

## Razones para un banco de sangre de cordón umbilical en el Instituto de Hematología e Inmunología de Cuba

### Reasons for a cord blood bank at the Institute of Hematology and Immunology, Cuba

**DrC. René Antonio Rivero Jiménez**

Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

---

#### RESUMEN

Durante los últimos 45 años, el trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas ha sido una modalidad de tratamiento cada vez más utilizada en la curación de hemopatías malignas y otras enfermedades genéticas como la drepanocitosis y algunas inmunodeficiencias primarias. Sin embargo, la falta de donantes adecuados, por carecer los pacientes de hermanos que puedan ser histocompatibles, ha hecho necesaria la búsqueda de alternativas en donantes "no relacionados" para garantizar la eficacia y seguridad del trasplante. Una fuente muy utilizada es la sangre de cordón umbilical (SCU); el primer trasplante con SCU se realizó en 1989 y en los últimos 25 años este tipo de trasplante se ha aplicado ampliamente en los países desarrollados. Los bancos de SCU se han convertido en una reserva de importancia para estos tratamientos y para la terapia celular regenerativa, por sus múltiples ventajas. Contar con un banco público de SCU en Cuba es una necesidad para el desarrollo del Sistema Nacional de Salud que permitiría unir nuestros esfuerzos a la comunidad científica internacional en la lucha por una salud pública mejor para nuestro pueblo y otros pueblos del mundo, en particular para la América Latina.

**Palabras clave:** trasplante, sangre, cordón umbilical, histocompatibilidad, HLA.

## ABSTRACT

During the last 45 years, allogenic stem cell transplant has been an every day most used form of treatment for the cure of malignant hemopathies and other genetic disorders such as sickle cell disease and some primary immunodeficiencies. Nevertheless, the lack of adequate donors caused by not having the patients possible histocompatible relatives has made it necessary to look for alternatives in "non related" donors to guarantee the efficacy and security of the transplant. A commonly used source is cord blood (CB); the first transplant was made in 1989 and in the last 25 years it has been widely applied in developed countries. CB banks have become an important reserve for these treatments and for regenerative cell therapy, due to their multiple advantages. Having a public CB bank in Cuba is a need for the development of our National Health System which will allow us to join our efforts with the international scientific community in the struggle for a better health care for our people and other countries of the world, particularly Latin America.

**Keywords:** transplant, blood, umbilical cord, histocompatibility, HLA.

---

## INTRODUCCIÓN

Durante los últimos 45 años, el trasplante alogénico (TA) de células progenitoras hematopoyéticas (CPH) ha sido una modalidad de tratamiento cada vez más utilizada en la curación de hemopatías malignas y otras enfermedades genéticas como la drepanocitosis y algunas inmunodeficiencias primarias. Sin embargo, aproximadamente dos tercios de los pacientes que requieren del TA no tienen donantes HLA-compatibles en el seno de su familia y esto provoca que solamente entre el 25-30 % encuentren solución por esta vía. No obstante, la aplicación de este tipo de trasplante ha crecido gracias al empleo de fuentes alternativas de CPH provenientes de personas altruistas que se inscriben en los registros internacionales de donantes de médula ósea (MO), que podrían ser histocompatibles sin ser familiares, los llamados "no relacionados", y de la sangre de cordón umbilical (SCU) almacenada en bancos.<sup>1</sup>

### Breve historia del trasplante de sangre de cordón umbilical

Si seguimos la historia de los trasplantes de SCU (TSCU), este proceder se utilizó exitosamente por primera vez entre hermanos gemelos en 1988, en un paciente pediátrico con anemia de *Fanconi*,<sup>2</sup> y se expandió gracias al trabajo en pediatría de Gluckman, Kurtzberg, Wagner, Broxmeyer, entre otros.<sup>3</sup> Han sido pioneros en este proceder el Banco Público de SCU de Nueva York, en los EE. UU., y otros centros similares en diferentes países europeos, de cuyos primeros trasplantes se tuvo noticias en 1993 y 1994.<sup>4,5</sup> Hasta 2011 se habían realizado 25 000 TSCU en el mundo.<sup>6</sup>

En América Latina predominan los bancos de SCU privados, cuya existencia no siempre responde al interés científico y sanitario, sino al comercial, y de hecho, la OMS/OPS recomienda la necesidad de construir bancos públicos de SCU<sup>7,8</sup> como en el Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan" de Buenos Aires, Argentina.

La existencia de más de 581 000 unidades de SCU almacenadas<sup>9</sup> respalda al TSCU como un proceder terapéutico seguro y eficiente, que hace posible que casi todos los pacientes que necesiten de un TA de CPH encuentren hoy un donante adecuado por esta vía incluso en adultos.<sup>6</sup> Una cronología de los TSCU se muestra en la tabla 1.

**Tabla 1.** Desarrollo cronológico del trasplante usando la sangre de cordón umbilical como fuente alternativa de células progenitoras hematopoyéticas

Año	Logros alcanzados
1898	El primer trasplante de SCU HLA-idéntico entre gemelos se realizó a un paciente con anemia de <i>Fanconi</i> .
1993	Se organizó el primer banco público de SCU en Nueva York.
1993-1994	Desarrollo de bancos de SCU para trasplante relacionados y no relacionados en otras latitudes como París, Dusseldorf, y Milán.
1996	Se realizó el primer trasplante de SCU no compatible y no relacionado.
1997	Se realizó el primer trasplante de SCU en adultos.
2000	Se demostró que en trasplantes HLA-idénticos, la SCU da un injerto demorado, pero con menos EICH y la misma supervivencia que en el trasplante de MO.
2001-2004	Se crean las redes de Eurocord-Netcord.
2004	Se consolidaron y describieron los criterios para la selección del donante basados en el número de células, y la posibilidad de usar donantes no compatibles al 100 % de SCU.
2001-2007	Se demostró que en comparación con los donantes de MO no relacionados compatibles, la SCU no relacionada y parcialmente compatible ofrece similares períodos de sobrevida libre de leucemia en los pacientes pediátricos.
2004	Se aislaron CPH a partir de SCU como un primer paso hacia su uso en la terapia celular regenerativa.
2007	Se mejoraron los resultados en adultos, con el empleo doble bolsas de SCU y regímenes de acondicionamiento no-mieloablativos.

(Adaptado de *Gluckman E.* Br J Haematol. 2009 Oct; 147(2): 192-9<sup>6</sup>).

La seguridad y eficacia del TSCU, tanto en niños como en adultos, están avaladas por la investigación científica realizada en los últimos 25 años, que demuestra su utilidad en una extensa lista de enfermedades malignas y no malignas<sup>10</sup> (tabla 2). Gracias a la introducción del TSCU, la aplicabilidad de los TA de CPH ha tenido un impacto particular en pacientes de los grupos raciales y étnicos minoritarios en el primer mundo,<sup>11</sup> que generalmente son los grupos menos favorecidos económicamente.

**Tabla 2.** Enfermedades en las que se ha aplicado el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas procedentes de sangre de cordón umbilical

Grupos	Enfermedades
Leucemias	Linfoide aguda, mieloide aguda, aguda bifenotípica, linfoide crónica, mieloide crónica, mielomonocítica crónica, mieloide crónica variedad juvenil, monomielocítica juvenil.
Linfomas	Linfoma no hodgkiniano, enfermedad de Hodgkin, enfermedad linfoproliferativa por virus de Epstein-Barr, enfermedad linfoproliferativa autoinmune.
Histiocitosis	Lifohistiocitosis familiar eritrofagocítica, linfohistiocitosis hemofagocítica, síndrome hemofagocítico, histiocitosis, histiocitosis de las células de Langerhans (histiocitosis-X), enfermedad linfoproliferativa ligada a X.
Hemoglobinopatías	Anemia drepanocítica, talasemias.
Mielodisplasias	Síndrome mielodisplásico, mielofibrosis.
Síndromes por fallo de la médula ósea	Trombocitopenia amegacariocítica, anemia de Diamond-Blackfan, disqueratosis congénita, anemia de Fanconi, hemoglobinuria paroxística nocturna, disgenesia reticular, anemia aplásica severa no específica, síndrome de Shwachman-Diamond, anemia sideroblástica.
Alteraciones en los neutrófilos	Síndrome de Chediak-Higashi, enfermedad granulomatosa crónica, neutropenia congénita.
Alteraciones en las plaquetas	Trombocitopenia congénita, tromboastenia de Glanzmann.
Porfiria	Porfiria congénita eritropoyética.
Inmunodeficiencias primarias	Inmunodeficiencia común variable, síndrome de DiGeorge, síndrome de Griscelli, enfermedad por defectos de la adhesión linfocitaria, síndrome de Nezelof, síndrome de Omenn, inmunodeficiencia combinada severa, síndrome de Wiskott-Aldrich, síndrome de hiper IgM ligado al X, enteropatía por desregulación poliendocrina ligada al X.
Enfermedad Autoinmune	Lupus eritematoso sistémico.
Enfermedades Metabólicas/por Depósitos	Mucopolisacaridosis (MPS) no específica, enfermedad de Hurler (MPS tipo IH), enfermedad de Hurler-Scheie (MPS tipo IS), síndrome de Hunter (MPS tipo II), enfermedad de Sanfilippo (MPS tipo III), síndrome de Morquio (MPS tipo IV), síndrome de Maroteaux-Lamy (MPS tipo VI), adrenoleucodistrofia, manosidosis alfa, amiloidosis, aspartilglucosaminuria, enfermedad de Austin (deficiencia de la sulfatasa múltiple), fucosidosis, gangliosidosis, enfermedad de Gaucher, enfermedad de células de inclusión (mucopolipodosis), lipofuscinosciosis ceróide infantil, enfermedad de Krabbe, síndrome de Lesch-Nyhan, leucodistrofia metacromática, enfermedad de Neiman-Pick, osteopetrosis, enfermedad de Sandhoff, sialidosis, enfermedad de Tay Sach, enfermedad de Colman.
Otras enfermedades malignas	Cáncer de mama, mieloma múltiple o plasmacitomas, neuroblastoma.
Otra enfermedad	Epidermólisis bulosa.

(Adaptado de National Cord Blood Program. New York Blood Center<sup>10</sup>).

## Ventajas y desventajas del uso de la sangre de cordón umbilical en trasplantes

Estas investigaciones han mostrado que la fuente de CPH tiene varias características que son únicas, lo que le confiere más ventajas que desventajas en relación con las otras fuentes.<sup>1</sup> Entre las ventajas se puede citar que existen bolsas de SCU listas para usar, preexaminadas sobre su contenido de CPH, tipificadas para el sistema HLA y pesquisadas para los agentes biológicos infecciosos. Estas células tienen una vida media de implante de 25-36 días menor que las de otros tipos de donantes; la tolerancia a la incompatibilidad HLA es mayor; provocan con menor frecuencia la enfermedad de injerto contra huésped (EICH) y no hay riesgos para el donante, aunque los datos iniciales reportaron resultados mixtos en relación con los aspectos de la biología de las células de la SCU y su trasplantología.<sup>12</sup>

Por otra parte se sabe que el trasplante de MO y de CPH movilizadas a sangre periférica de donantes no relacionados tiene un historial exitoso. Sin embargo, el proceso de búsqueda de estos donantes toma de 3 a 4 meses, que con frecuencia es más largo de lo que un paciente de alto riesgo puede esperar. A pesar de que existen alrededor de 13 millones de donantes voluntarios de MO registrados en el mundo,<sup>9</sup> casi la mitad de los pacientes aún no encuentra un donante HLA-compatible no relacionado entre estos donantes.<sup>12</sup>

El TSCU se asocia con una recuperación hematopoyética y reconstitución inmunológica más lentas,<sup>13</sup> pero si lo comparamos con los trasplantes de MO de donantes no relacionados usando las células del tipo HLA-compatibles, en estos últimos se pueden presentar complicaciones como un alto riesgo de rechazo del tejido, la recaída del paciente y una mayor probabilidad de EICH.

Los ensayos clínicos de fase 2 han documentado avances en la tipificación HLA, la profilaxis de la EICH y la prevención de las infecciones asociadas al TA de CPH, que han mejorado la supervivencia a escala mundial.<sup>2</sup> Por ese motivo, a un mismo paciente hoy se le pueden ofrecer alternativas de diferentes tipos de TA de CPH, en dependencia de las preferencias de cada centro de trasplante,<sup>14</sup> pero esta posibilidad no la tenemos aún en Cuba, por no contar con el banco público de SCU.

La decisión de usar la SCU como alternativa en ausencia de un donante familiar depende de la urgencia del trasplante, la talla del paciente y la necesidad potencial de la infusión de linfocitos. Se concluyó que en pacientes con cierto grado de incompatibilidad HLA entre donante y receptor, si la SCU está disponible para el trasplante habrá una menor incidencia y severidad de la EICH, probablemente gracias a la tolerancia inmunológica asociada a la fuente neonatal de las CPH. De hecho, la mayoría de los TSCU hasta hoy se han realizado teniendo una o dos incompatibilidades HLA-A, -B, y DRB1. Además, se considera aceptable un donante 100 % HLA compatible de SCU para incrementar el efecto injerto contra leucemia (ICL) en primera línea.<sup>14</sup>

Además, la presencia de potentes células madre en la SCU es muy alentadora para el uso de la SCU en la terapia celular. La habilidad de la SCU de regenerar distintos tipos de tejidos se ha vislumbrado gracias a los ensayos clínicos en curso; por ejemplo, para el tratamiento de la diabetes tipo 1, el daño cerebral y la enfermedad vascular periférica, donde estas células pueden reducir la inflamación durante el infarto, proteger al tejido nervioso de la apoptosis y prevenir la reorganización de las fibras nerviosas. Particularmente prometedor es el resultado preliminar en la diabetes tipo 1, pero en este caso, debido a células madre derivadas de la SCU que se diferencian a células de los islotes pancreáticos de *Langerhans* y media la tolerancia inmune. No obstante, la contribución de células T reguladoras vírgenes

en la SCU no se debe ignorar, ya que pueden tener una función más inmunosupresora que las derivadas de fuentes de los adultos. También las células mesenquimales, encontradas tanto en la SCU como en el propio tejido del cordón umbilical, podrían contribuir a los bajos niveles de EICH encontrados en los TSCU y tienen un amplio potencial terapéutico alternativo, mientras que se sospecha que las células citotóxicas naturales en la SCU son las responsables del incremento del efecto ICL lo que podría también constituir una probable fuente de células T específicas contra virus para la terapia celular antiviral.<sup>14</sup> Recientemente se publicó la posibilidad de usar el TSCU para la cura de pacientes con infección por VIH.<sup>15</sup>

### **El trasplante en el Instituto de Hematología e Inmunología**

En el Instituto de Hematología e Inmunología se iniciaron los trasplantes de CPH en 1986 y hasta el 2010 se han tratado 36 pacientes pediátricos, de ellos 15 con leucemia linfocítica aguda, 13 con leucemia mieloide aguda, 6 con leucemia mieloide crónica y 2 con linfomas. De los 36 trasplantes, 23 fueron autólogos, 13 alogénicos; 22 de MO y 14 de células movilizadas a sangre periférica, pero ninguno de SCU.

Se cuenta con laboratorios que pueden realizar estudios de HLA por métodos de biología molecular, la cuantificación celular por citometría de flujo y la ubicación de estos es cercana a una Unidad de Maternidad, que podría ser la primera fuente de donantes de SCU, además de tener un personal científico altamente calificado. Lo que resta es, precisamente, contar con un área de laboratorio del tipo "sala blanca" para la manipulación celular de las bolsas de SCU y su criopreservación prolongada a -196 °C en termos de nitrógeno líquido, que se podría lograr mediante una inversión constructiva. Hoy existen 57 registros de donantes voluntarios de MO y 38 bancos de SCU en 42 países trabajando juntos por el bien de todos.<sup>9</sup>

### **CONSIDERACIONES FINALES**

Tomando en cuenta todos los argumentos relacionados y la necesidad de contar con un banco público de SCU en casi todos los países para aportar células con la compatibilidad más adecuada a los requerimientos internacionales, su construcción y desarrollo en Cuba, que incluiría un Programa de Colecta de SCU, es una necesidad para el desarrollo del Sistema Nacional de Salud, que permitirá unir nuestros esfuerzos a la comunidad científica internacional en la lucha por la cura de enfermedades malignas y no malignas, y por una salud pública de excelencia que brinde los servicios médicos de óptima calidad para nuestro pueblo y para la América Latina.

### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Smith AR, Wagner JE. Alternative haematopoietic stem cell sources for transplantation: place of umbilical cord blood. *Br J Haematol.* 2009 Oct; 147(2): 246-61.
2. Gluckman E, Broxmeyer HA, Auerbach AD, Friedman HS, Douglas GW, Devergie A, et al. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling. *N Engl J Med.* 1989 Oct; 321(17): 1174-8.
3. Ballen KK, Spitzer TR. The great debate: haploidentical or cord blood transplant. *Bone Marrow Transplant.* 2011 Mar; 46(3): 323-9.

4. Kurtzberg J, Graham M, Casey J, Olson J, Stevens C, Rubinstein P. The use of umbilical cord blood in mismatched related and unrelated hemopoietic stem cell transplantation. *Blood Cells*. 1994;20(2-3):275-83.
5. Wagner J, Rosenthal J, Sweetman R, Shu X, Davies S, Ramsay N, et al. Successful transplantation of HLA-matched and HLA-mismatched umbilical cord blood from unrelated donors: analysis of engraftment and acute graft-versus-host disease. *Blood*. 1996 Aug;88(3):795-802.
6. Gluckman E. Ten years of cord blood transplantation: from bench to bedside. *Br J Haematol*. 2009 Oct;147(2):192-9.
7. OPS. Legislación sobre donación y trasplante de órganos, tejidos y células: compilación y análisis comparado. Washington DC: OPS. 2013. (Accedido en 15/7/2013). Disponible en: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_view&gid=21392&Itemid](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=21392&Itemid)
8. OMS. Principios Rectores de la OMS sobre Trasplante de Células, Tejidos y Órganos Humanos. Aprobados por la 63.<sup>a</sup> Asamblea Mundial de la Salud, de mayo de 2010, en su resolución WHA63.22. (Accedido en 15/7/2013). Disponible en: [http://www.who.int/transplantation/GuidingPrinciplesTransplantation\\_WHA63.22sp.pdf](http://www.who.int/transplantation/GuidingPrinciplesTransplantation_WHA63.22sp.pdf)
9. Bone Marrow Donors Worldwide. BMDW-Bone Marrow Donors Worldwide. The Netherlands. (Accedido en 15/7/2013). Disponible en <http://www.bmdw.org>
10. National Cord Blood Program. List of diseases treated with NCBP units. New York Blood Center. (Accedido en 14-7-2013). Disponible en: [http://www.nationalcordbloodprogram.org/patients/ncbp\\_diseases.pdf](http://www.nationalcordbloodprogram.org/patients/ncbp_diseases.pdf)
11. Barker IN, Byam CE, Kernan NA, Lee SL, Hawke RM, Doshi KA, et al. Availability of cord blood extends allogeneic hematopoietic stem cell transplant access to racial and ethnic minorities. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010 Nov;16(11):1541-8.
12. Querol S, Rubinstein P, Marsh SEG, Goldman J, Madrigal JA. Cord blood banking: providing cord blood banking for a nation. *Br J Haematol*. 2009 Oct;147(2):227-35.
13. Ballen KK, Koreth J, Chen YB, Dey BR, Spitzer TR. Selection of optimal alternative graft source: mismatched unrelated donor, umbilical cord blood, or haploidentical transplant. *Blood*. 2012 Mar 1;119(9):1972-80.
14. Cohen YC, 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*. 2011 Jan;46(1):70-6.
15. Petz LD, Redei I, Bryson Y, Regan D, Kurtzberg J, Shpall E, et al. Hematopoietic cell transplantation with cord blood for cure of HIV infections. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013 Mar;19(3):393-7.

Recibido: 15 de julio de 2013.

Aprobado: 6 de agosto de 2013.

DrC. *René A Rivero Jiménez*. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, La Habana, CP 10800, Cuba. Tel (537) 643 8695, 8268. Fax (537) 644 2334. Correo electrónico: [rchematologia@infomed.sld.cu](mailto:rchematologia@infomed.sld.cu)

---