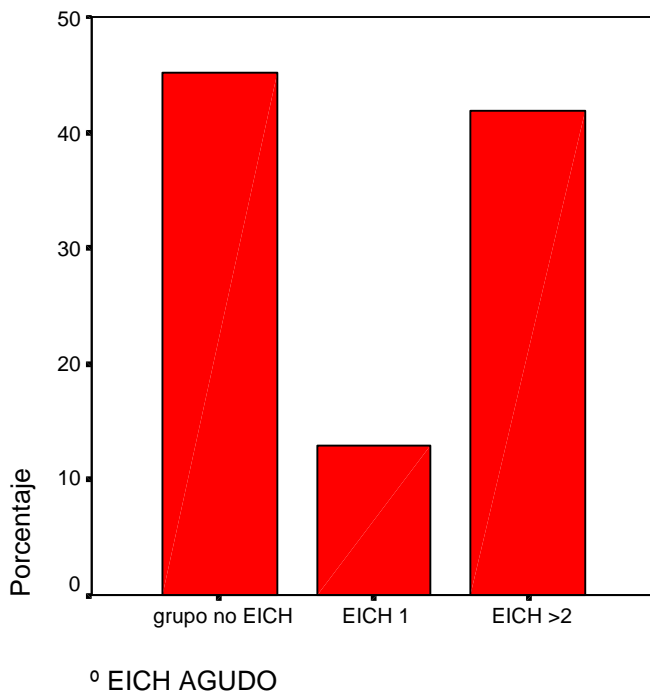


Gráfico 11: Clasificación en grupos: no EICH/ EICH 1(< grado II)/ EICH 2 (≥ grado II)



En el grupo de pacientes que recibió $< 0,17 \times 10^6$ CD34/Kg, un 44,44 % no sufrió EICH agudo; de los pacientes que sí lo desarrollaron, en el 80,00 % de los casos fue en grado \geq II; por su parte, el 36,80 % de los pacientes que recibieron $\geq 0,17 \times 10^6$ CD34 /Kg, no desarrolló EICH agudo y de los pacientes que sí lo desarrollaron, en el 75,00 % de los casos fue en grado \geq II.

6) Análisis de gastos y utilización de recursos

6.1 Descripción general de costes

El coste medio total del trasplante de progenitores hematopoyéticos procedentes de sangre de cordón umbilical fue de 94.322,31 ± 47.985,79 €, con un intervalo comprendido entre 33.428 y 240.186,74 €. Al desglosar los resultados en función del número de CD34 infundidas por kg de peso, encontramos que para el grupo que recibió < 0,17 x 10⁶ CD34/Kg, el coste medio total, durante el periodo de estudio, fue de 88.004,11 ± 38.165,39 € y en el grupo de ≥ 0,17 x 10⁶ CD 34 /Kg fue de 95.603,15 ± 53.337,83 €, (p=0,7).

La distribución de los costes durante el periodo de estudio queda recogida en la Tabla 4:

Tabla 4: Distribución general de los costes

	COSTE MEDIO €	% FRENTE AL TOTAL
COSTE UNIDAD DE CORDÓN	20.000	21,2 %
COSTE ANALÍTICAS	6.170,78 ± 3.734,81	6,5 %
COSTE FÁRMACOS	19.564,66 ± 20.054,32	21,0 %
COSTE NUTRICIÓN PARENTERAL	1.189,15 ± 967,69	1,3 %
COSTE HOSPITALIZACIÓN	46.681,04 ± 26.515,46	50,0 %
TOTAL	94.322,31 ± 47.985,79	100,0 %

6.2 Procedimientos diagnósticos

El coste medio de las analíticas (incluyendo hemograma, bioquímica, hemocultivo, coagulación y análisis de líquido cefalorraquídeo y médula ósea) realizadas a los pacientes sometidos a trasplante de sangre de cordón umbilical fue de $6.170,78 \pm 3.734,80$ €, (rango: 1.488 -16.888,25 €). Para los pacientes que recibieron $< 0,17 \times 10^6$ CD34/Kg el coste medio fue de $4.861,07 \pm 2.763,85$ €, mientras que para el grupo que recibió $\geq 0,17 \times 10^6$ CD 34/Kg el coste medio fue de $6.779,44 \pm 4.181,72$ €, ($p=0,22$).

El coste medio de las pruebas de quimerismo fue de $665,13 \pm 523,08$ €, las pruebas de reconstitución inmune supusieron un coste medio de $962,67 \pm 977,45$ € y la biología molecular un gasto medio de $556,23 \pm 453,43$ €.

6.3 Coste de hemoderivados

El coste medio derivado de las transfusiones de concentrados de hematíes fue de $2.912,90 \pm 2.542,05$ €; en el caso del pool de plaquetas, el coste medio fue de $2.478,07 \pm 2.738,71$ €; para las plaquetas de aféresis fue de $7.753,10 \pm 4.967,31$ € y en el caso de las transfusiones de plasma el coste fue de $230,45 \pm 279,37$ €.

Si analizamos el coste medio de los hemoderivados según el número de CD34 infundidas encontramos que para el grupo de $< 0,17 \times 10^6$ CD34/Kg: a) el coste medio de los concentrados de hematíes fue de $3.761,11 \pm 3.243,08$ €, b) el coste del pool de plaquetas fue de $2.701,11 \pm 3.301,28$ €, c) la transfusión de plaquetas de aféresis supuso un coste medio de $8.648,88 \pm 6.623,70$ € y d) en el caso de las transfusiones de plasma fue de $325,00 \pm 477,65$ €. Estos costes, en el grupo de pacientes con $\geq 0,17 \times 10^6$ CD 34 /Kg, fueron $2.645,26 \pm 2.279,94$ €; $2.459,33 \pm 2.594,03$ €; $7.510,58 \pm 4.503,16$ € y $176,42 \pm 81,48$ €, respectivamente, ($p=ns$).

6.4 Coste de la farmacoterapia

El coste medio del tratamiento farmacológico en los pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos procedentes de sangre de cordón umbilical fue de 19.564,65 ± 20.054,32 €, (rango: 1.233 - 90.754,02 €). La mediana del coste fue de 10.857,44 €.

Al desglosar los resultados en función del número de CD34 infundidas por kg de peso encontramos que, para el grupo de pacientes que recibió < 0,17 x 10⁶ CD34/Kg, el coste medio de la farmacoterapia fue de 19.077,58 ± 16.289,85 € y en el grupo de ≥ 0,17 x 10⁶ CD 34 /Kg, fue de 19.288,49 ± 21.392,16 €, (p=0,97).

La distribución de los costes de la farmacoterapia queda recogida en la Tabla 5:

Tabla 5: Distribución del coste de la farmacoterapia

	% frente al total
Coste factores crecimiento	5 %
Coste antibióticos	9%
Coste antifúngicos	34 %
Coste antivirales	8 %
Coste factor VIIa	35 %
Coste inmunosupresor	4%
Coste acondicionamiento	5 %
Coste total Farmacoterapia	100 %

6.4.1 Acondicionamiento:

El coste medio del acondicionamiento del trasplante fue de $1.349,50 \pm 1.527,34$ € (rango: 10,50 - 7.621,19).

Si dividimos la muestra de pacientes en dos grupos, según hayan recibido Busulfan IV (Busilvex®) o no, durante el acondicionamiento, encontramos que el coste medio del acondicionamiento en el grupo que no lo recibió fue de $764,80 \pm 649,49$ €, mientras que en el grupo que fue tratado con Busulfan IV fue de $3.030,52 \pm 2.078,23$ €, ($p < 0,05$).

Si analizamos el coste del acondicionamiento teniendo en cuenta la utilización de Timoglobulina o no, encontramos que el coste medio del acondicionamiento en el grupo al que no se le administró Timoglobulina fue de $1.656,98 \pm 3.337,62$ € y para el grupo que sí la recibió el coste medio fue de $1.290,37 \pm 997,21$ €. ($p=0,6$). La distribución de los costes según se administrara o no Timoglobulina en el acondicionamiento queda reflejada en las Tablas 6 y 7:

Tabla 6: Distribución del coste del acondicionamiento en el grupo sin Timoglobulina

COSTE ACONDICIONAMIENTO €	NÚMERO DE PACIENTES
10.50	1
14.56	1
315.99	1
322.68	1
7621.19	1
Total	5

Tabla 7: Distribución del coste del acondicionamiento en el grupo con Timoglobulina

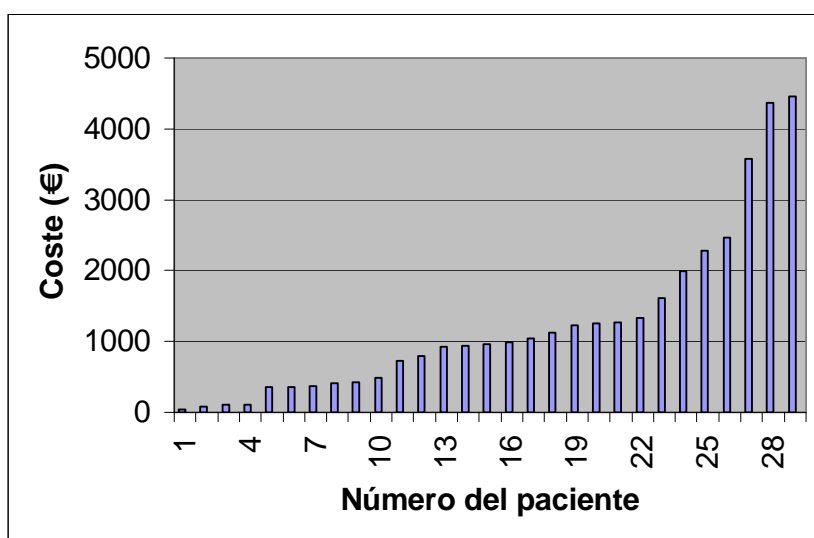
COSTE ACONDICIONAMIENTO €	NÚMERO DE PACIENTES
265.28	1
305.37	1
425.31	1
447.17	1
461.37	1
468.00	1
527.32	1
543.10	1
563.51	1
664.47	1
666.85	1
818.50	1
844.57	1
973.22	1
1020.03	1
1194.61	1
1224.03	1
1659.88	1
1728.72	1
1811.12	1
1861.20	1
2343.14	1
2682.83	1
3113.20	1
3172.48	1
3764.38	1
Total	26

6.4.2 Factores de crecimiento:

La utilización de factores de crecimiento postinfusión supuso un coste medio de 1.244,11 ± 1.186,17 €, con un intervalo que osciló entre 42,83 y 4.464,10 €. El factor de crecimiento utilizado fue Filgrastim (Neupogen®). El coste medio derivado de la utilización de factores de crecimiento en los pacientes que recibieron < 0,17 x 10⁶ CD34/Kg fue de 1.526,07 ± 1.039,84 €, mientras que para los pacientes que recibieron ≥ 0,17 x 10⁶ CD34 /Kg, fue de 1.040,54 ± 457,58 € (p=0.131).

La distribución del coste de utilización de Filgrastim en los 29 pacientes queda reflejada en el Gráfico 12:

Gráfico 12: Distribución del coste de los factores de crecimiento



6.4.3 Antibioterapia:

El coste medio que supuso el tratamiento antibiótico fue de $1.849,21 \pm 1.399,68$ €, (rango: 411,24 - 5.730,34 €).

Si desglosamos el coste de la antibioterapia según las células CD34 infundidas, encontramos, que el coste medio de la antibioterapia fue de $1.917,38 \pm 1.285,22$ € en el grupo que recibió $< 0,17 \times 10^6$ CD34/Kg, mientras que en el grupo con $\geq 0,17 \times 10^6$ CD34 /Kg fue de $1.749,36 \pm 1.374,84$ €, ($p=0,76$).

6.4.4 Antifúngicos:

El coste medio del tratamiento con antifúngicos fue de $6.809,6 \pm 9.365,02$ € (rango: 236,55 - 43.316,73 €).

Si desglosamos el coste del tratamiento antifúngico, según las células CD34 infundidas, en el grupo de $< 0,17 \times 10^6$ CD34/Kg fue de $5.488,27 \pm 5.860,80$ €, mientras que en el grupo que recibió $\geq 0,17 \times 10^6$ CD34/Kg fue de $7.279,49 \pm 10.836,27$ €, ($p=0,66$).

6.4.5 Antivirales:

El coste medio del tratamiento con antivirales fue de $2.071,99 \pm 2.301,16$ €, siendo el intervalo de 23,44 y 7.863,06 €.

Si desglosamos el coste del tratamiento antiviral según las células CD34 infundidas, en el grupo de $< 0,17 \times 10^6$ CD34/Kg el coste medio fue de $1.212,41 \pm 1.428,8$ €, mientras que en el grupo que recibió $\geq 0,17 \times 10^6$ CD34/Kg fue de $2.557,08 \pm 2.694,57$ €, ($p=0,27$).

6.4.6 Inmunosupresores:

El coste medio del tratamiento con inmunosupresores fue de $894,95 \pm 1.393,54$ €, (rango: 77,76 - 5.866,13 €). Al desglosar el coste en función de las células CD34 infundidas, encontramos que el coste medio para los pacientes que reciben $< 0,17 \times 10^6$ CD34/Kg fue

de $1.308,10 \pm 1.738,05$ € y en el caso de haber recibido $\geq 0,17 \times 10^6$ CD34/Kg, este coste pasa a ser de $721,94 \pm 1.288,99$ €, ($p= 0,33$).

6.4.7 Factor VIIa

El coste medio del Factor VIIa fue de $7.324,67 \pm 6.129,38$ €. Para los pacientes que recibieron $< 0,17 \times 10^6$ CD34/Kg, el coste medio fue de $7.168,83 \pm 6.554,98$ € y en el caso de haber recibido $\geq 0,17 \times 10^6$ CD34/Kg, este coste pasó a ser de $5.132,00 \pm 4.912,60$ €, ($p= 0,62$).

6.5 Coste de la NPT

El coste medio de la Nutrición Parenteral fue de $1.189,15 \pm 967,7$ € (rango: 342 - 3.819 €). Al analizar el coste del soporte nutricional parenteral según la cantidad de células CD34 infundidas no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos.

6.6 Coste de hospitalización

El coste medio de hospitalización fue de $46.681,04 \pm 26.515,46$ €, (rango: 10.104 - 109.209,97 €). En este coste se encuentran incluidos todos los gastos que se imputan por estancia en las salas de hospitalización, el coste del personal que trabaja en esas salas y el coste quirúrgico, si lo hubiera. De esta manera, los costes quedarían distribuidos de la siguiente forma: a) el coste medio por hospitalización en la sala de Oncología fue de $32.535,49 \pm 21.390,93$ €; b) el mismo coste para la estancia en UCIP fue de $2.092,98 \pm 1.864,09$ €; c) el coste medio del personal de oncología fue de $7.627,25 \pm 4.918,99$ €; d) el de UCIP de $12.197,15 \pm 9.644,91$ € y e) el coste medio quirúrgico fue de $262,03 \pm 326,98$ €.

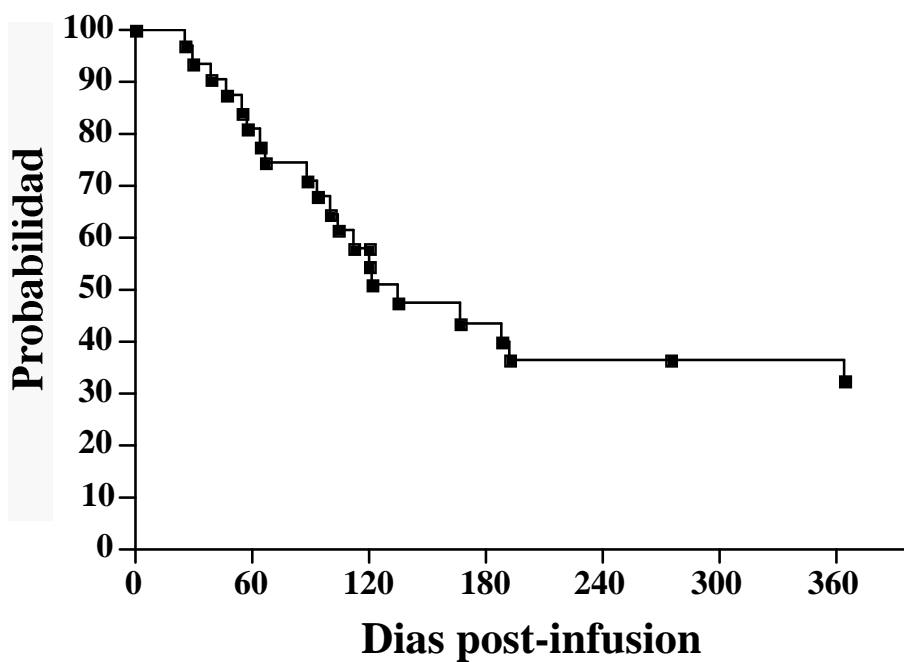
Si desglosamos el coste de hospitalización según las células CD34 infundidas, encontramos que en el grupo que recibió $< 0,17 \times 10^6$ CD34/Kg el coste medio fue de $40.573,95 \pm 20.767,87$ € mientras que en el grupo con $\geq 0,17 \times 10^6$ CD34/Kg fue de $48.235,56 \pm 29.867,37$ €, ($p=0,49$).

7) Análisis de la supervivencia libre de evento

Dentro del grupo de pacientes sometidos a trasplante de sangre de cordón umbilical, la supervivencia libre de enfermedad fue del 32,25%, con una mediana de seguimiento de 121 días, estando el intervalo comprendido entre 26 y 365 días.

En el gráfico siguiente se refleja la supervivencia libre de evento en los pacientes de la muestra.

Gráfico 13: Supervivencia libre de evento



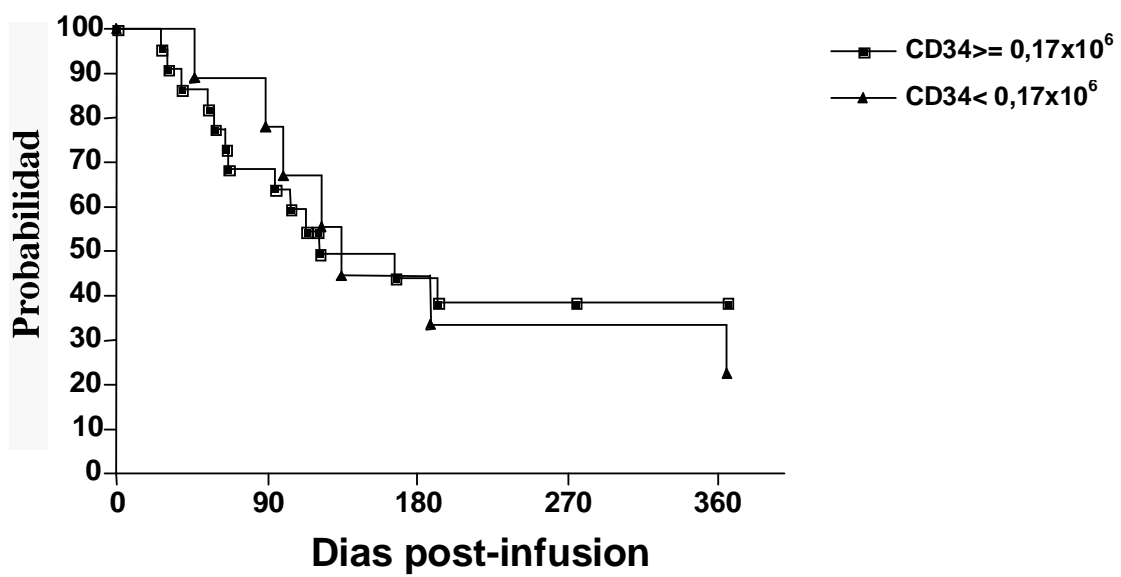
Si analizamos la supervivencia libre de evento según el número de células CD34 infundidas, sean $< 0,17 \times 10^6$ CD34/Kg ó $\geq 0,17 \times 10^6$ CD34/Kg ésta pasa de un 22% a un 38%, con una mediana de seguimiento de 135 días (47-365) y de 104 días (26-365), respectivamente. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p=0,8$). Finalmente se señala que las características de los pacientes según el número de CD34 que hayan recibido son similares, como se refleja en la Tabla 8.

Tabla 8: Características de los pacientes trasplantados de sangre de cordón umbilical

	$< 0,17 \times 10^6$ CD34/Kg	$\geq 0,17 \times 10^6$ CD34/Kg	p
Edad (años)	7,44 ± 2,96 (3-12)	4,89 ± 3,24 (1-13)	ns
Peso (Kg)	24,89 ± 9,33 (15-46)	18,37 ± 9,13 (6-41)	ns
Sexo:			
Niños	2	7	ns
niñas	7	12	
Enfermedad:			
Maligna	8	15	ns
No maligna	1	4	

En el Gráfico siguiente se refleja la supervivencia libre de evento según el número de células CD34 infundidas por Kg de peso.

Gráfico 14: Supervivencia libre de evento según CD34 infundidas



8) Análisis del coste-efectividad

El análisis coste-efectividad realizado evalúa la eficiencia del trasplante según el número de células CD 34 infundidas por Kg de peso sean $< \text{o } \geq 0,17 \times 10^6$, comparando los resultados en términos de supervivencia libre de enfermedad hasta el primer año post-trasplante.

Pacientes que reciben $< 0,17 \times 10^6$ CD34/Kg:

El coste medio total de este grupo de pacientes al final del año de seguimiento fue de 88.004,11 \pm 38.165,39 € y la probabilidad de supervivencia libre de evento al año post-trasplante fue del 22%.

Si se calcula el cociente coste-efectividad o coste medio por año de vida ganado, encontramos:

1º año: Coste-efectividad= 88.004,11/0,22= 400.018,68 €/superviviente

El coste medio por mantener con vida a un paciente el primer año post-trasplante es de 400.018,68 €.

Pacientes que reciben $\geq 0,17 \times 10^6$ CD34/Kg:

El coste medio total de este grupo de pacientes al final del año de seguimiento fue de 95.603,15 \pm 53.337,83 €, siendo la probabilidad de supervivencia libre de evento al año post-trasplante del 38%.

Si se calcula el cociente coste-efectividad o coste medio por año de vida ganado encontramos:

1º año: Coste-efectividad= 95.603,15 /0,38 = 251.587,23 €/superviviente

El coste medio por mantener con vida a un paciente el primer año post-trasplante es de 251.587,23 €.

Estudio comparativo según la cantidad de CD34 infundidas:

Si se compara el coste-efectividad del trasplante de sangre de cordón umbilical según el número de CD34 infundidas por Kg de peso, se obtiene el siguiente resultado:

$$\Delta \text{ coste-efectividad} = 400.018,68 - 251.587,23 = 148.431,45 \text{ € /superviviente}$$

Es decir, la utilización de unidades de sangre de cordón umbilical con $< 0,17 \times 10^6$ CD34/Kg incrementa el coste en 148.431,45 € por superviviente el primer año de vida post-trasplante. La diferencia de costes y la supervivencia libre de enfermedad entre ambos grupos no es estadísticamente significativa.

9) Análisis de variables que pueden influir en el coste

Se ha realizado un análisis comparativo del coste total de hospitalización de los pacientes del estudio, según una serie de variables clínicas que pudieran influir en el coste global. Los resultados quedan reflejados en la Tabla 9.

Tabla 9: Coste total en función de variables clínicas

	VARIABLE	N	MEDIA (€)	DESVIACIÓN TIPICA	p
PRE-TRASPLANTE	Enfermedad maligna	26	99.906,90	49.832,34	0,14
	Enfermedad no maligna	5	65.282,46	22.192,76	
	1ª remisión completa	11	109.713,6	42.432,75	0,41
	≥ 2ª remisión completa	13	91.843,84	59.263,14	
POST-TRASPLANTE	EICH <II	18	81.894,0	37.435,66	0,09
	EICH ≥ II	13	111.530,7	56.733,84	

Si calculamos el coste-efectividad del trasplante de sangre de cordón umbilical según la fase de la enfermedad maligna de base encontramos:

Pacientes en 1ª remisión completa:

El coste medio total de este grupo de pacientes al final del año de seguimiento fue de 109.713,6 ± 42.432,75 € y la probabilidad de supervivencia libre de evento al año post-trasplante fue del 45,45%.

Si se calcula el cociente coste-efectividad o coste medio por año de vida ganado encontramos:

1º año: Coste-efectividad= $109.713,6/0,45= 243.808$ €/superviviente

El coste medio por mantener con vida a un paciente el primer año post-trasplante será de 243.808 €.

Pacientes en ≥ 2ª remisión completa:

El coste medio total de este grupo de pacientes al final del año de seguimiento fue de 91.843,84 ± 59.263,14 € y la probabilidad de supervivencia libre de evento al año post-trasplante fue del 16,6 %.

Si se calcula el cociente coste-efectividad o coste medio por año de vida ganado encontramos:

1º año: Coste-efectividad = $91.843,84 /0,16 = 574.024$ €/superviviente

El coste medio por mantener con vida a un paciente el primer año post-trasplante será de 574.024 €.

Estudio comparativo según la situación de la enfermedad de base:

Si se compara el coste-efectividad del trasplante de sangre de cordón umbilical según la situación de la enfermedad de base se obtiene el siguiente resultado:

$$\Delta \text{ coste-efectividad} = 574.024 - 243.808 = 330.216 \text{ €/superviviente}$$

Es decir, la realización de un trasplante de sangre de cordón umbilical a pacientes en situación de $\geq 2^{\text{a}}$ remisión completa incrementa el coste en 330.216 € por superviviente el primer año de vida post-trasplante. La diferencia de costes y la supervivencia libre de enfermedad entre ambos grupos no es estadísticamente significativa.

Por último, se ha realizado también un cálculo del coste medio final del paciente que sobrevive y del coste medio del paciente que muere. Para los pacientes que han fallecido, el coste medio final del periodo de seguimiento ha sido de $102.388,5 \pm 52.957,39$ €, mientras que el coste medio final de los pacientes vivos fue de $81.550,91 \pm 37.422,44$ €, comprobándose que el coste medio es mayor en los pacientes que fallecen, si bien, no hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, $p=0,24$.

DISCUSIÓN

Las ventajas clínicas de la utilización de la sangre de cordón umbilical como fuente de progenitores hematopoyéticos en trasplante alogénico, reflejan las diferencias existentes entre las células hematopoyéticas adultas y fetales (120,121). Éstas últimas presentan unas características proliferativas tales como la capacidad de formar colonias en un cultivo, la producción autocrina de factores de crecimiento o el hecho de poseer un ciclo celular más rápido, que las convierten en una importante alternativa frente al trasplante de médula ósea. El alto contenido en progenitores inmaduros, en la sangre de cordón umbilical, junto a la inmadurez del sistema inmunitario al nacimiento, facilitan el injerto y disminuyen la incidencia y la severidad de la EICH tras el trasplante (12, 122,123), lo cual permite admitir una mayor diferencia antigénica entre donante y receptor de la que suele considerarse aceptable en el trasplante de médula ósea, lográndose, debido a esta circunstancia, una disminución del tiempo de espera para el trasplante, cuestión de importancia capital en aquellos pacientes, que por su situación clínica, no pueden esperar (49,50). Cuanto se acaba de exponer, explica el hecho de que, actualmente, la sangre de cordón umbilical se haya convertido en una alternativa viable a la médula ósea o la sangre periférica como fuente de progenitores hematopoyéticos.

Nuestro estudio se ha realizado en 31 pacientes pediátricos, y si bien este número, puede parecer escaso en términos absolutos, debe considerarse altamente significativo, al tratarse de la experiencia del centro que tiene la mayor actividad en trasplante hematopoyético pediátrico en nuestro país. Creemos, por otra parte, que el presente trabajo es el primer estudio económico, de estas características, que se realiza para este tipo de trasplante.

Debe destacarse, también, el hecho de que actualmente, no existe consenso respecto a cuál sería el procedimiento de criopreservación óptimo para las células progenitoras hematopoyéticas del cordón umbilical, ya que, debido al pequeño volumen de sangre que se obtiene (40-150 ml), cualquier manipulación que afectara a las células o a su concentración, supondría una considerable pérdida que, seguramente, afectaría al injerto. Muchos bancos de cordón umbilical, congelan la sangre completa del cordón en 10% dimetilsulfóxido (DMSO) mientras que otros utilizan la sedimentación con hidroxietil almidón (HES) para reducir el volumen y extraer las células rojas (16). Esta última ha sido la técnica seguida en todas las unidades trasplantadas que se mencionan en nuestro

estudio, al considerarse que el número de células extraídas es mayor con este procedimiento. Para el proceso de descongelación de la unidad de cordón umbilical, se ha seguido el método preconizado por Rubinstein (17) con el que se ha demostrado la obtención de un mayor número de células y unas tasas de supervivencia mayores en aquellos pacientes a los que inicialmente se aplicaba esta técnica, siendo por tanto el referente en el momento de desarrollo de nuestro estudio.

En los diferentes trabajos realizados en población pediátrica sometida a trasplante de sangre de cordón umbilical, el injerto de neutrófilos $>0,5 \times 10^9/L$ se alcanza con una mediana que oscila entre 22 y 28 días (55, 71, 75,78). Por su parte, en nuestra población se observa un injerto leucocitario más rápido comparado con esas series, siendo la mediana de 19 días. Esta mayor velocidad en el injerto leucocitario puede deberse a dos factores: a) la existencia en nuestra población de una mediana mayor de células totales infundidas y b) la administración de factores de crecimiento postinfusión que se realizó en casi todos los pacientes.

La cinética del injerto tras el trasplante de sangre de cordón umbilical se ha relacionado en diferentes estudios con la cantidad de células CD34 infundidas por Kg de peso (81). Estos autores recomiendan una cantidad mínima de $0,17 \times 10^6$ CD34/Kg en las unidades de cordón umbilical para poder ser trasplantadas (81). Pues bien, cuando desglosamos los resultados de nuestro estudio en función de las células CD34 infundidas, según sean $<$ ó \geq a $0,17 \times 10^6/Kg$, la mediana de injerto pasa de 20 a 17 días, respectivamente, y aunque se observa una recuperación hematológica más rápida en el grupo que recibe más CD34, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Esto puede deberse a que la administración de factores de crecimiento postinfusión que se ha realizado en ambos grupos haya acelerado el injerto leucocitario minimizando el efecto que pudiera tener la cantidad de CD34 infundida en el tiempo necesario para alcanzar dicho injerto.

La mediana del injerto plaquetar, en nuestra población, ha sido más precoz que las publicadas en otras series, en las que el recuento de plaquetas $> 20 \times 10^9 /L$ se alcanzaba entre los 54 y 56 días (71, 75, 76, 79, 80), pudiendo deberse este hecho, al mayor porcentaje de pacientes afectados de enfermedades no malignas de estos estudios en

comparación con el nuestro, habiéndose observado, para este tipo de patologías un retraso en la velocidad de injerto versus la enfermedad maligna (55, 72-75).

Cuando analizamos la velocidad de injerto plaquetar $> 20 \times 10^9$ /L en nuestra serie de pacientes, en función del número de células CD34 administradas, observamos un retraso en el injerto plaquetar directamente relacionado con una menor cantidad de CD34 infundidas. Este hecho indicaría que la cantidad de progenitores hematopoyéticos infundida no sólo influiría en el injerto a corto plazo (81) si no también en la recuperación hematopoyética tardía, sin que ésta se viera afectada, en cambio, por la administración post-trasplante de factores de crecimiento.

Al estudiar las necesidades de hemoderivados de nuestros pacientes a lo largo del periodo de estudio no encontramos diferencias significativas según la dosis de células administradas. Esto puede ser debido a que los cambios producidos en la cinética del injerto, según el número de CD34 infundidas, no han sido lo suficientemente amplios como para justificar diferencias en las necesidades de hemoderivados.

Debido al retraso de la reconstitución inmunológica tras el trasplante de sangre de cordón umbilical, las infecciones oportunistas pueden ser una causa importante de morbimortalidad. Tanto las infecciones ocasionadas por citomegalovirus y su enfermedad asociada, como las micosis invasivas, incrementan la estancia hospitalaria, el riesgo y el coste global del cuidado de estos pacientes. El éxito del trasplante va a estar condicionado, en cierta medida, por la capacidad de prevención, diagnóstico precoz y tratamiento de las infecciones (130).

Al analizar la duración del tratamiento antibiótico y antifúngico en nuestros pacientes, según la cantidad de células CD34 infundidas no observamos que las diferencias en días de neutropenia queden luego plasmadas en diferencias significativas en el consumo de antibióticos y antifúngicos. Esta falta de concordancia entre la recuperación hematológica y la duración del tratamiento de las infecciones puede estar causada por las distintas tasas de supervivencia encontradas en nuestra población. Así, observamos una menor mortalidad peritrasplante y una supervivencia al final del periodo de estudio mayor para los pacientes que reciben una mayor cantidad de células CD34; siendo por tanto lógico, que la duración del tratamiento de las infecciones sea mayor para estos pacientes, que

están expuestos a las infecciones crónicas causadas por patógenos oportunistas durante un periodo de tiempo más prolongado.

La incidencia de la EICH aguda grado \geq II en nuestra población de pacientes (41,90%), es similar a la publicada en otras series en las que la incidencia oscilaba entre un 32 y un 46 % (60, 75, 78, 81). De estos pacientes que desarrollaron EICH aguda grado \geq II, el 77 % había recibido un trasplante de unidades de cordón con 1 o 2 diferencias antigénicas, procediendo todas ellas, excepto una, de donantes no emparentados. Aunque algunos estudios llevados a cabo por Eurocord (75, 83), hicieron notar la existencia de una posible asociación entre la disparidad HLA donante-receptor y el riesgo de desarrollar la EICH aguda tras el trasplante emparentado de sangre de cordón umbilical, no encontrándose, en cambio, el mismo efecto en el trasplante no emparentado. Otros autores, sin embargo, pusieron de manifiesto una mayor incidencia de EICH agudo tras trasplantes no emparentados (78).

De acuerdo con los protocolos de trasplante de sangre de cordón umbilical que se siguen en el Hospital, la totalidad de los pacientes de nuestra serie recibió Ciclosporina y prednisona o metotrexate como tratamiento inmunosupresor de primera línea, siendo necesaria la sustitución de Ciclosporina por Micofenolato de mofetilo en el 45,16% de los pacientes. Además, en siete de los casos, con el fin de evitar la progresión de la EICH, fue preciso incorporar otro inmunosupresor al tratamiento, Etanercept, Talidomida, Pentostatina, Alemtuzumab o Basiliximab. La utilización de combinaciones de los distintos agentes inmunosupresores en la población estudiada, pone de manifiesto la tendencia seguida en la práctica clínica habitual, para optimizar el tratamiento inmunosupresor, basándose en los efectos aditivos y sinérgicos de sus diferentes mecanismos de acción. Así mismo, la aparición de un amplio abanico de nuevos inmunosupresores, aporta una herramienta básica en el tratamiento del rechazo ya establecido, que permite alcanzar niveles altos de inmunosupresión y lograr con éxito la resolución del episodio de rechazo (130).

En el protocolo de trasplante de sangre de cordón umbilical que se sigue en el Hospital queda recogida la frecuencia y tipo de analíticas que se deben realizar a todos los pacientes trasplantados, pudiendo radicar en esta circunstancia la explicación del hecho de que, aunque se observa una recuperación hematológica más rápida en el grupo que

recibe una mayor cantidad de CD34, ésta no se acompañe de un menor número de analíticas solicitadas para ese grupo de pacientes. Así mismo, en el protocolo queda recogida la necesidad de realizar pruebas de quimerismo, reconstitución inmune y biología molecular con una determinada periodicidad tras el trasplante.

Al analizar la estancia media hospitalaria de los pacientes del estudio, según el número de células CD34 infundidas, observamos una correlación entre la recuperación hematológica más rápida en aquellos pacientes que reciben $\geq 0,17 \times 10^6$ /Kg y un ingreso medio más corto. Así mismo, para este grupo de pacientes, el número de ingresos durante el periodo de seguimiento es menor, destacándose que estos resultados son coincidentes con los publicados por Wagner y cols (81), que encontraron mejores resultados clínicos con el trasplante de unidades de cordón umbilical con $\geq 0,17 \times 10^6$ CD34/Kg.

Al analizar la mortalidad peritrasplante secundaria al acondicionamiento o a complicaciones propias del procedimiento, encontramos que ésta se produce, en el 25,80% de los casos, con una mayor incidencia en el grupo de pacientes que recibe $< 0,17 \times 10^6$ CD34/Kg (33% vs 21%), coincidiendo estos resultados con los publicados por otros autores (72, 73). Así mismo, la tasa de mortalidad global al finalizar el estudio, (61,30%), es también similar a la publicada en otras series (75, 76).

Numerosos estudios han analizado los posibles factores que afectarían a la supervivencia tras un trasplante de sangre de cordón umbilical (60, 75, 79, 79, 81, 83), y la dosis de células de la unidad de cordón se ha presentado como el factor determinante más importante en la velocidad de injerto y supervivencia tras el trasplante. Actualmente el objetivo de los centros donde se realizan trasplantes de progenitores hematopoyéticos, es el de poder seleccionar la fuente de células progenitoras óptima, definiendo el número de las mismas por debajo del cual los resultados clínicos son significativamente inferiores. Algunos autores sitúan este punto de corte en $0,17 \times 10^6$ CD34/Kg (81) y sugieren que una mayor cantidad de células infundidas compensaría parcialmente una mayor disparidad HLA.

Al analizar la supervivencia de nuestra muestra según que el número de CD34 infundidas sea $< \text{ó} \geq 0,17 \times 10^6$ CD34/Kg, encontramos que la incidencia en la mortalidad global disminuye considerablemente (77,77% vs 52,6%%), coincidiendo con los datos

publicados por Wagner y cols (81). Por su parte, la supervivencia libre de evento al año post-trasplante es mayor cuando la unidad trasplantada contiene $\geq 0,17 \times 10^6$ CD34/Kg de peso (22% vs 38%).

El coste medio del trasplante de progenitores hematopoyéticos procedentes de sangre de cordón umbilical es de 94.322,31 € por paciente, siendo el coste asociado a la hospitalización el más elevado, con un valor medio de 46.681,04 €, seguido del coste imputado a la farmacoterapia, valor medio de 19.564,65 €, quedando en último lugar los costes derivados de las técnicas analíticas y la utilización de nutrición parenteral. Dicho lo anterior, cabe concluir que es difícil realizar comparaciones de nuestros resultados con los obtenidos por otros autores ya que, hasta la fecha sólo hemos encontrado, en la bibliografía un artículo publicado que estudie el coste derivado del trasplante de sangre de cordón umbilical (119). En este estudio, llevado a cabo en el Sistema Canadiense de Salud, el coste medio asociado al trasplante de sangre de cordón umbilical, una vez aplicados los tipos de cambio de moneda oficial, es significativamente superior al obtenido en nuestro análisis (282.263,77 €). Esta diferencia de costes cabe imputarla al hecho de que los autores del estudio canadiense incluyen en su valoración económica todos los costes derivados de la recolección, transporte, procesamiento y almacenamiento de las unidades en los Bancos de Sangre de Cordón Umbilical, realizando, así mismo, una estimación económica del número de pruebas de compatibilidad que hay que realizar a cada donante antes de encontrar una unidad adecuada para trasplantar, mientras que en nuestra valoración económica hemos imputado un coste fijo únicamente al proceso de búsqueda y transporte de las unidades compatibles de sangre de cordón umbilical, según datos aportados por la Organización Nacional de Trasplantes. Por el contrario estos autores (119) para valorar los costes asociados a la hospitalización consideran un ingreso medio de 50 días, para cada uno de los pacientes, estableciendo un coste fijo para el mismo.

Al analizar posibles factores que pudieran afectar al coste global del procedimiento, encontramos que en el coste derivado de la hospitalización se produce un incremento cuanto mayor es el periodo de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Así mismo observamos que de los costes derivados de la farmacoterapia, casi tres cuartas partes de los mismos corresponden al tratamiento antifúngico y al uso del factor

VIIa, hecho éste que se encuentra correlacionado con las principales causas de mortalidad post-trasplante de sangre de cordón umbilical como son las infecciones, las hemorragias y la toxicidad relacionada con el procedimiento (124).

Dentro del coste asociado al acondicionamiento pretrasplante, encontramos una diferencia estadísticamente significativa en dicho coste según el acondicionamiento se lleve a cabo con Busulfan intravenoso o con Busulfan por vía oral. No debe olvidarse que, aunque los costes son considerablemente mayores con la presentación parenteral, el paso de la formulación oral a la intravenosa se hace obligado, puesto que su uso se ha asociado en diversas series a una reducción tanto de la incidencia de enfermedad veno-oclusiva hepática como de la mortalidad relacionada con el trasplante a los cien días (125-127).

Cuando se analiza el coste del acondicionamiento en función de la inclusión o no de Timoglobulina en el mismo- y previa exclusión de un paciente, que debido a su situación clínica necesitó Muromonab en su acondicionamiento, con un excesivo encarecimiento del mismo- observamos unas diferencias significativas en el coste final entre ambos grupos. El empleo de Timoglobulina durante el acondicionamiento en los pacientes de nuestro estudio, a pesar de encarecer los costes, se consideró obligado en función de datos publicados (128,129) en los que se demuestra una intensificación de la inmunosupresión y una reducción del rechazo inmunológico en trasplantes con depleción de células T de hermano HLA-idéntico y de familiares haploidénticos con la utilización de Timoglobulina.

Si comparamos los resultados económicos obtenidos en nuestro estudio, con los costes de algunos trabajos realizados en trasplante de progenitores hematopoyéticos utilizando otras fuentes distintas de la sangre de cordón umbilical, tras su transformación a euros, encontramos que en Estocolmo (114) el coste medio en el primer año post-trasplante de progenitores hematopoyéticos es similar al nuestro, mientras que en trasplante de médula ósea en población pediátrica (117,118) el coste medio es significativamente menor, ocurriendo lo mismo cuando la fuente de células progenitoras empleada es sangre periférica (117, 118). Aunque la diferencia en el coste medio entre los tres tipos de trasplante es considerable, la distribución de los costes es similar, ya que tanto en médula ósea como en sangre periférica (117, 118), el mayor coste es el producido por la

hospitalización, seguido por el coste derivado de la farmacoterapia, al igual que sucede al analizar los de nuestros pacientes.

Basándonos en la cinética del injerto, hemos analizado el impacto económico del número de células CD34 infundidas por Kg de peso, utilizando un valor de corte de $0,17 \times 10^6$ CD34/Kg de peso. Para ello, hemos calculo el coste-efectividad del trasplante de sangre de cordón umbilical según el número de CD34 infundidas, encontrando más coste-efectivo el trasplante de unidades de sangre de cordón umbilical con $\geq 0,17 \times 10^6$ CD34 /Kg.

Al comparar el coste del trasplante según el número de CD34 infundidas, se obtiene que el uso de unidades con $< 0,17 \times 10^6$ CD34 /Kg acarrea un incremento del coste de 148.431,45 € por superviviente el primer año post-trasplante. Aunque no hay estudios publicados en los que se valore el coste del trasplante de sangre de cordón umbilical, algunos trabajos ya reflejan mejores resultados clínicos al trasplantar unidades de cordón con $\geq 0,17 \times 10^6$ CD34 /Kg (81). Esta información corrobora el resultado económico obtenido en nuestro estudio, puesto que la utilización de los recursos en el trasplante de sangre de cordón umbilical, aunque es más costosa que en otros tipos de trasplante de progenitores hematopoyéticos, resulta más coste-efectiva si se trasplantan unidades con mayor cantidad de CD34 por Kg de peso. Estos criterios de selección de la unidad más idónea para trasplantar, en función de la disparidad HLA y la dosis de CD34 (81), se sustentan tanto en la ya demostrada obtención de mejores resultados clínicos como en la utilización más coste-efectiva de los recursos sanitarios.

Debido a la falta de estudios publicados que analicen el coste derivado del trasplante de progenitores hematopoyéticos procedentes de sangre de cordón umbilical, hemos intentado recabar toda la información económica derivada de este procedimiento. De esta manera, hemos realizado un análisis del gasto total del trasplante de cordón umbilical según una serie de variables, pretrasplante y post-trasplante, con una demostrada influencia en los resultados clínicos.

Al analizar el coste derivado del procedimiento según que la enfermedad de base del paciente fuera maligna o no, encontramos que, aunque sin diferencia estadísticamente significativa, el trasplante resulta más costoso cuando el paciente está afectado de una enfermedad oncológica, resultando un incremento del coste de 330.216 € por

superviviente el primer año de vida post-trasplante, si se compara con aquellos casos en los que el procedimiento se aplica a pacientes que se encuentran en $\geq 2^{\text{a}}$ remisión completa.

También se observa una mayor utilización de recursos en aquellos pacientes que en la fase post-trasplante desarrollan una EICH aguda en grado II o superior frente a aquellos que o bien no lo desarrollan o la EICH es de grado I.

En resumen, en los últimos años se ha producido un considerable aumento en el número de trasplantes de sangre de cordón umbilical realizados, sobre todo, en población pediátrica, en función de sus características clínicas, que convierten a esta técnica en una importante alternativa al trasplante de médula ósea y de sangre periférica.

Los resultados clínicos obtenidos en la población estudiada, son similares a los publicados en la literatura científica por otros autores. Además, hemos realizado una valoración económica del coste que suponen los recursos empleados en el trasplante de sangre de cordón umbilical, y aunque debido al tamaño de la muestra no se obtienen diferencias significativas en los citados costes, sí se observa una tendencia evidente hacia un mayor consumo de recursos, y por lo tanto a un incremento del coste, cuanto menor es el número de células CD34 infundidas por kilo de peso del paciente y cuanto peor es la situación de base de la enfermedad maligna.

CONCLUSIONES

1. La utilización de la sangre de cordón umbilical como fuente de progenitores hematopoyéticos, en trasplante, conlleva asociada una reconstitución hematológica en la gran mayoría de los pacientes, con una incidencia de EICH agudo similar a la observada en otros estudios realizados en población pediátrica. La mortalidad peritrasplante es elevada y la supervivencia libre de evento se relaciona con el número de células CD34 infundidas por kilo de peso con unas tasas similares a las publicadas en la bibliografía.
2. El coste global del trasplante de sangre de cordón umbilical es elevado. Comparando los resultados obtenidos con estudios publicados de similares características, realizados en trasplante de médula ósea y sangre periférica, observamos, que aunque el coste del trasplante de sangre de cordón umbilical es superior, la distribución de costes entre estos procedimientos es similar.
3. En población pediátrica, el trasplante de sangre de cordón umbilical presenta una mejor relación coste-efectividad si la dosis de células CD34 infundidas por kilo de peso es $\geq 0,17 \times 10^6$ /Kg.
4. En la enfermedad maligna el trasplante de sangre de cordón umbilical resulta un procedimiento más costoso que en la patología no maligna, presentando una mejor relación coste-efectividad en los pacientes en primera remisión completa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Osgood EE, Riddle MC, Matthews TJ. Aplastic anemia treated with daily transfusions and intravenous bone marrow; case report. *Ann Intern Med* 1939; 13: 357-358.
2. Jacobson LO, Marks EK, Robson JM et al. Effect of spleen protection on mortality following x irradiation. *J Lab Clin Med* 1949; 34: 1538-1542.
3. Lorenz e, Uphoff D, Reid TR et al. Modifications of irradiation injury in mice and guinea pigs by bone marrow injections. *J Nat Cancer Inst* 1951; 12: 197-201.
4. Santos GW. History of bone marrow transplantation. *Clin Haematol* 1983; 12: 611-639.
5. Thomas ED, Locote HL Jr, Lu WC et al. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med* 1957; 257: 491-497.
6. Gatti RA, Meawissen HJ, Allen HD et al. Immunological reconstitution of sexlinked lymphopenic immunological deficiency. *Lancet* 1968; 2: 1366-1369.
7. Knudtzon S. In vitro growth of granulocytic colonies from circulating cells in human cord blood. *Blood* 1974; 43: 357-361.
8. Ende M y Ende N. Hematopoietic transplantation by means of fetal (cord) blood: a new method. *Virginia Med Month* 1972; 99: 276.
9. Nakahata T, Ogawa M. Hemopoietic colony-forming cells in umbilical cord blood with extensive capability to generate mono and multipotential hemopoietic progenitors. *J Clin Invest* 1982; 70: 1324-1328.
10. Emerson SG, Sieff CA, Wang EA et al. Purification of fetal hematopoietic progenitors and demonstration of recombinant. *J Clin Invest* 1985; 76: 1286-1290.
11. Christensen RD, Harper TE, Rothstein G. Granulocyte-macrophage progenitor cells in term and preterm neonates. *J Pediatr* 1986; 109: 1047-1051.

12. Broxmeyer HE, Douglas GW, Hangoc G et al. Human umbilical cord blood as a potential source of transplantable hematopoietic stem/progenitor cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 3828-3832.
13. Koike K. Cryopreservation of pluripotent and committed hemopoietic progenitor cells from human bone marrow and cord blood. *Acta Paediatr Japan* 1983; 25: 275.
14. Gluckman E, Broxmeyer HA, Auerbach AD et al. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from HLA-identical sibling. *N Engl Med* 1989; 321: 1174-1178.
15. Barker JN, Krepski TP, DeFor TE et al. Searching for unrelated donor hematopoietic stem cells: availability and speed of umbilical cord blood vs bone marrow. *Biol Blood and Bone Marrow Transplant* 2002;8: 257-260.
16. Rubinstein P, Dobrila L, Rosenfield RE et al. Processing and cryopreservation of placental/umbilical cord blood for unrelated bone marrow reconstitution. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 10119-10122.
17. Rubinstein P, Rosenfield RE, Adamson JW et al. Stored placental blood for unrelated bone marrow reconstitution. *Blood* 1993; 81: 1679-1690.
18. McCullough J, Clay ME, Fautsch S et al. Propose policies and procedures for the establishment of a cord blood bank. *Blood Cells* 1994; 20: 609-626.
19. Donaldson C, Armitage WJ, Denning-Kendall PA et al. Optimal cryopreservation of human umbilical cord blood. *Bone Marrow Transplant* 1996; 18: 725-731.
20. Harris DT. Experience in autologous and allogeneic cord blood banking. *J Hematother* 1996; 5: 123-128.
21. Hiatt AK, Britton KA, Hague NL et al. Comparison of hematopoietic progenitor cells in human umbilical cord blood collected from neonatal infants who are small and appropriate for gestational age. *Transfusion* 1995; 35: 587-591.

22. Brossard Y, Van Nifterik J, De Lachaux V et al. Collection of placental blood with a view to hemopoietic reconstitution. *Nouv Rev Fr Hematol* 1990; 32: 427-429.
23. Donaldson C, Armitage WJ, Denning-Kendall PA et al. Impact of obstetrics factor on cord blood donation for transplantation. *Br J Haematol* 1999; 106: 128-132.
24. Surbek DV, Schönfeld B, Tichelli A et al. Optimizing cord blood mononuclear cell yield: a randomized comparison of collection before vs after placenta delivery. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22: 311-312.
25. Surbek DV, Visca E, Steinmann C et al. Umbilical cord blood collection before placental delivery during cesarean delivery increases cord blood volume and nucleated cell number available for transplantation. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 218-221.
26. Lim FTH, Van Winsen L, Willemze R et al. Influence of delivery on numbers of leukocytes, leukocyte subpopulations and hematopoietic progenitor cells in human umbilical cord blood. *Blood Cells* 1994; 20: 547-558.
27. Lim FTH, Scherjon SA, Van Beckhoven JM et al. Association of stress during delivery with increased numbers of nucleated cells and hematopoietic progenitors cells in umbilical cord blood. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 1144-1151.
28. Shlebak AA, Roberts IG, Stevens TA et al. The impact of antenatal and perinatal variables on cord blood haematopoietic stem/progenitor cell yield available for transplantation. *Br J Haematol* 1998; 103: 1167-1171.
29. Ballen KK, Wilson M, Wu J et al. Bigger is better: maternal and neonatal predictors of hematopoietic potential of umbilical cord blood units. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27: 7-14.
30. Mills KC, Gross TG, Varney et al. Immunologic phenotype and function in human bone marrow, blood stem cells and umbilical cord blood. *Bone Marrow Transplant* 1996; 18: 53-61.

31. Lu L, Mang X, Shen RH et al. Enrichment characterization and responsiveness of single primitive CD34+ human umbilical cord blood progenitors with high proliferative and replanting potential. *Blood* 1993; 81: 41-48.
32. Hill H. Biochemical, structural and functional abnormalities of polymorphonuclear leukocytes in the neonate. *Pediatr Res* 1987; 22: 375.
33. Wilson C. Immunologic basis for increased susceptibility of the neonate to infection. *J Pediatr* 1986; 108:1-9.
34. Chang M, Suen Y, Buzby J et al. Thrombopoietin (TPO) mRNA expression by RT-CPR in neonatal endothelial cells and fibroblasts is increased compared to adults: Implications in the regulation of neonatal thrombopoiesis. *Pediatr Res* 1995; 73:280a (abstract).
35. Buzby J, Lee SM, Van Winkle et al. Increased GM-CSF mRNA instability in cord vs adult mononuclear cells in translation dependent and associated with increased levels of A+U rich element binding factor (AUF1). *Blood* 1996; 88: 2889-2893.
36. Harris D, Schumacher M, Locascio J et al. Phenotypic and functional immaturity of human umbilical cord blood T lymphocytes. *Proc Natl Acad sci USA* 1992; 89: 10006-10012.
37. Lee SM, Suen Y, Chang L et al. Decreased interleukin 12 from activated cord vs adult peripheral blood mononuclear cells and upregulation of interferon- γ , natural killer and lymphokine activated killerr activity by IL-12 in cord blood MNC. *Blood* 1996; 88: 945-952.
38. Bertotto A, Gerli R, LanFrancone L et al. Cellular and molecular analysis of the defective response induced by anti-CD3 monoclonal antibody. *Cell Immunol* 1990; 127: 247.
39. Harris DT, Locascio J, Bsenon FS. Analysis of the alloreactive capacity of human umbilical cord blood : implications for graft-versus-host-disease. *Bone Marrow Transplant* 1994; 15: 17-23.

40. Harris DT. Cord blood transplantation: implications for graft-versus host-disease and graft versus leukemia. *Blood cells* 1994; 20: 560-565.
41. Harris DT. In vitro and in vivo assesment of the graft versus leukemia activity of cord blood. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15: 17-23.
42. Chabra S, Cottrill C, Rayens MK et al. Lymphocyte subsets in cord blood of preterm infants: effect of antenatal steroids. *Biol Neonate* 1998; 74: 200-207.
43. Vietor HE, Bolk J, Vreugdenhil GR et al. Alterations in cord blood leukocyte subsets of patients with severe hemolytic disease after intrauterine transfusion therapy. *J Pediatr* 1997; 130: 718-724.
44. Vietor HE, Klumper F, Meerman RJ et al. Intrauterine transfusions influence fetal leukocyte counts and subsets. *Prenat Diagn* 1998; 18: 325-331.
45. Roll U, Scheeser J, Standl E et al. Alterations of lymphocyte subsets in children of diabetic mothers. *Diabetologia* 1994; 37: 1132-1141.
46. Motley D, Meyer MP, King RA et al. Determination of lymphocyte immunophenotypic values for normal full-term cord blood. *Am J Clin Pathol* 1996; 105: 38-43.
47. Gardiner CM, O'Meara A, Reen DJ et al. Differential cytotoxicity of cord blood and bone marrow-derived natural killer cells. *Blood* 1998; 91: 207-213.
48. Joshi SS, Babushkina-Patz NN, Verbik DJ et al. Antitumor activity of human umbilical cord blood cells: a comparative analysis with peripheral blood and bone marrow cells. *Int J Oncol* 1998; 13: 791-799.
49. Barker JN, Krepski TP, DeFor T, et al. Searching for unrelated donor hematopoietic stem cell grafts: availability and speed of umbilical cord blood versus bone marrow. *Biol Blood marrow Transplant* 2002; 8: 257-260.

50. Dalle JH, Duval M, Moghrabi A et al. Results of an unrelated transplant search strategy using partially HLA-mismatched cord blood as an immediate alternative to HLA-matched bone marrow. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33: 605-611.
51. Broxmeyer HE. Questions to be answered regarding umbilical cord blood hematopoietic stem and progenitor cells and their use in transplantation. *Transfusion* 1995; 35: 694-702.
52. Wagner JE. Umbilical cord blood transplantation. *Transfusion* 1995; 35: 619-621.
53. Cairo MS, Wagner JE. Placental and/or umbilical cord blood: an alternative source of hematopoietic stem cells for transplantation. *Blood* 1997; 90: 4665-4678.
54. Gluckman E, Rocha V, Chastang C. Cord blood stem cell transplantation. *Bailliere`s Clin Haematol* 1999;12: 279-292.
55. Rocha V, Wagner Jr JE, Sobocinski KA et al. 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;342: 1846-1854.
56. Barker JN, Davies SM, DeFor T et al. Survival after transplantation of unrelated donor umbilical cord blood is comparable to that of human leukocyte antigen-matched unrelated donor bone marrow : results of a matched-pair analysis. *Blood* 2001; 97: 2957-2961.
57. McGlave Pb. An expanded role for cord blood transplantation. *Blood Cells* 1991; 17: 330-337.
58. Urbano-Ispizua A, Rozman C, Pimentel P et al. The number of donor CD3+ cells is the most important factor for graft failure after allogeneic transplantation of CD34+ selected cells from peripheral blood from HLA-identical siblings. *Blood* 2001;97: 383-387.

59. Broxmeyer HE, Kurtzberg J, Gluckman E et al. Umbilical cord blood hematopoietic stem and repopulating cells in human clinical transplantation. *Blood cells* 1991; 17: 313-329.
60. Rocha V, Cornish J, Sievers EL et al. Comparison of outcomes of unrelated bone marrow and umbilical cord blood transplants in children with acute leukemia. *Blood* 2001; 97: 2962-2971.
61. Rubinstein P, Kurtzberg J, Loberiza F et al. Comparison of unrelated cord blood and unrelated bone marrow transplants for leukemia in children : a collaborative study of the New York Blood center and the International Bone Marrow Transplant Registry. *Blood* 1998; 92 (Suppl. 1): 814a.
62. Azuma E, Hirayama M, Bonnnno M et al. Successful immunization following cord blood transplantation in a child with Diamond-Blackfan anemia. *Pediatr Hematol Oncol* 2001;18: 193-7.
63. Socié G, Glucman E, Carosella E et al. Search for maternal cells in human umbilical cord blood by polymerase chain reaction amplification of two minisatellite sequences. *Blood* 1994; 83: 340-344.
64. Hall JM, Lingenfelter P, Adams SL et al. Detection of maternal cells in human umbilical cord blood using fluorescence in situ hybridization. *Blood* 1995; 86:2829-2832.
65. Scaradavou A, Carrier C, Mollen N et al. Detection of maternal DNA in placental/umbilical cord blood by locus-specific amplification of the noninherited maternal HLA gene. *Blood* 1996; 88:1494-1500.
66. Briz M, Regidor C, Monteagudo D et al. Detection of maternal DNA in umbilical cord blood by polymerase Caín reaction amplification of minisatellite sequences. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21:1097-1099.
67. Jacobs P, Hailey D, Turner R et al. Allogeneic stem cell transplantation. An economic comparison of bone marrow, peripheral blood and cord blood technologies. *Int J Technol Health Care* 2000; 16:874.884.

68. Harris Dt, Schumacher MJ, Rychlik S et al. Collection, separation and cryopreservation of umbilical cord blood for use in transplantation. *Bone marrow Transplant* 1994; 13:135-143.
69. Wagner WE, Broxmeyer HE, Cooper S. Umbilical cord and placental blood hematopoietic stem cells. Collection, cryopreservation and storage. *J Hematother* 1992; 1: 167-171.
70. Bertolini F, Lazzari L, Lauri E et al. A comparative study of different procedures for the collection and banking of umbilical cord blood. *J Hematother* 1995; 4: 29-36.
71. Wagner JE, Kurtzberg J. Cord blood stem cells. *Curr Opin Hematol* 1997;4: 413-418.
72. Rocha V, Chastang C, Souillet G et al. Related cord blood transplants : the Eurocord experience from 78 transplants. Eurocord Transplant Group. *Bone Marrow Transplant* 1998;21 (Suppl. 3): S59-S62.
73. Gluckman E. Current status of umbilical cord blood hematopoietic stem cells transplantation. *Exp Hematol* 2000; 28: 1197-1205.
74. Wagner JE, Kernan NA, Steinbuch M et al. Allogeneic sibling umbilical-cord-blood transplantation in children with malignant and non.malignant disease. *Lancet* 1995; 346: 214-219.
75. Gluckman E, Rocha V, Boyer-Chammard A et al. Outcome of cord-blood transplantation from related and unrelated donors. Eurocord Transplant Group and the European Blood and Marrow Transplantation Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 373-381.
76. Gluckman E, Rocha V, Chastang C. European results of unrelated cord blood transplants. Eurocord Group. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21(suppl. 3): S87-S91.
77. Gluckman E, Rocha V, Garnier F et al. Analysis of factors associated with engraftment after umbilical cord blood transplantation. *Blood* 2001; 96: 588a.

78. Rubinstein P, Carrier C, Scaradavou A et al. Outcomes among 562 recipients of placental-blood transplants from unrelated donors. *N Engl J Med* 1998; 339: 1565-1577.
79. Kurtzberg J, Laughlin M, Graham ML et al. Placental blood as a source of hematopoietic stem cells from transplantation into unrelated recipients. *N Engl J Med* 1996; 335: 157-166.
80. Wagner JE, Rosenthal J, Sweetman R et al. Successful transplantation of HLA-matched and HLA-mismatched umbilical cord blood from unrelated donors : analysis of engraftment and acute graft-vs-host-disease. *Blood* 1996; 88: 795-802.
81. Wagner JE, Barker JN, deFor TE et al. Transplantation of unrelated donor umbilical cord blood in 102 patients with malignant and non malignant diseases : influence of CD34 cell dose and HLA disparity on treatment-related mortality and survival. *Blood* 2002; 100: 1611-1618.
82. Thomson BG, Robertson KA, Gowan D et al. Analysis of engraftment, graft-versus-host-disease, and immune recovery following unrelated donor cord blood transplantation. *Blood* 2000; 96: 2703-2711.
83. Locatelli F, Rocha V, Chastang C et al. Factors associated with outcome after cord blood transplantation in children with acute leukemia. Eurocord-Cord Blood Transplant Group. *Blood* 1999; 93: 3662-3671.
84. Michel G, Rocha V, Arcese W et al. Unrelated cord blood transplantation for childhood AML. *Blood* 2002; 100 (Suppl. 1): 41a.
85. Gluckman E, Rocha V, Chevret S et al. Factors associated with outcome if unrelated cord blood transplant : guidelines for donor choice. An european study. *Blood* 2002; 100(Suppl. 1): 642a.
86. Locatelli F, Rocha V, Chastang C et al. Cord blood transplantation for children with acute leukemia. Eurocord Transplant Group. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21(Suppl. 3): S63-S65.

87. Locatelli F, Rocha V, Reed W et al. Related umbilical cord blood transplant in patients with thalassemia and sickle cell disease. *Blood* 2003; 101: 2137-2143.
88. Rocha V, Chastang C, Pasquini R et al. Cord blood transplant in patients with bone marrow failure syndromes. *Blood* 1998; 92 (Suppl. 1): 136a.
89. Howrey RP, Martin PL, Ciocchi G et al. Unrelated cord blood transplantation for correction of genetic diseases. *Blood* 1998; 92 (Suppl. 1): 291a.
90. Niehues T, Rocha V, Filipovich AH et al. Factors affecting lymphocyte subset reconstitution after either related or unrelated cord blood transplantation in children : a Eurocord analysis. *Br J Haematol* 2001; 114: 42-48.
91. Ortega J, Yaniv L, Rocha V et al. Cord blood transplantation for inborn errors. *Blood* 1998; 92 (Suppl. 1): 291a.
92. Ortega JJ, Rocha V, Wall D et al. Unrelated cord blood transplant in children with severe primary immunodeficiencies. An Eurocord analysis. *Blood* 2001;98 (Suppl. 1): 667a.
93. Staba SL, Martin PL, Ciocchi GH et al. Correction of Hurler syndrome with unrelated umbilical cord blood transplantation. *Blood* 2001; 98 (Suppl. 1): 667a.
94. Real decreto 1301/2006 de 10 de Noviembre por el que se establecen las normas de calidad y seguridad para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos y se aprueban las normas de coordinación y funcionamiento para su uso en humanos. *BOE*, 11 de Noviembre 2006.
95. Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL et al. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. 2^a Ed. Oxford Medical Publications, Oxford;1997.
96. Luce BR, Manning WG, Siegel JE et al. Estimating costs in cost-effectiveness analysis en Gol MR et altri (ed). *Cost-effectiveness in health and medicine*, oxford university press new york.

97. Drummond MF, Stoddart GL, Torrance GW. Métodos para la evaluación económica de los programas de atención de la salud. Ediciones Diaz de Santos S.A. Madrid
98. Guadalajara N (1994). Análisis de costes en los hospitales. M/C/Q Ediciones, Valencia.
99. AECA (1997). La contabilidad de gestión en los centros sanitarios. Madrid.
100. Buxton MJ, Drummond MF, Van Hout BA et al. Modelling in economic evaluation: an unavoidable fact of life. Health Econ 1997; 6: 217-227.
101. Halpern MT, Luce BR, Brown RE et al. Health and economic outcomes modeling practices: a suggested framework. Value Health 1998; 1: 131-147.
102. Khan ZM, Miller DW. Modeling economic evaluations of pharmaceuticals: manipulation or valuable tool?. Clin Ther 1999; 21:896-908.
103. Welch G, Larson E. Cost effectiveness of bone marrow transplantation in acute nonlymphocytic leukemia. N Engl J Med 1989; 321: 807-812.
104. Dufoir T, Saux MC, Terraza B et al. Comparative cost of allogenic or autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in patients with acute myeloid leukaemia in first remission. Bone Marrow Transplant 1992; 10: 323-329.
105. Zittoun R, Mandelli F, Willemze R et al. Autologous or allogenic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukaemia. N Engl J Med 1995; 332: 217-223.
106. Faucher C, le Corroller AG, Blaise D et al. Comparison of G-CSF primed peripheral blood progenitor cells and bone marrow auto transplantation : clinical assesment and cost-effectiveness. Bone Marroe Transplant 1994; 14: 895-90.
107. Uyl de Groot CA, Hagenbeek A, Verdonck LF et al. Cost-effectiveness of ABMT in comparison with CHOP chemotherapy in patients with intermediate and high

- grade malignant non-Hodgkin's lymphoma (NHL). *Bone Marrow Transplant* 1995; 16: 463-470.
108. Henon P, Donatini B, Eisenmann JC et al. Comparative survival, quality of life and cost-effectiveness of intensive therapy with autologous blood cell transplantation or conventional chemotherapy in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 1995; 16: 19-25.
109. Duncan N, Hewetson M, Powles R et al. An economic evaluation of peripheral blood stem cell transplantation as an alternative to autologous bone marrow transplantation in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 1996; 18: 1175-1178.
110. Smith TJ, Hillner BE, Schmitz N et al. Economic analysis of randomized clinical trial to compare filgrastim-mobilized peripheral blood progenitor cell transplantation and autologous bone marrow transplantation in patients with Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1997; 15: 5-10.
111. Hartmann O, le Corroller AG, Blaise D et al. Peripheral blood stem cell and bone marrow transplantation for solid tumors and lymphomas : hematologic recovery and costs. *Ann Int med* 1997; 126: 600-607.
112. Barr R, Furlong W, Henwood J et al. Economic evaluation of allogeneic bone marrow transplantation: a rudimentary model to generate estimates for the timely formulation of clinical policy. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1413-1420.
113. Van Agthoven M, Groot MT, Verdonck LF et al. Cost analysis of HLA-identical sibling and voluntary unrelated allogeneic bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation in adults with acute myelocytic leukaemia or acute lymphoblastic leukaemia. *Bone Marrow Transplantation* 2002; 30: 243-251.
114. Svahn BM, Alvin O, Ringdén O et al. Costs of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplantation* 2006; 82: 147-153.
115. Phillips M, Richards S, Chessells J. Acute myeloid leukaemia in childhood: the costs and benefits of intensive treatment. *Br J Haematol* 1991; 77: 473-477.

116. Barosi G, Marchetti M, Alessandrino P et al. A model for analysing the cost of autologous peripheral blood progenitor cell (PBPC) transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23: 719-725.
117. Madero L, González Vicent M, Ramirez M et al. Clinical and economic comparison of allogeneic peripheral blood progenitor cell and bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukaemia in children. *Bone Marrow Transplantation* 2000; 26: 269-273.
118. González Vicent M, Madero L, Chamorro L et al. Comparative cost analysis of autologous peripheral blood progenitor cell and bone marrow transplantation in pediatric patients with malignancies. *Haematologica* 2001; 86: 1087-1094.
119. Jacobs P, Hailey D, Turner R et al. An economic comparison of bone marrow, peripheral blood and cord blood technologies. *Intl J of Technology assessment in health care* 2000;16(3): 874-884.
120. Morrison SJ, Wandycz AM, Akashi K et al. The aging of hematopoietic stem cells. *Nat Med* 1996;2:1011-1016.
121. Morrison SJ, Prowse KR, Ho P et al. Telomerase activity in hematopoietic cells is associated with self-renewal potential. *Immunity* 1996;5:207-216.
122. Broxmeyer HE, Hangoc G, Cooper S et al. Characteristics and expansion of human umbilical cord blood and estimation of its potential for transplantation in adults. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:4109-4113.
123. Delaselle V, Gluckman E, Bruley Rosset M. Newborn blood can engraft adult mice without inducing graft versus host disease across non H2 antigens. *Blood* 1996;87:3977-3983.
124. Benito AI, Díaz MA, González-Vicent M et al. Hematopoietic stem cell transplantation using umbilical cord blood progenitors: review of current clinical results. *Bone Marrow Transplantation* 2004;33:675-690.

125. Kashyap A, Wingard J, Cagnoni P et al. Intravenous versus oral busulfan as part of a busulfan/cyclophosphamide preparative regimen for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: decreased incidence of hepatic venoocclusive disease (HVOD), HVOD-related mortality and overall 100-day mortality. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002;8:493-500.
126. Thall PF, Champlin RE, Andersson BS. Comparison of 100-day mortality rates associated with i.v. busulfan and cyclophosphamide vs other preparative regimens in allogeneic transplantation for chronic myelogenous leukaemia: Bayesian sensitivity analyses of confounded treatment and center effects. *Bone Marrow Transplant* 2004;33:1191-1199.
127. Sobocinski KA, Thall PF, Bekele N et al. Matched pairs analysis of IV vs PO busulfan as conditioning agent prior to transplantation. *Blood* 2004;104 (Supl 1):103a (abstract).
128. Papadopoulos EB, Carabasi MH, Castro-Malaspina H et al. T-cell-depleted allogeneic bone marrow transplantation as postremission therapy for acute myelogenous leukemia: freedom from relapse in the absence of graft-versus-host disease. *Blood* 1998;91: 1083-1090.
129. Aversa F, Tabilio A, Velardi A et al. Treatment of high-risk acute leukemia with T-cell-depleted stem cells from related donors with one fully mismatched haplotype. *N Engl J Med* 1998; 339: 1186-1193.
130. Poveda J.L, Font I, Monte E editores. *Trasplantes. Curso de formación continuada en farmacoterapia de la S.E.F.H.* 2007.