

Hablemos de...

Preservación de la sangre de cordón umbilical

ENRIC CARRERAS

Director del Registro de Donantes de Médula Ósea. Fundació Josep Carreras contra la leucèmia. Barcelona. España.
enric.carreras@fcarreras.es



Roger Ballabrera

Puntos clave

- El papel de la sangre de cordón umbilical (SCU) como fuente de progenitores para la realización de trasplantes hematopoyéticos está cada vez mejor definido y los resultados obtenidos con esta opción terapéutica van mejorando día a día llegando a ser equiparables a los logrados con progenitores de médula ósea o sangre periférica de donantes voluntarios.
- Siguen existiendo serias dudas sobre el papel de la SCU en medicina regenerativa. A pesar de existir decenas de estudios en marcha, incluso en los más avanzados ensayos clínicos activos, centrados en el tratamiento de la parálisis cerebral infantil y las lesiones medulares, no se dispone de evidencias de su utilidad o superioridad frente a otras fuentes de progenitores hematopoyéticos.
- La normativa vigente vela por la libertad de elección de las gestantes, así como por la calidad de los productos almacenados en nuestro país.
- La existencia de bancos privados de SCU no está interfiriendo en el normal desarrollo del Plan Nacional de SCU.
- Es razonable exigir, a todos los profesionales que intervienen en este proceso (hematólogos, obstetras, comadronas y pediatras), que proporcionen una información veraz y desinteresada a las parejas que esperan un hijo para dejarles elegir la opción que consideren más oportuna.

Introducción

A lo largo de los últimos años se ha generado un intenso debate, tanto entre los profesionales de la medicina como en la sociedad en general, sobre el papel de la sangre del cordón umbilical (SCU) en el tratamiento de diversas enfermedades, así como sobre la relación coste-beneficio de la preservación de este producto de desecho en bancos de sangre de cordón umbilical (BSCU), tanto públicos como privados. En esta revisión se analizan los aspectos más destacables de este tema.

Aplicaciones clínicas de la sangre de cordón umbilical

Trasplante de sangre de cordón umbilical

Desde el primer trasplante de sangre de cordón umbilical (TSCU), realizado en 1988, se conocía que, por su elevada concentración de células madre hematopoyéticas (también denominadas progenitores hematopoyéticos [PH]), la SCU podía ser empleada con éxito para realizar trasplantes hematopoyéticos (TH) en niños con diversas hemopatías¹⁻⁴. Su empleo ofrecía algunas ventajas con respecto a los PH de médula o sangre periférica, como su inmediata disponibilidad y escasa alorreactividad, pero también desventajas no desdeñables, como una muy lenta recuperación hematoinmunológica (tabla 1).

Gracias a la cada vez mejor calidad de las unidades criopreservadas en los BSCU, la adecuación de los algoritmos de búsqueda en los registros de donantes, la correcta selección de las unidades, y la cada vez mayor experiencia de los centros de trasplante, hoy en día el TSCU ofrece resultados similares a los obtenidos con médula ósea o sangre periférica de donantes no emparentados compatibles, tanto en niños como en adultos^{1,5-9}. Es por ello que tan sólo en España el número de TSCU anuales ha pasado de 20 a 133 en 10 años¹⁰ y que en 2009 se realizaron más de 3.500 TSCU en el mundo (*World Marrow Donor Association*), siendo la lista de indicaciones cada vez más amplia (tabla 2).

La calidad de las unidades almacenadas en España ha ido aumentando a lo largo de los años gracias a los esfuerzos de los BSCU y al Plan Nacional de Cordón Umbilical activado en 2008¹¹. Los principales objetivos de dicho plan son:

- Organizar el proceso de donación haciendo énfasis en la información a los padres, los criterios de selección de las donantes, el papel de las unidades de obstetricia, y los criterios para un transporte adecuado de las unidades desde las maternidades a los bancos.
- Establecer los criterios que deberán cumplir los BSCU para que el procesamiento y almacenamiento de unidades de SCU se realice bajo unas condiciones que aseguren su calidad.
- Establecer un sistema organizativo que permita la coordinación entre los principales actores del plan nacional de SCU y entre los diferentes niveles del plan: donación, almacenamiento y trasplante.

Gracias a este plan, y en tan sólo 2 años, se ha logrado alcanzar la cifra de más de 160 maternidades autorizadas y 45.000

Tabla 1. Ventajas e inconvenientes de los progenitores hematopoyéticos de sangre de cordón umbilical

Ventajas	Facilidad de obtención
	Fácil disponibilidad
	Celularidad y HLA conocidos de antemano
	Menor alorreactividad (menos EICR)
Desventajas	Cantidad limitada de PH
	Imposibilidad de una segunda donación (PH o LD)
	Posibilidad de transmisión de enfermedades genéticas

EICR: enfermedad injerto contra receptor; LD: linfocitos del donante; PH: progenitores hematopoyéticos.

unidades criopreservadas en los 7 BSCU existentes en nuestro país¹⁰. Una vez alcanzada la cifra prevista de 60000 unidades (cifra que pretende ofrecer las máximas posibilidades de localizar una unidad compatible a un coste razonable^{12,13}), procederá ir aumentando la calidad de las unidades almacenadas para que su celularidad sea suficiente para la mayoría de pacientes. Una vez alcanzado este objetivo bastará con reponer las unidades utilizadas e intentar aumentar el inventario de unidades procedentes de minorías étnicas no representadas en los registros de donantes.

Los conocimientos alcanzados han hecho que los centros de trasplante hayan modificado los algoritmos de búsqueda de donantes compatibles para sus pacientes. La fácil disponibilidad de las unidades de SCU hace posible realizar el trasplante no en el momento en que se dispone de donante compatible como antaño, sino en el momento en que el trasplante puede ofrecer las máximas posibilidades de éxito. Por ello, en todo paciente que pueda requerir un TH se debe iniciar la búsqueda internacional de donante y de SCU de forma simultánea en el momento del diagnóstico. De esta forma, si en el momento ideal para el TH no se dispone de un donante compatible, puede recurrirse a una unidad de SCU previamente seleccionada¹⁴.

Otro aspecto con gran impacto en los resultados ha sido el aprender que la celularidad de la unidad es de mayor relevancia que el grado de identidad de antígenos leucocitarios humanos (HLA) donante-receptor. Pueden emplearse unidades con 1 o 2 disparidades HLA en los 6 *loci* analizados (A y B mediante técnicas de baja resolución y DRB1 por alta), sin que ello incremente el riesgo de enfermedad injerto contra receptor. Este hecho facilita la localización de unidades válidas para aquellos pacientes que carecen de donante compatible. Pero tanto o más importante que la identidad HLA es la celularidad de la unidad. Por ello se desaconseja el empleo de unidades con menos de 2×10^7 células nucleadas totales y/o menos de $1,5 \times 10^5$ células CD34+ por kilogramo de peso del receptor. Estas cifras deberán ser aún mayores en los pacientes con hemopatías no malignas o cuanto mayor sea la disparidad HLA^{15,16}. En la tabla 3 se muestran los criterios

Tabla 2. Principales enfermedades tratadas con trasplante de sangre de cordón umbilical y su frecuencia relativa

Enfermedad	Frecuencia	Enfermedad	Frecuencia
Hemopatías malignas		Inmunodeficiencias	
Leucemia aguda linfoblástica	605	Inmunodeficiencia combinada grave	74
Leucemia aguda mieloblástica	529	Síndrome de Wiskott-Aldrich	42
Leucemia mieloide crónica	171	Síndrome hiperinmunoglobulinemia M ligado al X	5
Síndromes mielodisplásicos	102	Inmunodeficiencia común variable	3
Linfoma no hodgkiniano	53	Enfermedad linfoproliferativa ligada a X	3
Leucemia mieloide crónica juvenil	33	Disregulación poliendocrina ligada X	2
Linfoma de Hodgkin	29	Síndrome de Omenn	2
Leucemia linfática crónica	14	Síndromes de DiGeorge, Griscelli, Nezelof	1
Leucemia mielomonocítica juvenil	13		
Linfoma de Burkitt	9	Enfermedades metabólicas	
Leucemia bifenotípica	7	Enfermedad de Hurler	41
Mieloma múltiple	6	Adrenoleucodistrofia	26
Enfermedad linfoproliferativa VEB	3	Enfermedad de Krabbe	20
Leucemia aguda promielocítica	2	Leucodistrofia metacromática	13
Linfoma de células del manto	2	Síndrome de Maroteaux-Lamy	6
		Síndrome de Lesch-Nyhan	4
Insuficiencias medulares		Enfermedad de Tay Sach	3
Aplasia medular grave	72	Alfa-manosidosis	2
Anemia de Fanconi	67	Enfermedad de Gaucher	2
Osteopetrosis	36	Síndrome de Hunter	2
Anemia de Diamond-Blackfan	13	Enfermedad de Sanfilippo	2
Síndrome de Kostmann	9	Enfermedad de Wolman	2
Trombocitopenia amegacariocítica	6	Aspartilglucosaminuria, porfiria eritropoyética congénita, fucosidosis, gangliosidosis, enfermedad de Hurler-Scheie, lipofucocinosis, síndrome de Morquio, mucopolisacaridosis, enfermedad de Neiman-Pick, enfermedad de Sandhoff, sialidosis	1
Disqueratosis congénita	6		
Neutropenia congénita	3		
Síndrome de Shwachman-Diamond	3		
Trombocitopenia congénita, mielofibrosis, disgenesia reticular, anemia sideroblástica	1		

Fuente: National Cord Blood Program, 2006.

establecidos por el Plan Nacional de SCU para la selección de cordones por parte de REDMO (Registro de Donantes de Médula Ósea).

La experiencia de los centros de trasplante se ha mostrado como un aspecto fundamental¹⁷. Así, los resultados son mejores en los centros que más trasplantes realizan. El bagaje del centro en cuanto a trasplantes de donante no familiar es importante, pero el TSCU tiene tantas peculiaridades que se precisa de experiencia específica en su manejo. La lenta recuperación hemoperiférica, y la aún más lenta recuperación de la función inmunitaria hacen que los pacientes estén constantemente a riesgo de presentar complicaciones infecciosas no habituales^{18,19}.

Terapia regenerativa

La SCU fresca es una excelente fuente de células madre no hematopoyéticas que pueden amplificarse y diferenciarse en otros tipos celulares (osteoblastos, cartílago, grasa,

hepatocitos, cardiomiocitos y células neuronales) que podrían emplearse en medicina regenerativa. La experimentación actual está analizando el papel de la terapia celular en medicina regenerativa de enfermedades como: infarto de miocardio, diabetes mellitus y diversos trastornos vasculares (ictus, vasculopatías periféricas, valvulopatías) y neurológicos (esclerosis lateral amiotrófica, enfermedades de Parkinson y de Alzheimer, lesiones espinales, parálisis cerebral infantil). La mayoría de estos estudios se hallan en su fase preclínica y se han realizado empleando células madre autólogas de médula ósea o sangre periférica, y son anecdóticos los casos en los que se ha empleado SCU criopreservada tanto autóloga como alogénica. Ninguna de estas terapias puede considerarse ni tan siquiera como mínimamente establecida^{20,21}. Es por ello que se plantea la duda: ¿tiene algún sentido criopreservar SCU autóloga durante 50 o más años para su hipotético uso en una de estas enfermedades con el coste que ello supone?

Tabla 3. Criterios de las unidades seleccionadas por REDMO según lo establecido por el Plan Nacional de Sangre de Cordón Umbilical

1. Celularidad mínima precongelación	
— Hemopatías malignas:	CNT > $2 \times 10^7/\text{kg}$ y CD34+ > $1,5 \times 10^5/\text{kg}$.
— Hemopatías no malignas:	CNT > $4 \times 10^7/\text{kg}$ y CD34+ > $3 \times 10^5/\text{kg}$
2. Compatibilidad HLA (HLA-A y B por baja resolución y DRB1 por alta)	
— Preferible 6/6 > 5/6 > 4/6	
— Diferencias preferibles en clase I (en distintos loci) que en II	
— A más diferencia HLA buscar más celularidad:	
Ideal: 6/6 > $2 \times 10^7/\text{kg}$ CNT y CD34+ > $1,5 \times 10^5/\text{kg}$	
5/6 > $3 \times 10^7/\text{kg}$ CNT y CD34+ > $2 \times 10^5/\text{kg}$	
4/6 > $\times 10^7/\text{kg}$ CNT y CD34+ > $3 \times 10^5/\text{kg}$	
Otros criterios que se valorarán para la selección final	
3. Grupo sanguíneo → preferible sin barrera de grupo	
4. Banco de procedencia y año de congelación	
5. Valores de CFU-GM, si están disponibles	

CFU-GM: unidades formadores de colonias granulomacrofágicas; CNT: celularidad nucleada total.

Preservación pública o privada de la SCU

Todos estos avances en el TSCU han ido paralelos al cada vez mas fácil acceso a la información médica por parte de la sociedad y ello, junto con la facilidad de donación de la SCU, ha hecho que miles de madres estén deseosas de hacer donación altruista de su cordón umbilical, con la consiguiente frustración cuando, en ocasiones, su deseo no puede cumplirse por dar a luz en una maternidad no autorizada. A ello se ha sumado la aparición de decenas de BSCU privados que, en aras de unos suculentos beneficios económicos, han sembrado dudas en las futuras madres empleando mensajes por lo general no basados en los conocimientos científicos actuales.

Afortunadamente, en 2006 se publicó el Real Decreto 1301/2006 por el que se establecieron las normas de calidad y seguridad para la donación de células y tejidos humanos. Este Real Decreto creó un nuevo escenario legislativo muy favorable al programa de SCU ya que en él se definieron, entre otros muchos temas, la libertad de elección de las gestantes entre bancos públicos y privados, así como los requisitos mínimos a cumplir por las maternidades para ser autorizadas para dicha recogida, por los bancos de cordón públicos y

privados para establecerse en España, y por las unidades de cordón, tanto si son almacenadas en territorio nacional como enviadas al extranjero.

Los aspectos más relevantes de la polémica “bancos públicos o privados” son:

- Toda gestante puede decidir libremente el destino de su SCU, como queda recogido en el Real Decreto 1301/2006.
- A pesar de los años de debate sobre el tema, sigue teniendo poco sentido guardar la SCU para el propio niño. La probabilidad de emplearla para sí mismo a lo largo de su vida es inferior a $1/20.000^{20}$ y, de desarrollar una enfermedad hematológica, ésta debería de ser tratada, bien con PH de sangre periférica del propio paciente (como ocurre en los linfomas), bien con PH procedentes de un donante sano (como ocurre en las leucemias, en las que se desea que exista el efecto injerto contra tumor del trasplante alogénico). De igual modo tiene escaso sentido guardar SCU para el tratamiento de una hipotética futura enfermedad de un hermano, ya que la probabilidad de que ello ocurra y que la unidad sea HLA compatible es aún inferior. Queda pues como única posible utilidad su empleo en medicina regenerativa cuando, transcurridos 50 o más años, el recién nacido pueda desarrollar una de las afecciones en las que pueda estar indicada la terapia celular.
- Es cierto que el sistema público desecha hasta el 70% de las unidades recolectadas. Ello podría ser evitado guardando la SCU en un banco privado pero no debe olvidarse que estas unidades se desechan por que su viabilidad y/o su celularidad son insuficientes, por lo que tampoco serían útiles para los pacientes en caso de necesitarlas.
- La aparición de los bancos de SCU privados no ha supuesto una merma en la recogida de unidades de SCU por los bancos públicos. Se están cumpliendo los plazos establecidos por el Plan Nacional de SCU y en 3 años se habrá alcanzado el objetivo de 60.000 unidades almacenadas. En otras palabras, los bancos privados no están poniendo en peligro el sistema público de bancos de SCU ni la efectividad de REDMO.
- Si se opta por un banco privado que preserve las unidades en nuestro país éstas también son útiles para el resto de la población al ser obligado su registro en REDMO. Además, la normativa sobre trazabilidad hace que, si fuera de menester, la unidad puede ser localizada y destinada a un uso familiar, siempre que no hubiera sido utilizada para otro paciente, posibilidad remota ya que tan sólo se utilizan el 5% de las unidades almacenadas²².
- La Organización Nacional de Trasplantes y los Coordinadores Autonómicos de Trasplante deben velar por el cumplimiento de la normativa vigente, controlando que las maternidades autorizadas cumplan los mínimos establecidos, que la información proporcionada a las parejas sea veraz, y que todas las unidades guardadas en nuestro país (tanto públicas como privadas) cumplan los mismos criterios de calidad y sean incluidas en REDMO como establece el Real Decreto. A pesar de ello, a nadie escapa que, por muchos medios de que se disponga, nunca se podrán controlar todas las recogidas realizadas en maternidades no autorizadas, así como la información dada por las páginas *web* de los bancos de SCU con sede en el extranjero.

Bibliografía



- Importante ●● Muy importante
- Metanálisis

1. ●● Eapen M, Rubinstein P, Zhang MJ, Stevens C, Kurtzberg J, Scaradavou A, et al. Outcomes of transplantation of unrelated donor umbilical cord blood and bone marrow in children with acute leukaemia: a comparison study. *Lancet*. 2007;369:1947-54.
2. Wagner JE, Gluckman E. Umbilical cord blood transplantation: the first 20 years. *Semin Hematol*. 2010;47:3-12.
3. Gluckman E, Rocha V. Cord blood transplantation: state of the art. *Haematologica*. 2009;94:451-4.
4. Smith AR, Wagner JE. Alternative haematopoietic stem cell sources for transplantation: place of umbilical cord blood. *Br J Haematol*. 2009;147:246-61.
5. ● Laughlin MJ, Eapen M, Rubinstein P, Wagner JE, Zhang MJ, Champlin RE, et al. Outcomes after transplantation of cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with leukemia. *N Engl J Med*. 2004;351:2265-75.
6. ● Rocha V, Broxmeyer H. New approaches for improving engraftment after cord blood transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16 (Suppl 1) S126-32.
7. ●● Eapen M, Rocha V, Sanz H, Scaradavou A, Zhang MJ, Arcese W, et al. Effect of graft source on unrelated donor haematopoietic stem-cell transplantation in adults with leukaemia: a retrospective analysis. *The Lancet Oncology*, Early Online Publication, 16 June 2010.
8. ● Hwang WY, Samuel M, Tan D, Koh LP, Lim W, Linn YC. A meta-analysis of unrelated donor umbilical cord blood transplantation versus unrelated donor bone marrow transplantation in adult and pediatric patients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007;13:444-53.
9. ● Arcese W, Rocha V, Labopin M, Sanz G, Iori AP, de Lima M, et al. Unrelated cord blood transplants in adults with hematologic malignancies. *Haematologica*. 2006;91:223-30.
10. Memoria REDMO 2009. Disponible en: <http://www.fcarreras.es>
11. Plan Nacional de Sangre de Cordón Umbilical. Disponible en: <http://www.ont.es>
12. ● Querol S, Rubinstein P, Marsh SG, Goldman J, Madrigal JA. Cord blood banking: providing cord blood banking for a nation'. *Br J Haematol*. 2009;147:227-35.
13. Resolución H.R. 2520 del Congreso USA: Stem Cell Therapeutic and Research Act of 2005. Disponible en: <http://www.govtrack.us/congress/bill.xpd?bill=h109-2520>
14. ● Gluckman E, Rocha V, Arcese W, Michel G, Sanz G, Chan KW, et al. Factors associated with outcomes of unrelated cord blood transplant: guidelines for donor choice. *Exp Hematol*. 2004;32:397-407.
15. Kamani N, Spellman S, Hurley CK, Barker JN, Smith FO, Oudshoorn M, et al. HLA matching and outcome of unrelated donor umbilical cord blood transplants. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14:1-6.
16. ● Rocha V, Gluckman E; Eurocord-Netcord registry and European Blood and Marrow Transplant group. Improving outcomes of cord blood transplantation. HLA matching, cell dose and other graft- and transplantation-related factors. *Br J Haematol*. 2009;147:262-74.
17. ● Cohen Y, Scaradavou A, Stevens CE, Rubinstein P, Gluckman E, Rocha V, et al. Factors affecting mortality following myeloablative cord blood transplantation in adults: a pooled analysis of three international registries. *Bone Marrow Transplant*. 2010; May 3.
18. Saavedra S, Sanz GF, Jarque I, Moscardó F, Jiménez C, Lorenzo I, et al. Early infections in adult patients undergoing unrelated donor cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2002;30:937-43.
19. Cahu X, Rialland F, Touzeau C, Chevallier P, Guillaume T, Delaunay J, et al. Infectious complications after unrelated umbilical cord blood transplantation in adult patients with hematologic malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15:1531-7.
20. ● Reimann V, Creutzig U, Kögler G. Stem cells derived from cord blood in transplantation and regenerative medicine. *Dtsch Arztebl Int*. 2009;106:831-6.
21. Park DH, Lee JH, Borlongan CV, Sanberg PR, Chung YG, Cho TH. Transplantation of Umbilical Cord Blood Stem Cells for Treating Spinal Cord Injury. *Stem Cell Rev*. 2010; Jun 8.
22. Torrabadella M. Comunicación oral. Jornada anual del Banc de Sang i Teixits de Barcelona. 15 de Junio de 2010