



PLAN NACIONAL DE SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL 2020-2025

ORGANIZACIÓN NACIONAL DE TRASPLANTES

Aprobado por la COMISIÓN DE TRASPLANTES
del CONSEJO INTERTERRITORIAL del SISTEMA NACIONAL DE SALUD

31 de Marzo de 2020



Grupo de Trabajo

Raquel Alenda	Centro de Transfusiones de Madrid
Antonia Alvarez	Coordinación Autonómica de Trasplantes de Andalucía
Manuel Aparicio	Coordinación Autonómica de Trasplantes de Madrid
Cristina Arbona	Banco de Sangre de Cordón de Valencia
José Manuel Bajo	Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO)
Rebeca Bajo	Organización Nacional de Trasplantes (ONT)
Isabel Badell	Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica (SEHOP)
Luisa Barea	Centro de Transfusiones de Madrid
Ruth Barrio	Coordinación Autonómica de Trasplantes de Cataluña (OCATT)
Esther Bernabé	Organización Nacional de Trasplantes (ONT)
María Jesús Cancelo	Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO)
Enric Carreras	Registro Español de Donantes de Médula Ósea (REDMO)
Isabel Castelló López	Asociación Española de Matronas (AEM)
Leopoldo Cuellar	Banco de Sangre de Cordón de Galicia
Mónica Delicado	Coordinación de Trasplantes, Hospital Universitario de Basurto
Rafael Duarte	Grupo Español de Trasplante Hematopoyético (GETH)
Cristina Eguizábal	Banco de Sangre de Cordón del País Vasco
Elisenda Farssac	Banco de Sangre de Cordón de Barcelona
Nadia García	Servicio de Neonatología. Hospital Universitario 12 de Octubre
Jorge Gayoso	Organización Nacional de Trasplantes (ONT)
Pilar Gómez Maldonado	Banco de Sangre de Cordón de Málaga
Luis Larrea	Banco de Sangre de Cordón de Valencia
Marisa López	Agencia de Donación de Órganos y Sangre de Galicia (ADOS)
Carmen Pallas	Servicio de Neonatología, Hospital Universitario 12 de Octubre
Sergio Querol	Banco de Sangre de Cordón de Barcelona
Rosa M.ª Plata	Asociación Española de Matronas (AEM)
Laura Ponce	Banco de Sangre de Cordón de Málaga
Bibiana Ramos	Organización Nacional de Trasplantes (ONT)
M.ª Ángeles Rodríguez	Asociación Española de Matronas (AEM)
Silvia Santos	Banco de Sangre de Cordón del País Vasco
Guillermo Sanz	Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH)
Sharon Toral	Banco de Sangre de Cordón de Madrid
Juan Mario Troyano	Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO)
José Luis Vicario	Centro de Transfusiones de Madrid



INDICE

ABREVIATURAS	4
1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS DEL PLAN NACIONAL DE SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL 2020-2025	5
2. DONACION Y OBTENCION DE SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL	10
2.1. Información de la donación de Sangre de Cordón Umbilical.....	10
2.2. Consentimiento Informado	11
2.3. Selección de donantes de Sangre de Cordón Umbilical.....	15
2.4. Donación dirigida	24
2.5. Unidades de Obtención.....	26
2.6. Extracción de Sangre de Cordón Umbilical	30
2.7. Valoración y rechazo de la donación de Sangre de Cordón Umbilical en la propia Unidad de Obtención.....	36
2.8. Transporte de la Unidades de Sangre de Cordón Umbilical	36
3. BANCOS DE SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL Y PROCESAMIENTO	41
3.1. Requisitos generales en cuanto a las instalaciones	41
3.2. Recepción de la unidad	41
3.3. Evaluación del producto en el banco	42
3.4. Reducción de volumen.....	42
3.5. Muestras de control	43
3.6. Criopreservación	43
3.7. Almacenamiento	44
3.8. Pruebas analíticas.....	44
3.9. Liberación y distribución de la unidad de Sangre de Cordón Umbilical.....	45
3.10. Criterios de aceptación para criopreservar una unidad de Sangre de Cordón Umbilical y garantizar el implante	46
3.11. Optimización del inventario	48
4. CERTIFICACIONES Y ACREDITACIONES DE CALIDAD.....	50
4.1. Certificación ISO (ISO9001)	52
4.2. Certificación CAT	53
4.3. Acreditación NetCord-FACT	53
5. INDICACIONES DEL TRASPLANTE DE SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL Y NUEVAS APLICACIONES.....	55
5.1. Estado actual del trasplante de Sangre de Cordón Umbilical	55
5.2. La experiencia del trasplante de Sangre de Cordón Umbilical en el mundo	56
5.3. El trasplante de Sangre de Cordón Umbilical en España	56
5.4. Indicaciones actuales	57
5.5. Selección de Unidades de Sangre de Cordón Umbilical.....	58
5.6. Áreas de mejora	60
5.7. Investigación de nuevas aplicaciones de la Sangre de Cordón Umbilical	61
6. FORMACIÓN E INFORMACIÓN	66
6.1. Formación a Profesionales	66
6.2. Información a Donantes.....	67
6.3. Donación de Sangre de Cordón Umbilical para Banco Público vs. Colecta privada.....	70
7. BIBLIOGRAFÍA	74
ANEXO I: MODELO DE HOJA INFORMATIVA PARA LA DONANTE DE SCU.....	81
ANEXO II: MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA DONACIÓN DE SCU	86
ANEXO III: REQUISITOS MÍNIMOS A EXIGIR EN LOS BSCU.....	89
ANEXO IV: INDICACIONES PARA LA RECOGIDA DIRIGIDA DE SANGRE DE CORDÓN.....	100



ABREVIATURAS

BSCU: Banco de Sangre de Cordón Umbilical
CAT: Comité de Acreditación en Transfusión y Terapia Celular
CCAA: Comunidades Autónomas
CFU: Unidades Formadoras de Colonias (en sus siglas en inglés)
CNT: Células Nucleadas Totales
DMSO: Dimetil-sulfóxido
DNE: Donante No Emparentado
EICR: Enfermedad Injerto Contra Receptor
ETS: Enfermedades de Transmisión Sexual
GETH: Grupo Español de Trasplante Hematopoyético
GMP: Buenas Prácticas de Fabricación (en sus siglas en inglés)
ILD: Infusión de Linfocitos del Donante
ISBT: Sociedad Internacional de Transfusión Sanguínea (en sus siglas en inglés)
iPS: Células Pluripotentes Inducidas (en sus siglas en inglés)
JACIE: Comité de acreditación conjunto de la Sociedad Internacional de Terapia Celular (ISCT) y del Grupo Europeo de Trasplante de Médula Ósea (EBMT)
HES: Hidroxietil almidón
HTLV I-II: Virus Linfotropo Humano tipos I y II (en sus siglas en inglés)
NAT: Técnicas de Ácidos Nucleicos (en sus siglas en inglés)
OMS: Organización Mundial de la Salud
ONT: Organización Nacional de Trasplantes
PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa (en sus siglas en inglés)
PNMO: Plan Nacional de Médula Ósea
PNSCU: Plan Nacional de Sangre de Cordón Umbilical
ENTPH: Estrategia Nacional de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos
REDMO: Registro Español de Donantes de Médula Ósea
SCU: Sangre de Cordón Umbilical
SGC: Sistema de Gestión de la Calidad
TerCel: Terapia Celular
TPH: Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos
TSCU: Trasplante de Sangre de Cordón Umbilical
VEB: Virus de Epstein-Barr
VHB: Virus de Hepatitis B
VHC: Virus de Hepatitis C
VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana



1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS DEL PLAN NACIONAL DE SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL 2020-2025

En el año 2008 se elaboró el Plan Nacional de Sangre de Cordón (PNSCU) con el **objetivo básico de alcanzar 60.000 unidades de sangre de cordón umbilical (SCU)** de alta calidad en un periodo de 6-8 años. En aquel momento se disponía en España de unas 28.000 unidades de SCU almacenadas, se realizaban en nuestro país cerca de 100 trasplantes anuales con SCU y el empleo de la SCU como fuente de progenitores a nivel mundial crecía exponencialmente en los países más desarrollados.

En la elaboración del PNSCU participaron profesionales sanitarios, representantes de las sociedades científicas, asociaciones de pacientes, representantes de las Comunidades Autónomas (CCAA), el REDMO y miembros de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT).

El PNSCU de 2008 se centraba en cuatro aspectos generales:

1. **Información general**, considerando de vital importancia la información, clara, veraz, basada en evidencia científica y no sesgada sobre la donación de SCU y los resultados del trasplante de SCU.
2. **Donación**, organizando este proceso haciendo énfasis en la información a los padres, los criterios de selección de las donantes, el papel de las unidades obstétricas en la obtención de la SCU y el transporte adecuado de las unidades de SCU desde las maternidades a los bancos.
3. **Bancos de SCU (BSCU)**, apostando por una red de bancos que constituyeron la Red Nacional de Bancos de SCU, que establecieron los criterios de procesamiento y almacenamiento de las unidades de SCU bajo condiciones que asegurasen la calidad de las unidades almacenadas.
4. **Organización**, estableciendo un sistema de coordinación entre los principales actores del PNSCU en sus diferentes fases: donación, almacenamiento y trasplante. Se propuso la creación de una Comisión de Seguimiento del PNSCU coordinada por la ONT y un Comité de Expertos de SCU dependiente de ésta para el seguimiento y apoyo del plan.

Entre los objetivos del PNSCU de 2008 figuraban:

- Ofrecer a la población y los profesionales la **información adecuada** de acuerdo a los conocimientos científicos existentes en cada momento.
- **Identificar y reconocer las diferencias organizativas entre las CCAA** para que cada una adaptase a sus necesidades las más convenientes, dentro de un **proyecto general coordinado**.
- Analizar las **necesidades futuras** de almacenamiento de SCU, tanto desde el punto de vista cuantitativo como cualitativo.
- Analizar todo el proceso de donación, recogida, transporte, preservación, almacenamiento y distribución de la SCU para desarrollarlo con los **máximos estándares de calidad y eficiencia**.

Desde el año 1994 y hasta 2018, se han realizado en España más de 1.600 trasplantes de SCU con unidades procedentes de España o de otros países, empleándose en múltiples patologías, pero fundamentalmente en leucemias agudas. Así mismo, desde los BSCU españoles se han distribuido 3.179 unidades de SCU para la realización de trasplantes (775 para pacientes españoles, 2.404 para pacientes de otros países). La autosuficiencia en la disponibilidad de unidades de SCU para las búsquedas solicitadas en nuestro país ha oscilado entre el 42 y el 73% anual (64% en 2018).

Sin embargo, desde 2011, se aprecia una clara tendencia decreciente a nivel mundial en el uso de la SCU como fuente de progenitores para trasplante, consecuencia básicamente del desarrollo de otras modalidades de trasplante alogénico como el trasplante haploidentico. En España hemos pasado de realizar 149 trasplantes de SCU en 2011 a efectuar 33 en 2018, y de distribuir 342 unidades en 2010 a 163 en 2018. En comparación, en el año 2018 se han realizado en España 362 trasplantes haploidenticos.

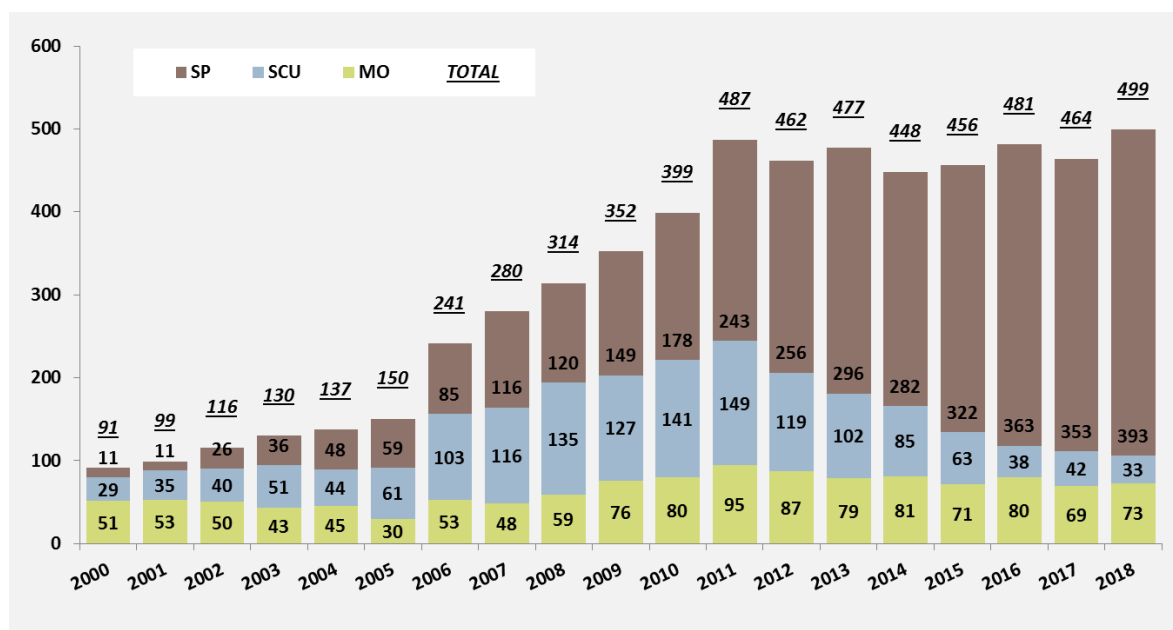


Figura 1. Trasplantes alogénicos no emparentados. España 2000-2018.

La reducción del empleo de la SCU es mayor entre los pacientes adultos, mientras que la actividad de trasplante de SCU en la población pediátrica se ha visto menos afectada, debido probablemente a los buenos resultados obtenidos en población infantil por la mayor celularidad relativa en estos pacientes y por su empleo en diferentes patologías respecto a los adultos.

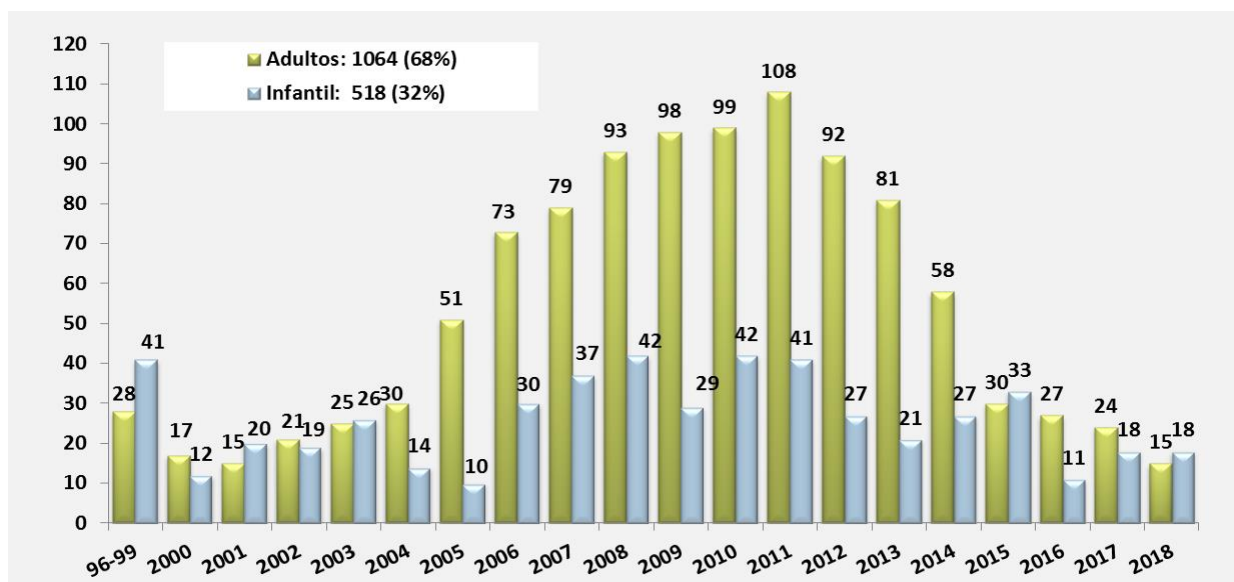


Figura 2. Trasplantes de SCU no emparentados. España 1996-2018

A finales de 2018, se disponía de unas 65.000 unidades de SCU distribuidas entre los 6 BSCU públicos que componen la red del Sistema Nacional de Salud (Barcelona, Bilbao, Madrid, Málaga, Santiago de Compostela y Valencia). La celularidad media de las mismas es de $14,6 \times 10^8$ células nucleadas totales (CNT). Existen unas 9.500 unidades de SCU en nuestro inventario con CNT inferiores a 8×10^8 que sería preciso renovar, dado que no se consideran adecuadas para uso clínico. En los últimos años se han incrementado los requisitos para la recogida de unidades de SCU con mínimos de CNT entre 13 y 17×10^8 y células CD34+ entre 20 y 40×10^5 dependiendo de los diferentes BSCU. Durante el año 2018 se recogieron 931 unidades de SCU entre todos los BSCU (1.582 en el año 2017) y se ha iniciado la renovación del inventario de unidades con baja celularidad.

Objetivos generales del Plan Nacional de Sangre de Cordón Umbilical 2020-2025

Los objetivos y acciones estratégicas que se plantean en este nuevo PNSCU forman parte de la **Estrategia Nacional de Trasplante Hematopoyético 2020-2025**, aprobada el 3 de julio de 2019 por la Comisión de Trasplantes del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Dicha Estrategia Nacional constituye un programa global donde se integran otros proyectos con objetivos convergentes, como el Plan Nacional de Médula Ósea, el desarrollo de la Terapia Celular (TerCel), acciones de formación y divulgación, así como planes de calidad e información, a desarrollar junto con el Plan de SCU durante el periodo 2020-2025 (**Figura 3**).



Figura 3: Elementos de la Estrategia Nacional de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos 2020-2025

Tomando como punto de partida lo antedicho y los principios básicos recogidos en el PNSCU de 2008, a lo largo de 2019, un grupo de expertos multidisciplinar, con la participación de profesionales sanitarios, representantes de las sociedades científicas, asociaciones de pacientes, representantes de las Comunidades Autónomas (CCAA), el REDMO y miembros de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) ha elaborado este nuevo PNSCU 2020-2025 que ha sido remitido para consulta pública a lo largo de enero de 2020.

Se plantean como **objetivos y/o acciones estratégicas del nuevo Plan para el periodo 2020-2025** los siguientes:

1. Adecuación del inventario de SCU de España a las condiciones actuales de uso:

- Mantener un stock de 60-65.000 unidades de SCU con celularidad superior a 8×10^8 CNT.

QUIÉN: BSCU, Sociedades Científicas, Coordinaciones Autonómicas de Trasplante y ONT.

- Recambio de unidades de baja calidad ($<8 \times 10^8$ CNT).

QUIÉN: BSCU.

2. Desarrollo de programas de calidad comunes:

- Revisar los requisitos técnicos de las colectas y los centros-maternidades implicados.
QUIÉN: BSCU, Maternidades, Sociedades Científicas, REDMO, ONT y Coordinaciones Autonómicas de Trasplantes.

- Recogida selectiva de unidades de alta calidad en centros de excelencia.

QUIÉN: BSCU, maternidades y Coordinaciones Autonómicas de Trasplantes.

- Criterios de calidad comunes en los distintos bancos de SCU.

QUIÉN: BSCU y Sociedades Científicas.



- Implantación de programas de inspección y auditorias.
QUIÉN: BSCU, maternidades, Sociedades Científicas, Coordinaciones Autonómicas de Trasplantes y ONT.
- 3. **Desarrollo de nuevas utilidades de la SCU** (hemoderivados de SCU, terapia celular a partir de diferentes componentes de la SCU, etc.):
QUIÉN: BSCU, Sociedades Científicas y ONT.
- 4. **Divulgar a la población general** la diferencia entre los usos consolidados y los usos en desarrollo frente a usos no consolidados/futuribles:
QUIÉN: BSCU, maternidades, Sociedades Científicas, Coordinaciones Autonómicas de Trasplantes y ONT.
- 5. **Formar y transmitir a los profesionales implicados y autoridades sanitarias** las nuevas estrategias y planteamientos a desarrollar en consonancia con lo recogido en este nuevo Plan.
QUIÉN: BSCU, maternidades, Sociedades Científicas, Coordinaciones Autonómicas de Trasplantes y ONT.

El desarrollo de los objetivos y acciones anteriormente descritos se incluye a continuación en los capítulos específicos, que recogen adicionalmente los elementos necesarios para su comprensión e implementación por los diferentes agentes y entidades participantes en el Plan.



2. DONACION Y OBTENCION DE SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL

2.1. Información de la donación de Sangre de Cordón Umbilical

La información estará a disposición de las donantes en los centros de atención primaria, en las unidades de obtención y en las salas de parto.

Los folletos informativos han de contener todos los puntos importantes destacables que los padres deben conocer para poder realizar la donación de la SCU y dar respuesta a las dudas más frecuentes. Aun así, los profesionales de obstetricia y atención al parto y las páginas web deben estar preparados para resolver cualquier duda que la población pueda tener sobre la donación de SCU.

La información que se ofrece a las donantes debe ser clara y comprensible.

Contenidos de la información

En la información proporcionada es importante que queden claramente contestadas las siguientes cuestiones:

- Qué es la SCU.
- Utilidad contrastada de las células de la SCU.
- Indicaciones de uso de células de SCU.
- Destino de los cordones donados no útiles para trasplante: investigación, biobanco, etc.
- Para qué puede servir el resto de componentes de la SCU (glóbulos rojos, plasma y plaquetas).
- Requisitos para ser donante de SCU.
- Cómo hacerse donante de SCU.
- Procedimiento de obtención/extracción de la SCU:
 - Recomendaciones de la OMS sobre el pinzamiento del cordón y compatibilidad de la donación con estas recomendaciones.
 - Momento exacto en el que se realizará el pinzamiento en caso de donación.
- Las condiciones de procesamiento y almacenamiento de la SCU.
- Los análisis a los que la donante y la SCU serán sometidos.
- Los riesgos y beneficios de la donación para la madre y para el niño.
- Utilidad del almacenamiento de la SCU para uso en banco público.
- Indicaciones y condiciones especiales de la donación dirigida.
- Posibilidad de revocación y plazo máximo para la misma.
- Posibilidad de almacenamiento de SCU para uso autólogo eventual y su utilidad en la actualidad.
- Reglamento general de protección de datos.



Medios de difusión de la información

Se podrá obtener mediante **folletos informativos** en las unidades de obtención (maternidades), áreas de atención primaria y en los BSCU. Además, en las **páginas web** propias de cada BSCU, la ONT (www.ont.es), el Registro de Donantes Medula Ósea (REDMO <https://www.fcarreras.org/ca/redmo>) u otros medios de información que cada BSCU considere oportuno para promocionar la donación.

Los medios anteriormente descritos facilitarán el acceso a la documentación necesaria para llevar a cabo la donación de SCU, ya sea en papel o para descarga electrónica.

Programas de promoción de la donación de Sangre de Cordón Umbilical

Para poder facilitar una correcta información, que sea comprensible para las donantes, debe haber un buen conocimiento por parte de los profesionales implicados en la donación de SCU. Estos deben estar debidamente formados para poder ofrecer una información clara y objetiva sobre la donación de SCU. Deben conocer las ventajas de la donación pública y poder resolver dudas sobre la conservación para uso privado. Son responsables de facilitar la información los profesionales de enfermería, matronas y médicos de la especialidad de obstetricia y ginecología de atención primaria y especializada y de las unidades de obtención, así como los profesionales adscritos a cada BSCU.

Deben existir diferentes puntos de información a las donantes:

- En las consultas de atención primaria.
- Durante los cursos de educación maternal, de preparación al parto o de atención al parto, donde se podrá informar de una forma distendida y clara.
- En las consultas de obstetricia de los centros autorizados para la obtención de SCU.

Cualquiera de los puntos de información a la donante deben asegurar una **información universal** que garantice la libre decisión de la donante previa al parto.

Se deberá garantizar un espacio para la información, que permita a la donante disponer de tiempo suficiente para meditar su decisión antes del parto y resolver cualquier duda.

Se debe informar a la donante de la posibilidad de revocar su consentimiento en cualquier momento antes de la donación, pero siempre antes de su utilización clínica para trasplante o antes de la cesión de la unidad de SCU al biobanco.

2.2. Consentimiento Informado

Toda actuación en el ámbito de la sanidad requiere, con carácter general, el previo consentimiento de los pacientes o usuarios, tal como recoge la *Ley 41/2002 básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica*. El consentimiento, que debe obtenerse después de que el paciente reciba



una información adecuada, se hará por escrito en los supuestos previstos en la Ley (Cap. I, art.2.2). Así pues, se hace imprescindible abordar el tema de la información, oral o escrita, que debe recibir la persona/paciente antes de poder obtener su consentimiento realmente informado y en base a esto, decidir libremente (art.2.3) o negarse (art.2.4), decisión que ha de quedar reflejada en su historia clínica. Por otro lado, la Ley 41/2002 también obliga a los pacientes a facilitar los datos leales y verdaderos sobre su estado de salud (art.2.5) ante la asistencia sanitaria.

En este mismo capítulo ya se hace un esbozo de lo que posteriormente se ha legislado sobre protección de datos y la obligación que tienen los profesionales sanitarios en esta materia (art.2.7) sea cual sea el soporte de esta información.

Protocolo de obtención del consentimiento informado

Información previa para la donación de SCU: En todo proceso donde la persona/paciente, en base a la Ley 41/2002, deba tomar decisiones, deberemos distinguir dos hechos:

- Proporción de información correcta, clara, honesta (verdadera) y comprensible, por lo general de forma oral (verbal), que quedará recogida en la historia clínica.
- Documentación escrita de la decisión, a través del denominado “consentimiento informado” que debería denominarse “documento de información al paciente” dado que su consentimiento, “*acción o efecto de consentir*” según la Real Academia Española, que significa “*permitir o condescender en que algo se haga*”, puede estar implícito en el mismo acto sanitario y ser obtenido de forma oral y escrita, y ambas han de quedar reflejadas en la historia clínica de la persona/paciente.

La información previa a la obtención del consentimiento debe de tener unas condiciones mínimas que también se recogen en la Ley 41/2002 (*cap.IV, art.10.1*):

- Las consecuencias relevantes o de importancia que la intervención origina con seguridad.
- Los riesgos relacionados con las circunstancias personales o profesionales del paciente.
- Los riesgos probables en condiciones normales, conforme a la experiencia y al estado de la ciencia o directamente relacionados con el tipo de intervención.
- Las contraindicaciones.

Información para la donación de SCU: En el caso que nos ocupa, la información a la madre gestante o a los padres para la donación de SCU una vez nacido su hijo/a, deberá ser ofrecida previamente al parto y por el equipo profesional que atiende el embarazo.

La información, además de ser oral y dada por un profesional formado en el tema, puede estar reflejada en un folleto o “documento informativo” que ofrecerá a los padres para una lectura posterior. Estos folletos deberían estar accesibles en los centros de salud, maternidades u hospitales autorizados y en los propios BSCU, los sitios web u otros medios informativos.

Los padres, una vez informados en el lugar y tiempo adecuados, pueden tomar la decisión de ser donantes, de manera voluntaria y libre, o bien revocar la autorización.

En caso de acceder a ser donantes, deben cumplimentar un cuestionario sobre algunos aspectos sanitarios (vacunación, hábitos, últimos viajes, etc.) o responder a todas aquellas cuestiones de



salud que se requieran, a priori, para ser buenos candidatos si las circunstancias obstétricas y neonatales lo permiten. Lo ideal es que los padres sean informados y seleccionados por un profesional formado tras una entrevista clínica pero no es imprescindible para ser donantes.

Sería interesante considerar la posibilidad de hacer una sesión informativa grupal en los cursos de educación maternal para abordar el tema con calma, mayor claridad y conocimientos y poder así contestar a las preguntas más frecuentes o resolver las dudas que se tengan en el momento.

Obtención del consentimiento informado: Lo recomendable es entregar el consentimiento informado por escrito durante la gestación para que la madre o los padres tengan tiempo suficiente para leer y comprender lo allí contenido. **Deberá ser obtenido siempre que la madre sea capaz de concentrarse en la información y no esté distraída por las labores del parto.** No se obtendrá en el trabajo de parto.

Estructura del consentimiento informado

Una vez delimitado el derecho del paciente a ser informado y reflejada la fecha de entrega del consentimiento, se pasará a establecer toda la información médica o sanitaria que gira en torno a la intervención que se va a realizar, procedimiento, etc. La estructura básica de un consentimiento es la siguiente:

- Descripción del procedimiento, incluyendo el objetivo del mismo.
- Las alternativas que hay al procedimiento planteado, siempre y cuando las haya.
- Los riesgos generales o más frecuentes de cualquier tipo de intervención.
- Los riesgos y complicaciones específicos de la intervención a realizar.
- Los riesgos específicos atendiendo a las circunstancias personales del paciente (patologías previas, diabetes, intolerancia a determinados productos o fármacos, etc.).

En el caso de la donación de SCU, la donante deberá firmar el documento de consentimiento informado en el que se exprese la conformidad en los siguientes puntos:

- Que ha sido informada por un profesional y que ha tenido la posibilidad de resolver todas sus dudas, así como la de rechazar la información ofrecida.
- Que puede revocar el consentimiento en cualquier momento antes de la obtención de la SCU.
- Que lo firma de manera libre y voluntaria, sin que exista coacción económica o de otro tipo. Se debe especificar que la donación se realiza de manera altruista y con carácter universal, es decir, que la donación se realiza para cualquier paciente que la necesite.
- Que ha recibido la información pertinente de la descripción del procedimiento de obtención y las condiciones de procesamiento y almacenamiento de la SCU.
- Que ha recibido información sobre la finalidad de la donación de SCU y los beneficios que se esperan alcanzar.



- Que los datos aportados por la donante y su pareja en la entrevista y/o el cuestionario sanitario (riesgo de enfermedades transmisibles, vacunación, hábitos, etc.) son fieles a la verdad y que estos determinarán su aptitud para ser candidata para este procedimiento independientemente del uso de la SCU.
- Que se guardarán muestras de ella y/o del recién nacido para los análisis asociados al procesamiento y validación de las donaciones de SCU.
- Que se le han explicado alternativas razonables al procedimiento, como por ejemplo ser donante de sangre periférica o de médula ósea.
- Que se le ha informado de las consecuencias previsibles de su realización o no realización del procedimiento.
- Riesgos frecuentes y poco frecuentes (cuando sean de especial gravedad y estén asociados al procedimiento por criterios científicos) y beneficios para ella y para el recién nacido.
- Que las muestras biológicas obtenidas pueden ser conservadas en un biobanco autorizado con el objetivo de su utilización en actividades de investigación biomédica autorizadas, de acuerdo con la legislación vigente, siempre manteniendo el anonimato de la donación.
- Que el BSCU puede contactar con ella en cualquier momento por razones relacionadas a su donación.
- Que los datos tanto de la donante como del recién nacido serán tratados de forma confidencial y codificada para proteger sus identidades de acuerdo con la legislación vigente.

Otros puntos adicionales propios del procedimiento y cuya conformidad puede darse específicamente para cada punto:

- Que se está de acuerdo en el destino de la donación de la SCU. En este sentido, deben detallarse claramente los posibles usos de las unidades de SCU, ya sean terapéuticos y/o de investigación, independientemente de su validez.
- Que se realizará el pinzamiento del cordón respetando las condiciones de la OMS, definiendo el momento en el que se realizará y nunca antes de los 60 segundos.
- Que se realizarán pruebas serológicas (VIH, VHB, VHC, Sífilis, Toxoplasma y Citomegalovirus y otras si fueran requeridas,) antes del parto y que en algunos casos se podrá solicitar una nueva prueba después de 6 meses.
- Que se pueden solicitar datos de su historia clínica y familiar, y del recién nacido.
- Que de forma opcional se puede realizar un examen clínico al recién nacido, entre los 3-6 meses de edad.
- Que se le comunicará si se detectan anomalías en los análisis realizados.
- Que existe la posibilidad de que la maternidad u hospital no haga la extracción si las condiciones, tanto del parto, la madre y/o el recién nacido, no son las adecuadas o la infraestructura disponible no lo permite.



- Que la donación es altruista y no conlleva ninguna compensación económica.

Evidentemente deben constar los datos completos y la firma de la donante así como un apartado para la revocación de la autorización hasta el momento del nacimiento de su hijo/a o el rechazo al derecho de información. También debe estar firmado por el personal sanitario que ha proporcionado la información.

Situaciones especiales

Cuando la donante tenga dificultad de comprensión de la información por motivos de capacitación o lenguaje (ej. diferente idioma), pueden surgir algunas dudas. Sin embargo, el artículo 9.3 de la ley 41/2002 contempla los supuestos en caso de representación. En el caso de mujeres de diferente idioma, se utilizarán los recursos disponibles para la correcta traducción de la información mediante intérprete o folletos ya traducidos. **Los familiares de la donante no podrán servir como intérpretes en caso necesario.**

En el apartado de objetivos o fines de la donación, deberá especificarse el posible uso de la unidad de SCU para otros fines distintos al trasplante, aunque la unidad de SCU fuera apta para el mismo, ya que puede ser factible, siempre que la donante sea informada y otorgue su consentimiento.

Se mantiene la posibilidad, ya especificada en el PNSCU de 2008, de otorgar el consentimiento verbal y firmarlo hasta 7 días después de la donación si las circunstancias así lo obligan, en casos excepcionales y con autorización del BSCU.

Ver Anexos I y II: Modelos de Hoja informativa a la donante y Consentimiento Informado para la donación de SCU.

2.3. Selección de donantes de Sangre de Cordón Umbilical

Es obligación de cualquier sistema, público o privado, que los BSCU garanticen la calidad de las unidades almacenadas para su uso posterior como estrategia de trasplante, además de asegurar el abastecimiento de suficientes unidades cubrir las necesidades de los pacientes candidatos. Tal abastecimiento debe basarse en criterios de selección claros, contenido hematopoyético adecuado de las unidades de SCU almacenadas (estableciéndose la cantidad mínima de CNT para criopreservarlas) y disponibilidad de unidades suficientes para cubrir la necesidad del mayor número de pacientes potenciales posible.

A día de hoy se siguen desechando un 65%-70% de las unidades recogidas en los centros receptores como son los paritorios o los mismos BSCU. Las causas de desestimación de unidades curren en el 56% antes de la recogida de la muestra, 30% son obstétricas y 8% se relacionan con la criopreservación.

Por ello se deben tener en cuenta los criterios de selección de donantes y aplicar estrictamente la metodología de recogida para disminuir el porcentaje de muestras desechadas.





Criterios de Selección

Los criterios previos generales para la selección de posibles donantes de SCU deben exigir:

- Que no existan situaciones de riesgo evidente durante el parto o el nacimiento inmediato que obligue, a quien lo asiste, a tener que llevar a cabo una vigilancia preferente sobre la madre o el feto y no pueda dedicar tiempo al proceso de extracción de SCU.
- El tener leído y firmado el preceptivo documento de “Consentimiento Informado” antes del parto debe ser una premisa fundamental por la exigencia legal, debidamente reglamentada.
- El responsable debe comprobar, con tiempo suficiente, los documentos debidamente rellenados y completados, la existencia de todo el material necesario para la recogida, el procedimiento desinfección y el procedimiento de extracción, así como la trazabilidad en todos los puntos del proceso.

Podrán ser donantes de SCU para trasplante clínico aquellas mujeres sanas, mayores de edad, que no tengan riesgo de transmitir ninguna enfermedad infecciosa, ni genética, que expresen su deseo de ser donantes y cuyo parto vaya a ser atendido en una maternidad autorizada por la autoridad autonómica competente para realizar extracciones de SCU y que tenga convenio vigente con el BSCU público. Sin embargo, dado que actualmente los BSCU públicos disponen de un importante número de unidades de SCU, es indispensable afinar los criterios de selección de donantes de SCU para optimizar su calidad.

Los factores relacionados con una mayor CNT deben ser premisas favorecedoras en la selección de potenciales donantes y entre ellas una **edad gestacional fetal** por encima de la 34 semanas, momento en que el feto ha alcanzado madurez en términos cronológicos. No obstante, es preferible una mayor edad gestacional, entre las semanas 38 y 40, acompañada de un peso adecuado a la edad gestacional (3.200 gramos), con un percentil 50. El **peso placentario** debe ser superior a los 650 gramos. La muestra sanguínea debe hacerse preferentemente con la placenta intra útero antes del alumbramiento, salvo que los responsables del laboratorio acreditado de SCU permitan la extracción de la sangre en placentas una vez alumbradas. En este caso la calidad y cantidad celular será responsabilidad de los mismos. Es indiferente para la recogida que el parto se haya producido por vía vaginal o mediante cesárea, así como si ha sido necesario realizar alguna maniobra tocúrgica extractora.

Sin lugar a dudas, el criterio principal en la selección de potenciales donantes de SCU es que las **gestantes sean sanas antes y durante el transcurso de la gestación**, en particular, que no presenten una enfermedad infecto-contagiosa y no estén afectadas por una patología genética, circunstancia que también debe descartarse en el feto (en este caso debe incluirse a las parejas reproductoras).

Otros criterios complementarios y de obligado cumplimiento son la **libre voluntad** de ser donante por parte de la gestante, dar a luz en **centros hospitalarios cuyas maternidades estén acreditadas** legalmente para llevar a cabo la extracción de las muestras de SCU, y **haber firmado el correspondiente consentimiento informado** previa explicación comprensible por parte del informante competente de todos los puntos concretos del procedimiento, conservación y uso de



las muestras. Estos puntos, como premisas fundamentales, deben llevarse a cabo inexcusablemente siempre que vaya a realizarse la extracción de SCU ya que debe existir total certeza, mediante los estudios preceptivos, de que la madre y el neonato como posibles donantes tengan el grado de salud exigidos para proteger al candidato o receptor de cualquier enfermedad transmisible.

Para la obtención de SCU, debe exigirse con el tiempo previo adecuado, incluso durante la gestación, una historia clínica médico-social que incluya los diversos factores genéticos derivados de la etnia y/o existencia de potenciales factores hereditarios familiares, por lo que deberá desecharse a donantes con historia familiar, vía materna o paterna, de una enfermedad genética conocida que pueda afectar al potencial receptor. Esta circunstancia debe ser tenida en cuenta aunque no se confirme analíticamente pero se tenga certeza de la existencia de una determinada patología hereditaria familiar tanto en la gestante como en el otro progenitor.

Criterios de exclusión

De los criterios de selección anteriormente mencionados, se desprenden los criterios preliminares de exclusión de posibles donantes. **Criterios de exclusión obstétricos:** Son los derivados por causa de la propia gestación y el parto, entre los que cabe destacar el parto prematuro, ya que por debajo de la 34 semana de gestación la propia inmadurez fetal asocia una producción hematopoyética disminuida e igualmente inmadura. La Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) establece como parto pre término aquel que acontece antes de la 37 semana de gestación. A esta edad gestacional se obtiene un menor volumen sanguíneo y de celularidad. Además, estos fetos asocian por razones cronológicas un menor peso. Por ello, como procedimiento preventivo de la anemia, se hace un clampaje del cordón más tardío, intentando ordeñar al cordón umbilical en dirección al feto con la idea de aumentar su volemia y evitar posibles transfusiones por anemia. Este procedimiento, que se realiza antes de cortar el cordón umbilical, contraindica la donación de SCU de los fetos prematuros. En este sentido también la **gestación gemelar y múltiple**, al asociarse a una incidencia significativa de prematuridad y bajo peso deben ser considerada una contraindicación para la donación. Todas aquellas **circunstancias que impliquen una estricta vigilancia fetal** contraindican la obtención de SCU, ya que ésta podría representar un riesgo sobreañadido a la situación de gravedad fetal. Lo mismo aplica a cualquier **patología materna subyacente** que aparezca o se agrave en el parto. En este sentido el parto gemelar o múltiple que acabe con la práctica de una cesárea descartaría el proceso de obtención de SCU, igualmente aquellos accidentes funiculares que hayan desencadenado afectación hemodinámica y del estado fetal, como las circulares de cordón apretadas, nudos verdaderos, situaciones de emergencia por prolapso y/o procúbito de cordón, vasos previas etc.. Las inserciones patológicas de la placenta, como la placenta previa, incluso las marginales que hayan presentado metrorragias, o las patologías de invasión miometrial en sus tres variantes (acreta, íncrета y percreta) diagnosticadas previamente por ecografía, deben ser consideradas como criterio de exclusión absoluta.



La **tocurgia**, parto instrumental indicado por pérdida de bienestar fetal, así como la **cesárea**, deben ser consideradas contraindicaciones para la donación de SCU, porque el procedimiento de extracción puede despistar la atención del equipo quirúrgico encargado de la reparación anatómica materna postparto o bien la atención dirigida a preservar el buen estado neonatal tras el nacimiento. Ante esta situación, y siempre bajo criterio y responsabilidad de los técnicos del BSCU, se podría plantear la recogida a través de la placenta ex-útero una vez alumbrada.

Como se ha expuesto anteriormente, los **accidentes funiculares** son otro inconveniente para la obtención de SCU, que sólo podrá considerarse bajo la responsabilidad del profesional que asiste al parto. En definitiva cualquier incidencia de patología fetal independientemente de la presentación (cefálica, podálica) durante el parto y todas aquellas situaciones que puedan provocar el mínimo despiste sobre una adecuada atención al mismo y más en situaciones de riesgo fetal y/o materno, debe excluir la obtención de SCU en la sala de partos.

Asimismo, la **fiebre materna intra parto de irrupción inesperada**, si además se asocia a la rotura de la bolsa amniótica, debe contraindicar la donación ante el riesgo de infección adquirida sobre todo por *Streptococcus Agalactiae*.

Mención especial representa cualquier **parto asistido extra hospitalariamente o no sujeto a criterios asistenciales hospitalarios** (domiciliarios, parto en el agua etc...), así como un parto asistido por urgencia súbita en la calle. Estas situaciones asistenciales deberían explicarse a la gestante o progenitores como criterio excluyente para la obtención de SCU con las debidas garantías, como mínimo sanitarias y por tanto con riesgo infectivo.

Las **enfermedades maternas asociadas al embarazo** (hipertensión, diabetes tipo II etc...) **o al parto** podrán excepcionalmente permitir una posible donación siempre bajo responsabilidad del profesional que asiste al parto y en conjunción con los técnicos del BSCU.

Toda asistencia al parto que quede fuera del ámbito hospitalario o de las maternidades que no cumplan con el reconocimiento de la ONT para la extracción de SCU, y que no sean atendidas por profesionales formados para ello, quedarán excluidas por no poder garantizar la asepsia y condiciones de recogida, debiendo ser advertidas las gestantes que opten por otro lugar y manera de atención a su parto.

Todas estas situaciones quedan o deben quedar definitivamente solventadas cuando se establece y acepta, de forma determinante, que la *“indicación de recogida de SCU la establece e indica la persona responsable de la asistencia al parto, ya que toda la responsabilidad a favor o en contra va a recaer legalmente sobre ella”*. Igualmente es el que indica qué persona debe ser la encargada del procedimiento de extracción de SCU mientras la placenta se encuentra intraútero, antes del alumbramiento. No obstante la posibilidad de recogida de SCU sobre placenta ya alumbrada, extra útero, es responsabilidad del propio personal acreditado del BSCU y deben ser ellos quienes indicaran dicha posibilidad.

- **Criterios de exclusión demográficos y médico-sociales:**
 - Edad materna inferior a los 18 años, ya que legalmente se requiere mayoría de edad para autorizar la donación.



- Estar bajo los efectos de drogas (alcohol, narcóticos en general) o presentar cualquier incapacidad mental.
- Padecer activamente o haber padecido infección por el VHB, excepto si el AgHBs es negativo y existe inmunidad analíticamente demostrada.
- Hepatitis C.
- Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida o ser portador del VIH mediante demostración por PCR.
- Infección por HTLV I/II o bien ser portadora de anticuerpos anti-HTLV I/II.
- Babesiosis
- Kala Azar (Leishmaniasis visceral).
- Tripanosomiasis Americana (Tripanosoma Cruzi) o Enfermedad de Chagas, debiendo tener en cuenta el riesgo que representan aquellas gestantes provenientes de países endémicos tanto autóctonas como visitantes, estando obligados en estas poblaciones a determinar serológicamente la positividad o negatividad antes de la aceptación de la donación.
- **Riesgo de una infección transfusional:** Las donantes con factores de riesgo de infección transfusional deben ser excluidas por un periodo no inferior a seis meses. En caso de disponer de una determinación negativa para VHC por NAT, la exclusión podrá ser por un periodo no inferior a cuatro meses tras un proceso transfusional de riesgo. Entre estos factores de riesgo se incluyen:
 - Utilización de catéteres por vía central insertados durante largos periodos o días.
 - Salpicaduras sanguíneas sobre mucosas
 - Lesión por punción.
 - Práctica quirúrgica previa (antes o durante la gestación).
 - Haber sido sometida a tatuajes o colocación de piercing, así como perforaciones en cualquier parte del cuerpo con intención estética. Es obligatorio tener conocimiento del rigor y nivel sanitario del lugar donde se haya practicado cualquier procedimiento de este tipo, así como el tiempo en que se lo haya realizado.
 - Otras técnicas de punción como la acupuntura, con conocimiento obligado de las características sanitarias y rigor metodológico del profesional que lo realice. Debe exigirse el uso de agujas estériles y desechables.
 - Consumo de drogas por vía parenteral (intravenosa y/o intramuscular), así como medicación esteroidea y hormonal con el fin de aumentar el rendimiento deportivo o muscular.
 - Transfusiones en países con enfermedades infecciosas endémicas y emergentes (ej. Zika, Chikungunya, Chagas, Dengue, VIH, Paludismo, HTLV I/II y similares).
 - Coagulopatía congénita tratada con hemoderivados o factores de coagulación humano no bien controlados.
- **Riesgo de infección por vía sexual:**
 - Contacto sexual de riesgo con personas afectas de infecciones de transmisión sexual (ITS), entre ellas la hepatitis.
 - Mujeres de alto riesgo por ejercer profesionalmente el sexo y por tanto con múltiples parejas ocasionales sin controles sanitarios adecuados.



- En el caso de no estar incluidas en el grupo anterior, aquellas mujeres con hábito de promiscuidad sexual, con mayor riesgo de ITS. En estos casos, si la gestante cesa en su conducta de riesgo, deberá ser excluida por un periodo de un año como mínimo en donde deberá mostrar negatividad para ITS.
- **Riesgo de transmisión de enfermedad causada por Priones**
 - Mujeres con antecedentes familiares de Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en todas sus variantes.
 - Pacientes que han sido receptoras de hormonas hipofisarias en general, como la del Crecimiento Humano, o de tejidos oculares (como córnea o esclerótica), duramadre etc...
 - Antecedentes de demencias o patologías neurológicas degenerativas de posible etiología viral o bien de causa no filiada.
 - Por la situación epidemiológica del momento, se aconseja excluir a las gestantes con estancia de larga duración en el Reino Unido durante los años 1980 a 1996, aunque bien es verdad que un gran número de ellas han ido disminuyendo su capacidad genésica por razones de edad.
- **Riesgo de transmisión de otras enfermedades infecciosas:** Las infecciones de baja entidad deberán excluir una posible donación hasta remisión clínica dos semanas posteriores al cuadro, debiendo exigirse la desaparición de la fiebre dos semanas antes de la donación. Las enfermedades infecciosas de mayor entidad exigen un tiempo de remisión de mayor duración:
 - Fiebre Q: Tras dos años de remisión confirmada
 - Osteomielitis: Tras dos años de remisión
 - Brucelosis: Tras dos años de remisión completa
 - Toxoplasmosis: Tras seis meses de remisión
 - Sífilis: Tras un año de remisión completa
 - Tuberculosis: Tras dos años de remisión confirmada
 - Fiebre Reumática: Tras dos años de remisión completa. Ausencia inmunológica serológica.
 - Las pacientes foráneas (turistas) de países endémicos o las que acuden como visitantes a los mismos, aquellas que previamente no presentaban anticuerpos específicos, las que tienen algún contacto físico incluido el sexual, con parejas provenientes de esos países, deben demostrar de forma absoluta seronegatividad al Virus Zika, Chikungunya, Chagas, Dengue, Paludismo y similares. En todos ellos si las pruebas serológicas, inmunológica y/o genómica resultaran negativas, el periodo de exclusión podría reducirse a cuatro meses tras el posible contacto de riesgo. Si se confirmara la positividad clínico-serológica debenser excluidas por un periodo cautelar de tres años, fundamentalmente el paludismo. Si pasado este tiempo se confirmara la negatividad de síntomas y signos clínicos así como la serológica, podrán readmitirse para un programa de donación de SCU.
 - Cuando nos referimos a la posibilidad de contagio del Virus del Nilo Occidental, debe procederse cautelarmente a un periodo de exclusión de 28 días o un mes



tras abandonar la zona en la que se hayan detectado casos específicos o epidemiológicos de transmisión a humanos.

- Cualquier cuadro infeccioso importante, con manifestación sistémica no bien filiado en el momento de la donación o de etiología conocida como la Tuberculosis activa, Lúes, Micosis sistémicas generalmente desencadenadas por otras patologías inmunodepresivas de base, enfermedad de Jansen, malaria, Chagas etc...deben ser excluidas de cualquier intento de donación.
- **Antecedentes patológicos de la donante:**
 - En relación a las patologías oncológicas, salvo los carcinomas primarios basales de piel (basocelular) y los del cuello uterino (intraepitelial) hasta el CIN III, cualquier otra enfermedad de esta índole debe excluir la indicación y selección de posibles donantes de SCU.
 - Igualmente, es condición absoluta de contraindicación de donación de SCU, la proveniente de aquellas mujeres sometidas al trasplante de cualquier órgano o tejido que además precise tratamiento mantenido con inmunosupresores.
- **Antecedentes de vacunación:** Una mención particular requiere la gestante sometida a algún tipo de vacunación. Como norma general, la administración de vacunas constituidas por virus o bacterias atenuadas debe ser motivo de exclusión durante un mínimo de cuatro semanas desde su administración. En cambio, aquellas vacunas formadas por virus o bacterias inactivadas no constituyen una contraindicación. En este sentido, los Toxoides, las vacunas de la hepatitis (A y B), la rabia o la de la Encefalitis por Garrapatas, siempre que las pacientes no hayan sido expuestas a los agentes causales, no contraindican la donación de SCU salvo si la vacuna, en el caso de estas dos últimas, se administre tras la exposición a la enfermedad, en cuyo caso se excluirá durante un año.

Cualquier ambiente epidemiológico circunstancial, en términos de incidencia poblacional de una determinada patología infectocontagiosa, al menos cautelarmente debería contraindicar la prevista donación de SCU sobre todo si no existe tiempo material para confirmar la inmunidad o bien la seroconversión materna.

- **Otras situaciones:**
 - Deben descartarse aquellas gestantes con antecedentes en ambos progenitores de **enfermedad genética bien filiada**, tal es el caso de traslocaciones no balanceadas, deleciones, mosaicismos, existencia de extramicrocromosomas, disomías monoparentales etc...
 - Las **anemias graves**, independientemente de su etiología, con valores de hemoglobina < 9 g/dl y hematocrito < 24% llevan consigo la obtención de menor cantidad de CNT y por consiguiente una menor eficacia terapéutica como donante. En este sentido cualquier tipo de metrorragia que pueda desencadenar una anemia fetal o bien una contaminación sanguínea feto-materna, como la placenta previa, vasa previa, amenaza de aborto tardío por encima de la 20 semanas, debe contraindicar la donación.
 - Frente a los cuadros metrorrágicos, las **madres Rh(-)** sobreañaden la producción de respuesta inmunológica anti D, lo cual aumentaría el riesgo para el posible receptor en el caso de que fuera Rh(+). Debe exigirse la comprobación de



sensibilización materna anti “D” en casos de gestantes Rh(-). Sin embargo, la administración de Inmunoglobulina anti D un año antes no es motivo de contraindicación para la donación, aunque sí debe quedar claramente registrado en la documentación de recogida de SCU.

- Cualquier **feto pretérmino por debajo de la 34 semana de gestación** debe considerarse como una contraindicación absoluta para la donación de SCU.
- Todas aquellas situaciones que conlleven a un **estado neonatal de riesgo** deben excluir la donación de SCU prevista. Así, un test de Apgar < 4 en el primer minuto con deficiente recuperación a los 10 y 15 minutos, presencia de meconio espeso asociado a signos de aspiración tras el parto, crecimiento intrauterino deficiente (CIR) o peso fetal < percentil 12 para la edad gestacional (menos de 2.500 grs en la semana 38-40) deben tenerse en cuenta para contraindicarla. En definitiva, la mala adaptación neonatal tras el nacimiento sin recuperación por encima de cinco minutos de nacido, debe contraindicar de forma absoluta la donación.
- Cualquier **técnica de reproducción asistida** que haya conllevado la donación de ovocitos y/o semen debe contraindicar la donación de SCU, salvo que exista una filiación completa y de garantías debidas en lo que refiere a la historia clínica-genética de los donantes biológicos.
- Claramente debe quedar reflejada toda la historia familiar de los progenitores o hermanos/as del neonato posible donante y ser valorada por los técnicos encargados del BSC correspondientes y responsables del mismo. Ante la existencia de **historia familiar filiada de cáncer hereditario** se debería, si ello fuera posible, indagar en aquellos marcadores oncológicos potenciales más prevalentes y que continuamente se incluyen en el arsenal oncogenético de riesgo, siguiendo los criterios actualizados. Este despistaje sólo se indicaría en aquellos casos de antecedentes familiares claramente preestablecidos y con alta incidencia.

Valoración de donantes de Sangre de Cordón Umbilical

Para evaluar una donante es necesario realizar:

- Historia clínica: El ginecólogo o matrona de Atención Primaria y/o el hematólogo realizaran la historia clínica de la donante atendiendo a los siguientes aspectos:
 - Antecedentes médicos destacables, incluyendo antecedentes patológicos familiares para descartar enfermedades hereditarias, genéticas e infecciosas.
 - Antecedentes médicos del otro progenitor.
 - Historia obstétrica previa al parto.
 - Antecedentes obstétricos (G, P, A, Csr).
 - Evolución gestación actual (Evaluar tipo de riesgo, R0, R1, R2 o R3).



- Exploración física: Se realizará una exploración física completa para detectar signos excluyentes generales de donación, como infecciones, tumores, factores de riesgo de transmisión (venopunción, tatuajes o piercing no filiados).
- Se realizarán las analíticas correspondientes y necesarias para descartar patología o enfermedades infectocontagiosas, así como para conocer el estado hematológico de la gestante.

2.4. Donación dirigida

La donación dirigida de SCU es aquella que va destinada específicamente a un paciente determinado, que deberá ser un **familiar en primer grado** (padre, madre o hermano) del recién nacido y que padezca una enfermedad subsidiaria de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (Anexo IV).

Los criterios de exclusión de la unidad de SCU en los casos de donación dirigida podrán ser valorados de una forma específica, priorizando el interés en su recolección. Las pruebas para excluir enfermedades genéticas serán individualizadas y se llevarán a cabo en función de la enfermedad y de la disponibilidad de los mismos.

Solicitud de donación dirigida de Sangre de Cordón Umbilical

- **Inicio del proceso:** Comienza con la petición a la Coordinación de Trasplantes de cada centro, por parte del facultativo del Servicio responsable del posible receptor (Hematología, Oncología Pediátrica, Neurocirugía...), solicitando la recogida y criopreservación de SCU dirigida. En la solicitud deben constar al menos los siguientes puntos:
 - Fecha de la solicitud.
 - Datos del facultativo peticionario: nombre, servicio, hospital, contacto y firma.
 - Datos del futuro posible receptor: nombre, fecha de nacimiento, diagnóstico, etapa del tratamiento, momento estimado del posible trasplante si aplica.
 - Datos de la donante de la SCU: nombre, contacto, número de gestación, tipo de gestación, ya sea por concepción normal o selección embrionaria, indicación fecha probable y el tipo probable de parto y si se aplica, el diagnóstico pre-natal para detección de la enfermedad que da lugar a la donación.
 - Centro donde se atenderá el parto.

Si la indicación está contemplada en el **listado de enfermedades descrito en el anexo IV**, la petición se aceptará automáticamente y la Coordinación de Trasplantes solicitará al médico responsable un informe clínico razonado del posible receptor.



En el caso de que la enfermedad para la que se solicita la donación dirigida no esté incluida en el listado anterior, se deberá incluir en la solicitud, un informe específico y detallado, donde se argumente la necesidad y el potencial beneficio de la donación dirigida para la enfermedad que se propone. Esta solicitud será evaluada por un comité específico dependiente de la Comunidad Autónoma y/o por un comité pertinente asignado por la ONT, que emitirá un informe de aceptación o rechazo de la solicitud, tan pronto como sea posible. Recibida la resolución del comité, el médico responsable junto con la Coordinación de Trasplantes del centro, será quien informe al paciente y a la donante.

- **Fin del proceso:** La donación dirigida finaliza con el informe del BSCU al facultativo solicitante, después de haber recogido, criopreservado y analizado la donación. Si se solicita previamente, se puede adjuntar un informe de la compatibilidad de la unidad de SCU recogida con el posible receptor y la factibilidad de ser trasplantada según el criterio del facultativo del BSCU. Sin embargo, es el facultativo solicitante quien decidirá el destino final de la SCU recogida (eliminación, trasplante...), a través, de un informe escrito y firmado.

Particularidades del procedimiento de donación dirigida de Sangre de Cordón Umbilical

- **Información a la donante:** La información a la gestante la proporcionará el facultativo solicitante y el Coordinador de Trasplantes de cada centro, quienes explicarán el procedimiento de la donación dirigida de SCU, sus peculiaridades y finalidad. Así, en el caso de la donación dirigida, la madre debe ser informada de que la unidad se limitará a uso familiar y que las unidades no utilizadas no serán consideradas aptas para uso alogénico no emparentado.

En el consentimiento informado se podrá dejar abierta a la donante la posibilidad de escoger la liberación de la unidad de SCU, si no se puede trasplantar al receptor para el que estaba dirigida, por ejemplo en casos de fallecimiento. Además, se debe detallar los posibles destinos que se le darían en caso de dicha liberación.

- **Información al BSCU:** Cuando se realice la valoración de la donante, se enviará la solicitud de donación dirigida al BSCU, indicando los puntos antes mencionados.

El BSCU podrá recomendar la maternidad más idónea donde se puede atender el parto, si en su Comunidad Autónoma existieran “Unidades de obtención especializadas” para donación dirigida.

- **Valoración de la donante:** Para evaluar una donante de SCU en caso de donación dirigida, se debe seguir el mismo protocolo que para una donación no dirigida, por lo que debe realizarse una historia clínica, una exploración física y las analíticas adecuadas. Además, se deben atender los mismos criterios de exclusión establecidos por la comunidad científica por causa materna o paterna.



Las pruebas para excluir enfermedades genéticas serán individualizadas y se llevarán a cabo en función de la enfermedad y de la disponibilidad de los mismos.

Se podrá emitir un Informe por escrito al facultativo responsable de la solicitud y a la madre sobre la valoración de la indicación de recogida, en donde indique si es procedente o no.

- **Seguimiento de la gestante:** Para asegurar la atención eficaz en el momento del parto y la recogida optima de la unidad de SCU dirigida, cada centro de obtención seguirá un protocolo logístico establecido entre la Coordinación de Trasplantes, la unidad de paritorio, el BSCU y la propia gestante.
- **Procedimiento para la donación dirigida:** Se aplicará la misma sistemática que para el resto de donaciones y en la medida de lo posible, no se alterará el curso regular del procedimiento para evitar fallos en el mismo. En todo momento se identificará a la unidad de SCU como DONACIÓN DIRIGIDA, con indicaciones visibles y llamativas (Etiquetado especial).

Asimismo, se seguirá una sistemática de aviso al BSCU para que éste decida e indique el protocolo de transporte a seguir, manteniendo las mismas condiciones de las donaciones no dirigidas.

- **Validación de la unidad de SCU en el banco:** Los criterios de valoración de las unidades de SCU en casos de donación dirigida podrán ser evaluados de forma específica dado el interés de su recolección.

No se aplicarán criterios de volumen ni de celularidad para el procesamiento de estas unidades y, en algunos casos, tampoco técnicas de reducción de volumen ni de separación.

El facultativo del BSCU enviará un informe al facultativo solicitante de la recogida y a la Coordinación de Trasplantes. Si hay algún resultado no conforme se incluirá en el informe final y se comentará si la unidad es considerada apta o no para el trasplante.

Si se produce un resultado analítico anómalo en las determinaciones o en la manipulación de las células durante el estudio, será el facultativo solicitante de la recogida de la SCU dirigida el responsable de avisar a la madre, de repetir las pruebas y de aconsejar sobre las pautas médicas a seguir ante el problema.

El BSCU está obligado a conservar la unidad en el banco hasta la utilización para el fin con el que se extrajo y sólo podrá usarla para otros fines o desecharla en el caso de que el facultativo solicitante así lo determine.

2.5. Unidades de Obtención

Una Unidad de Obtención se define como la maternidad hospitalaria o casa de partos donde se produce el nacimiento y se procede a la recogida de unidades de SCU. El personal de las unidades



de obtención puede ser propio del BSCU o personal hospitalario colaborador con el BSCU. El personal que realiza la recogida de SCU puede ser obstetras, matronas o enfermeras y todo el personal que intervenga en el proceso de asistencia al parto y extracción para donación, siempre y cuando esté debidamente formado.

Tipos de unidades de obtención de Sangre de Cordón Umbilical

Según estándares FACT-Netcord 6ª Ed. podemos distinguir entre Unidades de Obtención Fijas y No Fijas:

- **Unidades de Obtención Fijas:** Son aquellas que cuentan con un contrato escrito o documento de vinculación entre la Maternidad y el BSCU para la recogida de SCU y que está en vigor. El acuerdo ha de describir la interacción entre la unidad de obtención y el BSCU, de forma que cubra todos los aspectos del proceso incluyendo, como mínimo, la disponibilidad de personal formado, la custodia de registros, las condiciones de extracción, almacenamiento y transporte de la unidad de SCU.
Cuando hablamos de unidades de obtención en el presente Plan Nacional, hacemos referencia a las Unidades de Obtención Fijas.
- **Unidades de Obtención No Fijas:** Aquellas que no cuentan con autorización o contrato escrito (o documento de vinculación) con el BSCU. El profesional sanitario debe firmar un documento en el que está de acuerdo con realizar la recogida de SCU según los procedimientos del BSCU de referencia y tiene la formación necesaria para cubrir todos los aspectos del proceso de recogida.

Sólo de forma excepcional y con autorización específica de la Coordinación Autonómica de Trasplantes se podrán realizar donaciones de SCU dirigidas en maternidades no autorizadas o no fijas, siempre que esté asegurada la formación del personal y la disponibilidad de material adecuado y suministrado por el BSCU.

Desde el punto de vista de la maternidad, la donación de SCU es un servicio que se ofrece a la gestante que desee de forma altruista donar la sangre de cordón de su recién nacido en su maternidad de referencia.

Criterios para incluir una Unidad Obstétrica en el programa de donación de Sangre de Cordón Umbilical

Para considerar que una Unidad Obstétrica pueda formar parte del programa de donación de SCU, el primer requisito es que disponga de permiso administrativo vigente para atender partos, de acuerdo con la normativa de la Comunidad Autónoma a la que pertenezca.

En el documento *“Maternidad Hospitalaria: Estándares y recomendaciones”* elaborado por el Ministerio de Sanidad en 2009, se define a la unidad de maternidad hospitalaria como *“una organización de profesionales de la sanidad, que ofrece asistencia multidisciplinar a la mujer, al*



ser recién nacido y a la familia en el parto y el nacimiento, y que cumple unos requisitos funcionales, estructurales y organizativos, de forma que garantiza las condiciones adecuadas de seguridad, calidad y eficiencia, para realizar esta actividad”.

A continuación se describen los requerimientos materiales para que una Unidad Obstétrica participe en el programa de donación de SCU:

- Debe contar con una nevera a 4°C con registro continuo de temperatura para el almacenaje fresco de la unidad de SCU hasta su transporte al BSCU.
- Si la Unidad Obstétrica dispone de un servicio de transfusión, el almacenaje en fresco se puede realizar en las neveras controladas del propio servicio.
- Debe poseer un lugar debidamente identificado para el almacenamiento del material a utilizar en la donación de SCU.
- Debe disponer de un sistema de registro donde estén identificadas las madres donantes de SCU, además de cumplir las leyes vigentes sobre la protección de datos de naturaleza personal.

En cuanto a las normas mínimas de procedimiento, también tienen importancia en lo relativo a la recogida de la SCU. El parto debe ser atendido como mínimo por una matrona y/o un obstetra.

Todas las Unidades tendrán un médico responsable con la especialidad de obstetricia y ginecología que coordinará el funcionamiento de la unidad y los distintos niveles de responsabilidad. Para considerar a la Unidad Obstétrica como candidata a formar parte del programa de recogida de SCU, los protocolos asistenciales que aplique dicha unidad tienen que ser compatibles con la recogida de SCU, según las recomendaciones y la técnica especificadas en este documento.

El personal o profesional encargado del procedimiento recibirá una formación inicial que será documentada y registrada y que se actualizará de manera periódica. Una vez establecida la formación inicial, el banco organizará jornadas de formación continuada periódica.

La Unidad de Obstetricia deberá contar con la presencia física durante las veinticuatro horas del día de médicos especialistas en obstetricia y ginecología, pediatría, anestesia y reanimación y matrona. La complejidad y estructura de la Unidad determinarán las necesidades de enfermeras/os instrumentistas o quirúrgicas, auxiliares de enfermería, celadores y administrativos.

Además, la participación de las Unidades Obstétricas en el PNSCU exige que cumplan los criterios y las normas de recogida y transporte de la SCU que en éste se detallan. *Es precisa una identificación de responsables*, ya que ello facilita la comunicación entre las partes.

Para la consideración de que una Unidad Obstétrica forme parte del programa de SCU, el paso inicial es que la gerencia del Centro tramite una solicitud administrativa al órgano que corresponda (puede variar según la Comunidad Autónoma). Una vez realizada la autorización por la entidad correspondiente y comprobada la idoneidad de la Unidad Obstétrica, la relación entre ésta y el BSCU se establece mediante acuerdos de colaboración firmados por la Dirección y/o



Gerencia de ambos centros en los que se establecen las obligaciones de cada parte, la vigencia, las cláusulas de extinción de los acuerdos y la jurisdicción que los regula y las personas responsables de contacto entre ambas instituciones.

En resumen, para que una Unidad Obstétrica pueda formar parte del PNSCU debe, en primer lugar, reunir las condiciones que marca la normativa para la asistencia de partos. Después de la solicitud por parte de la Gerencia del centro y de la comprobación de la idoneidad del mismo, debe producirse la aprobación para formar parte del programa por parte del BSCU. La formación del personal y el cumplimiento de los procedimientos controlados vigentes resultan imprescindibles para conseguir unos adecuados resultados.

Condiciones para mantener el Acuerdo de Colaboración entre la Maternidad y el Banco de Sangre de Cordón Umbilical

1. El primer requisito para que una Unidad de Obtención mantenga el acuerdo de colaboración es que todo el personal que intervenga en el proceso de donación, desde la selección de la donante hasta el transporte de las unidades al BSCU, esté formado tanto inicialmente como de forma continuada. Ningún profesional que no cuente con la formación necesaria debe realizar una extracción y recogida de SCU, bajo ninguna circunstancia.
2. Actividad de donaciones en las maternidades. Para que una maternidad sea eficiente, se deben establecer unos **indicadores de calidad** que nos aseguren la viabilidad teórica inicial de las unidades recolectadas, que se establecen en los siguientes puntos:
 - Un número mínimo de donaciones de SCU anuales de 50 unidades/año o en un mínimo del 10% de los partos atendidos en la maternidad.
 - El 10% de las unidades de SCU enviadas por la unidad de obtención deberán ser válidas para procesamiento.
 - El índice de unidades contaminadas por Unidad de Obtención debe estar por debajo del 10%.
 - En el caso en que una Unidad de Obtención interrumpa su actividad durante un periodo superior a seis meses, el BSCU evaluará la competencia del personal mediante formación y auditoría y el documento de vinculación será revisado y renovado.
3. La Unidad de Obtención debe superar una auditoría en la que se evaluarán aspectos como:
 - Formación del personal.
 - Procedimientos actualizados e implementados por todo el personal.
 - Material de recogida conservado según temperatura y humedad recomendada por el fabricante. Este material estará en un lugar debidamente identificado para ello.
 - Espacio suficiente para realizar la recogida.



- Conservación de las unidades de SCU y muestras asociadas en lugar seguro.
 - Ausencia de incidencias graves repetitivas que den lugar a la apertura de una acción correctora.
4. Deben existir Responsables en las Unidades de Obtención que mantengan una comunicación fluida con los referentes del BSCU.
 5. El BSCU será responsable de la formación continuada del personal de las Maternidades, de suministrar el material necesario para la recogida de SCU, actualizar los procedimientos y hacerlos disponibles para todo el personal de la maternidad que intervenga en las donaciones de SCU. Así mismo, facilitará la información de forma periódica al responsable de la Unidad de Obtención de la actividad de donaciones por parte de la Unidad, así como de los motivos de rechazo de las unidades de SCU (contaminación, poca celularidad, etc.) para posible subsanación. El BSCU se reserva el derecho de **rescindir el Acuerdo de Colaboración** con las Unidades de Obtención que no cumplan con los requisitos exigibles.

Maternidades de Referencia

Se definen como Maternidades de Referencia aquellas que, estando autorizadas para la donación voluntaria y dirigida de SCU se implican de forma más activa en el programa. Existirá una por provincia y garantizará el mantenimiento del stock actual y los programas del BSCU asistenciales, de formación, de investigación y validación.

Las Unidades de Obtención o Maternidades de referencia de cada Comunidad Autónoma serán asignadas por el BSCU, según la evaluación de sus resultados en cuanto a donación de SCU.

2.6. Extracción de Sangre de Cordón Umbilical

El volumen de la SCU obtenido durante la extracción es la variable que afecta de manera más directa a la cantidad de células nucleadas totales recogidas. Por esta razón, la recogida de un volumen adecuado de SCU para suministrar a los BSCU es uno de los principales puntos de atención del personal del equipo obstétrico encargado de la recogida.

Así mismo, se debe hacer énfasis en la esterilidad con que deben operar durante todo el proceso los profesionales que realicen la colecta de las unidades de SCU y, de igual manera, la responsabilidad de los profesionales a la hora de descartar a priori potenciales donantes por sus antecedentes y patologías.

Procedimiento de extracción de Sangre de Cordón Umbilical

La extracción de la SCU la llevará a cabo el médico o la matrona que atienda el parto. Respecto al personal, hay evidencias de que la experiencia de los profesionales en la recolección de SCU tiene



un efecto positivo en el volumen de las muestras recogidas. Por tanto, será requisito indispensable para realizar la recogida que el profesional esté previamente formado.

Se considera una buena práctica que los BSCU oferten programas de capacitación para los profesionales de obstetricia con el fin de optimizar la selección de donantes antes del parto. Sería adecuado que las instituciones hospitalarias acreditadas para la recogida de SCU dispusieran de programas de entrenamiento para obstetras y matronas que garantice la capacitación en la técnica de recogida de SCU.

Además de conocer los factores que influyen en el volumen y la celularidad de la SCU y la competencia técnica de los responsables de la recogida, su interacción con el equipo de obstetricia y la colaboración entre ellos son esenciales para una recogida exitosa.

Autorización: Deberá solicitarse la oportuna autorización al responsable último del parto, en aquellos casos en que las condiciones de la embarazada, feto o parto obliguen a reevaluar si la indicación es adecuada.

En cualquier caso, ni el responsable de la indicación ni de la extracción tienen ninguna responsabilidad sobre la cantidad y calidad de las células hematopoyéticas obtenidas por el procedimiento de extracción y sus posibles usos posteriores.

Documentación: La siguiente es imprescindible que acompañe a la donación.

- Documento de Consentimiento Informado de donación.
- Hoja de evaluación clínica de la donante que incluya su exploración física.
- Hoja de extracción, con los datos relativos al parto y proceso de donación, en donde se deben incluir al menos los siguientes datos:
 - Fecha y hora de la extracción.
 - Descripción e identificación de los tejidos y células extraídos y de las muestras obtenidas para la evaluación.
 - Identificación del responsable del grupo de extracción y firma del mismo.
 - Lote y caducidad de la bolsa de extracción.
 - Datos obstétricos: semanas de gestación, número de embarazos previos, tipo de parto, sexo y peso del recién nacido. En caso de rotura prematura de membranas, indicar horas transcurridas, color y cantidad del líquido amniótico.
 - Tratamientos que ha llevado, cuál y desde / hasta cuándo.
 - Pinzamiento de cordón (cuándo y cómo).
 - Controles serológicos realizados durante la gestación.
 - Incidencias y/o reacciones adversas.

Materiales: Para la adecuada extracción y recogida de la SCU, se precisará del siguiente material:

- Bolsa específica para la recogida de la SCU.



- Uno o dos paños estériles (es imprescindible asegurar las condiciones de asepsia del campo del parto, evitando la contaminación con heces y otros fluidos concurrentes en el campo quirúrgico).
- Guantes y gasas estériles.
- Material para pinzar el cordón.
- Antiséptico para la desinfección del cordón, siendo la solución desinfectante recomendada la clorhexidina al 2% en solución alcohólica, la povidona yodada o bien alcohol y yodo.
- Etiquetas de identificación.
- Material para sellar la bolsa y para realizar los controles de la madre y de la SCU.
- Cronómetro para ajustar el tiempo de pinzamiento del cordón (puede utilizarse el temporizador de la cuna térmica).
- Frasco para envío de fragmento de cordón.

Técnica de extracción: Mayoritariamente en nuestro entorno se utiliza la técnica de recolección intraútero, que implica el inicio de la recogida de la SCU tras el pinzamiento del cordón, mientras la placenta está todavía en el útero y se interrumpe sólo cuando cesa el flujo de la vena umbilical. Por otra parte, la colección extraútero se realiza inmediatamente después de la extracción placentaria. También cabe la posibilidad de utilizar una técnica mixta de recolección de la SCU, que combina tanto la extraútero como la intraútero. Esta técnica mixta obtiene tasas de CNT significativamente más altas que con la técnica intraútero y con la extraútero.

Además de una mayor contaminación bacteriana, el bajo volumen, la coagulación y el retraso hasta el procesamiento son generalmente más altos en la recogida intra útero.

Condiciones para la extracción de SCU:

- En ningún caso debe interferir la recogida de SCU con la atención en el proceso del parto de la madre y el recién nacido.
- Por este motivo, es necesario que concurra suficiente personal para asegurar que durante la recogida no se desatienda a la madre o al recién nacido.
- Ha de contarse con un equipo especialmente cualificado en realizar esta extracción.
- Debe cumplirse con las recomendaciones y criterios definidos por la OMS, es decir, se deben respetar las condiciones de pinzamiento tardío. Siempre que la madre ha expresado la intención de donar o conservar la SCU (donar → banco público y conservar → banco privado), el tiempo de pinzamiento de cordón no debe ser en general inferior a los 60 segundos tras el nacimiento.
- Ha de certificarse que la unidad de SCU se preserve en las condiciones óptimas hasta su envío al BSCU correspondiente.

Otros factores que inciden en la extracción de SCU:



- **Posición del recién nacido durante la recolección:** Los efectos de colocar al recién nacido después del parto sobre el abdomen materno en lugar de a la altura del introito han sido estudiados y se ha demostrado algún efecto positivo en el volumen de la colecta, las CNT y las células CD34+ manteniendo al recién nacido en posición superior en comparación con las inferiores. Esto es probablemente debido a la gravedad en el circuito de la placenta infantil al nacer. Este fenómeno parece ser idéntico a lo observado entre el parto por cesárea y el vaginal que anotaremos más abajo.
- **Vía del parto:** Analizada la evidencia científica disponible, actualmente hay disparidades de los resultados en cuanto a la calidad de las unidades de SCU0 en relación con la obtención según la vía del parto, vaginal o por cesárea. En todos los artículos, el volumen de SCU de las muestras demostró ser significativamente más alto en las cesáreas y la celularidad en los partos vaginales.

Tiempo de recogida de la SCU: El efecto del pinzamiento tardío del cordón umbilical sobre la extracción de SCU viene siendo objeto de estudio por enfrentar dos realidades sin saber hasta qué punto contrapuestas. Por un lado, se ha demostrado el impacto negativo sobre el volumen, y consiguientemente la celularidad de las muestras, con el pinzamiento tardío. Se ha demostrado que el retraso del pinzamiento del cordón umbilical reduce significativamente el volumen y el recuento total de células nucleadas de las donaciones de SCU.

El pinzamiento tardío del cordón umbilical parece ser beneficioso para los recién nacidos a término y prematuros. En los recién nacidos a término, el pinzamiento tardío del cordón umbilical aumenta los niveles de hemoglobina al nacer y mejora las reservas de hierro en los primeros meses de vida, lo que puede tener un efecto favorable en los resultados del desarrollo. En los recién nacidos prematuros, las necesidades transfusionales y las tasas de hemorragia intraventricular y enterocolitis necrotizante son más bajas cuando se emplea el pinzamiento tardío del cordón umbilical. Este creciente cuerpo de evidencia ha llevado a varias organizaciones profesionales a recomendar el pinzamiento tardío del cordón umbilical en recién nacidos a término y prematuros. Sin embargo, la evidencia aún no es suficiente para confirmar o refutar el potencial de los beneficios del pinzamiento tardío de cordón umbilical en recién nacidos a término, especialmente en entornos de países ricos en recursos.

Se sabe que el pinzamiento del cordón antes de los 30 segundos proporciona un volumen óptimo de SCU con una buena concentración de células madre. El problema es que actualmente esta práctica de pinzamiento precoz no es la que recomienda la OMS y, por tanto, se debe preservar el derecho del recién nacido a recibir el volumen de sangre “extra” que le proporciona el pinzamiento tardío. Sin embargo, dos estudios recientes han mostrado que el pinzamiento de cordón a los 60 segundos disminuye el volumen de SCU que se puede donar, pero no impacta negativamente en la concentración de células madre que se pueden obtener.

En los casos de donaciones dirigidas, el pinzamiento inmediato del cordón puede aumentar el rendimiento de la SCU obtenida y sólo en estos casos, si no hay contraindicación, sería recomendable esta práctica.

A modo de conclusión y a la vista de la evidencia científica disponible actualmente, parece obligado encontrar una fórmula que no perjudique al recién nacido y que a la vez permita la



donación altruista de SCU con la obtención de unidades de calidad. En este sentido, la recomendación es realizar el pinzamiento alrededor de los 60 segundos y optimizar todo el proceso de extracción de la SCU.

Por todo lo mencionado anteriormente, es necesario que las madres reciban información por escrito y sin sesgos en relación a los beneficios conocidos del pinzamiento tardío del cordón umbilical y, de acceder a realizar la donación de SCU, a cuándo se va a proceder a pinzar el cordón de su hijo.

Descripción de la técnica de extracción y recogida:

- Se debe disponer todo el material de recolección de forma accesible fácilmente antes de que se produzca el parto para iniciar el procedimiento de extracción.
- Es de suma importancia que el procedimiento se realice de forma estéril.
- La rapidez de ejecución del procedimiento es decisiva para el éxito de la recogida.

La extracción y recogida de la SCU deberá realizarse siguiendo los siguientes pasos:

1. Una vez se ha producido el nacimiento y antes del alumbramiento de la placenta, se pinzará tras 60 segundos el cordón umbilical a 5 cm aproximadamente del ombligo con dos pinzas y se cortará entre ambas. Dado que parece que cuanto más largo sea el cordón más fácil es recoger el volumen adecuado de sangre, lo ideal es que la longitud resultante no sea menor de 30 cm. A continuación, se limpiará de abajo hacia arriba con una solución antiséptica la porción del cordón libre y se depositará sobre paño estéril para asegurar la esterilidad completa en el manejo, ya que puede ser necesario ordeñar el cordón para facilitar la recogida, aunque la zona de punción ideal siempre es la más distal posible a su inserción placentaria.
2. Si procede, se obtendrá una muestra para pH y a continuación se efectuará la punción de la vena umbilical con la aguja de la bolsa de donación.
3. La sangre se recogerá permitiendo que drene por gravedad, manteniendo con la mano contraria el extremo del segmento del cordón donde está inserta la aguja de extracción y mezclando con la contraria (o con la ayuda de una segunda persona) regularmente la sangre con el anticoagulante de la bolsa.
4. Para acelerar el proceso de recolección, el cordón debe ser ordeñado suavemente para acelerar el proceso de recogida.
5. La extracción de muestras para controles serológicos maternos puede realizarse dentro de los siete días previos o después de la donación. Lo ideal es que sea extraída aprovechando la toma de la vía.
6. Finalmente se procede al cierre, revisión del etiquetado y almacenamiento provisional de la bolsa hasta su recogida.

Otro factor operacional que puede influir en la calidad de la muestra es el tiempo empleado en su recolección, envío y procesamiento, por lo que es fundamental coordinar todas las acciones con la máxima agilidad posible.

Observaciones y precauciones durante el procedimiento:

- El responsable debe comprobar, con tiempo suficiente y con antelación a la extracción, la existencia de todo el material necesario para la recogida, etiquetando para su trazabilidad



el recipiente o bolsa de SCU, debiendo tener todos los documentos debidamente rellenados, cumplimentados y bien identificados.

- Etiquetar correctamente la bolsa de SCU, la hoja de recogida de datos y verificar la firma del documento de consentimiento informado.
- Hacer un campo estéril bajo el cordón y llevar a cabo una minuciosa desinfección del punto de punción-extracción en el cordón, así como realizar y comprobar la correcta canalización de la vena umbilical. Canalizar correctamente la vena umbilical, evitando romperla, ya que así se evitarán la presencia de elementos indeseables y contaminación de la sangre obtenida.
- Comprobar durante el procedimiento la salida de sangre y el llenado de la bolsa, simultáneamente, comprobando el eficaz funcionamiento del clampaje del cordón en la zona cercana al ombligo fetal para evitar el mínimo riesgo de contaminación.
- Se tendrá en cuenta en todo el proceso la apertura y cierre de las pinzas para evitar la entrada de aire en el sistema.
- Se debe tener la certeza y obligación de comprobar el control serológico materno simultáneamente a la recogida de SCU, aunque exista evidencia de negatividad previa en el transcurso del embarazo.
- Se comprobará la trazabilidad de la donación, en cuanto a bolsas, muestras piloto y documentación.

Contraindicaciones de la obtención de SCU en el momento de la extracción

- En todos los casos en que se evidencie cualquier criterio de exclusión recogido en el apartado 2.3 de este plan.
- En el parto fetal múltiple.
- En la cesárea cuando la extracción pueda interferir en el cierre y reparación de la herida quirúrgica.
- Cuando se presente una circular de cordón no reducible de forma sencilla a juicio de quien asiste el parto.
- En el parto patológico por cualquiera de las siguientes circunstancias, pudiendo ser aceptado según criterio del obstetra o matrona que dirija el parto:
 - Fiebre materna intraparto ($> 38^{\circ}$ C).
 - Hipertensión arterial materna.
 - Hemorragia.
 - Signos de aspiración de meconio.
 - Signos biofísicos de sospecha de sufrimiento fetal intraparto.
 - Diagnóstico bioquímico de sufrimiento fetal.
- En general, la extracción de SCU no estará indicada cuando, a juicio del responsable último del parto, se presente cualquier circunstancia que altere la salud materna y/o fetal



durante el parto o se entienda que la extracción de la sangre puede interferir en la atención adecuada a la madre o al recién nacido.

2.7. Valoración y rechazo de la donación de Sangre de Cordón Umbilical en la propia Unidad de Obtención

Cada BSCU puede autorizar a las Unidades de Obtención a realizar una valoración de las donaciones de SCU para evaluar cuáles podrían ser candidatas a ser procesadas en el BSCU y, por tanto, a decidir cuáles merecen ser enviadas, optimizando los recursos destinados a la donación.

Criterios de rechazo de donaciones

Los criterios de rechazo en la propia Unidad de Obtención serán establecidos por cada BSCU, según los requerimientos establecidos para el procesamiento de las donaciones de SCU y la factibilidad de la valoración en las Unidades de Obtención, ya sea por capacitación, formación, predisposición y disponibilidad de recursos.

Registros de las donaciones rechazadas

Si se rechazan donaciones en las Unidades de Obtención y no son enviadas al BSCU, es obligatorio mantener un registro de rechazos de donaciones de SCU, que incluya como mínimo la siguiente información:

- Nombre completo de la donante.
- Fecha de la donación.
- Causa de la exclusión.

Gestión documental de las donaciones rechazadas

Los documentos de consentimiento informado y la documentación asociada a estas donaciones deben ser enviados al BSCU para ser custodiados y mantenidos en sus archivos el tiempo que establece la normativa vigente. Asimismo, estas donaciones deben tomarse en cuenta para las estadísticas de actividad de donación de cada BSCU y de cada Comunidad Autónoma.

2.8. Transporte de la Unidades de Sangre de Cordón Umbilical

Procedimiento de transporte



Etiquetado y embalaje de la donación de SCU y muestras asociadas: El etiquetado y embalaje de las unidades de SCU y de las muestras asociadas deberá ser el adecuado para garantizar el correcto transporte así como su identificación inequívoca desde el momento mismo de su obtención hasta el trasplante.

La unidad de SCU, las muestras de la donante y su documentación vendrán identificadas con el mismo código numérico o alfanumérico. Para cumplir este requisito, el BSCU incluirá en los suministros de equipos de recogida que realiza a las diferentes Unidades de Obtención un conjunto de etiquetas con el mismo código.

Estos códigos de identificación quedarán registrados en los BSCU, lo que permite realizar un control de los mismos, de su fecha de caducidad y del estimado de donaciones en cada centro. Una vez efectuada la recogida de SCU, se añadirán a estos datos las identificaciones del componente obtenido y del personal que realizó la extracción en las Unidades de Obtención.

Una vez recibido el producto en el BSCU, se comprobará que la identificación de bolsa, tubos y documentación es coincidente, debiendo ser realizada esta comprobación por dos personas.

Condiciones de almacenamiento previas al envío y transporte de las donaciones de SCU: Cada BSCU definirá sus procedimientos de transporte. Desde la extracción hasta la criopreservación, podrán transcurrir como máximo 48 horas, plazo que podrá ampliarse a 72 horas en caso de donaciones dirigidas.

Neveras de almacenamiento y transporte: Tan pronto como sea posible después de su recogida, la unidad de SCU deberá depositarse en fresco en una nevera destinada a tal fin en un área específica de la Unidad de Obtención, donde permanecerá hasta su transporte al BSCU. Es necesario que se lleve un registro donde se anote la fecha y hora de entrada en la misma, así como las identificaciones de la unidad de SCU y de la persona que realiza estas manipulaciones. Dicha nevera poseerá un sistema de registro continuo de la temperatura, que estará entre 2 y 10°C.

Las donaciones de SCU y sus muestras deben ser transportadas en contenedores isotérmicos de buena calidad que permitan soportar los choques y cargas que tienen lugar durante el traslado. De igual manera, debe asegurarse que su compartimento sea estanco para prevenir cualquier pérdida de contenido ocasionada por las vibraciones, los cambios de temperatura, la humedad o la presión. Ha de tenerse en cuenta que las unidades **nunca deben congelarse, ni calentarse**.

La nevera que transporta la unidad de SCU constará de tres componentes:

- Recipiente primario (bolsa de recogida de SCU).
- Embalaje secundario (bolsa de plástico resistente).
- Embalaje exterior rígido (contenedor isotérmico).

Los recipientes primarios deberán ser introducidos en los embalajes secundarios de tal manera que, bajo las condiciones de transporte, no puedan romperse ni filtrar su contenido dentro del embalaje secundario.



Existirá un material absorbente entre el recipiente primario y el embalaje secundario. Este material absorbente (algodón, celulosa,...) debe ser capaz de absorber el contenido completo del recipiente primario.

Si varios recipientes primarios son colocados en un solo embalaje secundario, serán envueltos de forma individual para prevenir la entrada en contacto entre ellos. Así mismo se colocarán placas isotérmicas pre-enfriadas a 4°C, **pero nunca congeladas**, de manera vertical. Entre cada placa isotérmica se dispondrá una unidad de SCU y, como máximo, se podrán colocar 4 muestras de SCU en un contenedor, siendo siempre el número de acumuladores de frío de N+1, donde N es el número de unidades de SCU.

Las muestras auxiliares, así como la documentación de la donante/madre, acompañarán a la unidad de SCU en el interior del contenedor secundario.

Los embalajes secundarios se colocarán dentro de los embalajes exteriores con la interposición de un material de relleno apropiado. Cualquier filtración del contenido no deberá comprometer la integridad del embalaje exterior.

No existen contenedores específicos para el transporte de la SCU, pudiéndose utilizar diversos modelos, siempre y cuando cumplan ciertos requisitos y especificaciones:

- El recipiente primario debe evitar filtraciones y no podrá contener más de 1 L.
- El recipiente primario y el embalaje secundario serán capaces de soportar, sin filtraciones, una presión interna de 95 kPa a un rango de temperatura entre -40° C y 55° C.
- El volumen del embalaje exterior debe ser inferior a 4 L. Esta cantidad excluye el hielo húmedo o las unidades refrigerantes.
- El bulto completo debe ser capaz de superar una prueba de caída desde una altura de 1,2 metros.

En la superficie del embalaje exterior existirá una etiqueta identificativa en la que se informe que se trata de SCU y que el contenedor no debe ser expuesto a radiaciones. El color del fondo donde se coloque debe contrastar con la etiqueta y permitir fácilmente su lectura. Su forma será la de un cuadrado orientado en un ángulo de 45° (romboide) y con unas medidas de al menos 50 mm por lado, líneas de al menos 2 mm de ancho y altura de las letras y de números de al menos 6 mm. Junto a la etiqueta romboide en el envase exterior deberá constar el texto «SUSTANCIA BIOLÓGICA DE CATEGORÍA B».

En el embalaje secundario deberá figurar información acerca de su procedencia, nombre del responsable del envío, así como el hospital extractor, e información del destino y nombre del responsable de la recepción con su dirección y teléfono de localización.

La persona de la Unidad de Obtención que realiza la entrega a la empresa de transporte debe cumplimentar una hoja de control del almacenamiento y transporte de unidades de SCU que debe acompañar siempre al contenedor hasta la Unidad de Criobiología del BSCU. En ella debe constar la persona que realiza la entrega y se registrará así mismo la fecha y hora de la misma. Esta hoja de control se colocará en el espacio “porta documentos” del contenedor.



Se conservará copia de la hoja de transporte en el expediente de la donante tanto de la propia Unidad de Obtención como del BSCU.

El transporte debe realizarse en contenedores a una temperatura entre 4°C y 10°C, debiendo éstos ser capaces de mantener una temperatura entre 2°C y 22°C durante al menos 12 horas. Por ello es necesario realizar una validación que asegure el mantenimiento de la temperatura en el rango especificado incluso en condiciones de temperatura exterior extrema.

El transporte será exclusivo para el BSCU, estando prohibido el porte de cualquier otra mercancía. Los contenedores no se abrirán bajo ningún concepto por el personal del medio de transporte. En caso de avería o accidente, la empresa de transporte deberá tener articulado un sistema de reposición de vehículos que garantice la recogida de las unidades de SCU y su entrega en perfectas condiciones.

Tanto el personal como los vehículos utilizados en la prestación del servicio deberán cumplir con la normativa vigente en materia de transporte que le sea de aplicación. El órgano de contratación podrá requerir durante la ejecución del contrato la acreditación de la tarjeta de transporte, así como de aquellos otros documentos exigibles en la normativa vigente.

Hoja de trazabilidad

La empresa de transporte deberá cumplir los procedimientos y controles de transporte del BSCU. Para dichos controles se emplearán sondas de temperatura que cumplan la normativa vigente al efecto y que deberán poseer su correspondiente certificado de calibración.

En la hoja de control de temperatura, deben constar todos los implicados en la manipulación de la donación, las fechas y horas de recepción y entrega desde cada punto. Esta hoja será entregada al final del trayecto y la persona que reciba las donaciones de SCU deberá hacer constar la fecha y hora de la recepción, así como cualquier incidencia que considere oportuna.

Transporte a los Bancos de Sangre de Cordón Umbilical y Convenio entre Comunidades Autónomas para la optimización de recursos nacionales

Un sistema descentralizado de obtención de unidades de SCU presenta indudables ventajas de coste-beneficio, ya que la infraestructura necesaria para el correcto procesamiento y almacenamiento de las unidades suponen importantes inversiones tanto en espacio como en equipamiento y recursos humanos.

Se deben priorizar las condiciones que supongan un transporte más efectivo de las donaciones de SCU desde la Unidad de Obtención hasta el BSCU, valorando la duración estimada de transporte y la eficiencia del mismo.



Actualmente existen Convenios de Colaboración entre Comunidades Autónomas (CC.AA), siendo uno de los puntos clave en dichos acuerdos y sobre el que se debe incidir especialmente, el garantizar un transporte en condiciones adecuadas que asegure una correcta viabilidad celular.



3. BANCOS DE SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL Y PROCESAMIENTO

Los BSCU públicos son entidades sujetas a un alto grado de regulación desde el punto de vista legal y como consecuencia de su adherencia voluntaria a diversos estándares internacionales (FACT-NetCord standards, <http://www.factwebsite.org>), según los cuales la recogida de la SCU, su manipulación, caracterización y almacenamiento deben realizarse siguiendo unos procedimientos operativos estandarizados para garantizar la seguridad de donantes y receptores. Desde el punto de vista legal, les aplican las disposiciones contenidas en el RD-Ley 9/2014, que resulta parcialmente de la transposición de la Directiva 2004/23/CE del Parlamento Europeo y del Consejo y la Directiva 2006/17/CE de la Comisión.

Después de su recolección, la unidad de SCU y la documentación acompañante deben ser transportados al BSCU o laboratorio de procesamiento siguiendo métodos adecuados y estandarizados de transporte que garanticen las propiedades biológicas y la integridad del producto, ya mencionados con anterioridad. La SCU entra dentro de la categoría de muestras biológicas y como tal debe seguir una normativa específica de transporte.

3.1. Requisitos generales en cuanto a las instalaciones

Las instalaciones de trabajo para el procesamiento de la unidad de SCU deben ser las adecuadas a las actividades que se realizan. Deben disponer de iluminación suficiente, ventilación apropiada, áreas separadas de trabajo claramente definidas y con espacio suficiente para prevenir cruce de muestras, errores de etiquetado y contaminación cruzada durante las actividades de procesamiento y almacenamiento. Además, las condiciones ambientales (temperatura, humedad, filtración y clasificación del aire) deben definirse, controlarse, monitorizarse y documentarse para garantizar la seguridad y calidad de las unidades procesadas.

3.2. Recepción de la unidad

En el momento de la recepción de la unidad de SCU para su procesamiento se verificará dicha unidad, así como la documentación y las muestras que la acompañan. Los BSCU deben tener unos criterios mínimos de aceptación de las donaciones, relativas a:

- Intervalo de tiempo desde la extracción hasta la recepción de la SCU.
- Integridad del contenedor externo y temperatura de transporte.
- Integridad de la unidad.
- Identificación adecuada de la unidad de SCU y de las muestras maternas.
- Trazabilidad documental: la documentación acompañante (consentimiento informado, hoja de recogida de datos del parto, criterios de exclusión/inclusión) debe estar correctamente cumplimentada e identificada. Debe disponerse como mínimo del

documento firmado del consentimiento informado para iniciar el procesamiento

- En el caso de la donación alogénica dirigida, debe existir una prescripción médica, que debe incluir el nombre del potencial receptor si se conoce, así como un acuerdo firmado por la familia donante para la recogida, el procesamiento, las muestras analíticas y el almacenamiento de la SCU.

3.3. Evaluación del producto en el banco

- La criopreservación de las unidades de SCU debe iniciarse dentro de las 48 horas siguientes a la obtención. Para las unidades de SCU dirigidas, este periodo puede alargarse hasta 72 horas.
- Opcionalmente, los BSCU podrán establecer un volumen mínimo por debajo del cual la unidad pueda ser descartada en origen, antes de iniciarse el procesamiento.
- En la actualidad, en la mayoría de los BSCU se evalúa el CNT en una muestra de sangre de la unidad, antes de su procesamiento. Múltiples estudios clínicos han demostrado que el número de células nucleadas infundidas se correlaciona directamente con la probabilidad y la velocidad de injerto.

3.4. Reducción de volumen

La unidad de SCU podrá ser sometida a procesos de reducción de volumen mediante depleción de plasma y/o hematíes siempre que los procedimientos hayan sido validados. La mayoría de los BSCU utilizan un método desarrollado por Rubinstein y col, en el cual se realiza la depleción de hematíes utilizando hidroxietil-almidón (HES), seguido de un paso de reducción de plasma por centrifugación. La adición de HES a la bolsa inicial de SCU facilita la concentración y la separación de las fracciones.

El procesamiento de las unidades de SCU se puede realizar por métodos manuales o automáticos.

El procesamiento manual lleva más tiempo y si se realiza en un sistema abierto puede dar lugar a la contaminación del producto durante el procesamiento.

Varios fabricantes han desarrollado plataformas de procesamiento automático que utilizan separadores celulares controlados por microprocesador. Estos métodos automáticos requieren menos tiempo para el técnico y se realizan en un sistema cerrado, lo que reduce sustancialmente la probabilidad de contaminación del producto final.

En cualquier caso, la pérdida de células progenitoras asociada a dichos procedimientos debe ser evaluada y deben definirse tanto las recuperaciones celulares esperadas como la cantidad de hematíes residuales aceptable.



3.5. Muestras de control

Antes de la criopreservación, deben obtenerse y almacenarse las siguientes muestras:

1. De la unidad de SCU:

- Muestra de sangre de cordón: un mínimo de 2 alícuotas, con un volumen de 100 μ L cada una, contenidas en segmentos unidos a la bolsa de SCU criopreservada. Cuando una unidad sea requerida para un paciente, una de estas muestras se utilizará para la confirmación del tipaje HLA, cultivos clonogénicos y análisis de viabilidad.
- Suero o plasma: un mínimo de 2 alícuotas, con un volumen mínimo de 2 ml cada una. Se conservarán a -80°C y estarán disponibles para la realización de análisis.
- Material celular suficiente para poder obtener al menos 50 μ g de ADN.

2. De la madre:

- Suero o plasma: un mínimo de 2 alícuotas, con un volumen total mínimo de 3 mL. Se conservarán a -80°C y estarán disponibles para la realización de análisis.
- Material celular suficiente para poder obtener al menos 50 μ g de ADN.
- Se mantendrá una muestra de suero o plasma de la madre mientras la unidad esté disponible.

3.6. Criopreservación

Después del proceso de reducción de volumen, el siguiente paso es la criopreservación, que debe iniciarse lo antes posible.

Las unidades de SCU se criopreservan utilizando una congelación controlada u otro procedimiento que haya sido validado y que garantice la viabilidad celular. A la unidad de SCU se le añade una solución crioprotectora que contiene un agente permeable a las células (el DMSO es el que se utiliza casi exclusivamente para células nucleadas), mezclándolo lentamente y a fondo con la sangre mediante rotación orbital hasta llegar a una concentración final de DMSO del 10%.

En la criopreservación del producto se deben utilizar bolsas validadas para la congelación de células humanas. Estas bolsas a su vez se deben introducir en contenedores que proporcionen protección durante la congelación, almacenamiento y transporte. Hay que guardar un registro del descenso térmico de cada unidad congelada. El diseño de la bolsa es importante; debe permitir rellenar, al menos, dos segmentos contiguos sellados y unidos a la bolsa de congelación con un volumen mínimo de 100 μ L cada uno. Los segmentos deben ir adecuadamente identificados para permitir la trazabilidad en el caso de que alguno llegara a separarse de la unidad de SCU, por ejemplo, durante la criopreservación. Los segmentos unidos a la bolsa se utilizan como testigos y son críticos para poder realizar el control de calidad de la unidad antes de ser liberada para trasplante.

En el procedimiento de criopreservación debe estar bien definida la siguiente información:



- El agente crioprotector y su concentración final.
- El tiempo máximo desde la adición de la sustancia crioprotectora y el inicio de la criopreservación.
- El tiempo máximo entre la finalización de la criopreservación y el almacenamiento.
- El rango de la concentración aceptable de células nucleadas.
- El método de congelación y la temperatura final.
- El rango aceptable de la velocidad de descenso térmico.
- La temperatura de almacenamiento.

3.7. Almacenamiento

La temperatura de almacenamiento debe ser inferior a -150°C .

Los equipos de almacenamiento tienen que estar validados y se deben mantener en un área segura y con acceso restringido a personal autorizado. Además, deben disponer de un sistema de alarma continuamente activo, con señales audibles que se puedan atender las 24 horas del día.

3.8. Pruebas analíticas

Para la evaluación de las unidades de SCU se utilizarán pruebas y ensayos validados y estandarizados. Existirá un sistema de identificación que garantice la trazabilidad entre las muestras a analizar, la unidad de SCU y la madre:

- **Pruebas de cribado para la detección de enfermedades infecciosas:** Se realizarán en una muestra de sangre de la madre en el momento de la donación y en la unidad de SCU para VIH 1,2 +/- O (anticuerpos, Ag p24 y NAT), Virus de la Hepatitis B (antígeno de superficie y NAT), Virus de la Hepatitis C (anticuerpos y NAT), Sífilis (anticuerpos). Estas pruebas de cribado pueden ser ampliadas en diversos momentos con la realización de la serología HTLV-I/II (anticuerpos), Citomegalovirus (anticuerpos), Toxoplasma (anticuerpos). En algunas circunstancias puede ser necesario realizar otras pruebas adicionales, dependiendo de la historia de la donante o el país de envío (Chagas, Malaria, Virus de Epstein-Barr, Parvovirus B19, etc.). Las alertas sanitarias relativas a la epidemiología de enfermedades transmisibles deben ser también tenidas en cuenta, así como las actualizaciones de las disposiciones normativas.
- **Cultivos microbiológicos** de la unidad de SCU al final del procesamiento, que incluyan aerobios, anaerobios y hongos.
- Total de **CNT** al final del procesamiento y antes de la criopreservación.
- **Número total de células CD34+ y opcionalmente determinación de Unidades**



Formadoras de Colonias (CFU) en una muestra del producto final antes de la criopreservación.

- **Viabilidad celular** del producto final.
- **Grupo ABO y Rh (D).**
- **Detección de hemoglobinopatías.**
- **Tipaje HLA de la unidad**, al menos para HLA-A, B, C y DRB1, mediante métodos de biología molecular (deberá realizarlo un laboratorio acreditado por la European Foundation of Immunogenetics, EFI).

Tabla 1. Condiciones mínimas para la inclusión de nuevas unidades en el REDMO

CNT post procesamiento	$>90 \times 10^7$
Viabilidad	$> 85\%$
CD34+	$> 20 \times 10^5$
HLA	Alta resolución
Cultivo Microbiológicos	Negativos

3.9. Liberación y distribución de la unidad de Sangre de Cordón Umbilical

Una vez identificada una unidad de SCU como potencialmente adecuada para un receptor, se debe confirmar el tipaje HLA de un segmento unido a la bolsa, así como la viabilidad celular y cultivos clonogénicos. Antes del envío de la unidad, el BSCU debe enviar al Centro de Trasplante, como mínimo, la siguiente información:

- Tipaje HLA de alta resolución de los loci A, B, C y de DRB1.
- CNT antes de la criopreservación.
- Viabilidad celular previa a la criopreservación.
- Nº total de células CD34+ previamente a la criopreservación y nº total de CFU.
- Resultados de las pruebas de detección de enfermedades infecciosas realizadas a la madre y a la unidad de SCU.
- Comprobación de la historia clínica de la madre.
- Sexo del recién nacido.
- Método de procesamiento de las unidades de SCU.
- Nº y tipo de bolsas criopreservadas, tipo de crioprotector y soluciones aditivas utilizadas.
- Resultados de los cultivos microbiológicos.

El transporte de la unidad de SCU criopreservada se realiza en un contenedor seco enfriado con nitrógeno líquido validado para mantener una temperatura igual o por debajo de -150°C y se debe garantizar en todo momento la integridad del producto y la seguridad del personal que



realiza el transporte. El contenedor de transporte debe disponer de un registro continuo de temperatura y deben cumplir con la legislación aplicable sobre transporte de componentes biológicos.

3.10. Criterios de aceptación para criopreservar una unidad de Sangre de Cordón Umbilical y garantizar el implante

El cumplimiento de las normas nacionales e internacionales ha planteado preguntas sobre cuáles son los criterios de calidad óptimos para la elección de la unidad de SCU respecto a las CPH y cómo deben medirse.

La considerable variabilidad en la calidad de las diferentes unidades justifica la necesidad de una "prueba de potencia" de referencia. En su ausencia, se utilizan sustitutos, como el recuento de CNT. El recuento de CNT, que incluye tanto glóbulos blancos como glóbulos rojos nucleados, está técnicamente bien estandarizado, es reproducible y exacto. La experiencia a lo largo de los años, desde la creación de los BSCU, ha demostrado la correlación que existe entre la CNT y el contenido de progenitores de una unidad de SCU destinada a trasplante.

Otros dos parámetros predictivos del éxito de un trasplante son la cuantificación del marcador CD34+ y el cultivo clonogénico (CFU), junto a la CNT, constituyen los marcadores de que nos guían a la hora de la selección de las unidades de SCU.

Las CFU son mejores predictoras del injerto y la supervivencia, así como el tiempo hasta el injerto se relaciona mejor con la dosis de células CD34+ post-descongelación de la unidad de SCU. La medición de CD34+ no es una técnica estandarizada y los valores proporcionados por los distintos laboratorios no son comparables, por lo que la información podría generar errores. Estudios recientes destacan la viabilidad y eficiencia clonogénica de las células CD34+ como gran indicador de la calidad.

Diversos factores como los distintos métodos de procesamiento de SCU, técnicas de medición no estandarizadas y la considerable variabilidad en el número de CPH entre SCU con CNT similar, dan como resultado que estos tres marcadores previamente citados puedan ser imprecisos. A pesar de ello, continúan siendo la medida de potencia más aceptada universalmente de una SCU.

Es importante destacar que el alto potencial de proliferación de las CPH inmaduras de la SCU, permite disponer de una cantidad menor de células en el caso de la donación de SCU, en comparación con la de médula ósea o sangre periférica.

Los criterios sugeridos en la literatura para la elección de una unidad de SCU alogénica no emparentada se relacionan con la reducción del tiempo hasta el injerto de neutrófilos, plaquetas y el logro de una reconstitución hematopoyética completamente funcional sin el desarrollo de fallo del injerto, recaída de la enfermedad, infecciones o EICH. Para ello deben considerarse factores como la compatibilidad HLA o la dosis celular infundida.

En resumen, la idoneidad de una unidad de SCU para un paciente deberá considerarse tanto desde la perspectiva de la compatibilidad HLA, como de la celularidad en relación al peso del



receptor, existiendo otros factores a tener en cuenta, entre los que destacan la viabilidad post-descongelación y la eficiencia clonogénica de las células CD34+.

Dado que la mayoría de los trasplantes de SCU se realizan actualmente en pacientes adultos, está claro que las unidades con un mayor contenido de CNT (generalmente $> 120\text{-}150 \times 10^7$) tienen más probabilidades de ser seleccionadas. En segundo lugar, la elección de la unidad de SCU se basa en la compatibilidad HLA, por lo que el nivel de tipificación y la frecuencia de haplotipos también influyen en la probabilidad de que se utilice una unidad. Más del 80% de las unidades de SCU seleccionadas para trasplante a nivel mundial contienen más de 120×10^7 CNT y cada vez más BSCU reponen su inventario exclusivamente con unidades de más de 150×10^7 CNT.

Si revisamos en la literatura los distintos parámetros de calidad a la hora de seleccionar una unidad para trasplante, nos encontramos con distintas cifras que debemos manejar para la selección de SCU:

- 1. Criterios recomendados por Eurocord:** A la hora del trasplante, habrá que tener en cuenta que la cifra absoluta de CNT en adultos sea superior a $2,5\text{-}3,0 \times 10^7$ CNT/Kg y/o la de células CD34+ superior a 1×10^5 /Kg, mientras que en pediatría el valor de las células CD34+ debe ser superior a 2×10^5 células CD34+/Kg. Se cubrirían todas las necesidades para pacientes adultos y pediátricos con una cuantificación de CD34+ total superior de 50×10^5 . Con respecto al tipaje HLA, la SCU permite un mayor grado de disparidad HLA que otras fuentes de progenitores hematopoyéticos. La celularidad y el tipaje HLA están relacionados y, dependiendo del número de diferencias HLA existentes, se seleccionarán unidades de SCU con mayor o menor CNT y células CD34+:
 - Si HLA 6/6, se requerirá un mínimo de CNT $> 2 \times 10^7$ /Kg y CD34+ $> 1,5 \times 10^5$ /Kg.
 - Si HLA 5/6, se demandará un mínimo de CNT $> 3 \times 10^7$ /Kg y CD34+ $> 2,0 \times 10^5$ /Kg.
 - Si HLA 4/6, se exigirá un mínimo de CNT $> 4 \times 10^7$ /Kg y CD34+ $> 3,0 \times 10^5$ /Kg.
- 2. Smith y Wagner (British J Haematol 2009)** sugieren que una unidad adecuada de SCU para trasplante debe contener una CNT $\geq 3 \times 10^7$ /kg de peso corporal del receptor para una compatibilidad HLA 6/6, $\geq 4 \times 10^7$ para 5/6 y $\geq 5 \times 10^7$ para 4/6 loci. Los análisis iniciales del New York Blood Centre mostraron que, para lograr una supervivencia superior a un 50%, se necesitaron dosis de CNT superiores a $2,5 \times 10^7$ y a 5×10^7 por kg de peso corporal del receptor para compatibilidades HLA 5/6 y 4/6, respectivamente.
- 3. Criterios de calidad de FACT-NetCord:** Las cifras de células CD34+ por citometría de flujo superiores a 40×10^5 garantizan de manera óptima el implante, así como una viabilidad de las mismas igual o superior al 85%.
- 4. El Grupo Español de Trasplante Hematopoyético (GETH),** en su protocolo para el trasplante de SCU de donante no relacionado para pacientes con cáncer hematológico, recomienda un recuento de CNT superior a 150×10^7 y de células CD34+ superior a 70×10^5 células, que para un paciente de 70 kg equivale a una cifra superior a 2×10^7 CNT /kg y a 1×10^5 células CD34+ /kg.
- 5. Bart et al (Transfus Med Hemother 2013)** sugieren elevar significativamente el nivel de CNT utilizado para determinar si una unidad es almacenable. Para estos autores, un nivel de 150×10^7 podría ser un umbral viable. Esto mejoraría el rendimiento de las inversiones en

inventario al tiempo que cumpliría con las necesidades de trasplante según los criterios de selección.

6. **Arrojo et al (Blood Transfus 2012)** concluyen que un BSCU debe tener como objetivo almacenar unidades de alta calidad, definidas como aquellas con valores de CNT superiores a 140×10^7 .

En resumen, según las citas bibliográficas reseñadas la recomendación mínima de CNT previo a la criopreservación de una unidad de SCU será de $\text{CNT} \geq 150 \times 10^7$ y la recomendación mínima de células $\text{CD34}^+ \geq 40 \times 10^5$ con una viabilidad superior al 85%.

3.11. Optimización del inventario

A nivel nacional, algunas de las unidades ya criopreservadas poseen más de 20 años con unos criterios de calidad muy diferentes a los vigentes. Es necesario valorarlas minuciosamente para dictaminar si se mantienen o no en el inventario, haciendo hincapié en el número de CNT y cuantificación de células CD34^+ , y revisándolas una a una para comprobar la capacidad de completar las distintas variables necesarias para incluirlas en el REDMO (**Tabla 1**) o, por el contrario, desestimarlas. Con las unidades eliminadas, se procederá dependiendo de la capacidad de cada BSCU y se transferirán las unidades depuradas a Biobancos o a grupos de investigación según acuerdos de colaboración, siguiendo las normativas legales aplicables en cada caso.

Para la depuración del inventario se pueden tener en cuenta otros factores como las pruebas de cribado infeccioso realizadas por unidad, la posibilidad de hacer estudio de hemoglobinopatías, la cantidad de muestras almacenadas (seroteca, criotubos, muestras maternas...), la presencia o no de segmento unido a la unidad de SCU, la eficiencia clonogénica, la información añadida del cuestionario materno o la determinación del HLA por alta resolución.

Desde los BSCU, pensando en la inversión realizada en tiempo y capital, se apuesta por una **optimización moderada** del inventario en función de las necesidades de espacio de cada centro, teniendo en cuenta fundamentalmente la **celularidad de CNT, de CD34^+ y el HLA** de las muestras ya criopreservadas y, sobre todo, añadir a este inventario unidades con una alta calidad. Por otra parte, se debe ampliar los datos disponibles de estas unidades y realizar una tipificación HLA de alta resolución por NGS.

Para determinar si una unidad de SCU es de alta o baja calidad, nos hemos basado en las 3.019 distribuciones de SCU hasta diciembre del 2018 de los 3 centros nacionales con más experiencia en este tema, donde sí se categorizan las unidades enviadas. Definimos como Categoría 1 a las de $\text{CNT} > 150 \times 10^7$, Categoría 2 con CNT entre $120-150 \times 10^7$, Categoría 3 entre $90-120 \times 10^7$ y Categoría 4 de $< 90 \times 10^7$. El porcentaje de distribuciones con Categoría 4 fue de un 3% y de Categoría 1 un 72%.

En la optimización del inventario nos encontramos con una **primera fase** de actuación, en la cual se descartan unidades criopreservadas por la ausencia de cumplimiento de los siguientes requisitos de calidad, independientemente de la categoría de la unidad según la celularidad:

- Ausencia de seroteca para completar legislación vigente.



- Ausencia de segmentos y/o criotubos para control de calidad.
- Información complementaria del cuestionario materno excluyente.
- Unidades con microbiología positiva.

En una **segunda fase** y, ante la necesidad generar más espacio físico y racionalizar el inventario, teniendo en cuenta nuestros datos de unidades SCU en stock y trasplantadas, nos plantearemos descartar las unidades de la Categoría 4, no desestimando las unidades con HLA infrecuentes que se incluyan en esta categoría.

En diciembre de 2018, REDMO cuenta con un total de 50.155 unidades de SCU activas de alta calidad, estando pendientes de reevaluar 14.371 unidades (22,2%) de Categoría 4.



4. CERTIFICACIONES Y ACREDITACIONES DE CALIDAD

La atención sanitaria de alta calidad y su mejora continua suponen objetivos obligados para los actuales sistemas de salud y deben ser una preocupación constante de todos los actores que intervienen en el proceso asistencial, siendo vital la existencia de organizaciones seguras y de alto nivel, sostenibles y eficientes, que velen por la seguridad de los pacientes. El concepto de calidad aplicado a los servicios de salud lleva ya años utilizándose en nuestro país que, de forma histórica, ha buscado la excelencia. Su aplicación, de forma generalizada, se ha basado en el modelo industrial, usando dos elementos clave en la misma: el desarrollo por procesos y la satisfacción y la opinión de los usuarios, definidos como clientes. Sin embargo, en muchos campos de la medicina es preciso extender el concepto de calidad, demostrando que se cumplen unos requisitos técnicos específicos, más allá de trabajar conforme a lo especificado por la propia organización y la normativa vigente.

Las normas europeas y las leyes en nuestro país han implementado esta necesidad de **calidad** aplicada a actividades sanitarias. Así, la norma que rige la actividad de los BSCU, el Real Decreto Ley 9/2014, en su capítulo VI, regula la inspección, evaluación y acreditación de excelencia de centros y servicios, así como las infracciones y sanciones. En su desarrollo establece la realización de inspecciones cada dos años para determinar el cumplimiento de dicha norma y también la realización de certificaciones de excelencia, efectuadas ambas por las autoridades competentes de cada Comunidad Autónoma.

Por lo tanto, los BSCU están controlados por leyes y sujetos a inspecciones, pero la finalidad última de éstas es, la obtención o mantenimiento de la licencia de actividad del establecimiento. Sin embargo, el control externo que proporcionan los programas de certificación y/o acreditación concedidos por entidades independientes o patrocinados por las sociedades científicas, sigue otro enfoque: certificar la calidad de la institución y/o certificar que el producto o actividad se realizan de acuerdo con unas normas concretas. Para este último fin, no solo hay que cumplir la normativa vigente sino que, junto con normas de calidad que aplican a todos los procesos de la organización, se utilizan los últimos datos de la medicina basada en la evidencia, las guías europeas y americanas más recientes y el conocimiento experto para establecer los requisitos técnicos. Estos deben aplicarse a todo el proceso, desde la obtención hasta la liberación y transporte de las unidades de SCU, para asegurar que se cumple con las mejores condiciones de calidad y seguridad para poder ser aplicados en un paciente.

De esta manera, la certificación/acreditación es un indicador, establecido internacionalmente, con objeto de **generar confianza** en la sociedad (usuarios, profesionales, autoridades). La certificación establece que los productos y servicios puestos a disposición de los agentes sociales cumplen los requisitos de calidad y técnicos establecidos en las normas legales y en las normas específicas de cada una de las entidades certificadoras.

Certificación es el término que se utiliza coloquialmente para hacer referencia a lo que técnicamente se denomina “evaluación de la conformidad”. Pero el uso de los términos certificación y acreditación puede generar cierta confusión y es necesario aclararlos. La Entidad Nacional de Normalización define la **certificación** como el proceso llevado a cabo por una *entidad reconocida* como independiente de las partes interesadas, mediante el que se manifiesta



la conformidad de una determinada empresa, producto, proceso, sistema de gestión o servicio con los requisitos definidos en normas o especificaciones técnicas. En cambio, la **acreditación** es el proceso por el cual una *autoridad técnica* reconoce formalmente que una organización es competente para efectuar actividades específicas de evaluación de la conformidad. Resumiendo, la diferencia se encuentra en el organismo que emite la conformidad con la norma. En el primer caso, dicho organismo tiene el reconocimiento oficial como entidad de certificación a nivel internacional que, en el caso de España, lo otorga la Entidad Nacional de Acreditación (ENAC), y para ello ha debido demostrar su imparcialidad, independencia y transparencia, sería el caso de las entidades que certifican la norma ISO o el CAT. En el segundo caso, las entidades que emiten el certificado de acreditación se basan en el prestigio (internacional o nacional) que tienen entre la comunidad usuaria del mismo, como NetCord.

La SCU es un componente clave de la terapia con células madre hematopoyéticas y también de la medicina regenerativa. Asegurar que tanto las donantes como la donación sean tratados con gran respeto y consideración, demostrar que dicha donación tiene mayor valor social cuando se dona a un banco para uso alogénico haciéndolo accesible a cualquier paciente, es básico para establecer un Programa Nacional que funcione, como lo demuestra el éxito de la fase anterior del PNSCU. En la actualidad, un Plan que pretenda incrementar la eficacia y eficiencia de los BSCU, haciéndolo económicamente sostenible y alcanzando su máximo potencial, debe fomentar y mantener los más altos estándares para garantizar productos de la máxima calidad. Otro motivo a tener en cuenta es que diferentes estudios han demostrado que la implementación de un sistema de gestión de calidad en el trasplante de progenitores hematopoyéticos se asocia con una reducción de la mortalidad a lo largo de los años y una supervivencia significativamente mayor de los pacientes.

Los BSCU deben disponer de un sistema de gestión de la calidad que permita garantizar la calidad del producto celular y su utilización. Dicho sistema de gestión de la calidad debe reflejarse en la estructura de su organización, en sus procedimientos operativos y en los recursos necesarios asignados. Su implementación es una importante decisión estratégica que contribuye de forma efectiva al incremento de la satisfacción de los usuarios, seguridad de los trabajadores y control de los procesos técnicos dentro del Banco, asegurándose además que se cumple estrictamente con la normativa vigente nacional y europea. Su análisis no debe limitarse solo a la satisfacción del usuario, sino extenderse a las actitudes y conductas de otros usuarios del sistema y a los resultados obtenidos. La mejora continua de la gestión de la calidad es imprescindible y ha de sustentarse en identificar, diseñar, desarrollar y mejorar aquellos procesos relacionados con los BSCU. Debemos poder demostrar que unidades extraídas hace tiempo se extrajeron conforme a los procedimientos correspondientes y que los mismos se adaptan a los mejores estándares de calidad disponibles entonces. La mayoría de las unidades salen del ámbito interno del propio BSCU y con frecuencia se internacionalizan, y los hospitales receptores de los progenitores necesitan confiar en la calidad de los productos que reciben.

No debemos olvidar que la calidad es responsabilidad de todo el personal implicado en la selección, obtención, procesamiento, almacenamiento y distribución de la SCU. Por ello, su aplicación y evaluación debe extenderse también a las Unidades de Obtención asociadas al BSCU, que deben esforzarse de manera continua para alcanzar y mantener la eficacia del sistema de gestión de la calidad.



Los BSCU nacionales no han permanecido ajenos a las exigencias de calidad. Ya el anterior PNSCU hacia clara referencia a la implementación de unos estándares de calidad. Además, teniendo en cuenta que todos están integrados en la estructura de los centros de transfusión, la cultura de la calidad está ampliamente implementada. Buena prueba de ello es que todos los BSCU nacionales están certificados y acreditados por diversas normas:

- Andalucía: ISO 9001, CAT, NetCord-FACT
- Cataluña: ISO 9001, CAT, NetCord-FACT
- Comunidad Valenciana: ISO 9001, CAT
- Galicia: ISO 9001, CAT
- Madrid: ISO 9001, CAT
- País Vasco: ISO 9001, CAT

Este nuevo PNSUC establece la obligatoriedad de que los BSCU a los que se recurre para la realización de trasplantes alogénicos estén certificados por una organización que asegure la calidad del producto. Realmente, muchos de los requisitos son comunes en todos los estándares. Los de gestión se basan en la norma ISO y, los de producto, en la evidencia y las guías y recomendaciones de expertos. Todos tienen sus defensores y sus partidarios, pero seguramente lo importante no reside tanto en elegir un sistema u otro, sino en hacerlo conforme a la metodología de trabajo sistemático que todos estos modelos brindan.

4.1. Certificación ISO (ISO9001)

La Organización Internacional de Normalización (ISO, por sus siglas en inglés) es una organización independiente no gubernamental compuesta por 163 organismos nacionales de normalización. Miles de organizaciones están certificadas por las diferentes normas ISO.

La norma que más aplica al ámbito sanitario es la ISO 9001. Es una norma que toma en cuenta las actividades de una organización, sin distinción de sector de actividad, y proporciona los conceptos fundamentales, los principios y el vocabulario para los sistemas de gestión de la calidad (SGC). Propone un SGC bien definido, basado en un marco que integra conceptos, principios, procesos y recursos fundamentales relativos a la calidad para ayudar a las organizaciones (independientemente de su tamaño, complejidad o modelo de negocio) a hacer realidad sus objetivos.

Consta de diez puntos, tres genéricos (alcance, referencias normativas y términos y definiciones), y siete principios básicos de gestión de la calidad proporcionando una “*declaración*” que describe cada principio, una “*base racional*” que especifica por qué la organización debería tratar este principio, los “*beneficios clave*” que se atribuyen a los mismos, y las “*acciones posibles*” que la organización puede tomar cuando aplican estos principios: contexto de la organización, liderazgo, planificación, soporte, operaciones, evaluación del desempeño y mejora.



Los BSCU públicos españoles están integrados en la estructura de los centros de transfusión sanguínea, todos los cuáles aplican la norma ISO 9001 desde hace tiempo y por ello evalúan de forma permanente la eficacia de su SGC.

4.2. Certificación CAT

La Fundación CAT es una entidad independiente de certificación constituida por la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH) y la Sociedad Española de Transfusión y Terapia celular (SETS). Tiene como misión la mejora continua de la calidad en medicina transfusional, terapia celular y tisular, a través de la aplicación de sus estándares, para optimizar el cuidado y seguridad en la atención de los donantes y pacientes, y vela por el cumplimiento de los requisitos legales vigentes en materia de transfusión de componentes sanguíneos y trasplante de células.

Realiza las certificaciones en base a unos estándares de calidad que abarcan no sólo el SGC, sino también los requisitos técnicos específicos en los ámbitos de la transfusión sanguínea (centros y servicios de transfusión), los BSCU y las Unidades de Obtención y procesamiento de productos celulares.

La Fundación CAT está acreditada como organismo de certificación por la ENAC, asegurando así su competencia técnica, el empleo de métodos y procedimientos de evaluación válidos y apropiados, la imparcialidad, la trazabilidad, la emisión de certificados claros y precisos y el respeto a los clientes, a través de la confidencialidad de todos sus procesos. En marzo de 2012, ENAC acreditó a la Fundación CAT para la certificación de la calidad y actividades de los BSCU. Esta actividad la realiza en colaboración con la ONT.

4.3. Acreditación NetCord-FACT

NetCord es una organización internacional constituida para promover BSCU de alta calidad y el uso de SCU en el trasplante alogénico acreditado según sus estándares o en proceso para ello.

Entre sus principales objetivos están mejorar la probabilidad de encontrar donantes de progenitores hematopoyéticos promoviendo la donación de SCU y facilitando la interacción de los Centros de Trasplante y sus registros, promover el uso clínico de unidades de SCU que han sido recolectadas, procesadas, almacenadas y suministradas con la mayor calidad y seguridad y, por último, fomentar y facilitar la investigación en biología y aplicación clínica de las unidades de SCU y células derivadas.

Todas las unidades de SCU que forman parte de NetCord se muestran en un único registro en base a la tipificación HLA, recuento de CNT y células CD34+ y volumen criopreservado. A fin de asegurar que la calidad es la máxima y uniforme, NetCord ha establecido unos estándares específicos y guías en colaboración con la Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy (FACT).

Los estándares NetCord-FACT se basan en la experiencia clínica y el conocimiento científico aportado por los propios miembros de la organización y han sido adoptados por un número



importante de organizaciones internacionales y nacionales (ASBMT, EBMT, ISCT, JACIE, ONT, CBMTG y WMDA entre otras) y son objeto de frecuentes actualizaciones.



5. INDICACIONES DEL TRASPLANTE DE SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL Y NUEVAS APLICACIONES

5.1. Estado actual del trasplante de Sangre de Cordón Umbilical

Hace 30 años se realizó el primer trasplante de SCU (TSCU). Desde entonces, más de 50.000 pacientes han recibido una oportunidad de tratamiento para sus enfermedades gracias al establecimiento de programas altruistas de donación de SCU en todo el mundo que ya han conseguido rebasar las 780.000 unidades disponibles.

El TSCU es una terapia ampliamente utilizada para el tratamiento de diversas enfermedades oncohematológicas, genéticas e inmunológicas. El TSCU ha demostrado seguridad y eficacia a largo plazo tanto en enfermedades malignas (con demostrada actividad antitumoral), como no malignas (alta incidencia de quimeras completas). Su mayor desventaja es el retraso en el prendimiento debido a la cantidad limitada de células progenitoras hemopoyéticas. Entre sus ventajas se encuentra el menor requerimiento de compatibilidad que junto a la mayor diversidad HLA de los registros hace aumentar el acceso a la terapia a los pacientes. Además, su accesibilidad inmediata y la ausencia de riesgo para el donante hacen del cordón una fuente especialmente atractiva.

Hay razones objetivas para seguir recogiendo SCU. Primero, siguen existiendo necesidades no cubiertas, es decir, enfermos que no encuentran un donante entre los más de 36.000.000 de voluntarios registrados en la base de datos internacional (<https://search.wmda.info>), y que tampoco disponen de un donante familiar adecuado. Segundo, en ciertas enfermedades hay evidencia de que la SCU es preferible a otras fuentes de progenitores hemopoyéticos, como por ejemplo en enfermedades no malignas pediátricas como la enfermedad de Hurler o la de Krabbe. En otras, como las leucemias agudas con enfermedad mínima residual, la SCU se ha demostrado muy potente para evitar las recaídas. Finalmente, la literatura científica no ha determinado de forma definitiva cuál es la mejor fuente de progenitores en cada patología, situación y edad en estudios prospectivos aleatorizados. En este sentido, es alentador el éxito de los trasplantes de SCU con estrategias que permiten una mejor reconstitución inmune con un balance favorable del efecto anti-leucémico versus la enfermedad injerto contra el receptor (EICR). Tampoco está determinado a largo plazo qué tipo de trasplante ofrece una mejor calidad de vida a los enfermos supervivientes y en este sentido la SCU tiene una ventaja importante como es su baja incidencia EICR crónica.

Debemos mejorar los inventarios de SCU. Para mejorar su calidad, los BSCU deben hacer un esfuerzo para ofrecer unidades de alto contenido celular, bien caracterizadas y con posibilidad de liberación inmediata. Los BSCU deben mejorar la información disponible para que las búsquedas sean efectivas de forma rápida. Además, los BSCU deben alcanzar un compromiso para simplificar el suministro de los productos y disminuir sus costes.

5.2. La experiencia del Trasplante de Sangre de Cordón Umbilical en el mundo

La bibliografía científica ha mostrado equivalencia en los resultados del TSCU comparado con el no emparentado utilizado como referencia. En estos análisis el cordón sobresale debido a su bajo riesgo de recaídas.

En estudios prospectivos controlados se ha podido ver que, en condiciones óptimas, el TSCU ofrece una elevada supervivencia a los pacientes, alrededor del 70% en el estudio aleatorizado de trasplante con único cordón versus el uso de dos cordones para niños y adolescentes (Wagner et al. New England Journal of Medicine, 2014). A parte de estas evidencias tan importantes, se debe destacar que muchos de los estudios retrospectivos realizados por los registros EUROCORD y CIBMTR han mostrado mejores resultados con el paso del tiempo, lo que permite pensar que todavía existe margen de mejora en el TSCU. Por ejemplo, es prometedora la tecnología de la expansión que puede mejorar el injerto global, y el desarrollo de métodos de acondicionamiento que mejoren la reconstitución inmune y disminuyan consecuentemente la mortalidad relacionada con el procedimiento, que es fundamentalmente de causa infecciosa.

5.3. El trasplante de Sangre de Cordón Umbilical en España

Dentro del GETH, se han desarrollado dos protocolos de referencia: uno, el de plataforma de una sola unidad, desarrollado en el Hospital La Fe de Valencia, que se basa en la selección de un solo cordón con una elevada cantidad de células CD34+, y otro, conocido como Dual o Haplo-Cord, que para disminuir los días de aplasia, infunde junto con las células de cordón, células CD34+ de un donante auxiliar, haploideéntico o sin compatibilidad HLA, cuya función es proveer de forma transitoria granulocitos hasta que el cordón prenda completamente.

Recientemente, un equipo de investigadores del GETH ha publicado resultados para determinar la seguridad y eficacia de ambos procedimientos (Sanz et al, Blood Advances 2017). El objetivo del estudio fue comparar retrospectivamente los resultados clínicos de ambas modalidades en adultos con leucemia aguda. Las características técnicas de estos protocolos se describen en la tabla adjunta:

Tipo	Donante	Acondicionamiento	Factor	Profilaxis EICR
Unidad única	1 SCU de alto contenido celular	TBF + ATG 6-8	GCSF desde día +1	CyA + Prednisona CyA+MMF
Haplo-Cord	1 SCU + células CD34+ donante auxiliar	FC + B o 10TBI + ATG 2	GCSF desde día +1	CyA Metilprednisolona

En el análisis multivariante, los pacientes en el grupo de Haplo-Cord mostraron prendimiento más rápido de neutrófilos y de plaquetas y menor incidencia de EICR crónica. La mortalidad no relacionada, la recaída, la supervivencia y la supervivencia libre de EICR / recaída fueron similares



en los dos grupos. En concreto, la supervivencia sin enfermedad a 5 años para los pacientes con leucemia mieloide aguda fue del 44% en la cohorte de SCU único y del 37% en la cohorte de Haplo-Cord ($P = 0.6$), y del 47% frente al 47% ($P = 0.9$) para los pacientes trasplantados en la primera remisión completa, respectivamente. En el caso de los pacientes con leucemia linfocítica aguda, ésta fue del 27% en la cohorte de SCU único y del 33% en la cohorte de Haplo-Cord ($P = 1.0$), y del 32% frente al 36% ($P = 0.9$) para los pacientes trasplantados en remisión, respectivamente. Estos resultados muestran un nivel de seguridad y eficacia aceptables para ambas modalidades de trasplante.

La conclusión de este estudio fue que las plataformas de TSCU utilizadas en España son procedimientos válidos para pacientes adultos con leucemia aguda de alto riesgo con resultados de supervivencia similares. También los investigadores apuntan que se necesitan estudios adicionales para mejorar la reconstitución inmune y otros resultados clínicamente significativos utilizando nuevos enfoques terapéuticos.

5.4. Indicaciones actuales del Trasplante de Sangre de Cordón Umbilical

El TSCU puede realizarse a partir de donante no emparentado, procedente de un registro de cordón, o de donante familiar si la donación proviene de una donación dirigida.

El trasplante de donante familiar compatible sigue siendo el patrón óptimo con el que compararse. En este caso, la posibilidad de disponer de donaciones dirigidas compatibles y con celularidad aceptable puede ser considerada alternativa. Las indicaciones aceptadas por parte de la Comisión de Trasplante del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud se citan en el Anexo IV de este Plan.

En su ausencia, la mayoría de los expertos consideran favorable la indicación de un donante voluntario (no emparentado) compatible. Si no fuera opción, se buscan donantes alternativos no compatibles para HLA. En este caso, las opciones de donante alternativo pasan por el uso de donantes voluntarios no compatibles, SCU o Haploidenticos.

La elección del mejor donante alternativo todavía no se ha establecido. Ante esta realidad las decisiones de trasplante y las tendencias proceden no solo de pruebas científicas sólidas sino también de las prioridades de investigación de cada centro, experiencia local, consideraciones de costos y facilidad de acceso a modalidades particulares de trasplante.

Recientemente, la EBMT ha publicado su actualización de las indicaciones de trasplante hematopoyético para enfermedades hematológicas, tumores sólidos y trastornos de la inmunidad que dibujan la práctica actual en Europa del año 2019 (Duarte, Bone Marrow Transplantation, 2019). En esta publicación se acepta que, en ausencia de evidencia sólida en términos de beneficio de supervivencia en situaciones particulares, la categoría de donante alternativo es aplicable tanto a SCU, como donantes haploidenticos y donantes voluntarios no compatibles, por lo que las indicaciones de TSCU coinciden con las propias listadas para el resto de donantes.



Finalmente decir que en este contexto es relevante la introducción de la acreditación JACIE-CAT-ONT, ya que parece tener un impacto en los resultados de supervivencia y la seguridad de los donantes. Varios estudios EBMT han correlacionado la acreditación de JACIE con mejoras en la supervivencia de los pacientes y en la reducción de la mortalidad del procedimiento, en general y en casos específicos, así como en mejores resultados de los donantes.

5.5. Selección de Unidades de Sangre de Cordón Umbilical

Cuando un paciente no disponga de donantes familiares compatibles, se recomienda una búsqueda simultánea de donantes adultos y donantes de cordón. En muchas de las indicaciones de trasplante referidas en el anterior capítulo, el trasplante hematopoyético es el tratamiento de elección. Se ha acuñado el término trasplante alomandatorio en estos casos y normalmente el poder realizar la terapia a tiempo proporciona ventajas a los enfermos. Conocer la disponibilidad de los donantes y evaluar el óptimo para cada paciente y cada situación clínica debe considerarse como una prioridad.

A continuación se presenta a modo de sumario las recomendaciones para la búsqueda y selección de SCU según el grupo Eurocord (pueden consultarse en EBMT handbook 2019, <https://www.ebmt.org/education/ebmt-handbook>):

Etapas de selección de unidades posibles

- Seleccionar las unidades con compatibilidad mínima entre el HLA del paciente y la del donante según indicación.
- Verificar que la SCU tiene la dosis celular (CNT +/- CD34+) adecuada según tipo de patología.
- Establecer el diagnóstico del paciente (maligno versus no maligno).
- Evitar el uso de unidades de SCU que contengan antígenos HLA en el cordón que coincidan con la especificidad de cualquier anticuerpo anti-HLA encontrado en el paciente.

Consideraciones sobre la compatibilidad HLA

La compatibilidad mínima debe ser 4/6 utilizando la baja resolución para HLA-A y HLA-B, y la alta resolución para HLA-DRB1. El uso de la tipificación alélica de alta resolución para HLA-A, – B, C y -DRB1 está altamente recomendado. A igual grado de compatibilidad, son preferibles las unidades con más dosis celular.

Consideraciones sobre la dosis celular

Siguiendo las recomendaciones de Eurocord, se establecen criterios distintos según sea una enfermedad maligna o una no maligna.

- Enfermedades malignas: La recomendación es llegar a la cifra óptima de $3,0 \times 10^7/\text{kg}$ para células nucleadas criopreservadas. Se debe tener en cuenta también el número de células CD34 + para predecir la probabilidad de recuperación de neutrófilos. Las CD34+



recomendadas en el momento de criopreservar recomendadas deben estar en el rango de $1,0 - 1,7 \times 10^5/\text{kg}$. El grupo del Hospital La Fe de Valencia ha demostrado que se consiguen resultados similares con dosis de CNT criopreservadas $> 150 \times 10^7$ y CD34+ totales $> 70 \times 10^5$.

- Enfermedades no malignas: Se necesita más dosis celular, por lo que se ha establecido una dosis óptima de $3,5 \times 10^7/\text{kg}$ de células nucleadas del producto criopreservado. Para los pacientes con síndromes de insuficiencia medular (por ejemplo, anemia aplásica o estados congénitos de insuficiencia de la médula ósea) o hemoglobinopatías, el número de células en el momento de la congelación debe ser superior a $5,0 \times 10^7/\text{kg}$. Esta dosis elevada también se aplica al CD34+ criopreservado que debería ser superior a $1,7 \times 10^5/\text{kg}$.

En ambos tipos de patologías, el ensayo de CFUs es importante para evaluar la capacidad funcional de las células progenitoras después de descongelar una alícuota o después de descongelar el producto, sin embargo, es difícil establecer una dosis generalizada de CFU-GM debido a las variaciones en el recuento entre centros. La utilización de medidas indirectas como la eficiencia clonogénica (cociente entre CD34 sembrado y colonias leídas) puede ayudar.

Sin embargo, si el crecimiento de colonias no es adecuado, se debe volver a analizar la elección de esa unidad de cordón.

Otras consideraciones

Si hay muchas unidades que cumplen con los criterios anteriores, también se deben tener en cuenta otros factores:

- Utilizar BSCU acreditados. Por razones de seguridad, sólo debe recurrirse a BSCU acreditados reconocidos por organizaciones nacionales e internacionales.
- Compatibilidad ABO: la compatibilidad ABO puede asociarse con mejores resultados.
- Antígenos no heredados de la madre (NIMA): Si los BSCU tienen la tipificación HLA de la madre, el efecto potencial de NIMA debe considerarse.
- Ligando KIR: Debido a datos contradictorios, el emparejamiento del ligando KIR no está establecido.
- No es necesario que haya coincidencia de sexo entre donante y receptor.
- El año de criopreservación debe tenerse en cuenta según la acreditación de calidad.

Grupo de expertos en selección de donantes de Sangre de Cordón Umbilical

Además de la decisión del tipo de donante a elegir en casos especiales, la selección de SCU tiene sus particularidades. En algunos países como Reino Unido han definido en un documento de consenso las prioridades de uso de los diferentes tipos de donantes y de fuentes celulares en función de la edad del paciente y el estado de su enfermedad (Hough, British Journal of Haematology, 2016). En el marco de dicho consenso, se ha creado un grupo de expertos para aconsejar en la identificación de la unidad óptima para cada paciente.

En este sentido, se propone la creación de un grupo de expertos, coordinado por la ONT, que podría facilitar la selección de las mejores unidades para pacientes con búsquedas difíciles, si el centro de trasplante lo considera oportuno.

5.6. Áreas de mejora

Como hemos dicho anteriormente el TSCU tiene márgenes de mejora, lo que permite pensar que sus resultados podrán mejorar con la disponibilidad de más y mejores unidades criopreservadas. A continuación, se comentan diferentes aspectos en los que se está trabajando (Barker et al. Biol Bone Marrow Transplant 2017).

Factores transfusionales

Parece que hay acuerdo en no utilizar unidades contra las que el paciente tenga títulos altos de anticuerpos anti-HLA. No hay, en cambio, acuerdo sobre el papel de la compatibilidad del grupo sanguíneo, aunque sí que habrá que tenerse en cuenta en el momento de la infusión para establecer la posible de los glóbulos rojos del producto para minimizar riesgos. El cordón necesita reconstitución con sustancias hiperosmolares y albúmina para recuperar funcionalidad. En casos de contenido elevado de hematíes, se tendrá que asociar un procedimiento de lavado pre-infusión que requiere unidades de trasplante suficientemente formadas. Por otra parte, y en general, no se tienen en cuenta otros factores como el precio, el tiempo de almacenamiento en el tanque, la posibilidad de incrementar las determinaciones de marcadores infecciosos o la posibilidad de disponer de estudios de hemoglobinopatías, aunque cada caso se deberá individualizar. Se recomienda que la identidad del cordón sea verificada en segmentos unidos a la bolsa.

Otras estrategias de compatibilidad

Hay grupos que han propuesto formas innovadoras de seleccionar donantes basadas en:

- En el útero, la exposición a NIMA es reconocida por el feto, lo que induce a las células reguladoras T del feto a reconocer a ese haplotipo. En cambio, en la madre, los elementos inmunitarios anti-HLA paterno heredado atraviesan la placenta y pueden conferir un potente efecto de injerto contra leucemia cuando se utiliza SCU en un trasplante no relacionado. La compatibilidad del HLA materno con el paciente para calcular los NIMA e IPA puede refinar la búsqueda de donantes multi-incompatibles.
- La utilización de epítomos HLA presentables indirectamente (PIRCHE) proyecta la aloreactividad de forma funcional y puede ser útil para ordenar las unidades con muchas incompatibilidades. El algoritmo basado en PIRCHE es realizado por un programa informático y determina la compatibilidad donante-receptor. Esto se hace contando el número de epítomos derivados de HLA no coincidentes que están involucrados en respuestas aloinmunes indirectas de células T
- Tipaje KIR: La capacidad del TSCU para prevenir la recaída depende en parte de la aloreactividad de las células NK del donante. La función efectora de NK depende de los receptores KIR y de las interacciones HLA. Es cierto que todavía hay controversia en estos



estudios, pero su inclusión en la selección de donante puede considerarse como una mejora en un modelo de trasplante que pretenda aumentar el efecto anti leucémico).

Mejoras clínicas

Publicaciones recientes sugieren ajustar los acondicionamientos y la profilaxis de la EICR para fomentar la reconstitución inmune. El cuidado post-trasplante debe atender las complicaciones infecciosas, el retraso en el injerto o el fallo de injerto (se recomienda un aspirado de médula a día +21, si este tiene menos del 90% de quimera del donante se recomienda empezar los trámites para un trasplante alternativo) y el buen manejo de la EICR (que puede requerir terapias con corticoides menos intensas, especialmente si este es cutáneo o afecta tracto gastrointestinal alto). Otras complicaciones a tener en cuenta son el síndrome del pre-injerto y los cuadros autoinmunes como hemólisis autoinmunes y PTI.

Nuevas tecnologías

Hay ensayos clínicos avanzados con expansión de progenitores de SCU. Se han obtenido resultados interesantes con cocultivos con ligando de Notch, mesenquimales o con uso de moléculas que bloquean la diferenciación pero no la proliferación de células madre como nicotinamida, stemregenin-1, UM171. Otras aproximaciones usan donantes third-party para evitar retrasos y problemas logísticos del trasplante (tal vez para reducir también costos). Estos donantes third-party pueden ser células expandidas de otro cordón (bancos de células CD34 expandidas), o donantes adultos familiares haploidenticos. Otra opción es el aumento del anidamiento con estrategias como la fucosilación. Otras propuestas es la asociación de estrategias de inmunoterapia adoptiva para mejorar el trasplante como el uso de Tregs o células T específicas contra virus.

5.7. Investigación de nuevas aplicaciones de la Sangre de Cordón Umbilical

El modelo de BSCU debe evolucionar dado el conocimiento adquirido sobre todo en los últimos años de nuevas propiedades terapéuticas, algunas de ellas únicas, presentes en las células de la SCU y en los hemocomponentes sanguíneos. Este nuevo BSCU se puede esquematizar según lo representado en la **figura 4**, donde un programa de donación basado en la mejora de las unidades ya almacenadas genera un gran número de bolsas que no cumplen los requisitos necesarios para el uso en trasplante, pero sí pueden ser utilizadas para estas otras aplicaciones. De esta manera se aumenta la utilización de las donaciones y su eficiencia, y muchos más enfermos podrán ser beneficiados con las propiedades terapéuticas de la SCU.

Los proyectos de investigación y ensayos clínicos en los que se pretendan emplear unidades de SCU registradas en el REDMO, deberán ser aprobados por la Comisión Nacional de Trasplantes del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud según las condiciones recogidas en el Real Decreto Ley 9/2014 de 4 de julio, 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.

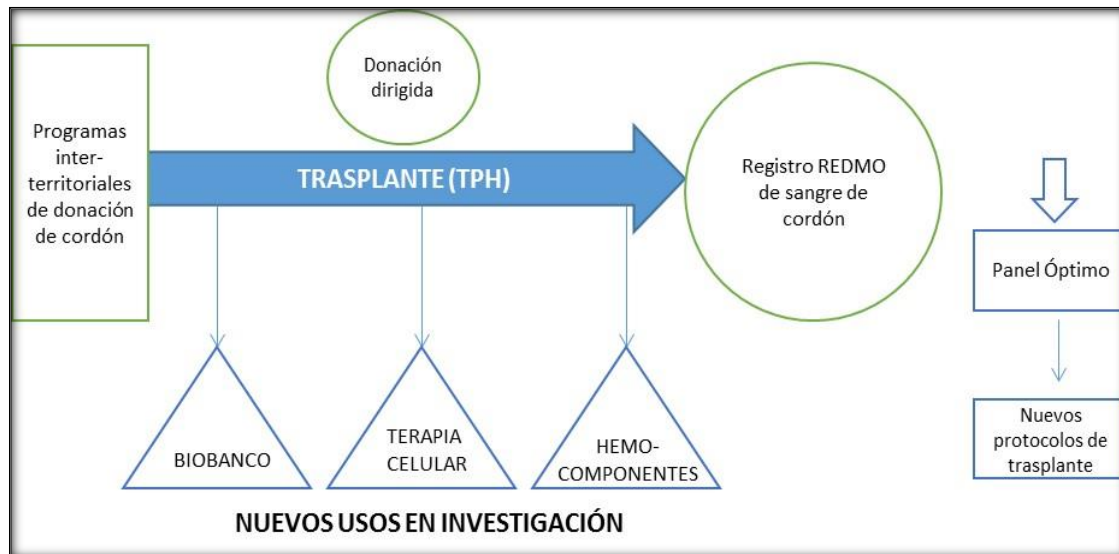


Figura 4. Esquema de los bancos de sangre de cordón del futuro y sus áreas de investigación

A continuación se muestran las indicaciones donde se está investigando la utilidad de células y componentes derivados de la SCU o donde se prevé un papel en el futuro:

- Empleo de células madre hematopoyéticas (CMH) en Medicina Regenerativa.
- Empleo de Células Madre Mesenquimales (CMMs) troncales derivadas de tejido de cordón umbilical, capaces de regenerar tejido conectivo y óseo.
- Empleo de colirio de plasma de cordón para enfermedades oculares del polo anterior del ojo.
- Empleo de geles de plaquetas para tratamiento de úlceras cutáneas recurrentes, fistulas, y patologías osteotendinosas.
- Creación del Banco nacional de iPSC (induced Pluripotent Stem cells) alogénicas generadas a partir de unidades de SCU homocigotas (proyecto IPS-PANIA).
- Desarrollo de linfocitos resistentes a la infección por VIH tras la determinación de la mutación CCR5 delta 32.
- Inmunoterapia a partir de células procedentes de SCU (linfocitos T, Tregs, NK, CART y CAR NK alogénicas).

A continuación, describimos con más detalle las diferentes áreas de aplicación.



Biobanco para investigación

No todas las unidades recogidas tienen la celularidad suficiente como para entrar en el inventario de uso clínico. Sería recomendable que los BSCU desarrollen biobancos para investigación de nuevas aplicaciones de las células y sus componentes. Esta investigación redundará además en el futuro en posibles nuevas indicaciones de la SCU.

Con el fin de conocer el grado de utilización, el tipo de estudios a los que van destinados y conocer cómo se puede mejorar este servicio según las necesidades de los investigadores, se recomienda que durante la vigencia de este Plan se realice un análisis de la actividad de los biobancos y se actualice el catálogo de productos disponibles. Las unidades en fresco que no son destinadas al procesamiento para trasplante y las unidades criopreservadas que no cumplen al final del proceso los requerimientos mínimos pueden ser transferidas para esta finalidad.

Material de partida para el desarrollo de medicamentos de terapias avanzadas

La posibilidad de usar las unidades almacenadas en el inventario y con celularidad más baja en otras aplicaciones es muy interesante para la viabilidad futura de los bancos. El hecho de que estas unidades están congeladas con un grado clínico y con un proceso bien caracterizado puede facilitar su uso como material de partida para el desarrollo de medicamentos de terapia celular. A continuación se citan aplicaciones en investigación clínica u otras que necesitan mayor desarrollo citadas en la literatura científica en esta área:

- Uso para trasplante de hemopatías malignas en enfermos con SIDA. En este caso, la determinación de la mutación CCR5 delta 32 (presente en el 0,6% de las unidades actuales del inventario de alta calidad) y que se sabe puede conferir inmunidad natural a la infección por VIH podrían ser utilizadas.
- Terapia con T reguladoras (Treg) para el tratamiento de la EICR y de otras enfermedades autoinmunes.
- Terapia de células T: Hay ensayos clínicos en marcha que usan infusiones de células T de cordón umbilical expandidas ex vivo como mejora en el TPH (NCT00972101); infusión de células T en la mejora de la recaída después del TPH (NCT01630564); infusiones de células T citotóxicas para la prevención de infecciones virales por CMV, EBV, Adenovirus (NCT01923766).
- Banco de células T antígeno específicas obtenidas mediante cultivo de SCU, a partir de linfocitos naive. Este enfoque es ampliamente asequible y aplicable en condiciones NCF. Puede generar líneas celulares dirigidas a múltiples virus y es por tanto aplicable a las infecciones virales que ocurren después del trasplante.
- Producción de células NK para su uso en inmunoterapia del cáncer, como la prevención y tratamiento de las recaídas, facilitación del injerto y reducción de las complicaciones post-trasplante como la EICR. En este sentido, a partir de una selección de células NK alogénicas, gracias a la transducción del CAR, se pueden generar productos celulares CAR-NK “off-the-shelf” para tratamiento de cánceres refractarios/en recaída. Hay varios

ensayos clínicos en marcha con células NK de cordón umbilical: CARNK-19 para LLA en recaída/refractario (NCT03579927 y NCT03056339).

- Terapia CAR-T: A partir de una selección de células T alogénicas, gracias al silenciamiento de TCRs y de la transducción del CAR, se pueden generar productos celulares CART “off-the-shelf” para tratamiento de cánceres refractarios/en recaída. Hay varios ensayos clínicos en marcha con células T alogénicas de sangre periférica de adulto. En este sentido, se podrían utilizar de la misma forma células T de SCU.
- Bancos de células iPS procedentes de progenitores de SCU de haplotipos HLA homocigotos frecuentes: Las unidades de SCU con haplotipos homocigotos se podrían considerar donantes multi-compatibles. Esto puede ser de interés en aplicaciones de medicina regenerativa. La incidencia de individuos homocigotos para el haplotipo completo en nuestro país es de alrededor del 0,5%. Una vez localizados se pretende desarrollar líneas celulares iPS para diferentes aplicaciones de medicina regenerativa. Para su desarrollo se ha creado el consorcio IPS-PANIA entre ONT, los BSCU del PNSCU, el CMRB y el BST para después de revisar el fundamento ético de la transferencia de estas donaciones para esta finalidad, se desarrolle la tecnología que permita la fabricación de 7 líneas con criterios NCF como base para su derivación posterior a medicamentos celulares diversos.
- Bancos de células mesenquimales procedentes de gelatina de Wharton: Los BSCU están en una posición inmejorable para poder desarrollar líneas de MSC para uso alogénico, de grado farmacéutico, y que puedan ser el material de partida para la fabricación de medicamentos de terapias avanzadas multidisciplinarias (labio leporino en niños, insuficiencia cardíaca, parálisis cerebral (NCT03473301), enfermedad de Crohn (NCT02000362), entre otras patologías.
- Células autólogas o alogénicas de SCU (hUCB-MNCs) con propiedades inmunomoduladoras para el tratamiento del autismo. Hay varios ensayos clínicos, en concreto en la Universidad de Duke y en Rusia con resultados prometedores en estos pacientes. (NCT03786744; NCT02176317)

Hemocomponentes de sangre de cordón

Una elevada proporción de unidades de SCU donadas y recogidas de forma rutinaria y aséptica, cuidadosamente calificadas y seleccionados para detectar enfermedades transmisibles, y cuyos datos están registrados en conjuntos de datos electrónicos completamente rastreables, ofrecen la oportunidad de desarrollar nuevos productos. Se han descrito algunos productos innovadores desarrollados a partir de hemocomponentes de la SCU que merecen nuestra atención. Dada su posición central como garantes de la obtención altruista de los productos y su distribución sin ánimo de lucro, en nuestra opinión es necesario que los BSCU analicen estas oportunidades y lideren la investigación y desarrollo de sus aplicaciones:

- Gel de plaquetas de SCU: Pequeños estudios preclínicos exitosos en un modelo animal de lesión pleural y estudios clínicos sobre la reparación de úlceras cutáneas en epidermólisis ampollosa distrófica recesiva sugieren que el gel de plaquetas de SCU podría representar una herramienta válida para el tratamiento de diferentes lesiones quirúrgicas y úlceras cutáneas.



- Colirios de lisado de plaquetas: El plasma de SCU contiene cantidades significativas de citocinas y factores de crecimiento. Por ejemplo, los niveles de VEGF y PDGF-BB demostraron ser más altos si se comparan con los medidos en sangre periférica adulta. Además, el plasma de SCU contiene niveles detectables de ligandos NKG2D solubles tales como sMICA / B y sULBP1, que actúan como moléculas inmunosupresoras que previenen la reactividad de las células NK y CD8 +. Los estudios clínicos sobre el uso de colirios oculares alogénicos obtenidos de SCU para diferentes afecciones, como ojo seco severo, enfermedad oftálmica de injerto contra huésped y el síndrome de Sjögren, informaron de mejoras significativas tanto en la curación de la córnea como en el dolor.
- El plasma de SCU contiene la proteína TIMP2 que tiene propiedades anti-envejecimiento y puede tener un papel importante en enfermedades neurodegenerativas.
- Finalmente, el uso transfusional de los glóbulos rojos de SCU: Los recién nacidos prematuros a menudo reciben transfusiones de sangre a edades tempranas de la vida. La sustitución de HbF por HbA durante la transfusión puede promover el desarrollo de retinopatía del prematuro o displasia pulmonar, entre otras, al aumentar rápidamente la disponibilidad de oxígeno a nivel tisular. En el Hospital Gemelli en Roma se realizó la prueba inicial de un banco de hematíes a partir de unidades del BSCU que demostró seguridad y eficacia en una cohorte clínica (en Bianchi, Neonatology 2015). Esta aplicación es viable dado el elevado número de unidades de SCU colectadas que no cumplen los criterios de aceptación para trasplante.

Conclusiones

- La prioridad del BSCU sigue siendo mejorar el registro de donantes para trasplante y para ello es necesario aumentar el panel de donaciones óptimas de alta calidad.
- La SCU y los tejidos de la placenta contienen células y componentes únicos que pueden tener utilidad para muchos pacientes.
- Muchas de las donaciones que no se llegan a utilizar para trasplante podrían servir a otros pacientes. Se están investigando sus usos en terapia celular, medicina regenerativa, cicatrización de heridas y transfusión en niños prematuros entre otras aplicaciones.
- Para poder profundizar en las diferentes áreas de desarrollo mencionadas sería aconsejable crear grupos de trabajo en:
 - Selección de unidades de sangre de cordón para TPH
 - Terapia celular con o sin modificación génica
 - Expansión células madre, incluidas mesenquimales
 - Transfusión, y derivados del plasma
- El BSCU y las maternidades autorizadas deben seguir apostando por la recogida de unidades de cordón de calidad para ganar este futuro.



6. FORMACIÓN E INFORMACIÓN

6.1. Formación a Profesionales

La formación de todos y cada uno de los profesionales que intervienen en el proceso de donación de la SCU, tal y como exigen los estándares de calidad del CAT y FACT-Netcord, es un pilar fundamental para asegurar la máxima calidad de las unidades de SCU obtenidas. Esta formación debe realizarse inicialmente cuando una Maternidad es autorizada para la obtención de unidades de SCU y de forma continuada con una periodicidad anual.

Dado que la realidad de los BSCU en España contempla un elevado número de Maternidades autorizadas y por lo tanto numerosos profesionales a formar, se deben considerar no sólo formaciones presenciales, sino facilitar mediante e-learning el que el contenido de la formación esté al alcance de todo el personal tanto de Atención Primaria como Hospitalario. Dicha formación debe ser un requisito indispensable para mantener la autorización de las Unidades de Obtención.

Contenidos de la Formación:

1. ¿Qué es y para qué sirve la SCU?
 - 1.1. Características de la SCU
 - 1.2. Ventajas del TSCU
2. Selección de donantes
3. Circuito general desde la extracción al implante
4. Metodología del proceso de extracción:
 - 4.1. Proceso de etiquetado
 - 4.2. Uso del kit
 - 4.3. Desinfección del cordón
 - 4.4. Manejo de la bolsa de donación
 - 4.5. Prevención de coágulos
 - 4.6. Ausencia de contaminación bacteriana
5. Documentación adjunta a la donación de SCU
6. Pinzamiento tardío
7. Circuito, condiciones de almacenamiento y transporte de las unidades
8. Plan de actuación y objetivos
9. BSCU
 - 9.1. ¿Qué es un BSCU?



- 9.2. Bancos públicos en España. Sistemática de trabajo
- 9.3. Donación Pública versus Conservación Privada
- 10. PNSCU. Objetivos
- 11. Memoria y seguimiento de la actividad de donaciones por provincias y hospitales

6.2. Información a Donantes

Desde 2008, tras la publicación del PNSCU, las donantes han recibido información sobre la importancia de donar la SCU de sus hijos recién nacidos para contribuir a salvar la vida de un paciente necesitado de un trasplante. Dado que el objetivo en cuanto al número necesario de unidades de SCU se ha cumplido, en la actualidad muchas madres se encuentran con la realidad de que, cuando expresan su deseo de donar la SCU, en algunas Maternidades (aun cuando aparecen en los listados oficiales de Unidades de Obtención autorizadas) se les ha dicho que ya no se realizaba la donación en dicha Maternidad.

Las madres deben recibir una información veraz, correcta y adecuada a las necesidades futuras de almacenamiento de SCU para trasplantes. Se deben unificar criterios a nivel nacional para que las parejas lleguen a la maternidad con las ideas claras.

Quién debe proporcionar la información y en qué momento. Papel de la matrona de Atención Primaria

La matrona es la persona formada sanitariamente que más confianza le ofrece a la embarazada y todas sus directrices van a influir de forma importante en la decisión final de los padres ante cualquier tema relacionado con el embarazo. La matrona tiene la oportunidad de informar adecuadamente a la embarazada, que no siempre viene con las ideas claras en cuanto a la donación de SCU.

La información debe ser:

- Sencilla.
- Clara.
- Abierta a cualquier interrogante que presenten los padres.
- Sólida.
- Segura.

Dicha información debe proporcionarse de forma individual en la consulta o idealmente durante las sesiones de Educación Maternal.

La documentación que acompaña a las donaciones de SCU consta de:



- Informe de Extracción: Donde se recogerán todos los datos de la donante, el parto y la salud del RN.
- Hoja de Evaluación Clínica y Social: En ella se recogerán todos los datos de historia clínica, antecedentes familiares, historia de viajes etc.... Debe ser cumplimentada no antes de dos semanas del parto, en caso que transcurra este tiempo desde que la donante la cumplimente, debe ser actualizada y fechada a día de parto.
- Documento de Consentimiento Informado: Siempre debe ser obtenido antes de la donación SCU (se recomienda 24h previas), será firmado por la donante siempre que ésta tenga plena capacidad de obrar (competente), se compruebe la comprensión del documento (lenguaje claro y sencillo, no técnico) y no esté alterada por las circunstancias psicoemocionales (miedo, dolor, alteración de conciencia) del parto.

Información sobre la recogida de SCU y el clampaje tardío

Cuando se les pide a los padres que donen la SCU de su hija/o para el bien potencial de los demás, es esencial informar sobre las posibles consecuencias para el niño y la madre.

En estos momentos, y aunque las evidencias científicas de las que se disponen en relación con los beneficios del pinzamiento tardío del cordón umbilical siguen siendo debatidos, no podemos desestimar esos beneficios descritos para el recién nacido a término y principalmente para el recién nacido prematuro, aunque en este último caso no se presenta el problema, ya que la opción de la donación conjunta de SCU no procede.

El clampaje tardío del cordón umbilical al que en los últimos años se está tendiendo puede verse afectado por la necesidad de consecución de unidades de SCU de cantidad y celularidad óptima. Si bien muchos ensayos controlados aleatorios han evaluado los beneficios del pinzamiento tardío versus precoz del cordón en recién nacidos a término y prematuros, el momento ideal del pinzamiento aún no se ha establecido.

Las potenciales donantes han de saber que, sin renunciar a los supuestos beneficios para su recién nacido, que seguramente priorizarían mayoritariamente frente a la acción altruista de la donación, existe la fórmula consensuada por organismos internacionales de efectuar un pinzamiento intermedio, no mayor de 60 segundos. No sobrepasando este tiempo de clampaje, el recién nacido no sería privado de los supuestos beneficios aportados por una transfusión placentaria-fetal suplementaria, siendo esto a la vez compatible con una recogida óptima de SCU destinada a trasplante.

Puntos destacados:

- Según la recomendación de la OMS, el pinzamiento tardío del cordón en países de ingresos bajos y medios puede ser beneficioso, ya que muchos estudios han documentado la mejora de las reservas de hierro durante la primera mitad de la infancia, especialmente en entornos con recursos limitados donde la deficiencia de hierro y la anemia son altamente prevalentes.



- Sin embargo, los beneficios del pinzamiento tardío del cordón umbilical en todos los recién nacidos a término en los países industrializados deben sopesarse frente a la posible necesidad de que más infantes desarrollen ictericia y necesiten fototerapia, especialmente en entornos donde se practica comúnmente el "alta temprana".
- No parece haber ninguna diferencia entre los recién nacidos a quienes se les realizó un pinzamiento precoz o tardío en los resultados inmediatos del parto, medidos en términos de puntuación de Apgar, pH del cordón umbilical o dificultad respiratoria.
- Aunque los resultados maternos no se han estudiado rigurosamente, hay evidencias de que la incidencia de hemorragia posparto es similar entre los grupos de pinzamiento inmediato y tardío del cordón umbilical.

Tabla 3: Recomendaciones respecto al clampaje del cordón umbilical		
Organizaciones y / o Sociedades Profesionales y Grupos Científicos.	Declaración	Referencia
Organización Mundial de la Salud	Se recomienda el pinzamiento tardío del cordón umbilical (no antes de 1 minuto después del nacimiento) para mejorar los resultados de nutrición y salud materna e infantil. Retrasar el pinzamiento del cordón permite que continúe el flujo de sangre entre la placenta y el recién nacido, lo que puede mejorar el estado de hierro en el bebé hasta seis meses después del nacimiento. Esto puede ser particularmente relevante para los recién nacidos que viven en entornos de bajos recursos con acceso reducido a alimentos ricos en hierro.	OMS 2014
Organización Mundial de la Salud	El pinzamiento "no antes de un minuto" debe entenderse como el período límite inferior respaldado por la evidencia publicada.	OMS 2018
*American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) *American Academy of Pediatrics *American College of Nurses -Midwives	Recomiendan un retraso en el pinzamiento del cordón en recién nacidos vigorosos y pretérmino de al menos 30-60 segundos tras el nacimiento.	ACOG Comité de Práctica Obstétrica. Delayed umbilical cord Clamping after birth. Número 684. Enero 2017 (Reafirmado en 2018)
European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome	Si es posible, se recomienda retrasar el pinzamiento del cordón umbilical durante al menos 60 segundos, para promover la transfusión placentofetal (B1, recomendación de calidad moderada y recomendación fuerte para utilizar en la intervención). El ordeño del cordón es una alternativa razonable (en prematuros) si no es posible un pinzamiento tardío del cordón (B2, recomendación de calidad moderada y recomendación débil para utilizar en la intervención)	Actualización 2016
Italian Recommendations for Placental Transfusion	En los recién nacidos por parto vaginal, se recomienda el pinzamiento tras al menos 60 segundos para	2018



Strategies.	optimizar la transición cardio-pulmonar al nacer y promover la transfusión de la placenta (recomendación fuerte 1A) . Se sugiere retrasar la sujeción del cordón durante al menos 30 segundos y hasta 60 segundos después del nacimiento para mejorar las reservas de hierro en los recién nacidos que no requieren reanimación (recomendación débil 2B) .	
--------------------	---	--

6.3. Donación de Sangre de Cordón Umbilical para Banco Público vs. Colecta privada

Han pasado más de 30 años desde que en 1988 se realizara en Francia el primer TSCU, en el que un niño afectado de Anemia de Fanconi recibió las células madre procedentes de la SCU de su hermana recién nacida HLA compatible. El éxito del trasplante y sus óptimos resultados clínicos supuso el inicio de la utilización de esta fuente de progenitores para el tratamiento de numerosas enfermedades, patologías hematológicas malignas fundamentalmente. Desde la década de los 90, se fueron creando y desarrollando de forma progresiva BSCU públicos en diferentes países del mundo, con el fin de almacenar las unidades de SCU donadas de forma altruista y solidaria con el fin de ser utilizadas para el trasplante de cualquier receptor que lo necesitase (trasplantes alogénicos de SCU).

El número de BSCU creció de forma exponencial y permitió la creación de una red mundial de BSCU con objetivos comunes tales como los de promocionar la donación de SCU, fomentar la colaboración entre los diversos BCSU, mejorar las comunicaciones entre los Centros de Trasplante, compartir inventarios y búsquedas de unidades y mantener los estándares internacionales de calidad. De forma simultánea fueron surgiendo los primeros BSCU privados para uso autólogo y familiar, cuya mayor expansión ha tenido lugar a lo largo de los últimos 20 años (sobre todo a partir del año 2000).

En España, es posible realizar la donación de SCU tanto en el ámbito público (uso alogénico) como en el privado (para uso autólogo eventual). El Real Decreto Ley 9/2014 de hecho reconoce la posibilidad de que los padres opten por guardar la SCU de su hijo para **uso autólogo eventual**. No obstante, también establece que todas las unidades de SCU almacenadas en BSCU autólogos ubicados dentro del territorio español deben quedar a disposición del REDMO y podrán ser utilizadas para tratar a cualquier paciente que necesite un TSCU y sea compatible con alguna de las unidades almacenadas. Los padres que opten por guardar la SCU en un BSCU privado para uso autólogo exclusivo podrán enviar la unidad a algún BSCU autólogo ubicado fuera de España.

En España existen seis BSCU públicos y dos BSCU privados, que conforman la Red Nacional de BSCU, donde se encuentran almacenadas alrededor de 65.000 unidades de SCU (Memoria REDMO 2018).



Hoy en día tanto las mujeres embarazadas y sus familias, como aquellos profesionales de la salud que pueden estar implicados en el proceso de donación de SCU (matronas, ginecólogos, obstetras, etc...), pueden encontrarse con múltiples interrogantes acerca de las opciones de donación de SCU que existen en nuestro país, en el ámbito público o el privado. Es preciso mencionar algunas diferencias fundamentales entre los dos tipos de actividades y los bancos que las respaldan.

Bancos públicos - donación pública

La donación pública no conlleva gasto alguno para las donantes. Los costes del procesamiento y almacenamiento de la unidad donada están cubiertos por el Sistema Nacional de Salud que la sustenta.

La donación pública de SCU está basada en los principios de altruismo, solidaridad y anonimato. La donación no conllevará compensación económica o de cualquier otro tipo para la donante.

La finalidad de este tipo de donación es la disponibilidad de unidades de SCU para realizar trasplantes alogénicos. La SCU, cumpliendo los estándares de calidad del banco, será criopreservada para el eventual trasplante de cualquier paciente anónimo del mundo que lo precise, sin otra preferencia que la mejor compatibilidad posible.

Los BSCU públicos ofrecen la posibilidad de guardar la SCU de forma dirigida y para uso exclusivo de un familiar (hermano del donante, madre o padre) que padezca o haya padecido una enfermedad subsidiaria de ser tratada con dicha unidad. El almacenamiento dirigido no conllevará ningún coste económico para la donante y quedará guardado para uso exclusivo de ese receptor.

Bancos privados- colecta para uso autólogo eventual

Los interesados contratan el servicio del BSCU privado para el procesamiento y conservación de la unidad de SCU mediante una tarifa determinada. El tiempo de conservación que suelen ofrecer estos bancos oscila entre los 20 y los 25 años. Tras ese tiempo, deberán evaluarse y negociarse nuevos servicios de contratación, si los interesados desean mantener la muestra guardada más tiempo.

La conservación de la unidad se realiza para el uso autólogo eventual del propio niño o para un uso potencial alogénico de algún miembro de la familia con compatibilidad suficiente (hermano/a del niño).

Su principal argumento es la compatibilidad 100% de la unidad con el propio niño, la disponibilidad inmediata de la misma en caso de tener que utilizarla y una serie de supuestos beneficios en posibles terapias futuras.

Muchos padres se plantean dudas respecto a la verdadera utilidad de la donación privada y el uso potencial de la unidad para el propio niño, algo sobre lo que hay que aclarar lo siguiente:

- Existen enfermedades infantiles con base genética, en las que no podría emplearse la propia SCU.



- En el ámbito del trasplante de adultos, existe un hándicap en relación con el volumen de sangre que habitualmente se recolecta del cordón (100-120mL), y las células madre obtenidas puede no ser suficientes para un receptor adulto con un volumen corporal elevado. Así pues, la unidad almacenada en BSCU privado para trasplantar al propio niño en edad adulta podrá no ser suficiente, en cuyo caso será preciso emplear otra unidad de SCU almacenada en un BSCU público, o bien buscar un donante de médula ósea/sangre periférica adecuado.
- En cuanto a los múltiples ensayos clínicos que se están realizando con las células madre de SCU en terapias no convencionales, así como el uso de las células mesenquimales procedentes del tejido de cordón umbilical como base en terapia regenerativa, hay una gran expectativa creada y parece que las perspectivas en este ámbito son halagüeñas, pero muchos de los ensayos clínicos actuales se encuentran en fases iniciales, con resultados inconclusos y aún con poca evidencia científica. Se precisa la continuidad de estos estudios y la verificación racional y transparente de sus resultados por parte de expertos en la materia para el beneficio y la protección de los donantes, los pacientes y la población general.

Podemos afirmar que el uso autólogo de SCU está muy restringido en la actualidad. Múltiples Sociedades Científicas y el Consejo de Europa desaconsejan el almacenamiento de SCU para uso autólogo eventual. Cabe destacar el informe de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH) sobre el uso autólogo de la SCU: *“Hoy en día la probabilidad de que una unidad de sangre de cordón sea utilizada para trasplante autólogo es muy baja y su utilización se ha limitado a patologías en pediatría, fundamentalmente en la aplasia medular adquirida, tumores sólidos de alto riesgo (neuroblastoma, sarcoma de Ewing, meduloblastoma y tumores germinales) y de algunos linfomas no Hodgkin en segunda remisión. Actualmente no existe una evidencia clara de que estas células puedan ser utilizadas para la medicina regenerativa, o para tratar otras enfermedades en el futuro, pero hay varios ensayos clínicos iniciales para probar la eficacia de células autólogas para algunas indicaciones. Sin embargo, en la actualidad es imposible predecir los resultados de la investigación que pueden afectar el potencial uso futuro de estas células”*.

La información que los BSCU autólogos proporcionan a los padres sobre las ventajas o inconvenientes que pueda conllevar este tipo de donación, así como de los servicios que ofrecen, ha de ser veraz, clara y basada en la evidencia científica. Los padres deben ser informados sobre la baja probabilidad de usar la propia SCU para trasplante autólogo y que el hecho de guardar la SCU en bancos autólogos no es ningún “seguro de salud” para el niño o la familia, ni garantiza una terapia efectiva ante determinadas enfermedades. Así mismo deben tener presente que el uso de la SCU en terapias alternativas se encuentra en desarrollo y es preciso la continuidad de los ensayos clínicos para obtener resultados con evidencia científica.

Por todo lo anterior, la ONT, las principales Sociedades Científicas y el Consejo de Europa recomiendan la donación pública de SCU, con verdadera efectividad y utilidad demostrada mediante evidencia científica, desaconsejando la donación privada por su baja efectividad.



Consideramos que la donación pública es accesible a todos los padres por su gratuidad y es la opción que ofrece mayores posibilidades de proporcionar un tratamiento para aquellos pacientes que lo necesitan, por lo que este tipo de donación adquiere un mayor valor social.



7. BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Organización Nacional de Trasplantes. Plan Nacional de SCU 2008. Disponible en: <http://www.ont.es/infesp/Paginas/plan-estrategico-2018-2022.aspx>
- Organización Nacional de Trasplantes. Memoria Trasplantes Hematopoyéticos y Terapia Celular 2018. Disponible en: <http://www.ont.es/infesp/Paginas/Memorias.aspx>
- Organización Nacional de Trasplantes. Memoria Donación de Progenitores Hematopoyéticos 2018. Disponible en: <http://www.ont.es/infesp/Paginas/Memorias.aspx>
- Memoria anual REDMO 2018. Disponible en: https://www.fcarreras.org/es/memoria-redmo-2018_1253765.pdf
- Memoria anual WMDA 2018. Global Trends Report 2018. Disponible en: <https://wmda.info/wp-content/uploads/2019/08/17072019-GTR-Graphs-Summary-2018.pdf>
- Organización Nacional de Trasplantes. Estrategia Nacional de Trasplante Hematopoyético 2020-2025, aprobada el 3 de julio de 2019 por la Comisión de Trasplantes del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud.
Disponible en: <http://www.ont.es/infesp/Paginas/plan-estrategico-2018-2022.aspx>
- Maternidad Hospitalaria Estándares y Recomendaciones. Ministerio de Sanidad y Política Social. Madrid NIPO: 840-09-075-6 Depósito Legal: M-50141-2009. Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/AHP.pdf>. Consultado 25/03/2019
- Orden de 11 de febrero de 1986, de la Consejería de Salud y Bienestar Social, por la que se desarrolla el Decreto 146/1985, de 12 de diciembre, de Centros, Servicios y Establecimientos Sanitarios. Disponible en: <http://www.copmadrid.es/webcopm/recursos/4834.pdf>
- 6th Edition NetCord-FACT International Standards for Cord Blood Collection, Banking and Release for Administration. Disponible en: <http://www.factweb.org/forms/store/ProductFormPublic/sixth-edition-netcord-fact-international-standards-for-cord-blood-collection-banking-and-release-for-administration-free-download>
- Armson BA, Allan DS, Casper RF. Umbilical Cord Blood: Counselling, Collection, and Banking J Obstet Gynaecol Can 2015; 37(9):832–844.
- Arrojo IP, Lamas M del C, Verdugo LP et al. Trends in cord blood banking. Blood Transfus. 2012 Jan; 10(1):95-100.
- Faivre L, Couzin C, Domet T et al. Associated factors of umbilical cord blood collection quality: FACTORS OF UMBILICAL CORD BLOOD QUALITY. Transfusion. 2017; 58(2):520-531.
- Lopes LA, Bernardino E, Crozeta K, Guimarães PR. Good practices in collecting umbilical cord and placental blood. Rev Lat Am Enfermagem. 2016;24:e2770.
- ACOG Comité de Práctica Obstétrica. *Delayed umbilical cord clamping after birth*. Número 684. January 2017.



- Santos S, Barros S, Santos M, et al. Predictors of high-quality cord blood units. *Transfusion* 2016;56:2030.
- Hosing, C et al. Ex-Utero Plus in Utero Collection of Umbilical Cord Blood (CB) for Banking Yields Higher Total Nucleated Cell Counts (TNC) Compared to Either Procedure Alone. *Biol Blood Marrow Transplant*, Volume 21 , Issue 2 , S154 - S155.
- Vanegas D, Triviño L, Galindo C et al. A new strategy for umbilical cord blood collection developed at the first Colombian public cord blood bank increases total nucleated cell content. *Transfusion*. 2017;57(9):2225-2233.
- Lasky LC, Lane TA, Miller JP et al. In utero or ex utero cord blood collection: which is better? *Transfusion* 2002;42(10):1261-7.
- Mostert, K., Halpenny, M., Bartlett, D. et al. Comparison of Ex Utero and In Utero Cord Blood Collection Methods: Canadian Blood Services' Cord Blood Bank. *Stem Cells Translational Medicine* 2018, 7(Suppl Suppl 1), S26.
- Grisaru D, Deutsch V, Pick M, et al. Placing the newborn on the maternal abdomen after delivery increases the volume and CD34 cell content in the umbilical cord blood collected: an old maneuver with new applications. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:1240-3.
- Allan DS, Scrivens N, Lawless T et al. Delayed clamping of the umbilical cord after delivery and implications for public cord blood banking. *Transfusion* 2016;56:662–5.
- Ciubotariu R, Scaradavou A, Ciubotariu I et al. Impact of delayed umbilical cord clamping on public cord blood donations: can we help future patients and benefit infant donors? *Transfusion*. 2018; 58(6):1427-1433.
- Yao AC, Moinian M, Lind J. Distribution of blood between infant and placenta after birth. *Lancet* 1969;2:871–3.
- Linderkamp O. Placental transfusion: determinants and effects. *Clin Perinatol* 1982;9:559–92
- Philip AG, Saigal S. When should we clamp the umbilical cord? *Neo reviews* 2004;5:e142–54.
- Rabe H, Diaz-Rossello JL, Duley L et al. Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 8. Art. No.: CD003248. DOI: 10.1002/14651858.CD003248.pub3
- McDonald SJ, Middleton P, Dowswell T, Morris PS. Effect of timing of umbilical cord clamping of term infants on maternal and neonatal outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 7. Art. No.: CD004074. DOI: 10.1002/14651858.CD004074.pub3
- WHO. Guideline: Delayed umbilical cord clamping for improved maternal and infant health and nutrition outcomes. Geneva, World Health Organization;2014.
http://www.who.int/nutrition/publications/guidelines/cord_clamping/en/
- WHO. Optimal timing of cord clamping for the prevention of iron deficiency anaemia in infants. e-Library of Evidence for Nutrition Actions (eLENA). Last update: 10 December 2018 13:53 CET
- Raju, T. N., & Singhal, N. (2012). Optimal timing for clamping the umbilical cord after birth. *Clinics in perinatology*, 39(4), 889-900.



- Ghirardello, S., Di Tommaso, M., Fiocchi, S et al. Italian Recommendations for Placental Transfusion Strategies. *Frontiers in paediatrics* 2018, 6, 372. doi:10.3389/fped.2018.00372
- Frändberg, Sofia & Waldner, Berit & Konar, Jan & Rydberg et al. High quality cord blood banking is feasible with delayed clamping practices. The eight-year experience and current status of the national Swedish Cord Blood Bank. *Cell and Tissue Banking* 2016. 17. 10.1007/s10561-016-9565-6.
- Magalon J et al. Banking or Bankrupting: Strategies for Sustaining the Economic Future of Public Cord Blood Banks. *PLOS ONE* 2015 Dec 1; 10(12).
- Barker JN et al. How I treat: the selection and acquisition of unrelated cord blood grafts. *Blood* 2011 Feb 24; 117(8):2332-9.
- Barker JN, ByamC, Scaradavou A. How I treat: the selection and acquisition of unrelated cord blood grafts, *Blood* 2011;117:2332-2339.
- Bart T, Boo M, Balabanova S et al. Impact of selection of cord blood units from the United States and swiss registries on the cost of banking operations. *Transfus Med Hemother*. 2013;40(1):14-20.
- Beksac M and Yurdakul P (2016) How to Improve Cord Blood Engraftment? *Front. Med.* 3:7. doi: 10.3389/fmed.2016.00007.
- Brunstein CG, Petersdorf EW, DeFor TE et al. Impact of allele-level HLA mismatch on outcomes in recipients of double umbilical cord blood transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22: 487–92.
- Gluckman E, Rocha V, Arcese W et al. Factors associated with outcomes of unrelated cord blood transplant: guidelines for donor choice. *Exp Hematol* 2004; 32:397–407.
- Hurley CK, Foeken L, Horowitz M, et al. Standards, regulations and accreditation for registries involved in the worldwide exchange of hematopoietic stem cell donors and products. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45: 819–824.
- Ruggeri A et al . Impact of HLA in cord blood transplantation outcomes. *HLA*, 2016;87, 413-421.
- Jaime-Perez JC, Monreal-Robles, Rodriguez-Romo LN et al. Evaluation of volume and total nucleated cell count as cord blood selection parameters. *Am J Clin Path* 2011; 136:721–6.
- Laughlin MJ, Barker J, Bambach B et al. Hematopoietic engraftment and survival in adult recipients of umbilical cord blood from unrelated donors. *N Eng J Med* 2001; 344:1815–22.
- Oran B, Cao K, Saliba RM et al. Better allele-level matching improves transplant-related mortality after double cord blood transplantation. *Haematologica* 2015; 100: 1361–70.
- Page KM, Mendizabal A, Betz-Stablein B et al. Optimizing donor selection for public cord blood banking: influence of maternal, infant, and collection characteristics on cord blood unit quality. *Transfusion*. 2014;54(2):340-52.
- Protocolo de TSCU Grupo Español de Trasplante Hematopoyético (GETH 2009). Trasplante de SCU de Donante no emparentado en paciente con neoplasias hematológicas tras acondicionamiento con tiotepa, busulfán intravenoso en dosis única diaria, fludarabina y timoglobulina. Junio 2009.
- Querol S, Gomez SG, Pagliuca A, et al. Quality rather than quantity: The cord blood bank dilemma. *Bone Marrow Transplant* 2010;45: 970–978.



- Querol S, Rubinstein P, Marsh SG, et al. Cord blood banking: 'Providing cord blood banking for a nation'. Br. J. Haematol 2009;147: 227–235.
- Hough R et al. Recommendations for a standard UK approach to incorporating umbilical cord blood into clinical transplantation practice: an update on cord blood unit selection, donor selection algorithms and conditioning protocols. British Journal of Haematology 2016; 172, 360-370.
- Sacchi N. Is it time to re-think a sustainable banking model for the Italian Cord Blood Network? Blood Transfus. 2018 May; 16(3):221-223.
- Scaradavou A. Cord Blood Graft Assessment and Selection Criteria for Transplantation. Best Practices in Processing and Storage for Hematopoietic Cell Transplantation, Advances and Controversies in Hematopoietic Transplantation and Cell Therapy. J. Schwartz, B.H. Shaz (eds). Springer International Publishing AG 2018 113.
- Wagner JE, Barker JN, DeFor TE et al. Transplantation of unrelated donor umbilical cord blood in 102 patients with malignant and nonmalignant diseases: influence of CD34 cell dose and HLA disparity on treatment-related mortality and survival. Blood 2002;100: 1611–8.
- Watt SM Umbilical Cord Blood Stem Cell Banking Comprehensive Biotechnology, Volume 5, 2011, Pages 397-406. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.99811-8>.
- Watt SM. Umbilical Cord Blood Banking. MJ Caplan, editor-in-chief. Elsevier Press; Kidlington, UK. 2016, Chapter 99811.
- Gluckman E, Broxmeyer HA, 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 Engl J Med. 1989;321(17):1174-8.
- Ballen KK, Gluckman E, Broxmeyer HE. Umbilical cord blood transplantation: the first 25 years and beyond. Blood. 2013;122(4):491-8.
- Aldenhoven M, Kurtzberg J. Cord blood is the optimal graft source for the treatment of pediatric patients with lysosomal storage diseases: clinical outcomes and future directions. Cytotherapy. 2015;17(6):765-774.
- Milano F, Gooley T, Wood B et al. Cord-Blood Transplantation in Patients with Minimal Residual Disease. N Engl J Med. 2016;375(10):944-53.
- de Koning C, Admiraal R, Nierkens S et al. Immune reconstitution and outcomes after Conditioning with anti-thymocyte-globulin in unrelated cord blood transplantation; the good, the bad, and the ugly. Stem Cell Investig. 2017;4:38.
- Ponce DM, Hilden P, Devlin SM et al. High Disease-Free Survival with Enhanced Protection against Relapse after Double-Unit Cord Blood Transplantation When Compared with T Cell-Depleted Unrelated Donor Transplantation in Patients with Acute Leukemia and Chronic Myelogenous Leukemia. Biol Blood Marrow Transplant. 2015;21(11):1985-93.
- Wagner JE Jr, Eapen M, Carter S et al. Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network. One-unit versus two-unit cord-blood transplantation for hematologic cancers. N Engl J Med. 2014;371(18):1685-94.
- Sanz J, Kwon M, Bautista G et al. Single umbilical cord blood with or without CD34(+) cells from a third-Party donor in adults with leukemia. Blood Adv. 2017;1(15):1047-1055.



- Duarte RF, Labopin M, Bader P et al. European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, Bone Marrow Transpl 2019, in press.
- Gratwohl A, Brand R, McGrath E et al. Use of the quality management system "JACIE" and outcome after hematopoietic stem cell transplantation. Haematologica. 2014; 99: 908-915.
- Eapen M, Klein JP, Ruggeri A et al. Center for International Blood and Marrow Transplant Research, Netcord, Eurocord, and the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Impact of allele-level HLA matching on outcomes after myeloablative single unit umbilical cord blood transplantation for hematologic malignancy. Blood. 2014;123(1):133-40.
- Castillo N, García-Cadenas I, Barba P et al. Post-Thaw Viable CD45+ Cells and Clonogenic Efficiency are Associated with Better Engraftment and Outcomes after Single Cord Blood Transplantation in Adult Patients with Malignant Diseases. Biol Blood Marrow Transplant. 2015;21(12):2167-2172.
- Hough R, Danby R, Russell N et al. Recommendations for a standard UK approach to incorporating umbilical cord blood into clinical transplantation practice: an update on cord blood unit selection, donor selection algorithms and conditioning protocols. Br J Haematol. 2016;172(3):360-70.
- Barker JN, Kurtzberg J, Ballen K et al. Optimal practices in unrelated donor cord blood transplantation for hematologic malignancies. Biol Blood Marrow Transplant. 2017;23(6):882-896.
- van Rood JJ, Stevens CE, Smits J et al. Reexposure of cord blood to noninherited maternal HLA antigens improves transplant outcome in hematological malignancies. Proc Natl Acad Sci USA. 2009; 24;106(47):19952-7.
- van Rood JJ, Scaradavou A, Stevens CE. Indirect evidence that maternal microchimerism in cord blood mediates a graft-versus-leukemia effect in cord blood transplantation. Proc Natl Acad Sci USA. 2012;109(7):2509-14.
- Rocha V, Spellman S, Zhang MJ et al. Eurocord-European Blood and Marrow Transplant Group and the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. Effect of HLA-matching recipients to donor noninherited maternal antigens on outcomes after mismatched umbilical cord blood transplantation for hematologic malignancy. Biol Blood Marrow Transplant. 2012;18(12):1890-6.
- Thus KA, de Hoop TA, de Weger RA et al. Predicted Indirectly ReCognizable HLA Epitopes Class I Promote Antileukemia Responses after Cord Blood Transplantation: Indications for a Potential Novel Donor Selection Tool. Biol Blood Marrow Transplant. 2016;22(1):170-3.
- Sekine T, Marin D, Cao K et al. Specific combinations of donor and recipient KIR-HLA genotypes predict for large differences in outcome after cord blood transplantation. Blood. 2016;128(2):297-312.
- Enrich E, Vidal F, Sánchez-Gordo F et al. Analysis of the Spanish CCR5-Δ32 inventory of cord blood units: lower cell counts in homozygous donors. Bone Marrow Transplant. 2018;53(6):741-748.
- Brunstein CG, Miller JS, McKenna DH et al. Umbilical cord blood-derived T regulatory cells to prevent GVHD: kinetics, toxicity profile, and clinical effect. Blood. 2016;127(8):1044-51.
- Kuranda K, Caillat-Zucman S, You S et al. In Vitro Expansion of Anti-viral T Cells from Cord Blood by Accelerated Co-cultured Dendritic Cells. Mol Ther Methods Clin Dev. 2018;13:112-120.



- Vasu S, Berg M, Davidson-Moncada J et al. A novel method to expand large numbers of CD56(+) natural killer cells from a minute fraction of selectively accessed cryopreserved cord blood for immunotherapy after transplantation. *Cytotherapy*. 2015;17(11):1582-93.
- Balassa K, Rocha V. Anticancer cellular immunotherapies derived from umbilical cord blood. *Expert Opin Biol Ther*. 2018;18(2):121-134.
- Liu E, Tong Y, Dotti G et al. Cord blood NK cells engineered to express IL-15 and a CD19-targeted CAR show long-term persistence and potent antitumor activity. *Leukemia*. 2018;32(2):520-531.
- Barry J, Hyllner J, Stacey G et al. Setting up a Haplobank: issues and solutions. *Curr Stem Cell Rep*. 2015;1(2):110-117.
- Gelmetti A, Greppi N, Guez S et al. Cord blood platelet gel for the treatment of inherited epidermolysis bullosa. *Transfus Apher Sci*. 2018;57(3):370-373.
- Cox ST, Laza-Briviesca R, Pearson H et al. Umbilical cord blood plasma contains soluble NKG2D ligands that mediate loss of natural killer cell function and cytotoxicity. *Eur J Immunol*. 2015; 45(8): 2324-34.
- Castellano JM, Mosher KI, Abbey RJ et al. Human umbilical cord plasma proteins revitalize hippocampal function in aged mice. Classification and prediction of clinical Alzheimer's diagnosis based on plasma signaling proteins. *Nature*. 2017;27;544 (7651):488-492,
- Stutchfield CJ, Jain A, Odd D et al. Foetal haemoglobin, blood transfusion, and retinopathy of prematurity in very preterm infants: a pilot prospective cohort study. *Eye (Lond)*. 2017; 31(10): 1451-1455.
- Bianchi M, Giannantonio C, Spartano S et al. Allogeneic umbilical cord blood red cell concentrates: an innovative blood product for transfusion therapy of preterm infants. *Neonatology*. 2015; 107(2):81-6.
- Hassall OW, Thitiri J, Fegan G et al. Safety and efficacy of allogeneic umbilical cord red blood cell transfusion for children with severe anaemia in a Kenyan hospital: an open-label single-arm trial. *Lancet Haematol*. 2015;2(3):e101-7.
- Parent's Guide to Cord Blood Foundation. Disponible en: http://parentsguidecordblood.org/sites/default/files/uploaded-files/pgcb_brochure_usa-es.pdf
- Terapias con SCU: Enfermedades tratadas; terapias en ensayo clínico; terapias experimentales. Disponible en: <https://parentsguidecordblood.org/es/enfermedades-tratadas>
- Umbilical cord blood banking, A guide for parents, 2nd Edition 2016, Council of Europe. Disponible en: https://www.edqm.eu/sites/default/files/umbilical_cord_blood_banking_2nd_edition_2016_0.pdf
- Netcord Banc de Sang i Teixits. Disponible en: https://www.bancsang.net/media2008/pdf/Joan_Garcia.pdf
- Rafael Amo Usanos. Los Bancos de SCU. Disponible en: <https://libros-revistas-derecho.vlex.es/vid/cordon-umbilical-biomedicos-bioeticos-79819277>
- KK Ballen, F Verter and J Kurtzberg. REVIEW Umbilical cord blood donation: public or private? *Bone Marrow Transplantation* (2015), 1–8. <https://www.nature.com/articles/bmt2015124>



- Eleonora Lamm. Bancos de cordón umbilical. Autonomía versus justicia social. Disponible en: http://scielo.isciii.es/pdf/bioetica/n32/03_articulo2.pdf
- Guía del Trasplante de Médula Ósea de la Fundación Carreras. Disponible en: <https://www.fcarreras.org/es/guiatrasplante>
- Real Decreto-ley 9/2014, de 4 de julio, 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. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/rdl/2014/07/04/9>
- Donación de SCU, Organización Nacional de Trasplantes: <http://www.ont.es/informacion/Paginas/DonacionSangredeCordonUmbilical.aspx>
- Carreras E. Bancos de SCU: ¿públicos o privados?. Disponible en: https://www.fcarreras.org/es/articulo-del-dr-carreras-sobre-bancos-publicos-y-privados-de-scu_46401.pdf
- Consideraciones sobre los bancos de SCU para uso autólogo. Comité de Bioética de Cataluña. Abril de 2011. Disponible en: https://www.fcarreras.org/es/consideraciones-sobre-los-bancos-de-cordon-para-uso-autologo-comite-de-bioetica-de-catalu%C3%B1a-junio-2011_89824.pdf



ANEXO I: MODELO DE HOJA INFORMATIVA PARA LA DONANTE DE SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL

¿Qué es la sangre del cordón umbilical y para qué sirve?

Hace años que se descubrió que la sangre del cordón umbilical (SCU) contiene las llamadas “células madre sanguíneas”, especializadas en la renovación de todas las células de la sangre (glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas). En la década de los 90 comenzaron a realizarse trasplantes de células madre procedentes de la SCU a pacientes cuya médula ósea estaba enferma, verificándose que se obtenían claros éxitos terapéuticos.

De hecho, en la actualidad la principal utilidad de la SCU es el trasplante, que puede indicarse en enfermos que padecen determinadas enfermedades congénitas o adquiridas de la médula ósea, tales como leucemias agudas o crónicas.

Hoy en día se realizan trasplantes con SCU, médula ósea (MO) o sangre periférica (SP) procedente de un donante. Si bien hasta hace unos años se utilizaba de manera exclusiva la MO para la realización de este tipo trasplantes, tras incorporarse las otras dos fuentes de células madre (SCU y SP de donante), hablamos en general de “trasplantes de progenitores hematopoyéticos” (lo que tradicionalmente se conocía como “trasplante de médula”). Para el trasplante de niños o en casos urgentes de adultos, la SCU es la fuente más frecuentemente empleada, incluso preferible a la MO completa. Las complicaciones como la enfermedad de injerto contra huésped (EICH) son menos frecuentes y la supervivencia global puede ser mayor.

No obstante, cuando se indica un trasplante de progenitores hematopoyéticos, se realiza la búsqueda tanto de donantes de MO/SP, como de SCU entre todas las unidades almacenadas.

La SCU normalmente se desechaba tras el nacimiento del bebé, pero desde que se abrió la posibilidad de su empleo para trasplante, comenzaron a guardarse las unidades y así fueron creándose los bancos de SCU (BSCU) públicos en todo el mundo.

La donación altruista y pública de SCU implica que todos los cordones almacenados en estos bancos quedan disponibles para ser utilizados para trasplante en cualquier enfermo compatible que lo necesite.

Asimismo actualmente se está investigando (siempre con el consentimiento de la madre donante) con aquellas células de SCU que no son útiles para trasplante y en un futuro estas investigaciones podrían tener repercusiones en el tratamiento de enfermedades no hematológicas. Cabe la posibilidad de utilizar células de unidades válidas para investigación de algunas enfermedades.

En España existen seis BSCU públicos y, desde la aprobación del antiguo Real Decreto 1301/2006 (actualmente derogado, estando en vigor el Real Decreto Ley 9/2014), hay BSCU privados que almacenan las unidades de SCU para eventual uso autólogo (en el propio recién nacido).

En nuestro país el Registro Español de Donantes de Médula Ósea (REDMO) realiza las búsquedas tanto de donantes de médula como de unidades de SCU. La Organización Nacional de Trasplantes



coordina en colaboración con el REDMO y con los BSCU la obtención y distribución de MO de los donantes y de las unidades de SCU de los bancos.

¿Quién puede ser donante de SCU?

Puede ser donante de SCU cualquier embarazada sana mayor de 18 años, con un embarazo normal (no patológico) y un parto que transcurra sin complicaciones.

¿Cómo hacerse donante de SCU?

Cuando una embarazada desea ser donante de SCU, debe dirigirse a uno de los BSCU existentes en España o a una de las Maternidades autorizadas para su obtención, cuyo listado se encuentra disponible en la página web de la Organización Nacional de Trasplantes (www.ont.es). En cualquier caso, y ante la duda, puede consultar a su matrona o ginecólogo sobre este aspecto.

Previamente a la donación se le deberá informar sobre el proceso y firmará, en el caso de estar de acuerdo, un documento de Consentimiento Informado.

Para la donación de la SCU resulta imprescindible realizar lo siguiente:

- Una historia clínica detallada a la madre acerca de las posibles enfermedades infecciosas, hematológicas o de cualquier otro tipo que contraindiquen el empleo de la SCU.
- La realización a la madre en el momento del parto de un análisis de sangre para descartar cualquier proceso infeccioso que pudiera ser transmisible a la SCU, en especial, los test de la hepatitis B y C, VIH y sífilis, entre otros.
- Un examen clínico del hijo/a al nacimiento y opcionalmente después de los 3 meses, realizado por un pediatra.

Cualquier resultado patológico que resulte en los estudios realizados con motivo de la donación de la SCU será comunicado a la madre por el médico responsable si así lo desea y consta en el documento del consentimiento por escrito.

La SCU será criopreservada (guardada y/o reservada a muy baja temperatura) y eventualmente empleada para la realización de un trasplante a cualquier paciente anónimo del mundo que lo precise, sin otra preferencia que la mejor compatibilidad posible.

No se entregará ninguna compensación económica ni de ningún otro tipo por la donación de la SCU.

¿Cómo se realiza la extracción de la sangre del cordón umbilical?

La recolección de la SCU se realizará en el momento del parto. Tras el nacimiento del niño y después de la sección del cordón umbilical, se realiza una simple punción del cordón umbilical mientras que la placenta está todavía en el útero y se recolecta la sangre contenida en el cordón en una bolsa específica para ello. La extracción de SCU es totalmente inocua tanto para la madre como para el neonato, pero no está indicada cuando se presentan complicaciones en el parto que alteren la salud materna y/o fetal y dicha extracción pueda interferir en la atención adecuada a la madre o al recién nacido. Las prácticas de parto no se modificarán para incrementar el volumen de SCU.



¿Tiene alguna utilidad el almacenamiento de la SCU para uso autólogo (es decir, almacenarlo para el eventual uso en el propio niño)?

Múltiples expertos en el ámbito de la medicina y especialmente en el del trasplante de progenitores hematopoyéticos se han expresado en contra del almacenamiento autólogo de la SCU por la poca utilidad reconocida que tiene. Además, existen resoluciones de la Comisión de Trasplantes del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud en nuestro país y del Comité de Ministros del Consejo de Europa para expresar su oposición o, cuanto menos, sus grandes dudas ante los BSCU que promueven el almacenamiento de SCU para uso autólogo.

Hay que tener presente que no todas las unidades de SCU que se extraen son válidas o aptas para trasplante. Un porcentaje considerable no presentan celularidad adecuada (que es el número de células que la unidad debe tener para considerarla apta para trasplante). Hay que añadir otro porcentaje de unidades que se descartan por contaminación, deterioro en su traslado, u otras causas, con lo que el número de unidades SCU válidas para uso clínico se reduce considerablemente.

Por otra parte y más importante, las probabilidades de que una unidad de SCU almacenada de forma autóloga sea utilizada finalmente por el propio niño son extremadamente bajas. El motivo es que la práctica totalidad de las indicaciones de trasplante en la infancia se deben a enfermedades que tienen una base genética o congénita y, por lo tanto, pueden estar presentes en las células del cordón. Es más, una vez hecho el diagnóstico de enfermedad, la unidad de SCU se descartaría para el eventual trasplante del niño o de cualquier otro paciente.

Hasta el momento se ha publicado en el mundo un número muy limitado de trasplante autólogo de estos cordones (siempre en enfermedades adquiridas, no congénitas) frente a los más de 50.000 trasplantes alogénicos efectuados en el mundo. En el caso de que uno de estos niños de los que se ha guardado el cordón tuviera necesidad de un trasplante por leucemia o enfermedad congénita, tendría que recurrirse a una unidad de SCU almacenada en un BSCU público.

Siempre que haya indicación médica establecida por un especialista de guardar el cordón para algún otro miembro de la familia con determinada enfermedad (donación dirigida), ésta se podrá hacer en un BSCU público con las mismas garantías que cuando la donación se hace para terceras personas, pero almacenándola para su propia familia.

Por todo lo anterior, la Organización Nacional de Trasplantes desaconseja el almacenamiento de SCU en BSCU autólogos y recomienda la donación pública, con verdadera utilidad demostrada mediante evidencia científica.

En España, si alguien necesita un trasplante de progenitores hematopoyéticos, el REDMO se encarga de realizar la búsqueda de un donante de MO/SP o SCU adecuada, tanto a nivel nacional como internacional, ofreciendo las mismas posibilidades que si esta búsqueda se inicia desde Estados Unidos o cualquier otro país europeo.

¿Puedo guardar la SCU de mi hijo para uso autólogo (es decir para almacenarlo para el eventual uso en el propio niño)?



El Real Decreto Ley 9/2014 reconoce la posibilidad de que los padres guarden la SCU de su hijo para uso autólogo eventual. Usted puede guardar la SCU de su hijo en alguno de los BSCU autólogos autorizados en nuestro país o puede usted enviar la SCU de su hijo a cualquier BSCU fuera de nuestro país, siempre que se cumplan las condiciones que recoge el Real Decreto Ley anteriormente mencionado.

¿Qué requisitos tiene que cumplir un BSCU ubicado en España para eventual uso autólogo para ser autorizado?

Para que un BSCU de estas características pueda ser autorizado debe cumplir las siguientes condiciones:

- Cumplir los requisitos que aparecen especificados en los puntos 2 y 3 del Anexo I del Real Decreto ley 9/2014.
- Desarrollar su actividad sin ánimo de lucro, al igual que los restantes establecimientos de células y tejidos.
- Mantener los mismos estándares de calidad en la obtención, procesamiento y almacenamiento que los BSCU públicos.
- Asegurar que, en caso de cese de actividad, las unidades de SCU almacenadas serán transferidas a otro banco sin ningún riesgo de pérdida ni deterioro.
- Poner a disposición del REDMO todas las unidades almacenadas para que puedan ser utilizadas para tratar a cualquier persona/paciente que necesite un trasplante de SCU y sea compatible con alguna de las unidades almacenadas en el banco.

Usted puede guardar la SCU de su hijo en alguno de los BSCU autólogos en nuestro país ubicados dentro del territorio español, siempre que se cumplan las siguientes premisas:

- Que el centro donde nazca su hijo cuente con la autorización específica para la extracción de SCU.
- Que el banco donde va a almacenar la unidad de SCU tenga la autorización pertinente para dicha actividad.
- Que exista un acuerdo o convenio entre la maternidad donde nazca su hijo y el banco donde se almacenará la unidad.

En la página web de la Organización Nacional de Trasplantes tienen a su disposición los listados de todas las maternidades (públicas y privadas) que tienen la autorización pertinente para realizar la extracción de SCU, así como los listados de las maternidades (públicas y privadas) que cuentan con convenio o acuerdo con un BSCU público.

Debe conocer que por Ley, todas las unidades de SCU almacenadas en BSCU autólogos que se encuentren ubicados dentro del territorio español quedarán a disposición del REDMO y podrán ser utilizadas para tratar a cualquier persona/paciente que necesite un trasplante de SCU y sea compatible con alguna de las unidades almacenadas.



¿Puedo sacar la SCU de mi hijo fuera de España?

De acuerdo con el Real Decreto Ley 9/2014, usted puede sacar la SCU de su hijo fuera de nuestro país siempre que lo desee y almacenarlo en un BSCU en el extranjero. Sin embargo, deben cumplirse las siguientes circunstancias:

- El centro donde nazca su hijo debe tener una autorización específica para extraer SCU.
- El BSCU al que usted envíe la unidad de SCU de su hijo debe estar autorizado para la actividad de almacenamiento.
- Debe existir un convenio o acuerdo entre la maternidad donde nazca su hijo y el BSCU donde se almacene la SCU de su hijo.

Además, y en el caso de que el BSCU a donde envíe la SCU de su hijo se encuentre fuera de la Unión Europea, deberá solicitarse una autorización de salida de nuestro país de la unidad de SCU de su hijo a la Organización Nacional de Trasplantes.

En este supuesto (cuando la unidad de SCU de su hijo vaya a ser enviada para almacenamiento a un banco de SCU que se encuentre fuera de la Unión Europea), el BSCU o compañía intermediaría debe cursar una solicitud al Director de la Organización Nacional de Trasplantes para que se le autorice la salida de dicha unidad de SCU de nuestro país. Para ello, junto con la solicitud, deberá presentar:

- Certificación o documento que demuestre que el BSCU al que usted vaya a enviar para almacenamiento la unidad de SCU de su hijo está debidamente autorizado para tal actividad.
- Certificación o documento que demuestre la existencia de un convenio o acuerdo entre la maternidad donde nazca su hijo y el BSCU donde se almacene la SCU de su hijo.
- Serologías de la madre realizadas en el contexto del parto, tal y como exige el Real Decreto Ley 9/2014.



ANEXO II: MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA DONACIÓN DE SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA DONACIÓN DE SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL			
		Servicio:	Hª Clínica o SIP:
Unidad:		Nombre de la donante:	
Habitación:	Cama:	Fecha de nacimiento:	
MANIFIESTO MI DESEO DE NO SER INFORMADO Y PRESTO MI CONSENTIMIENTO de acuerdo con el art. 9 de la Ley 41/2002 de 14 de Noviembre para que se lleve a cabo el procedimiento descrito en este documento			
Nombre y apellidos: (donante)	DNI:	Firma:	Fecha:
DESEO QUE LA INFORMACIÓN del proceso de extracción de sangre de cordón umbilical que me van a realizar le sea proporcionada a mi familiar / tutor / representante legal:			
Nombre y apellidos: (representante /tutor/ familiar)	DNI:	Firma:	Fecha:
IDENTIFICACIÓN Y DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO La donación de sangre de cordón umbilical (SCU) se realiza tras el parto. Una vez que haya nacido su hijo/a y el cordón umbilical sea cortado tras un pinzamiento de 60 segundos, los profesionales que atendieron el parto recogerán la SCU. Para ello, se utiliza una bolsa de recolección donde la sangre obtenida se mezcla con un preparado enviado por el banco de donación público al que se remite la sangre recogida. Para la donación se extraerá una muestra de sangre a la madre para la realización de unos análisis exigibles: VIH-SIDA, Hepatitis B, Hepatitis C, Sífilis, Toxoplasma y Citomegalovirus el día del parto, y, en ocasiones, después. También se realizará un examen clínico al recién nacido en el momento del nacimiento y en ocasiones más adelante por su pediatra. Igualmente, se realizarán análisis a la SCU y se guardarán muestras de la sangre materna y del cordón umbilical para posteriores análisis. Cualquier resultado patológico hallado en los estudios realizados le será necesariamente comunicado. Así mismo, usted deberá informar al banco de SCU de cualquier anomalía detectada posteriormente por su médico de familia o pediatra, sobre su salud y la de su hijo/a. La información referente a la madre y al niño o niña será tratada de forma confidencial y codificada de forma que queden ambos protegidos según el reglamento general de protección de datos vigente. La madre deberá informar al banco de SCU si cambia de dirección o teléfono. Este consentimiento no obliga al centro, maternidad u hospital a recoger la SCU si se considera que las circunstancias no son las idóneas. La donación no conlleva compensación económica.			



OBJETIVOS DEL PROCEDIMIENTO Y BENEFICIOS QUE SE ESPERAN ALCANZAR Con la donación de SCU el profesional sanitario especializado podrá realizar un trasplante similar al de médula ósea (lugar donde el organismo fabrica las células de la sangre) para cualquier persona que lo necesite. La SCU es analizada y, una vez comprobada que su calidad es adecuada, se realiza una ficha informativa con sus características y pasa a formar parte de un registro internacional, donde los equipos médicos de todo el mundo pueden acceder a la información de todas las donaciones y escoger la que necesitan para su uso en trasplante. Antes de la donación, un profesional sanitario hablará con usted para conocer sus antecedentes médicos y sociales y los de su familia e informarle de la posibilidad de una segunda revisión a la madre y al niño/a en caso necesario. También deberá saber que las células de la SCU podrán ser utilizadas para fines de investigación en enfermedades subsidiarias a ser tratadas con ellas, y en caso de no ser aptas para su uso, podrán ser desechadas o pasar a formar parte del biobanco público.
ALTERNATIVAS RAZONABLES AL PROCEDIMIENTO Donación de médula ósea o de sangre periférica (mediante estimulación con fármacos) tras terminar la lactancia de su hijo/a.
CONSECUENCIAS PREVISIBLES DE SU REALIZACIÓN La donación de SCU obtenida tras el parto es un proceso inocuo tanto para el recién nacido como para la madre. Para poder realizar la donación de SCU, se realizará el pinzamiento del cordón a los 60 segundos del nacimiento del recién nacido, atendiendo a las recomendaciones mínimas de la Organización Mundial de la Salud. Eso implicará una reducción del volumen de sangre que llegará al recién nacido, pero que en ningún caso resultará perjudicial para su hijo/a. Con su donación contribuirá al aumento de unidades almacenadas en el Banco Público de SCU, incrementado las opciones de los enfermos que necesiten un trasplante. Usted o su familia podrían utilizar en el futuro una unidad compatible.
CONSECUENCIAS PREVISIBLES DE SU NO REALIZACIÓN Se podrá realizar un pinzamiento tardío más prolongado del cordón umbilical, de hasta 3 minutos, que implica un aumento de volumen de sangre que recibiría el recién nacido y, a su vez, un riesgo más alto de aumento bilirrubina en el recién nacido, pero sin consecuencias graves o que impliquen una necesidad de tratamiento.
RIESGOS FRECUENTES Cualquier actuación médica tiene riesgos. La mayor parte de las veces los riesgos no se materializan y la intervención no produce daños o efectos secundarios indeseables. Sin embargo pueden ocurrir en casos excepcionales, por lo que es importante que usted conozca los que pueden aparecer en este proceso. La recogida de SCU implica un retraso en el comienzo de las maniobras para el alumbramiento y sutura de la episiotomía, pudiéndose derivar de ello un aumento de sangrado genital y el consiguiente riesgo de anemia. Sin embargo, el riesgo es mínimo, ya que ante cualquier incidencia que pudiera poner en peligro el bienestar de la madre y el recién nacido, se detendría el proceso de donación.
RIESGOS POCO FRECUENTES, CUANDO SEAN DE ESPECIAL GRAVEDAD Y ESTÉN ASOCIADOS AL PROCEDIMIENTO POR CRITERIOS CIENTÍFICOS (especificar)
RIESGOS Y CONSECUENCIAS EN FUNCIÓN DE LA SITUACIÓN CLÍNICA DEL PACIENTE Y DE SUS CIRCUNSTANCIAS PERSONALES O PROFESIONALES (especificar)



CONTRAINDICACIONES		
Las situaciones que impliquen aumento de la morbi-mortalidad materna y fetal suponen una contraindicación para el procedimiento.		
DONANTE: Dña.:		
DECLARO que he comprendido adecuadamente la información que contiene este documento, que firmo el consentimiento para la realización del procedimiento que se describe en el mismo, que he recibido copia del mismo y que conozco que el consentimiento puede ser revocado por escrito en cualquier momento		
DNI:	Fecha:	Firma:
REPRESENTANTE LEGAL		
D/Dña:		
DECLARO que he comprendido adecuadamente la información que contiene este documento, que firmo el consentimiento para la realización del procedimiento que se describe en el mismo, que he recibido copia del mismo y que conozco que el consentimiento puede ser revocado por escrito en cualquier momento.		
DNI:	Fecha:	Firma:
PROFESIONAL RESPONSABLE:		
D/Dña:		
DECLARO haber informado a la donante y al familiar, tutor o representante del mismo del objeto y naturaleza del procedimiento que se le va a realizar, explicándole los riesgos y complicaciones posibles del mismo.		
DNI:	FECHA:	FIRMA:
REVOCACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN DE DONACIÓN DE SCU		
DONANTE: Dña:		
DECLARO que en base al derecho que me otorga la Ley 41/2002 revoco mi autorización a que se me realice el proceso de extracción de SCU.		
DNI:	FECHA:	FIRMA:



ANEXO III: REQUISITOS MÍNIMOS A EXIGIR EN LOS BANCOS DE SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL

Requisitos generales de las Unidades de Obtención

- Deberá estar ubicada en una institución sanitaria y disponer de autorización sanitaria correspondiente.
- Debe existir un acuerdo suscrito entre la institución sanitaria y el Banco de Sangre de Cordón Umbilical (BSCU), en el que se debe especificar que seguirá los procedimientos operativos del BSCU.
- Personal. Dispondrá de un número adecuado de personal formado en todos los aspectos relacionados con la obtención, incluyendo la gestión de la calidad en relación con esta actividad. Se definirá y documentará la formación y la evaluación de la capacitación.
- Infraestructura. Debe disponer de espacio suficiente para realizar la extracción de Sangre de Cordón Umbilical (SCU), las áreas de almacenamiento del material deben estar definidas e identificadas y su temperatura controlada.
- Documentación. Deben disponer de procedimientos detallados que describan la selección de las donantes, incluyendo el documento de consentimiento informado (firmado), la obtención, el etiquetado, almacenamiento y transporte de las unidades de SCU y muestras de la madre desde la unidad de obtención al BSCU. Se incluirán también todos aquellos procedimientos y registros necesarios garantizar la trazabilidad en todos los pasos realizados.
- Debe disponer de un sistema de biovigilancia, de acuerdo con la legislación vigente

Requisitos generales de los Bancos de Sangre de Cordón Umbilical

- Dirección. La unidad de procesamiento de SCU estará bajo la dirección de un titulado superior en medicina o ciencias biomédicas con experiencia de un mínimo de 3 años en procesamiento y criopreservación de progenitores hematopoyéticos, medicina transfusional, banco de tejidos o hematología.
- Dispondrá de un **Sistema de Gestión de la Calidad (SGC)** que permita garantizar la calidad de las unidades de SCU, los componentes obtenidos de ellos y su utilización. Este sistema debe incluir la estructura de la organización, los procesos y los recursos necesarios para una adecuada gestión de la calidad.
- El SGC debe incluir los procedimientos de gestión de riesgos, buenas prácticas de producción y control de la calidad para cada uno de los procesos críticos definidos y que



deben incluir, como mínimo, la extracción, producción, verificación de conformidad, conservación, transporte y biovigilancia.

- Existirá una política general sobre la cualificación de las instalaciones y validación de los procesos, de los sistemas automáticos, analíticas realizadas y los servicios prestados.
- El SGC estará descrito en un manual de calidad o en el conjunto de la información documentada. Debe estar descritos:
 - La política y los objetivos del centro.
 - Los objetivos del SGC.
 - Los procedimientos documentados necesarios.
 - El organigrama de la estructura jerárquica de la organización.
 - La definición de las funciones, responsabilidades y cualificaciones de todo el personal.
- El Comité de calidad, el responsable de calidad y la dirección deben revisar el SGC como mínimo una vez al año para asegurarse de su conveniencia, adecuación y eficacia continua. Esta revisión debe incluir el grado de consecución de los objetivos de calidad y estratégicos, los resultados de indicadores de calidad y auditorias, las desviaciones y su gestión, la gestión de riesgos y análisis y expectativas de cada una de las partes interesadas. Las auditorias deben incluir a las Unidades de Obtención.
- Infraestructura. El BSCU dispondrá de un espacio y diseño adecuados para los procedimientos pretendidos. Los locales cumplirán las condiciones de limpieza, confortabilidad y seguridad necesarias.
- Se debe registrar, controlar y realizar el seguimiento de las condiciones ambientales cuando estas puedan influir en la calidad del producto. En caso de que las células sean expuestas al ambiente durante el procesamiento se debe asegurar una calidad del aire grado A según normas GMP.
- Personal. El BSCU dispondrá de un número adecuado de personal formado para la realización de los procesos. Se definirá y documentará la formación y la experiencia necesarias para el puesto de trabajo, la duración del periodo de formación y la evaluación de la capacitación.
- Formación. Dispondrá de un Programa de Formación de Personal, para el que se inicia y de formación continuada, para poder garantizar el conocimiento y adiestramiento del personal en sus tareas.
- Equipamiento. Dispondrá de un manual de equipamiento donde se registren de manera única los equipos e instrumentos necesarios para la realización de la actividad, su mantenimiento preventivo, parámetros de revisión y frecuencia, correcciones de las averías, así como el responsable de estas operaciones.
- El BSCU debe disponer de un Plan Maestro de Validación o documento equivalente, que al menos incluya política de validación, listado de instalaciones, sistemas, equipos que se deben cualificar y procesos que se deben validar, documentación requerida, planificación



y programación, control de cambios y referencia a los documentos existentes

- Los sistemas informáticos se consideran equipamiento y como tal deben estar validados (software, hardware y copias de seguridad). Se deben adoptar todas las medidas necesarias para garantizar la protección de los datos incluyendo protocolos que impidan cualquier uso o cambio no autorizado.
- Cualquier propuesta de cambio debe estar previamente diseñada, documentada, analizando el riesgo en ese y en otros procesos, asignadas las responsabilidades y finalmente aceptada.
- Bioseguridad. Dispondrá de un Manual de Bioseguridad en el que se desarrollarán las medidas de protección necesarias para minimizar los riesgos del personal. La manipulación y desecho de material sanguíneo se realizará bajo estrictas condiciones de seguridad.
- Documentación y Procedimientos. La documentación debe garantizar la trazabilidad en todos los pasos realizados. Debe existir un procedimiento que defina la forma de aprobar, revisar y actualizar los documentos cuando sea necesario, asegurándose que están expresados en lenguaje comprensible, son fácilmente identificables y no incluyen aspectos opcionales y que son acordes con el sistema de gestión de la calidad y los requisitos de calidad de cada producto. Además de toda la documentación anteriormente reseñada dispondrá de todas las instrucciones escritas necesarias para la realización de todas las pruebas, procesos y actividades realizadas en el BSCU y los registros de ellas derivadas.
- Este sistema de gestión de la calidad estará acreditado según los estándares del Comité de Acreditación en Transfusión (CAT), NETCORD-FCAT o similar.

Definiciones y principios generales de los componentes

- La SCU es la sangre del recién nacido remanente en la placenta y el cordón umbilical después de su pinzamiento. Corresponde a la unidad obtenida de donantes que cumplan criterios para la donación, de acuerdo con los estándares de extracción.
- Los componentes no manipulados son las unidades tal como se obtienen en el momento de la extracción, sin someterse a ninguna forma de manipulación.
- Los componentes mínimamente manipulados son las unidades que no han sido sometidas a procedimientos ex vivo que eliminen selectivamente, enriquezcan, expandan o alteren funcionalmente a poblaciones celulares nucleadas específicas. La eliminación de leucocitos polimorfonucleares se considera como manipulación mínima.
- Los componentes manipulados o *Productos manipulados de terapia avanzada*, se definen como aquellos que han sido sometidas a un procedimiento ex vivo de eliminación selectiva, enriquecimiento o expansión que altera las características biológicas relevantes de las células o tejidos.



Para cualquier procedimiento que requiera una manipulación mayor y de lugar a un producto de terapia avanzada cuyo origen es una unidad de SCU (depleción/selección celular, células T antígeno específicas, NK mesenquimales, etc...) se deben considerar los requisitos legales específicos que pueden aplicar a las actividades a realizar y solicitar aquellas autorizaciones que puedan ser requeridas. El Real Decreto 477/2014, de 13 de junio, por el que se regula la autorización de medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial es el que regula la fabricación de estos fármacos, y fija los criterios necesarios para que posteriormente obtengan la autorización de la AEMPS. Independientemente se deben cumplir las mismas especificaciones de calidad definidas en este capítulo.

Procesamiento y almacenamiento

- Se deben definir los procesos críticos que incluyen los criterios de aceptación de las unidades recibidas, procesamiento, criopreservación, pruebas analíticas a realizar y sus criterios de aceptación, etiquetado y almacenamiento. Se establecerán los requisitos que deben cumplir las unidades para estar disponibles para búsqueda y trasplante.
- Solo se deben admitir para el procesamiento aquellas unidades de SCU que estén debidamente identificadas y etiquetadas, con la documentación obligatoria disponible y que cumplan con las especificaciones de calidad definidas por la unidad de procesamiento.
- Los procedimientos utilizados para el procesamiento y la criopreservación deben estar validados para asegurar una viabilidad, potencia clonogénica y recuperación celular y seguridad aceptables. Se especificarán los objetivos y resultados finales aceptables para cada proceso crítico.
- Para cada uno de los procesos realizados deben quedar registrados. Como mínimo, los equipos empleados, la identificación del fabricante/suministrador, el número de lote, la fecha de caducidad de los materiales y reactivos críticos empleados, incluido el crioprotector, la velocidad de descenso térmico y la temperatura final alcanzada, las personas que han intervenido en cada paso y las incidencias y acciones tomadas, así como el destino final de la unidad.
- Los métodos de procesamiento deben asegurar el uso de técnicas de asepsia, se debe monitorizar la calidad del aire y la limpieza.
- Los BSCU establecerán procedimientos que definan la duración, condiciones de almacenamiento y rangos de temperatura de las unidades, para cada producto obtenido y en cualquier fase del proceso desde la obtención hasta la infusión.
- Los equipos de almacenamiento de los componentes celulares deben mantenerse en un área segura y con un acceso restringido a personal autorizado.
- Los equipos para almacenamiento y transporte estarán validados, se monitorizará la temperatura de forma continua y, además en los tanques, el nivel de nitrógeno y se



definirán y controlarán alarmas que permitan prevenir daños a las unidades.

- El almacenamiento se realizará en condiciones que minimicen el riesgo de contaminación cruzada o mezcla. Debe existir un método que impida la liberación de unidades en cuarentena o pendientes de validación
- Es necesario disponer de procedimiento que defina las actuaciones adecuadas en caso de fallo en los equipos de almacenamiento. Debe disponerse de contenedores de almacenamiento adicionales para usar en caso de fallo en el equipo primario
- El sistema de control de inventario debe ser operativo y capaz de localizar cualquier componente y alícuotas de controles de calidad de los componentes, si están disponibles.

Controles

- Todas las muestras asociadas a la unidad de SCU deben estar identificadas por un código único que permita identificar y trazar claramente la unidad, la muestra de sangre de la madre y la muestra de sangre procedente del cordón.
- Las determinaciones analíticas deben llevarse a cabo en laboratorios debidamente cualificados y todas las pruebas y ensayos deben estar validados y ser reproducibles. Los laboratorios de determinación de las pruebas de HLA deben estar acreditados por la EFI (*European Federation for Immunogenetics*).
- Los análisis para aceptar la donación deben realizarse de acuerdo con la legislación aplicable. Las alertas sanitarias con relación a la epidemiología de las enfermedades transmisibles deben ser tenidas en cuenta.
- Los procedimientos de control de calidad describirán claramente las pruebas y procedimientos para medir, ensayar, o monitorizar las propiedades de los componentes celulares, en cada una de sus fases, y estarán encaminadas a la evaluación de su utilidad y seguridad. Los resultados de todas estas pruebas y procedimientos formarán parte del registro permanente del material procesado. Debe establecerse, en cada fase, los criterios de aceptación de los resultados para la validación de la unidad.
- Controles biológicos mínimos
 - Grupo ABO, Rh.
 - Células Nucleadas Totales, Células Mononucleadas Totales, Viabilidad, células CD34+ viables y cultivos clonogénicos preliberación para trasplante.
 - Determinación de antígenos HLA mediante NGS.
 - Contaminación microbiana de las unidades de SCU para aerobios y anaerobios. Se controlará también para manipulaciones subsiguientes.
 - Hemoglobinopatías
- Muestras mínimas a almacenar:
 - Seroteca materna y fetal así como DNA-teca fetal, a temperatura $\leq -70^{\circ}\text{C}$ que se guardarán hasta al menos durante 5 años desde la fecha de infusión de la unidad.
 - 2 Alícuotas del componente criopreservado, unidas a la unidad y almacenadas bajo las



mismas condiciones que el componente.

- Se desecharán aquellos cordones en que la muestra materna resulte serología o NAT, en su caso, positiva para: VIH, VHB, VHC, sífilis, CMV IgM y según alertas epidemiológicas.
- Para los componentes manipulados por procedimientos de eliminación o de selección positiva estarán disponibles pruebas relevantes y validadas para comprobar la subpoblación objeto de la purga y/o selección positiva, antes y después del procedimiento.
- Se notificará por escrito, a las donantes cualquier alteración en las pruebas analíticas realizadas. Que se ha completado el proceso de validación de la unidad de SCU donada.

Etiquetado

A cada unidad de SCU se le asignará un identificador numérico o alfanumérico único mediante el cual será posible trazar cualquier unidad con los datos de la madre donante, el niño, la información del parto y entrega, la historia familiar, los resultados de pruebas y a todos los registros que describan el manejo y la disposición final de la unidad de SCU.

- **Operaciones de etiquetado**

Se utilizará el código SEC para la identificación, la definición y el etiquetado del componente. Estos deben estar presentes en todos los pasos del procesamiento, aunque sea como etiqueta parcial fijada a la unidad.

- Las operaciones de etiquetado se realizarán de manera adecuada para prevenir errores en la identificación de los componentes, segmentos, muestras y documentos.
- El proceso de etiquetado deberá estar validado, asegurando la identificación, legibilidad, integridad y adherencia de la etiqueta en las condiciones de conservación.
- La información de la unidad que se está etiquetando debe ser verificada, antes de permitir que avance a la siguiente etapa de procesamiento, almacenamiento o distribución, por un miembro del personal cualificado si se usa un proceso electrónico validado o por dos miembros cualificados si se usa un método manual.
- Debe existir un sistema de control de las versiones de las etiquetas, tanto antiguas como en vigor.
- Cuando las etiquetas estén pegadas a la unidad de SCU, debe quedar una zona lo suficientemente amplia para permitir la inspección visual del producto.
- Las unidades dirigidas o autólogas se deben identificar con la indicación “PARA USO FAMILIAR/AUTÓLOGO”.

- **Etiquetado al final del proceso**

Al final del procesado y antes de enviar a otro BSCU o a la unidad de trasplante, la etiqueta de la



unidad (A), del contenedor del componente (B) y la documentación adjunta (C), indicará la información recogida en las unidades de extracción, y la siguiente información adicional:

- El nombre y dirección del BSCU (A, B y C).
- El tipo de componente, cualquier modificación apropiada según SEC (A, B, C).
- Tipo y volumen de cualquier aditivo añadido (anticoagulantes, soluciones electrolíticas, y/o crioprotectores), según ISBT (A y C).
- Los resultados más recientes de las pruebas infecciosas (C).
- “Muestra biológica categoría B” (A y B).
- La fecha de extracción, criopreservación y caducidad (C), y si el periodo de caducidad es de 72 horas o menos, la hora de caducidad (A).
- Los métodos utilizados en la manipulación de las unidades de SCU, si procede, incluyendo pero no limitado a: depleción selectiva, selección positiva, expansión ex vivo y manipulación genética (C).
- Temperatura de almacenamiento (A, B, C).
- Cada contenedor de células propuesto para uso dirigido tendrá marcado claramente “Para uso exclusivo dirigido”. La unidad debe reflejar en este caso la identificación de la donante, y si se conoce el del receptor. En su caso se señalará también: “Uso Investigación”.
- Cada contenedor de células propuesto para uso alogénico tendrá marcado claramente “Para uso exclusivo del receptor propuesto”. La identificación del receptor vendrá recogida en la documentación adjunta.
- Los componentes que se determine que no se pueden emplear para infusión, deberán llevar etiquetado claramente “No infusión” y en la etiqueta las razones para ello.

Búsqueda, selección, reserva, liberación y distribución de unidades de SCU para uso clínico

- Se debe disponer de procedimientos validados que incluyan la búsqueda, la selección, la reserva, la liberación y la distribución de las unidades de la SCU desde el BSCU para su uso clínico. Este procedimiento incluirá la verificación del tipaje HLA de las unidades de SCU y la comprobación de donante y receptor en caso de donación dirigida.
- El BSCU debe disponer de un procedimiento que detalle la revisión sistemática de la documentación de las unidades ya cualificadas, previo a su listado en registros de donantes (REDMO), la incluyendo:
 - Resultados de las pruebas analíticas realizadas.
 - Sexo y etnia del donante.



- Evaluación médica del donante y del recién nacido.
- Cuestionario materno: con referencia específica a factores de riesgo de enfermedades infecciosas y genéticas transmisibles
- Documento de Consentimiento informado (firmado).
- Parámetros de procesamiento, criopreservación y almacenamiento.
- El BSCU o el registro de donantes (REDMO) debe disponer de un sistema electrónico validado que permita realizar búsquedas de compatibilidad entre los pacientes y las unidades de SCU y facilitar los informes correspondientes. Este sistema debe impedir la reserva de la misma unidad para diferentes pacientes y la eliminación inmediata en el listado de las unidades liberadas.
- Una vez identificada una unidad de SCU como potencialmente adecuada para un receptor, se debe confirmar el tipaje HLA preferiblemente de un segmento unido a la bolsa, así como la viabilidad celular y ensayos clonogénicos. Cualquier parámetro fuera de los rangos establecidos, así como las discrepancias en el tipaje HLA deben comunicarse a la unidad de trasplante.
- Debe existir una solicitud específica para el envío de una unidad de SCU desde el BSCU. En cualquier caso, la unidad debe ser recepcionada en destino antes del inicio del tratamiento de acondicionamiento del paciente.
- Distribución de componentes para infusión. Antes de la distribución para trasplante el BSCU, se debe comprobar y documentar la liberación de la unidad y de que se cumple y adjuntan:
 - Todos los requisitos de etiquetado final de la unidad y de la revisión de la integridad física de la unidad: nº de bolsas, y existencia de al menos un segmento adjunto.
 - Se comprobará el nombre e identificador único del receptor propuesto, que debe quedar claramente registrado.
 - Se informará de los resultados del tipaje HLA, nº de células nucleadas, nº de células rojas nucleadas y nº células CD34 post-procesamiento, CFU/viabilidad, resultado de cultivos microbiológicos, y resto de información contenida en el ítem 6.2, la indicación de no usar filtros leucorreductores y la fecha y hora de distribución.
- Se comunicará cualquier incidencia ocurrida durante el procesamiento, criopreservación y almacenamiento que pudiera tener repercusión en las propiedades de la unidad.
- En el caso de que la historia clínica y/o genética de la donante indique la posible transmisión de una enfermedad o la unidad seleccionada cumpla parcialmente los requisitos establecidos en estos estándares esta puede ser enviada para trasplante pero con la aceptación explícita del responsable de la unidad de trasplante.
- Instrucciones para la administración: El laboratorio mantendrá, para cada tipo de componente, un documento actualizado conteniendo información sobre la utilización de la SCU, indicaciones, contraindicaciones, efectos colaterales y peligros, recomendaciones sobre descongelación, dosis y administración que estará disponible para el equipo clínico al cuidado del receptor.



Transporte y recepción para trasplante

- Se debe disponer de procedimientos validados conforme a la normativa, para el transporte de SCU criopreservada que garanticen la integridad del producto y la seguridad del personal que realiza el transporte. El tiempo de transporte debe minimizarse y debe existir un plan alternativo para emergencias.
- Las unidades crioconservadas deben transportarse en un contenedor seco refrigerado mediante nitrógeno líquido absorbido. Este se debe validar para mantener una temperatura igual o inferior a $-150\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante al menos 48 horas después de la hora prevista de llegada a la unidad receptora. Dispondrá de sistema para monitorizar continuamente la temperatura.
- Los contenedores externos deben contener: la identificación del centro desde el que se transporta la unidad, incluyendo nombre, dirección y teléfono de contacto de la persona responsable del envío, la identificación del centro receptor, incluyendo la dirección y el teléfono de contacto de la persona responsable de la recepción de la unidad. Fecha y hora del envío, y las especificaciones sobre las condiciones del transporte para mantener las características biológicas de las células.
- En el momento de la recepción, el responsable de misma debe registrar: la fecha y hora de recepción, identificación del mensajero y del que recibe, el registro de la temperatura interna del recipiente a la llegada, la integridad del contenedor y del producto. Igualmente se notificará cualquier demora o incidencia en el transporte y que se ha procedido a la comprobación de la documentación aportada. Una copia de este registro debe remitirse al BSCU debidamente cumplimentada.

Infusión y seguimiento

- Cada componente enviado para infusión se inspeccionará por dos personas entrenadas justo antes de la infusión, comprobando la información y la integridad de la bolsa del componente.
- Se rellenará un formulario de infusión. Una copia de este se quedará en la historia del receptor. Este formulario incluirá la misma información que conste en el componente, el momento del inicio de la infusión y las identificaciones del equipo médico médico-sanitario implicado en la infusión. Y los posibles efectos adversos, que se comunicarán a Biovigilancia.
- El BSCU debe disponer de procedimientos para obtener los siguientes datos de las unidades distribuidas:
 - Viabilidad y recuperación celular tras la descongelación.
 - Cualquier efecto y/o reacción adversa que se produzca en relación con la descongelación y/o administración de la unidad de SCU.
 - Tiempo de injerto de neutrófilos y plaquetas.



- Supervivencia anual.
- Datos de quimerismo y de enfermedad injerto contra huésped (EICH) anual.
- En el caso de que se hubiera infundido más de una unidad de SCU a un mismo paciente, el BSCU deberá recoger información sobre qué unidad injertó.

Eliminación de productos

- Se deben definir en un procedimiento las indicaciones, requisitos y el método de eliminación de los componentes celulares, tanto para la donación alogénica como dirigida. En este último caso, debe quedar registrado el conocimiento de la donante sobre la duración del almacenamiento y los criterios de eliminación.
- La eliminación de las unidades de SCU debe ser autorizada por el responsable del BSCU y quedaran documentados la identificación de la unidad, la persona que lo elimina, el motivo, la fecha y los métodos de eliminación.

Registros de las unidades de extracción y procesamiento de sangre de cordón

Requisitos generales:

- Se debe disponer de un sistema informatizado para la gestión de los registros, que garantice la confidencialidad de acuerdo a la legislación vigente, su mantenimiento, preservación, integridad, disponibilidad y la recuperación de la información. En cualquier caso serán legibles e indelebles.
- Existirán procedimientos escritos de los registros que se deben guardar, cómo, dónde y durante cuánto tiempo deben permanecer.
- El sistema de registros debe garantizar:
 - El seguimiento de cualquier unidad desde su origen hasta el punto final y en todos los pasos del proceso, incluyendo los equipos críticos, reactivos y métodos usados, así como los resultados obtenidos.
 - Las fechas de realización y la identificación de las personas que han participado en cada fase del proceso.
- Se debe informar al personal de su responsabilidad para el cumplimiento de la legislación vigente en cuanto al tratamiento y la protección de datos personales de donantes, pacientes, trabajadores y proveedores, según el caso.
- Deben existir procedimientos que expliquen el manejo de las aplicaciones informáticas. El personal debe estar formado en dicho manejo.
- Debe realizarse una validación inicial y verificaciones periódicas para comprobar que el sistema mantiene la trazabilidad y la seguridad. Todas las modificaciones deberán estar autorizadas, comprobadas y documentadas. Es necesario establecer un sistema de copias de seguridad diario que cumplan las especificaciones de recuperación de la información.



- Las aplicaciones informáticas deben disponer de niveles de acceso limitado a personas autorizadas. Cada acceso debe permitir registrar al usuario, la fecha y hora y las acciones realizadas.
- La unidad tendrá un sistema alternativo para garantizar la continuidad de las operaciones en el caso de fallo del sistema informático.
- El acceso a la sala donde se ubican los sistemas y soportes informáticos debe estar limitado a personas autorizadas.
- En el proceso de baja del equipamiento informático se deben adoptar las medidas necesarias para impedir cualquier recuperación posterior de la información almacenada

Tiempo de permanencia de los registros

- **Permanencia 30 años:** todos los documentos de trazabilidad, incluyendo:
 - Generales: Acuerdos establecidos con las unidades o entidades implicadas en la obtención y en la distribución. Identificación personal de cada uno de los empleados con las claves de acceso
 - Registros de la donación: Identificación y evaluación de la donante. Consentimiento informado. Incidencias y reacciones adversas. Registros correspondientes a la unidad: componente celular, fecha y lugar de obtención, personal que ha intervenido en la obtención, envío y transporte al BSCU.
 - Registros de procesamiento y criopreservación: pruebas analíticas y de compatibilidad y de aquellas que aseguran la calidad del producto final disponible. Identificación del personal implicado en cada uno de los procesos. Reactivos y equipos considerados críticos. Registro de procesamiento, etiquetado y criopreservación. Registro de eliminación de unidades y su causa.
 - Registros de distribución: autorización del médico responsable del BSCU para dar la salida a un componente no estándar. Destino final de cada unidad de sangre de cordón y su recepción. Viabilidad celular tras la descongelación, el tiempo de implante del injerto y de la evolución clínica del receptor. Fichas de biovigilancia
- **Permanencia 10 años:**
 - Toda la documentación referente y generada por el sistema general de calidad.
 - Solicitudes de búsqueda y búsquedas realizadas.



ANEXO IV: INDICACIONES PARA LA RECOGIDA DIRIGIDA DE SANGRE DE CORDÓN

1. Enfermedades neoplásicas

- Leucemia linfoblástica aguda
- Leucemia mieloblástica aguda y Leucemia Promielocítica aguda
- Leucemia bifenotípica
- Leucemia mieloide crónica
- Leucemias mieloide crónica juvenil
- Síndromes mielodisplásicos
- Leucemia Mielo-monocítica Juvenil
- Linfoma de Hodgkin
- Linfoma no Hodgkin
- Leucemia linfática crónica
- Linfoma de Burkitt
- Mieloma Múltiple
- Enfermedad mieloproliferativa VEB
- Linfocitosis hemofagocítica
- Sarcoma de Ewing
- Neuroblastoma

2. Insuficiencias medulares

- Aplasia medular grave
- Anemia de Fanconi
- Osteopetrosis
- Anemia de Blackfan-Diamond
- Síndrome de Kostmann
- Trombocitopenia amegacariocítica
- Disqueratosis congénita
- Neutropenia congénita
- Síndrome de Schwachman-Diamond
- Trombocitopenia congénita
- Mielofibrosis
- Disgenesia reticular
- Anemia sideroblástica
- Talasemia
- Hemoglobinuria paroxística nocturna
- Drepanocitosis o anemia de células falciformes

3. Inmunodeficiencias

- Inmunodeficiencia combinada severa
- Síndrome de Wiskott-Aldrich
- Síndrome hiperIgM ligado a cromosoma X
- Inmunodeficiencia común variable
- Enfermedad linfoproliferativa ligada a X
- Disregulación poliendocrina ligada a X
- Síndrome de Omenn
- Síndromes de DiGeorge, Griscelli y Nezelof
- Síndrome de Chediak-Higashi
- Enfermedad granulomatosa crónica

4. Enfermedades metabólicas

- Enfermedad de Hurler
- Enfermedad de Sly
- Adrenoleucodistrofia
- Enfermedad de Krabe
- Leucodistrofia metacromática
- Síndrome de Maroteaux-Lamy
- Enfermedad de Tay-Sachs
- Alfa mannosidosis
- Enfermedad de Krabe
- Síndrome de Hunter
- Enfermedad de Sanfilipo
- Enfermedad de Wolman
- Porfiria eitropoyética congénita
- Fucosidosis
- Gangliosidosis
- Lipofucocinosis
- Síndrome de Morquio
- Mucopolisacaridosis
- Enfermedad de Nieman-Pick
- Enfermedad de Sandhoff
- Sialidosis
- Galactosemia

5. Otras enfermedades como Urticaria pigmentosa