

Anàlisi de l'estat actual dels trasplantaments de sang de cordó umbilical i dels bancs de sang de cordó per a ús familiar^{*}

Característiques dels progenitors hematopoètics de sang de cordó umbilical.

La sang fetal continguda dins la placenta i el cordó umbilical un cop lligat i tallat, sol ser denominada sang de cordó umbilical (SCU). La SCU s'obté punccionant la vena umbilical, quan la placenta encara és dins de l'úter o bé després del seu despreniment, i deixant-la fluir per acció de la gravetat. Si la recol·lecció és realitzada per personal amb experiència, s'obtenen 80 -140 mL de SCU molt rics en progenitors hematopoètics (PH) que poden ser criopreservats durant llargs períodes de temps.

L'experiència acumulada al llarg dels darrers 15 anys demostra que una unitat de SCU conté suficients PH per poder realitzar un trasplantament (TPH). Malgrat que el nombre de cèl·lules nucleades i de PH d'una unitat de SCU és 7 - 10 vegades menor que el d'una aspiració de medul·la òssia, la seva gran capacitat proliferativa i d'empelt les fa suficients per reconstituir la hematopoesi en nens i adults de baix pes.

Els progenitors de SCU ofereixen certs **avantatges** respecte als de medul·la òssia o sang perifèrica. El primer n'és la seva ràpida disponibilitat en tractar-se d'unitats fàcilment localitzables i transportables, en les que s'ha descartat l'existència de malalties infeccioses o hereditàries transmissibles, i amb una cel·lularitat i tipatge HLA coneguts d'antuvi. El segon avantatge és la seva menor al·lo-reativitat, de forma que, a igual identitat HLA donant-receptor, hi ha un menor risc de presentar una malaltia empelt contra hoste (MECH) que en el trasplantament de medul·la òssia (TMO) o de sang perifèrica (TSP) sense perdre l'efecte antitumoral dels empelts al·logènics. Aquest fet fa que des del punt de vista immunològic sigui possible trobar una unitat de SCU adequada per a la majoria de pacients, ja que es pot acceptar un cert grau d'incompatibilitat. El principal **desavantatge** dels progenitors de SCU és la

^{*} Realitzat per la Comissió creada "ad hoc" a instàncies de la Directora de la OCATT Dra. Deulofeu. President: Prof. Ciril Rozman; Secretari: Dr. Enric Carreras; Vocals: Dr. Joan García, Dr. Juan José Ortega, Dr. Jorge Sierra, Dr. Alvaro Urbano-Ispizua.

seva menor cel·lularitat hematopoètica, fet que limita el seu ús en receptors de gran volum corporal i comporta una recuperació hematopoètica i immunològica més lenta, així com un major risc de fallida d'empelt i la impossibilitat d'una segona donació o la infusió de limfòcits post-trasplantament.

Aplicacions clíniques dels progenitors de SCU

— **Trasplantament al·logènic.** Des del primer trasplantament de SCU (TSCU) realitzat l'any 1988 a l'Hôpital Saint Louis de Paris i gràcies a la creació de 38 bancs de sang de cordó umbilical (BSCU) a 21 països, se n'han fet més de 6000 arreu del món. Segons *el Center for International Bone Marrow Transplant Research* el TSCU representa el 20% dels TPH de donant no emparentat (DnE) en pacients de menys de 20 anys. De l'experiència acumulada al llarg d'aquests anys se'n pot extreure les següents conclusions:

TSCU al·logènic de donant emparentat: Si bé són pocs els pacients que han rebut un trasplantament d'aquest tipus, els estudis que el comparen amb el TMO de germà compatible han mostrat similars resultats (probabilitat de supervivència propera al 60%) amb una menor incidència de MECH i sense augment en la taxa de recidives.

TSCU al·logènic de DnE: S'han realitzat en les mateixes indicacions que els TMO o els TSP al·logènics, sense que la seva menor al·lo-reativitat s'hagi traduït en un menor efecte empelt contra tumor i consegüentment en una major incidència de recidives de la malaltia. En nens amb **neoplàsies hematològiques** (fonamentalment leucèmies agudes, leucèmia mieloide crònica, i mielodisplàsies) els resultats del TSCU són similars als obtinguts amb el TMO de DnE (probabilitat de supervivència al voltant del 40%). Els principals factors que influeixen en l'evolució clínica són l'estadi de la malaltia, el nombre de cèl·lules infoses, i el grau d'identitat HLA entre la unitat de SCU i el receptor. També s'ha demostrat que l'experiència del centre influeix en els resultats d'aquesta modalitat de TPH. En adults amb leucèmia aguda, recents estudis comparatius no han observat diferències significatives pel que fa a supervivència i supervivència lliure de malaltia entre TSCU i TMO de DnE (probabilitats del 35% y 30%, respectivament).

En **malalties no neoplàsiques** la major experiència prové de tres grups de malalties genètiques. En les immunodeficiències primàries (immunodeficiència

combinada greu i malaltia de Wiskott-Aldrich, entre d'altres) els resultats obtinguts són molt bons (probabilitat de supervivència del 70%), assolint-se una restauració complerta de la funció immunològica en molts casos. En certes malalties metabòliques de dipòsit congènites, com la mucopolisacaridosi tipus I (malaltia de Hurler), els resultats han superat als obtinguts amb TMO de DnE, amb supervivències superiors al 80%. En el grup de les insuficiències medul-lars congènites (fonamentalment anèmia de Fanconi) els resultats no són tan bons però sí comparables als obtinguts amb el TMO de DnE (probabilitat de supervivència del 40%).

— **Trasplantament autogènic.** Se n'ha reportat un sol cas a la literatura. És lògic que sigui així si s'analitza el paper del TSCU en les seves possibles indicacions:

Hemopaties congènites: No té cap sentit emprar progenitors autogènics amb la mateixa anomalia genètica que es vol tractar. En el futur l'aplicació de tècniques de teràpia gènica podria modificar aquesta situació si bé, avui per avui, tots els estudis realitzats en aquest sentit han emprat progenitors de medul-la òssia i no de SCU.

Hemopaties malignes: No és infreqüent trobar alteracions genètiques i moleculars *in utero* en pacients amb leucèmies aparegudes anys després del naixement. Fins i tot en el supòsit de poder disposar de progenitors de SCU lliures de malaltia, seria preferible emprar unitats de SCU al·logèniques per poder beneficiar-se de l'efecte antileucèmic de l'empelt. Les unitats de SCU autogèniques també podrien emprar-se com a forma de rescat hematopoètic després d'una quimioteràpia intensiva en malalties com els limfomes, si bé té poc sentit fer-ho podent disposar amb facilitat de grans quantitats de progenitors de sang perifèrica.

Tumors sòlids: El trasplantament autogènic tan sols es pot considerar un procediment estàndard en nens amb neuroblastoma, sarcoma d'Ewing o tumors germinals. El fet que molts protocols terapèutics per aquestes malalties contemplin més d'un procediment de rescat hematopoètic fa que els PH preferits siguin els de sang perifèrica i no els de SCU disponibles en quantitats limitades.

Per tots aquests fets el TPH autogènic en edat pediàtrica s'està emprant cada cop menys i avui es considera que la probabilitat de precisar un TPH autogènic abans de complir els 20 anys és inferior a 1/20 000.

— **Tractament d'altres malalties d'aparició tardana.** Cada dia hi ha més proves que la plasticitat dels PH pot ser emprada pel tractament de diverses malalties. S'estan realitzant assaigs clínics per valorar el paper de la teràpia cel·lular amb PH en la regeneració miocàrdica, vascular, pancreàtica o neuronal, entre d'altres, amb la finalitat de tractar infarts de miocardi, vasculopaties perifèriques, diabetis o malalties neurodegeneratives. Avui per avui, tots aquests assaigs fan servir progenitors autogènics de medul·la òssia o sang perifèrica i no hi ha raons per pensar que uns progenitors de SCU autogènics, criopreservats desenes d'anys abans, puguin oferir millors resultats.

Marc legal del progenitors de SCU a Espanya

Fins l'any 1996 la placenta, el cordó umbilical i la sang que contenen es consideraven residus biològics i com a tal havien de ser eliminats per l'establiment sanitari on fossin recollits. Aquesta normativa segueix vigent a molts països del nostre entorn però a Espanya, des del Reial Decret 411/1996, el cordó umbilical i els progenitors obtinguts a través d'ell deixen de ser considerats residus biològics i s'equiparen a la resta de progenitors hematopoètics. Diferents articles d'aquest RD fan referència a aspectes de gran importància pel que fa als progenitors de SCU. Un dels més destacats és el que estableix clarament que la obtenció de SCU només es podrà realitzar en centres prèviament autoritzats per la Administració. En segon lloc, també especifica que els BSCU, a més d'estar degudament autoritzats, no podran realitzar activitats amb ànim de lucre.

En l'actualitat s'està preparant la transposició de la Directiva 2004/23/EC del Parlament Europeu i del Consell d'Europa relativa al establiment de normes de Qualitat i Seguretat per a la donació, obtenció, avaluació, processament, preservació, emmagatzematge i distribució que s'haurà d'aplicar a tots els teixits i cèl·lules humanes incloent les cèl·lules progenitores hematopoètiques de sang perifèrica, cordó umbilical i medul·la òssia quan la seva finalitat sigui el seu ús terapèutic o la seva aplicació clínica. Segons declaracions de les

Autoritats Sanitàries en aquest document quedaran perfectament definits tots i cada uns dels aspectes relacionats amb els progenitors de SCU.

Problemàtica dels bancs de sang de cordó umbilical per a ús familiar

En els darrers anys han aparegut en diferents països (Alemanya, Holanda, Bèlgica, Regne Unit, EEUU, Canadà, Xina, entre d'altres) BSCU de caire privat que ofereixen als pares la possibilitat de conservar durant períodes de temps indefinits la SCU dels nadons per un hipotètic ús familiar si fos necessari. Aquests BSCU actuen no tan sols en el país on estan ubicats si no que, a més, emprant Internet com a principal sistema de comunicació, ofereixen els seus serveis a d'altres països, com Espanya, on no s'ha autoritzat la creació de bancs d'aquestes característiques. En aquests casos, la recollida dels progenitors l'ha de fer el propi obstetra que atén el part, emprant un "kit" de recollida que s'envia a l'estranger mitjançant un servei de missatgeria comercial i sense notificar-ho a les Autoritats Sanitàries com fora preceptiu. El pagament dels serveis (entre 1000\$ i 2000\$ inicials i uns pagaments anuals de l'ordre de 100\$ o bé una quota única d'uns 3000\$) solen fer-se per Internet o transferència bancària.

— Arguments a favor de la recollida de SCU per a ús familiar

El principal argument emprat pels proveïdors d'aquests serveis és que estan oferint al nounat una veritable "assegurança biològica" de cara al tractament de malalties que pugui desenvolupar durant la infantesa o l'edat adulta, progenitors que, a més, podrien servir per d'altres membres de la família. També s'argumenta el respecte a la llibertat individual per decidir en un sentit o un altre sense provocar cap perjudici social.

— Arguments en contra de la recollida de SCU per a ús familiar

La creació d'aquests BSCU ha generat gran nombre d'arguments en contra des del punt de vista mèdic i ètic. Els més remarcables són:

— La utilització d'argumentacions hipotètiques, sense fonament, i en ocasions tendencioses, sobre la veritable realitat de les expectatives reals i futures d'emprar aquests progenitors, dirigides a coaccionar els futurs pares en un moment especialment delicat de les seves vides. En cap cas s'informa que la probabilitat d'ús autogènec és inferior a 1/20 000, i que la probabilitat que un altre membre de la família pugui necessitar un TPH al·logènec és com a molt

de 1/2500, sense que ningú pugui garantir que aquella unitat de SCU serà acceptable des del punt de vista de la compatibilitat HLA i cel·lularitat.

— El fet que en les famílies de risc, on cap la possibilitat de precisar aquests PH, ja s'accepta fer recollides de SCU dirigides.— L'existència d'alternatives reals al trasplantament autogènic de SCU com són el TMO o el TSP autogènic emprant progenitors del propi pacient obtinguts en assolir la remissió completa, procediments dels que es disposa d'una àmplia experiència davant de la nul·la experiència amb el TCSU autogènic.

- L'existència d'alternatives reals al trasplantament al·lògenic de SCU per a un familiar en base als més de 10 milions de donants voluntaris i les més de 200 000 unitats de SCU criopreservades en els bancs públics o privats a l'abast de qualsevol pacient.

— L'absència de garanties sobre la qualitat dels procediments emprats en la obtenció, manipulació, criopreservació i manteniment dels progenitors en la majoria de bancs dedicats exclusivament a la SCU per a ús familiar.

— El risc que la generalització d'aquesta pràctica pogués afectar la donació altruista d'unitats per a ús no familiar.

— El risc que es produís un moviment social reclamant la recollida i conservació de SCU a càrrec de Sanitat Pública en tots els parts o la reconversió d'unitats donades per a ús no familiar a unitats per a ús familiar en compliment del principi d'igualtat d'oportunitat en termes de salut.

— La pèrdua de diversos principis bàsics de les donacions per a trasplantaments:

- altruisme, solidaritat i anonimat^{*};
- autonomia, donat que aquestes campanyes no proporcionen una informació exhaustiva i veraç;
- beneficència, ja que tota donació hauria de ser beneficiosa per un altre ser humà, per a la comunitat o per a la societat en general;
- d'equitat, ja que no s'estaria complint el principi que tot individu ha de tenir les mateixes oportunitats de beneficiar-se de la donació i s'estaria discriminant en funció del poder adquisitiu.

* Cal recordar que el principi d'anonimat no es refereix a les unitats dipositades als BSCU ja que aquestes queden perfectament identificades. El que ha de ser anònim és l'origen de la unitat per a una donació terapèutica no familiar.

Aquestes opinions en contra del BSCU per a ús familiar han estat refrendades, entre d'altres, per l'Acadèmia Americana de Pediatria (1999), la Comissió Nacional d'Ètica Francesa (2002), l'Acadèmia Nacional de Medicina Francesa (2002), el "Grup de treball per a l'anàlisi de la donació i utilització de la SCU" patrocinat per la Fundació Internacional Josep Carreras i la Generalitat de Catalunya (2001) i, finalment, pel grup Europeu d'Ètica de les Ciències i les Noves Tecnologies de la Comissió d'Europa (2004).

— **Legislació actual sobre el tema**

Malgrat totes aquestes opinions en contra, i el fet que molts dels grups de treball abans esmentats concloguin que *"Els BSCU per a ús familiar ofereixen més del que poden ja que a dia d'avui la probabilitat d'emprar una d'aquestes unitats és pràcticament nul·la"*, cap d'ells ha recomanat prohibir aquests BSCU i tan sols aconsellen "desencoratjar" la seva creació, afegint que, en cas de crear-se, s'hauria d'exigir que les seves instal·lacions i els seus mètodes de treball segueixin les normes de qualitat de qualsevol altre banc de teixits (normes JACIE o FACT). Fins ara tan sols Itàlia i Bèlgica han prohibit la creació de BSCU per a ús familiar amb ànim de lucre. El model italià tan sols permet la seva conservació en centres públics, sense cost i demanant autorització cas per cas.

Recomanacions del grup de treball de la Comissió Assessora de la OCATT

1.- S'haurien de promocionar les campanyes informatives, dirigides al col·lectiu de ginecòlegs, obstetres i llevadores, sobre el potencial curatiu de la SCU, emprada en trasplantaments al·logènics, la informació bàsica a proporcionar a les futures mares, i la sistemàtica de recollida de la SCU.

2. S'ha de recomanar la recollida de la SCU de tot nadó que tingui un germà o pares amb una malaltia que pugui ser tributària d'un TPH i no disposin d'un donant HLA compatible.

3.- S'ha de considerar sempre el TSCU com a possibilitat terapèutica en nens i adults que precisin un TPH al·logènic i no disposin d'un donant HLA-compatible o que precisin un TPH amb caràcter urgent.

4.- S'hauria de potenciar la donació altruista de SCU per a ús no familiar mitjançant campanyes de promoció, prestant una especial atenció als col·lectius d'immigrants, dotant a les maternitats de totes les àrees geogràfiques de recursos per a facilitar la seva recollida, i proporcionant als BSCU els recursos necessaris. La millor manera d'assolir aquest objectiu seria creant un Pla Nacional de recollida de SCU, similar al endegat pel Senat dels Estats Units de Nord-Amèrica.

5.- S'ha de desaconsellar per innecessària la recollida de SCU per a ús familiar. A fi i efecte d'evitar el conflicte que pot representar pels pares desprendre's de la SCU del seu fill davant una hipotètica possibilitat d'ús futur, s'hauria d'establir que, donada la identificació de tota unitat de SCU, i en el supòsit de no haver estat emprada pel trasplantament d'un altre pacient, els BSCU públics poguessin retornar-les quant fos requerida de forma justificada per al seu ús familiar. Aquesta mesura, junt amb l'increment en el nombre de maternitats preparades per a la recol·lecció, potenciarà la donació de SCU per ús no familiar sense excloure la possibilitat d'una utilització familiar.

Bibliografia

- Barker JN, Wagner JE. Umbilical cord blood transplantation: current practice and future innovations. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2003;48(1):35-43.
- Michel G, Rocha V, Chevret S, Arcese W, Chan KW, Filipovich A, Takahashi TA, et al. Unrelated cord blood transplantation for childhood acute myeloid leukemia: a Eurocord Group analysis. *Blood*. 2003;102(13):4290-7.
- 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(4):397-407.
- Rocha V, Labopin M, Sanz G, Arcese W, Schwerdtfeger R, Bosi A, et al. Transplants of umbilical-cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with acute leukemia. *N Engl J Med*. 2004;351(22):2276-85.
- 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(22):2265-75.
- Ferreira E, Pasternak J, Bacal N, de Campos Guerra JC, Mitie Watanabe F. Autologous cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1999;24(9):1041.
- Dalle JH. [Cord blood banking: public versus private banks--facts to ponder and consider] *Arch Pediatr*. 2005;12(3):298-304.
- Torralba F, Gracia D, Abel F. En: Fundació Internacional Josep Carreras (ed.) Consideracions ètiques en torn al ús de la sang del cordó umbilical. En: Donació i utilització de la sang del cordó umbilical: aspectes clínics, ètics i jurídics. Elite-Grafic, Barcelona 2001, pp 39-46.
- Armson BA; Maternal/Fetal Medicine Committee, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Umbilical cord blood banking: implications for perinatal care providers. *J Obstet Gynaecol Can*. 2005;27(3):263-90.
- American Academy of Pediatrics. Work Group on Cord Blood Banking. Cord blood banking for potential future transplantation: subject review. *Pediatrics*. 1999;104(1 Pt 1):116-8
- Academie Suisse des Sciences Médicales. Position de la Commission Centrale d'Éthique sur le prélèvement et l'usage des cellules souches humaines por la recherche scientifique. Bâle; 2001 28 août 2001. In http://www.samw.ch/content/Bulletin/f_bulletin4_2001.pdf
- CCNE. les banques de sang de cordon ombilicale en vue d'une utilisation autologue ou en recherche. Cahiers CCNE 2003;35:3-9 (Avis 79 in <http://www.ccne-ethique.fr/francais/start.htm>)

— Gedé GEE. Les aspects éthiques des banques de sang de cordon ombilical.
In: Avis nº19, 26/3/2004)

(http://europa.eu.int/comm/european_group_ethics/docs/avis19_fr.pdf)

— Misure urgente in materia di cellule staminali da cordone ombelicale.
Gazzetta Ufficiale 7/4/2005. In <http://www.omco.pd.it/leggi2005.htm>

— Real Decreto 411/1996 de 1 de Marzo por el que se regulan las actividades relativas a la utilización de tejidos humanos

— Transposición de la Directiva 2004/23/EC del Parlamento Europeo y del Consejo Europeo relativa al establecimiento de 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.