

El banco de cordón umbilical del Instituto Mexicano del Seguro Social

Karina Peñaflor-Juárez,^a Sonia Marilyn Guillén-Chan,^a Yanín Romero-Juárez,
Fernando Luna-Bautista,^a Elizabeth Franco-Gutiérrez,^a
Jesús Salvador Arellano-Ocampo,^a Rocío Ibáñez-Sánchez,^a
María de Lourdes Domínguez-Contreras,^a Angel Guerra-Márquez^a

The cord blood bank at the Instituto Mexicano del Seguro Social

Background: Hematopoietic stem cells have been used for over 50 years in the treatment of diverse diseases. Umbilical cord blood (UCB) has proved to be a viable source of hematopoietic stem cells for transplantation purposes. The aim was to report the contribution of the umbilical cord blood bank over the past 9 years, in the treatment of various diseases.

Methods: Since 2005 the number of units of blood from the umbilical cord and their use for transplantation in diverse disease were analyzed. A selection of volunteer pregnant women in labor was performed. Umbilical cord blood was obtained from them, which underwent processing, cryopreservation and validation, as well as compatibility test before using for transplantation.

Results: Ten thousand and ninety nine candidates to donation were assessed, from whom 2481 unit of UCB were collected. Of these, 893 unit were processed and cryopreserved for transplantation. In 65 % of cases there was histocompatibility between the cord cell and the receptors. Transplantation was done in 87 patients, 67 % had hematologic neoplasias, who have received 140 units of UCB in 102 transplants. This Bank of UCB ranks second in the world in productivity according to the rate of utility of units in transplantation (3.3 %).

Conclusions: Our bank of UCB has been able to develop a cell line (hematopoietic stem cells) with international quality standards and has been beneficial for patients served by our institution with need of a transplant mainly in hemato-oncologic patients.

Keywords Palabras clave

Cord blood banking	Banco de cordón umbilical
Transplantation	Trasplante
Hematopoietic stem cells	Progenitores hematopoyéticos

Las células troncales hematopoyéticas (CTH) se han empleado en trasplante para el tratamiento de una serie de patologías, principalmente hematológicas, desde hace más de 50 años.¹ Su fuente original de obtención fue la médula ósea y posteriormente la sangre periférica movilizada. Desde la década de los 80 del siglo pasado se demostró que la sangre de cordón umbilical es una fuente rica de CTH y que podría ser una alternativa a la médula ósea.² El primer trasplante exitoso empleando sangre de cordón umbilical fue llevado a cabo por Elianne Gluckman en París, en 1988.³ A diferencia de las CTH de médula ósea o sangre periférica movilizada, la recolección de CTH de sangre de cordón umbilical no tiene riesgo para el donador y se da uso terapéutico a un producto que se considera un desecho biológico. Se han establecido bancos de cordón umbilical (BCU) en todo el mundo, tanto públicos como privados. El primer BCU público se estableció en 1993 por Rubinstein en Nueva York.⁴

Las CTH de sangre de cordón umbilical tienen ventajas sobre las obtenidas de médula ósea o sangre periférica movilizada: son menos aloreactivas, por lo que no se requiere una compatibilidad total con el receptor, tienen menor riesgo de transmisión de agentes infecciosos y se encuentran disponibles para uso clínico de forma inmediata.⁵

El trasplante alogénico de CTH es el tratamiento de elección para una gran variedad de patologías hematológicas, inmunodeficiencias y errores innatos del metabolismo, pero requiere contar con un donante compatible con el receptor, idealmente en su núcleo familiar. Solo el 25 a 30 % de los pacientes cuentan con un donante familiar compatible, por lo que los BCU se han convertido en una alternativa viable para contar con unidades compatibles.

Los reportes epidemiológicos en población derechohabiente del IMSS muestran que la leucemia aguda ocupa el primer o segundo lugar en morbilidad en población pediátrica. Particularmente en aquellos pacientes con leucemia de alto riesgo el trasplante de CTH es una alternativa terapéutica viable cuando cuentan con un donante compatible de su núcleo familiar. Para los que no cuentan con un donante familiar compatible resulta necesario contar con un donante no relacionado de sangre periférica movilizada o de cordón umbilical, por lo que el proyecto de desarrollo de un BCU institucional se estableció en 2002.

^aBanco Central de Sangre, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social Distrito Federal, México

Comunicación con: Angel Guerra-Márquez
Teléfono: (55) 5724 5900, extensión 24203
Correo electrónico: angel.guerra@imss.gob.mx

Introducción: las células troncales hematopoyéticas se han empleado por más de 50 años en el tratamiento de diversas enfermedades. La sangre de cordón umbilical es una fuente viable de células troncales hematopoyéticas con fines de trasplante. El objetivo es informar la aportación clínica del banco de células de cordón umbilical (BCCU) en el tratamiento de diversas enfermedades.

Métodos: desde 2005 a la fecha se analizó el número de unidades de sangre de cordón umbilical (SCU) y su empleo para el trasplante en diversas enfermedades. Se seleccionaron donadoras embarazadas voluntarias en trabajo de parto de quienes se recolectó SCU, la cual fue sometida a su procesamiento, criopreservación y validación, así como a estudios de compatibili-

dad previo a su uso para trasplante.

Resultados: se evaluaron 10 099 candidatas a donación, de quienes se recolectaron 2481 unidades de SCU, de estas se procesaron y criopreservaron 893 unidades para trasplante. En 65 % de los casos hubo histocompatibilidad entre las células de cordón y el receptor. Se trasplantaron 87 pacientes (67 % neoplasias hematológicas), que recibieron 140 unidades SCU en 102 trasplantes.

Conclusiones: nuestro Banco de CCU ha logrado desarrollar una línea celular (troncales hematopoyéticas) con estándares de calidad internacionales, y ha beneficiado a pacientes con necesidad de un trasplante, en especial los padecimientos oncohematológicos.

Resumen

La sede del BCU institucional se asignó al Banco Central de Sangre del Centro Médico Nacional La Raza por ser el banco de sangre más grande y productivo del Instituto; recolecta el 14.16 % de la sangre que se capta en el IMSS y el 5.5 % del país y además, porque cuenta con un área física en su nuevo edificio inaugurado en 2002. El programa de integración contemplaba, aparte de la designación de área física, la definición de procesos, la implementación de un Sistema de Gestión de Calidad, la selección y capacitación de personal y

el equipamiento. El objetivo de este trabajo es dar a conocer la experiencia del BCU del Instituto Mexicano del Seguro Social a 9 años de su creación.

Métodos

Este estudio se realizó en el Banco de Sangre del Centro Médico Nacional La Raza durante el periodo de 2005 a julio de 2014. Se describen los siguientes:

Cuadro I Validación de unidades de sangre de cordón umbilical. Pruebas que se realizan a las muestras maternas y de cordón umbilical para determinar su disponibilidad para trasplante

Muestras maternas	Unidades de cordón umbilical
Tipificación de grupo sanguíneo ABO y Rh(o)D	Tipificación de grupo sanguíneo ABO y Rh(o)D
Serología infecciosa (Hepatitis B, Hepatitis C, Virus de inmunodeficiencia humana, Anticuerpos treponémicos, Anticuerpos anti <i>Trypanosoma cruzi</i> ¹	Serología infecciosa (Hepatitis B, Hepatitis C, Virus de Inmunodeficiencia Humana, Anticuerpos trepanémicos, Anticuerpos anti <i>Trypanosoma cruzi</i> , carga viral para Citomegalovirus ²)
Citometría hemática completa	Citometría hemática completa
Determinación de anticuerpos irregulares	Determinación de células CD34+ ³
	Cultivo clonogénico ⁴
	Cultivo microbiológico (aerobios, anaerobios, hongos, micobacterias)
	Tipificación HLA ⁵
	Viabilidad celular ⁶

¹Mediante quimioluminiscencia y determinación de ácidos nucleicos virales (NAT)

²Mediante quimioluminiscencia, NAT y PCR

³Por citometría de flujo

⁴En medio semisólido

⁵Por biología molecular: locus A y B mediana resolución, locus DRB1 alta resolución

⁶Por método de exclusión de azul tripán

Cuadro II Donadoras evaluadas, unidades recolectadas y criopreservadas de febrero de 2005 a julio de 2014.

Evaluadas	Recolectadas	Criopreservadas
10 099	2 481	893

- Selección de donadoras y recolección de sangre de cordón umbilical: las donadoras potenciales se valoran en el área tocoquirúrgica del Hospital de Ginecoobstetricia 3-A. Los criterios mínimos de selección incluyen: edad de 18 hasta 40 años, embarazo normoevolutivo y máximo cuarto embarazo. Se aplica una historia clínica específica que incluye historial de riesgo genético e infeccioso, tanto en la madre como en el padre del producto, así como historial de riesgo sexual en la pareja. De cumplirse con los criterios de selección, se solicita a la madre firmar la carta de consentimiento informado, responder el cuestionario de autoexclusión confidencial (mismos que se aplican posteriormente a la cesárea o parto) y se toman muestras de sangre para estudios de validación (cuadro I). Se cuenta también con una historia clínica perinatal en la que se valoran criterios de selección del recién nacido como: peso mayor a 2500 gramos, calificación APGAR igual o mayor a 8, sin evidencia de malformaciones congénitas o de sufrimiento fetal agudo. La toma de sangre de cordón umbilical se realiza *in utero* en el posparto inmediato. El cordón umbilical es limpiado cuidadosamente con una solución antiséptica para minimizar el riesgo de contaminación microbiana; la vena umbilical es puncionada con una aguja adherida a una bolsa de recolección con capacidad para 150 ml, conteniendo 25 ml de solución anticoagulante CPD (citrato, fosfato, dextrosa) y la sangre es drenada por gravedad. La bolsa de recolección es rotulada con los datos de identifica-

ción de la madre, colocada dentro de una bolsa plástica sellada y transportada al BCU en contenedores previamente validados para conservar una temperatura entre 6 a 25 °Celsius.

- Procesamiento, criopreservación y validación de unidades: una vez en el BCU, las unidades recolectadas se someten a pruebas de calidad para seleccionar las que serán procesadas. Los criterios son: volumen igual o mayor a 80 ml, cuenta de células nucleadas totales (CNT) igual o mayor a 8×10^8 y serología infecciosa materna negativa. Las unidades seleccionadas son procesadas en un equipo automatizado que elimina plasma y eritrocitos, al tiempo que concentra la capa leucoplaquetaria. Se toman muestras pre-crio-preservación para validación (cuadro I) y las unidades se someten a un proceso de congelación gradual, previa adición de una solución crioprotectora de dimetil sulfoxido (DMSO)/dextrán en un equipo automatizado que, al término de la congelación gradual, almacena las unidades en condiciones criogénicas (196 °Celsius bajo cero), en espera de ser validadas y puestas a disponibilidad para trasplante.
- Solicitudes de búsqueda de unidades compatibles y unidades trasplantadas: a las unidades mantenidas en criopreservación se les practica tipificación HLA en locus A, B (baja a mediana resolución) y DRB1 (alta resolución). Los centros de trasplante envían solicitudes de búsqueda de unidades compatibles con los datos clínicos del paciente y su tipificación HLA. Con un programa informático se buscan unidades de cordón umbilical HLA compatibles con los pacientes, se hace un reporte al centro de trasplante y se queda en espera de solicitar la unidad para trasplante.
- Publicaciones, acreditación y registro internacional: el banco institucional es el segundo banco público establecido en nuestro país. La experiencia obtenida en su implementación, desarrollo de procesos, sistema de gestión de calidad y operación se ha plasmado en una serie de publicaciones nacio-

Cuadro III Centros de trasplante institucionales que han trasplantado unidades de cordón umbilical

– UMAE Manuel Ávila Camacho Puebla
– Hospital General Centro Médico Nacional La Raza
– Hospital Pediatría Centro Médico Nacional SXXI
– Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional SXXI
– Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza
– UMAE Hospital de Especialidades 25 Monterrey
– Hospital General Regional No. 1 “Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro”

Cuadro IV Patologías para las que se han empleado unidades de cordón umbilical y porcentaje de las mismas

Neoplasias Hematológicas (66.7 %):

– Leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia granulocítica crónica

Aplasias Medulares (17.8 %):

– Anemia aplásica grave, anemia de Fanconi, síndrome de Wiskott-Aldrich

Inmunodeficiencias Congénitas (6.4 %):

– Síndrome de Griscelli, neutropenia congénita, inmunodeficiencia combinada grave

Hemoglobinopatías (5.2 %):

– Talasemia

Errores innatos del metabolismo/enfermedades por atesoramiento 4.9 %):

– Adrenoleucodistrofia, osteopetrosis

nales e internacionales. Desde 2009 forma parte de The World Marrow Donor Association (WMDA), entidad con sede en Holanda y que concentra la productividad de 160 bancos públicos en el mundo.

Resultados

De febrero de 2005 a julio de 2014 se evaluaron 10 099 donadoras potenciales, 24.56 % concretaron la

Cuadro V Porcentaje de unidades de sangre de cordón umbilical proporcionadas para trasplante en relación al número de unidades almacenadas

País	Unidades de cordón umbilical		
	Proporcionadas	Disponibles	Porcentaje
Japón JCBBN	1 175	30 063	3.908
México La Raza	25	748	3.342
México CNTS	39	1 555	2.508
USA-NMDP Network	1 870	185 484	1.008
Francia	206	23 539	0.875

*CNTS = Centro Nacional para la Transfusión Sanguínea.

donación, y de las unidades recolectadas se criopreservaron 36 % (cuadro II). Del total de donadoras potenciales se criopreservaron solo 893 unidades (8.84 %), lo que significa que para contar con una unidad de cordón umbilical disponible para trasplante se tienen que valorar poco más de doce donadoras potenciales y también que se tienen que recolectar tres unidades de sangre de cordón umbilical para poder contar con una disponible para trasplante.

De febrero de 2005 a julio de 2014 se recibieron 689 solicitudes de búsqueda de unidades HLA compatibles de ocho centros de trasplante institucionales. Se dio respuesta positiva (al menos una unidad compatible) en 65 % de los casos, con variaciones de acuerdo a la región geográfica: 81 % de respuesta para los centros de trasplante ubicados en Puebla y la Ciudad de México, y solo 59 % para Monterrey y Torreón. Se han trasplantado 140 unidades de cordón umbilical en 87 pacientes con un total de 102 trasplantes. Los centros de trasplante del Instituto que han trasplantado unidades de cordón umbilical se muestran en el cuadro III, y las patologías para las que se han empleado en el cuadro IV. Cabe resaltar que dos terceras partes de las unidades se han empleado para trasplantar pacientes con neoplasias hematológicas, y de estas el 75 % corresponde a leucemia linfoblástica aguda (LLA).

Se han publicado tres artículos en revistas nacionales⁶⁻⁸ y dos en publicaciones internacionales,^{9,10} además de haber sido merecedores de la nota editorial por el trabajo publicado en la revista *Transfusion* en 2008.¹¹ En 2011 se publicó una panorámica global de la organización y operación de los programas de BCU en un grupo selecto de países en vías de desarrollo (de acuerdo al Índice de Desarrollo Humano de la Organización de Naciones Unidas) con economías emergentes, representativos de regiones designadas por la Organización Mundial de la Salud. México fue seleccionado como representativo de la región de las Américas junto con Brasil,¹² haciéndose mención al BCU institucional.

En diciembre de 2006 se obtuvo la certificación ISO-9001-2000 y la actualización al sistema ISO-9001-2008 en diciembre del 2012, misma que se mantiene vigente.

Para el año 2012, el BCU institucional se ubicó en segundo lugar mundial en productividad, considerando la tasa de utilización de unidades en trasplante

(3.342 %), superado solo por el consorcio de bancos de cordón umbilical japoneses (3.908 %)¹³ (cuadro V).

Discusión

El BCU del Instituto Mexicano del Seguro Social ha logrado desarrollar una línea celular (troncales hematopoyéticas) con estándares de calidad internacionales, y su experiencia es comparable a la reportada por otros bancos calificados como de clase mundial.¹⁴⁻¹⁸ Lo anterior ha sido posible gracias a la implementación de un Sistema de Gestión de Calidad en el BCU, a la validación de procesos previamente a su puesta en marcha, al enfoque en la calidad más que en la cantidad, al seguimiento de indicadores, a la mejora continua y a la experiencia y productividad de los centros de trasplante institucionales.

Puede considerarse al BCU como una entidad madura, que ha permitido beneficiar pacientes con necesidad de un trasplante. Sin embargo, el futuro de los BCU se encuentra en el desarrollo de nuevas líneas celulares que puedan ser empleadas terapéuticamente: células dendríticas, mesenquimales y factores plaquetarios. Este tipo de células, además de las CTH, parecen tener un impacto significativo en el tratamiento de patologías diversas, en modalidades terapéuticas conocidas como terapia celular y medicina regenerativa,¹⁹ sin que al momento se haya demostrado plenamente su utilidad en la práctica clínica. Sin embargo, es necesario considerar la migración de los BCU como entidades biotecnológicas.

Conclusiones

El BCU del Instituto Mexicano del Seguro Social ha logrado desarrollar una línea celular (troncales hematopoyéticas) con estándares de calidad internacionales que ha sido utilizada en pacientes con necesidad de un trasplante.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. Starzl TE. History of Clinical Transplantation. *World J Surg* 2000;24(7):759-82.
2. 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;86:3828-32.
3. Gluckman E, Broxmeyer HE, Auerbach AD et al. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling. *N Eng J Med* 1989; 321:1174-78.
4. Rubinstein P, Dobrila L, Richard E, Rosenfield RE, Adamson JW, Migliaccio G, Migliaccio AR, Taylor PE, Stevens CE. Processing and cryopreservation

- of placental/umbilical cord blood for unrelated bone marrow reconstitution. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:10119-22.
5. Gluckman EG, Rocha V, Chastang C. Use of Cord Blood for Banking and Transplant. *The Oncologist* 1997;2:340-3.
 6. Novelo-Garza BA, Benítez-Arvizu G, Cortés-Márquez S, Sánchez-Cañás JA, Franco-Gutiérrez E. ¿Es importante el volumen en la recolección de sangre de cordón umbilical?. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2006;44(Supl 2):107-10.
 7. Benítez-Arvizu G, Martínez S, Guerra A, Luna F, Romero Y, Novelo-Garza BA. Dos técnicas para reducir el volumen de sangre obtenida de cordón umbilical. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2010;48(4):443-6.
 8. Benítez-Arvizu G, Ibarra-Pichardo Y, Guerra-Márquez A, Malagón-Martínez A. Una cosecha adecuada de células nucleadas totales en sangre de cordón umbilical. ¿Qué valorar? *Rev Mex Med Tran* 2013;6(1):7-11.
 9. Novelo-Garza B, Limón-Flores A, Guerra-Márquez A, Bautista-Luna F, Juan-Shum L et al. Establishing a cord blood banking and transplantation program in Mexico: a single institution experience. *Transfusion* 2008;48:228-36.
 10. Guerra-Márquez A, Novelo-Garza B, Malagón-Martínez A, Limón-Flores A, Luna-Bautista F et al. Cord blood banking and transplantation at the Mexican Institute of Social Security: the first 5 years. *Transfusion* 2011;51:328-32.
 11. Boo M. Public cord blood banking may play an important role in the emergence of unrelated transplant in developing countries. *Transfusion* 2008;48:207-8.
 12. Sniecinski I. Cord Blood Banking in Developing Countries. En: Broxmeyer HE ed. *Cord Blood: Biology, Transplantation, Banking, and Regulation*. Bethesda, MD: AABB Press, 2011. p. 647-62.
 13. World Marrow Donor Association. *Unrelated Cord Blood Banks/Registries Annual Report 2012*. 14th ed. Leiden, Netherlands. World Marrow Donor Association, 2013.
 14. Donaldson C, Buchanan R, Webster J, et al. Development of a district Cord Blood Bank: a model for cord blood banking in the National Health Service. *Bone Marrow Transplant* 2000;25:899-905.
 15. Armitage S, Warwick R, Fehily D, et al. Cord blood banking in London: the first 1000 collections. *Bone Marrow Transplant* 1999;24:139-45.
 16. Lauber S, Latta M, Klüter H, et al. The Mannheim Cord Blood Bank: Experiences and Perspectives for the Future. *Transfus Med Hemother* 2010;37:90-7.
 17. Liu J, He J, Chen S, et al. Cord Blood Banking and Transplantation in China: A Ten Years Experience of a Single Public Bank. *Transfus Med Hemother* 2012;39:23-7.
 18. Viswanathan C, Kabra P, Nazareth V, et al. India's first public cord blood repository – looking back and moving forward. *Indian J Hematol Transfus* 2009;25(3):111-7.
 19. Mironov V, Visconti RP, Markwald RR. What is regenerative medicine? The emergence of applied stem cell and development biology. *Expert Opin Biol Ther* 2004;4(6):773-81.