

Por un programa nacional de colecta y criopreservación de células de sangre de cordón en Cuba

Toward a national program for the collection and cryopreservation of cord blood cells in Cuba

René A. Rivero Jiménez

Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Durante los últimos 50 años, el trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (CPH) se convirtió en un tratamiento cada vez más utilizado en la curación de hemopatías malignas y enfermedades no malignas y genéticas, como la drepanocitosis y algunas inmunodeficiencias primarias. Sin embargo, la ausencia de donantes adecuados, por no contar los pacientes con hermanos u otros familiares histocompatibles, ha motivado la búsqueda de fuentes alternativas en donantes "no relacionados" para garantizar la eficacia y seguridad del trasplante. Una fuente alternativa muy utilizada es la sangre de cordón umbilical (SCU); que ahora se convierte también en una fuente de células para la medicina regenerativa. Los programas de colecta y criopreservación en bancos de SCU (BSCU) se han convertido en una realidad en muchos países dada la importancia de estos tratamientos y debido a sus múltiples ventajas. Sin embargo, estas instalaciones están sujetas a regulaciones nacionales e internacionales, amparadas en estándares y procesos de acreditación. Contar con un programa de colecta y un BSCU público en Cuba es una necesidad para el desarrollo del Sistema Nacional de Salud que resolverá los problemas actuales de carencia de donantes y el intercambio internacional en la lucha por una salud pública mejor.

Palabras clave : trasplante; sangre; cordón umbilical; histocompatibilidad; HLA.

ABSTRACT

During the last 50 years, stem cell (SC) allogenic transplant has been an everyday most used form of treatment for the cure of malignant hemopathies and other non-malignant diseases and genetic disorders, such as sickle cell disease and some primary immunodeficiency. Nevertheless, the lack of adequate donors caused by patients without histocompatible brothers or relatives has made it necessary to look for alternatives in "non-related" donors to guarantee the efficacy and security of transplants. A commonly used source is cord blood (CB); nowadays also known as a source of SC for regenerative medicine. Collection and cryopreservation in CB banks (CBB) have become a reality in many countries due to the importance of these treatments, and to their multiple advantages. Nevertheless, these facilities are subject to national and international regulations, guided by standards and accreditation process. Having a public CBB in Cuba is a need for the development of our National Health System which will allow us to solve the actual donor problem and will allow the international exchange in the struggle for a better public health care.

Keywords: transplant; blood; umbilical cord; histocompatibility; HLA.

INTRODUCCIÓN

Cada año en el mundo se diagnostican miles de pacientes con enfermedades que podrían ser tratadas con el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (CPH). Tradicionalmente, las CPH se han obtenido de la donación de sangre de la médula ósea (MO), tanto de familiares histocompatibles como de donantes voluntarios no relacionados. Sin embargo, el número de pacientes que no encuentran donantes HLA compatibles en los 27 millones de inscriptos en el registro internacional de donantes de MO¹ se calcula que ronda las cifras de 10 a 15 mil; otros no consiguen esperar el tiempo necesario para encontrar un donante por la rápida progresión de su enfermedad, por lo que las células de sangre de cordón umbilical (SCU) se han convertido en una fuente alternativa muy apreciada². Como el trasplante alogénico de CPH ha sido una de las modalidades más empleadas en los últimos años³, lo que ha ocurrido de forma paralela con el desarrollo del Instituto de Hematología e Inmunología (IHI) en Cuba, se decidió incluir este tema en la publicación conmemorativa del cincuentenario del Instituto⁴, ante la posibilidad de tener en el futuro inmediato el primer banco de SCU (BSCU) de Cuba en la nueva sede del IHI.

La presencia de CPH en la SCU se demostró por primera vez en 1974⁵, diez años más tarde se demostró la presencia de CPH primitivas⁶. Sin embargo, el primer trasplante de CPH de SCU entre hermanos HLA- idénticos, para tratar a uno de ellos con anemia de *Fanconi* se realizó en 1988⁷ este paciente logró una reconstitución completa del sistema linfohematopoyético⁸. Desde entonces, el conocimiento de las características biológicas de la CPH de SCU ha aumentado y las ventajas de su utilización para trasplante son más evidentes; de ahí que hoy el trasplante alogénico con SCU (TSCU) sea una opción práctica estándar tanto para niños como para adultos con enfermedades malignas y no malignas, como la anemia falciforme y otras⁹⁻¹¹.

La SCU también resulta muy importante en la terapia celular regenerativa, porque los datos experimentales "*in vitro*" sugieren el alto potencial, quizás único, de estas células para producir productos biológicamente activos como herramientas terapéuticas en la facilitación de injertos y la inmunoterapia⁹.

VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LA SCU COMO FUENTE ALTERNATIVA DE CPH

La SCU como fuente de CPH tiene varias características que son únicas, lo que le confiere más ventajas que desventajas en relación con las otras fuentes³.

Ventajas

La primera es su gran potencial proliferativo y la inmadurez inmunológica, lo que ha motivado la realización de trasplantes de CPH procedentes de SCU que superan las barreras de la compatibilidad HLA, pues la mayoría de los TSCU hasta hoy se han realizado teniendo una o dos incompatibilidades HLA-A, -B y DRB1. Su inmediata disponibilidad en los bancos de SCU, gran diversidad de combinaciones HLA, ausencia de riesgos para el donante, disminución y menor severidad de la enfermedad injerto contra hospedero (EICH) en el receptor del trasplante y, el riesgo prácticamente nulo de transmisión de enfermedades virales, que ha permitido lograr una cifra creciente de 600 TSCU por año¹⁰, porque existen bolsas de SCU listas para usar, preexaminadas sobre su contenido de CPH, tipificadas para el sistema HLA y pesquisadas para los agentes biológicos infecciosos.

Estas células tienen una vida media de implante de 25 - 36 días, menor que las de otros tipos de donantes; aunque los datos iniciales reportaron resultados variables en relación con los aspectos de la biología de las células de la SCU y su trasplantología¹². Además, se considera aceptable un donante 100 % HLA compatible de SCU para incrementar el efecto *injerto contra leucemia* (ICL) en primera línea¹³ y su uso amplía las posibilidades del TSCU a los grupos o minorías étnicas poco representados en los registros internacionales de donantes de MO¹⁴.

Desventajas

La baja celularidad de una unidad de SCU y el retraso del injerto de las líneas mieloide y plaquetaria dificultó inicialmente el uso de SCU en adultos. Sin embargo, la expansión celular *ex vivo* y el empleo de varias unidades de SCU en un mismo receptor parecen constituir alternativas viables¹³. La comunidad científica ha respondido con una serie de técnicas de expansión *ex vivo*^{15, 16}.

Se sabe que las unidades de SCU son únicas y sus donantes no estarán presuntamente disponibles a futuro, con excepción de las donaciones de SCU relacionadas, esto haría que la *infusión de linfocitos del donante* (ILD) no sea viable en la amplia mayoría de los casos. No obstante, se puede conseguir con una estrategia de criopreservación preconcebida usando bolsas adecuadas. Otra posible solución a este problema, es la utilización de linfocitos CD3 expandidos *ex vivo* a partir de una porción de la unidad criopreservada. Existen estudios que demuestran la factibilidad de la expansión de los linfocitos humanos de SCU, lo que sugiere que las células T de SCU son suficientemente competentes para generar linfocitos T citotóxicos con un efecto ICL efectivo¹⁵.

En tercer lugar existe una cantidad limitada de células efectoras disponibles en la unidad de SCU, ya que la inmunidad T placentaria y neonatal al nacimiento es inmadura con respecto a su contraparte adulta; que necesitan ser "educadas". Esto abre nuevas líneas de investigación en el campo de la ingeniería celular para alcanzar los efectos deseados¹⁵.

Ya se han realizado estudios fase I/II utilizando SCU expandida *ex vivo*, que han mostrado solo un pequeño aumento de incidencia de EICH, explicado por la presencia de células dendríticas entre las células expandidas¹⁵. Otros informan que hay avances debido a una mejor tipificación HLA, en la profilaxis de la EICH y la prevención de las infecciones asociadas al trasplante alogénico de CPH, que han mejorado la supervivencia a escala mundial ¹⁷.

El TSCU se asocia con una recuperación hematopoyética y reconstitución inmunológica más lentas¹⁸, pero si se compara con los trasplantes de MO de donantes no relacionados usando las células del tipo HLA-compatibles, en estos últimos se pueden presentar complicaciones como un alto riesgo de rechazo del tejido, la recaída del paciente y una mayor probabilidad de EICH ¹⁸.

OTRAS APLICACIONES DE LAS CPH DE SCU

Las células mesenquimales, tanto en la SCU como en el propio tejido del cordón umbilical, podrían contribuir a los bajos niveles de EICH encontrados en los TSCU y tienen un amplio potencial terapéutico alternativo; mientras que se sospecha que las células citotóxicas naturales en la SCU son las responsables del incremento del efecto ICL lo que podría también constituir una probable fuente de células T específicas contra virus para la terapia celular antiviral ¹⁹⁻²¹. Recientemente se publicó la posibilidad de usar el TSCU para la cura de pacientes con infección por VIH ²².

Aunque los resultados de los métodos tradicionales de expansión de SCU usando citocinas solamente no resultaron satisfactorios, ya se conoce que cuando se logra la expansión con el uso de células mesenquimales hay un incremento sustancialmente medible en el contenido del injerto y en su prendimiento. Otros métodos usan bloqueadores de la diferenciación de las CPH, tales como análogos de las nicotinamidas, quelantes de cobre, que inducen señales *Notch*, o un antagonista del receptor del aril-hidrocarbano (*StemReginin-1*) ¹⁵.

Muchos de estos métodos dan lugar a una expansión de total de células nucleadas y de las células CD34+ y, significativos incrementos del tiempo de recuperación de los niveles de neutrófilos o plaquetas en los pacientes trasplantados cuando se comparan con los receptores de SCU no manipuladas. Estos ensayos clínicos no solo difieren en los métodos de expansión, sino también en cuanto a las citocinas empleadas, la población estudiada, los regímenes de acondicionamiento y las prácticas de trasplantes. Unos con una sola unidad de SCU y otras con dos ¹⁵.

LAS CPH EN LA SCU

Existen tres razones para tomar la decisión de usar la SCU como alternativa en ausencia de un donante familiar: la urgencia del trasplante, la talla del paciente y la necesidad potencial de la infusión de linfocitos. La mayoría de las CPH en humanos expresan el antígenoCD34 (proteína integral de membrana de 90-120 kD), y se

piensa que esta molécula funciona como regulador de la adhesión celular a las células del estroma del microambiente medular. La frecuencia de las células CD34+ en MO se ha estimado entre 1-3% de las células mononucleares, en SCU oscila entre 0,2-1 %. Es interesante resaltar que su frecuencia en la sangre SCU disminuye con la edad de gestación y el tiempo desde la colecta de la SCU. Así, se ha observado que a las 17 semanas de gestación suponen el 11% de las células mononucleares, mientras que a las 38 semanas caen al 1 % aproximadamente²³⁻²⁶. Además, si se pierde tiempo en el procesamiento después de la colecta, estas también disminuyen.

RECOLECCIÓN DE LA SCU

Para este propósito se utilizan bolsas de donación especialmente diseñadas para la SCU, con un anticoagulante apropiado, usualmente solución conservante de citrato, fosfato, dextrosa (CPD) y un sistema cerrado de recolección, que reduce los riesgos de contaminación²⁷.

La SCU se puede obtener tras la ligadura del cordón, en los 35 segundos posteriores al nacimiento del niño, mientras la placenta permanece aún en el útero, la sangre se recoge por gravedad tras la expulsión de la placenta. También es posible realizar la recolección una vez que la placenta ha sido expulsada mediante la canalización de la vena umbilical, después de inyectar una solución salina heparinizada²⁷. En otros casos se puede inyectar una solución heparinizada por la arteria umbilical y aspirar con otra jeringuilla por la vena, lo que consigue aumentar el rendimiento, tanto en volumen, como en el número de células nucleadas conseguidas. El volumen de una unidad de SCU oscila de 42 a 240 mL y el número total de células nucleadas varía entre $4,7 \times 10^8$ y $4,6 \times 10^9$. Podrán ser empleados para la donación todos los cordones obtenidos de partos normales con controles serológicos negativos en la madre durante el embarazo. No deberán existir antecedentes maternos o paternos que supongan un riesgo de transmisión de enfermedades genéticas o infecciosas a través del cordón²⁷. Criterios claves para la selección inicial en la recepción de las muestras de SCU es el tiempo transcurrido desde la colecta hasta el inicio del proceso de producción de este tipo de hemocomponente criopreservado (menos de 44 horas), el peso de la bolsa, que si es de un volumen final de 150 mL, debe pesar más de 110 g, el contenido de células nucleadas que debe ser $>1,2 \times 10^9$, de CD34+ $\geq 4 \times 10^6$ y de CD45+ 85% del total de células nucleadas (tabla 1).

Las recomendaciones más actuales establecen que un BSCU debe definir el tamaño de sus inventarios de operación tomando como base la definición de la mínima cantidad de células congeladas (por ejemplo, al menos más de $1,26 \times 10^9$ células nucleadas totales y 4×10^6 células CD34+). Además, estas unidades operacionales deben ser seleccionadas por criterios de calidad estándares (por ejemplo, los definidos por la FACT, del inglés *Foundation for the Accreditation of Hematopoietic Cell Therapy* el NetCord), basados en estrictos cuestionarios de elegibilidad de las madres donantes, apropiados registros de lotes y validación, disponibilidad de muestras de referencia para comprobación de la serología. Es crítico, contar con la presencia de segmentos de la tubuladura unidos a la bolsa de SCU para las pruebas de verificación de la identidad y la potencia²⁷.

Tabla 1. Criterios cuantitativos para validación de una muestra de sangre de cordón

CRITERIOS CUANTITATIVOS	VALOR
Edad mínima de la donante	18 años
Semanas de gestación	34 semanas
Tiempo de manipulación	< 48 horas
Volumen de sangre neta	> 60 mL
Células nucleadas por mL	5-30 x10 ⁶
Células nucleadas totales al inicio	8 x10 ⁸
Recuperación de células nucleadas postmanipulación	>60%
Unidades formadoras de colonias (UFC)/CD34 postdescongelación	>10%

¿QUÉ ES EL BSCU?

Un BSCU es una instalación que almacena este tipo de material biológico para uso futuro. Existen tanto bancos públicos como privados, así como los mixtos o híbridos, surgidos recientemente, que se han desarrollado en respuesta a esta necesidad para el tratamiento de enfermedades que amenazan la vida humana¹⁰. Se destaca como pionero en este proceder el BSCU público de Nueva York (NY) en los Estados Unidos de América (EE UU)^{2, 28}. El programa iniciado en NY actualmente posee más de 50 mil donaciones de SCU, lo que le permite a su Programa Nacional encontrar como promedio una compatibilidad HLA 4/6 o mayor entre la SCU para el 85 % de los pacientes que buscan en su registro. Esta compatibilidad varía en dependencia de los grupos étnicos. Con relación a estos grupos, gracias a la introducción del TSCU, la aplicabilidad de los TA de CPH se ha beneficiado con un impacto particular en los países del hemisferio norte ¹⁴, donde generalmente son los grupos económicamente menos favorecidos.

Los BSCU públicos no cobran a los padres por donar SCU y colectan donaciones y las almacenan por tiempo indefinido para uso clínico. Estas unidades almacenadas están potencialmente disponibles para cualquier paciente con una compatibilidad HLA adecuada. Todas las unidades útiles se deben incorporar a los registros para que sea posible encontrarlas en búsquedas de donantes internacionales ²⁹. Tradicionalmente son más ampliamente aceptados por la comunidad médica ³⁰⁻³³; por ejemplo, en los EE UU existen 17 bancos públicos. El sostén financiero para estos proviene de diferentes fuentes, como las gubernamentales, institucionales, filantrópicas y donaciones; pero también, la mayoría de ellos renuevan sus finanzas a partir de la venta de las unidades de SCU almacenadas cuando son utilizadas; con lo que cubren los costos del almacenamiento y pueden realizar nuevas colectas, por lo que cuesta alrededor de \$30000.00 obtener la SCU de un banco público. Este costo se carga por lo general al seguro médico del paciente ²⁹.

Los BSCU privados conservan muestras para uso exclusivo de sus donantes o familiares en un futuro trasplante autólogo o familiar. Para este servicio, estos cobran

entre \$1 300.00 y \$2 200.00 por procesar y conservar la SCU y una cuota anual de almacenamiento de \$125.00, como promedio. Al contrario de los bancos públicos, estos bancos no están tan sujetos a regulaciones estrictas y procesos de acreditación internacionales lo que los hace menos confiables. En los EE UU hay 36 bancos privados²⁹.

Un número de bancos, tanto públicos como privados, ofrecen también programas de donaciones dirigidas y colectan muestras de hermanos que estén considerando la posibilidad de un trasplante de SCU porque familiares de primer grado de consanguinidad ya se han diagnosticado con alguna enfermedad tratable con TA de SCU ¹⁰.

La base de datos internacional de donantes de MO y de SCU más completa radica en Holanda, en la fundación no lucrativa *Registro Mundial de Donantes de Médula Ósea* (BMDW, siglas en inglés), que cuenta con el registro de 690799 muestras de SCU y 27810532 de donantes no relacionados de MO, (<http://www.bmdw.org>)¹. Esta información, se compone de los datos suministrados por la red europea, australiana, norteamericana y otras de bancos acreditados.

A diferencia de estas cifras, en los BSCU privados no acreditados, se desconoce el número de unidades de SCU que están almacenadas; sin embargo, dos de los más grandes de ellos en los EE UU señalan en sus sitios web cantidades cercanas a las 500000 unidades en cada uno. Hasta el fin del año 2015, más de 35000 unidades de SCU no relacionadas se han distribuidos por los bancos públicos para TA de células madre de SCU, mientras que menos de 1000 trasplantes autólogos se han realizado de esta fuente en los últimos 20 años ³⁴.

En un análisis efectuado en 2009, se comprobó que la mayor cantidad de unidades de SCU almacenadas en el mundo no cumple con los criterios de calidad que se requieren para el uso en el TSCU, a lo que se denominó "efecto Iceberg"³⁵ (Fig. 1).

Definición del proceso

Para la utilización terapéutica de la SCU es necesario definir y controlar un proceso que consta de tres fases, y que la conduce desde el donante hasta el receptor.

La fase inicial es la donación del producto; la segunda, la manipulación que lleva el producto desde la maternidad al centro de trasplante y la tercera ocurre en el centro de trasplante y seguimiento clínico. Los costos iniciales de todo programa son elevados, pero en la medida en que aumenta el número de muestras criopreservadas y el costo fijo relativo disminuye, hay posibilidades de conseguir satisfacer demandas y alcanzar ciertos niveles de sostenibilidad, según los informes donde se presenta un análisis del costo del programa; el que va aparejado con un modelo de aseguramiento de la calidad para el proceso del BSCU que garantice su acreditación internacional ^{36,37}.

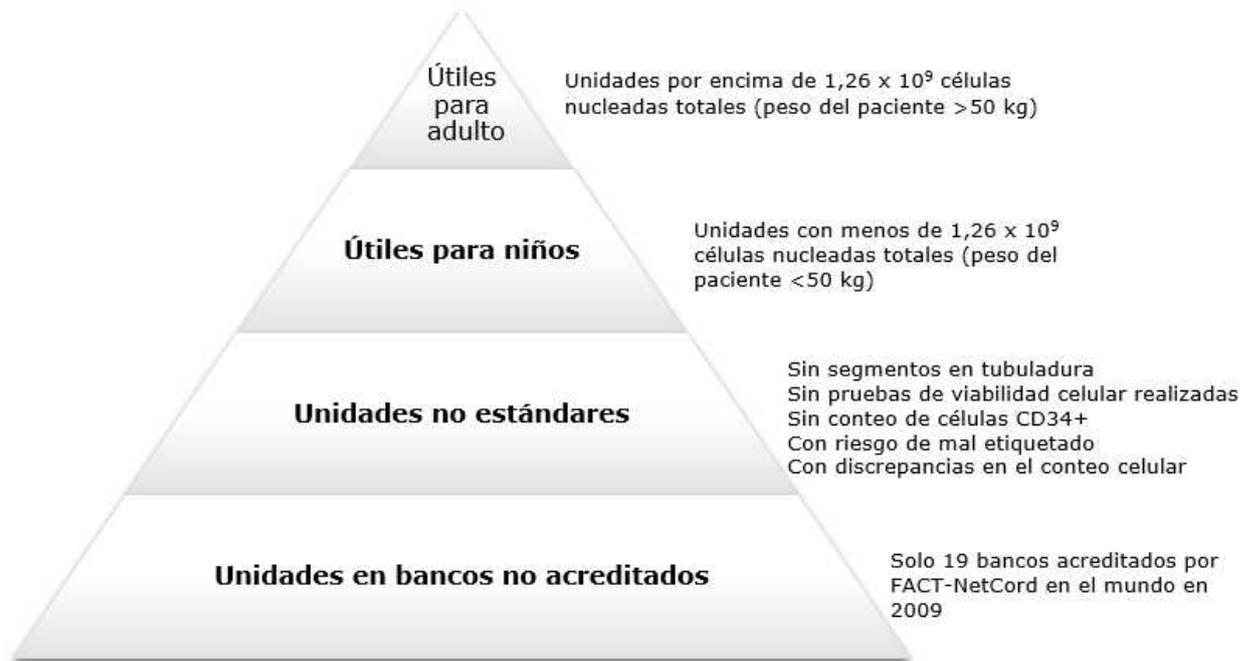


Fig. 1. Representación figurada de la calidad de los inventarios de células de sangre de cordón umbilical almacenadas en el mundo en 2009 (sobre la base de 400 mil unidades en 107 bancos en el registro www.bmdw.org) útiles para trasplantes en adultos y niños en cuanto a factores como la acreditación, administración y calidad. "El efecto Iceberg" (Tomado y modificado de Querol S *et al.* Quality rather than quantity: the cord blood bank dilemma. Bone Marrow Transplant. 2010; 45: 970–8)³⁵.

Técnicas de manipulación celular

Técnicas encaminadas al aumento de la eficiencia del proceso se han adaptado y desarrollado desde un inicio de la actividad en los BSCU³⁵. Esto pasa por la definición de los puntos *críticos del proceso* y de la automatización.

Los procedimientos clave en el proceso son ³⁵:

- Técnica de recogida de SCU.
- Técnica de almacenamiento y transporte en fresco.
- Técnica de manipulación del producto, que incluye reducción de volumen, criopreservación y almacenamiento en frío.
- Técnica de envío, entrega, descongelación y trasplante de la unidad.

Todas las técnicas deben tener una validación previa, que asegure la consecución de un producto inicial seguro para el donante y obtenido respetando sus derechos individuales; un producto final bien definido y seguro para el paciente; así como un programa de revalidación para asegurar el mantenimiento de las prestaciones de las técnicas³⁵.

Pruebas analíticas y controles de calidad

Durante el proceso se realizan pruebas analíticas para cuantificar y calificar las propiedades definidas del producto. Además, se verifican estas propiedades mediante controles de calidad y se incluyen criterios emitidos por profesionales calificados en el escrutinio de enfermedades transmisibles³⁵.

Fase de donación

Se debe actuar en los siguientes aspectos³⁵:

- *Respeto de los derechos individuales*: El donante es la gestante que actúa en nombre del recién nacido. Esta debe ser informada previamente al parto sobre el programa, los beneficios de la donación y los perjuicios. Con la información recibida, debe firmar un consentimiento que autorice la manipulación de su producto para el uso terapéutico propuesto, usualmente es un documento que se firma en copias por triplicado (para la madre, la maternidad y el BSCU). La donación debe ser altruista, aceptando que no hay compensación económica y cediendo la titularidad del producto al BSCU; la donante debe ser mayor de edad (más de 18 años) y estar en condiciones mentales adecuadas para tomar estas decisiones^{35, 38}.

- *Seguridad para el donante*: El único riesgo potencial descrito en la literatura científica deriva de la realización de un pinzamiento precoz, condicionado por la donación. Pero se ha podido comprobar que el pinzamiento precoz puede condicionar una reducción media de 1 g/dL de hemoglobina sobre la media de recién nacidos, lo que puede originar problemas solamente a recién nacidos por debajo de las 34 semanas de gestación, los que son explícitamente excluidos del programa. Por otra parte, no hay riesgo alguno ni para la salud de la madre ni para la del recién nacido^{35, 38}.

- *Seguridad para el receptor*: El trasplante de CPH puede transmitir enfermedades genéticas o infecciosas del donante al receptor. En el caso de las genéticas, básicamente enfermedades linfohematopoyéticas del recién nacido (como inmunodeficiencias y hemoglobinopatías) y enfermedades infecciosas de la madre (como sida, hepatitis u otras de transmisión sanguínea o sepsis). En el proceso de donación se incluirán medidas para minimizar el riesgo de transmitir este tipo de enfermedades al receptor basadas en la anamnesis, la revisión de la historia clínica y los estudios serológicos previos al parto^{35, 38, 39}.

Fase de manipulación

Comprende todo el proceso desde la recogida de la SCU hasta la entrega al centro de trasplante. Las medidas utilizadas para controlar la calidad son:

- Caracterización del producto, definiendo el contenido celular, el contenido de progenitores hematopoyéticos y sus características transfusionales como el grupo sanguíneo y el HLA.

- Estudios de esterilidad (hemocultivos) después de la realización de manipulaciones.

- Seguimiento de las células diana durante el proceso.

- Registro del almacenamiento.
- Registro del transporte desde la maternidad al banco y desde el banco al centro de trasplante³⁵.

Fase de envío y trasplante

Está en dependencia del centro de trasplante y es responsabilidad del equipo médico que atiende al enfermo receptor. No obstante, el BSCU debe velar que el centro de destino sea un centro autorizado para la realización de este tipo de procedimiento terapéutico y debe seguir el resultado de la infusión y del trasplante para detectar posibles anomalías³⁵:

Incidencias en la recepción del producto del BSCU en el centro de trasplantes (tabla 2)

- Resultado de la descongelación: caracterización celular y viabilidad
- Seguimiento clínico: del prendimiento, de la EICH, y de la supervivencia.

Controles de calidad implementados para los BSCU

En la tabla 3 se resumen los criterios cuantitativos y cualitativos establecidos por la FDA de los EE UU⁴⁰.

UTILIZACIÓN DE LA SCU EN EL BSCU

No todas las muestras de SCU colectadas son viables para su uso en trasplantes porque no contienen suficientes células, resultan contaminadas u otras podrían tener una baja viabilidad²⁹. En algunos centros públicos, estas muestras no útiles para uso clínico pueden alcanzar hasta el 70 % del total de las colectas²⁹. No obstante, sirven para investigaciones y desarrollos experimentales. Los criterios de calidad de los bancos privados no son estrictamente iguales, por lo que se almacenan muestras que luego no sirven para su uso previsto y muchos prometen o anuncian aplicaciones no apoyadas por criterios clínicos, como el uso de la SCU como panacea para la cura de enfermedades cardíacas o el autismo²⁹. Muchos padres son inducidos a creer que están comprando la seguridad biológica de sus hijos y se sienten en paz con sus mentes consiguiendo el almacenamiento privado a cualquier precio.

Desafortunadamente, ellos son con frecuencia desinformados y confundidos por la información inexacta, vagas promesas, y técnicas agresivas de mercadeo que hacen explotar sus sentimientos de culpabilidad si pierden "la única oportunidad de salvar la vida de sus hijos en el futuro". Por ese motivo, la comunidad científica se cuestiona la creación de BSCU privados³⁰⁻³³ y algunos se oponen⁴¹.

Tabla 2. Lista de chequeo para cada unidad de sangre de cordón umbilical criopreservada al arribo al centro de trasplantes

Área de calidad	Aspecto	Chequeo
Seguridad/ Identidad	Trazabilidad	Identificadores alfanuméricos
		Etiquetas
		Sello de la caja térmica de transporte
	Salideros	Integridad de la bolsa
	Pruebas confirmatorias realizadas al segmento de la tubuladura adjunto	HLA de la sangre de cordón
		HLA de la sangre de la madre
		Grupo ABO
	Género	
PNOs	Instrucción al arribo	
Potencia	Riesgos asociados al transporte	Cumplimiento del programa
		Tiempos de transferencias internas en el centro
		Peso de la caja térmica de transporte
		Posición en la caja térmica
	Eventos peligrosos significativos (> -150 °C)	Registro de datos de frío
		Lectura de la temperatura al arribo
	Resultados de las pruebas realizadas al segmento de la tubuladura adjunto a la bolsa	Rendimiento de células nucleadas viables (>50 %)
		Rendimiento de células CD34+ viables (>50 %)
		Crecimiento de unidades formadoras de colonias (UFC)
		CLONE>10%
PNOs	Procedimiento de descongelación validados	

Abreviaturas: PNOs: Procedimientos normalizados de operación.

CLONE: eficiencia clonogénica de las células CD34+, dado por el número de UFC / el número de células CD34+ sembradas.

ESTABLECIMIENTO DE UN PROGRAMA NACIONAL DE COLECTA Y CRIOPRESERVACIÓN DE SCU

Un programa de colecta y criopreservación de SCU diseñado para el suministro de miles de donaciones requiere la participación de muchas parejas de progenitores, la de varios hospitales maternos y profesionales de los cuidados perinatales. Así mismo, son necesarias campañas públicas de educación para la salud que promuevan la donación altruista de la SCU. Para diseñar un BSCU público que dé respuesta a la demanda nacional y, eventualmente, a solicitudes internacionales, es necesario

considerar las implicaciones prácticas y las limitaciones, para optimizar la utilidad del banco. (Fig. 2)

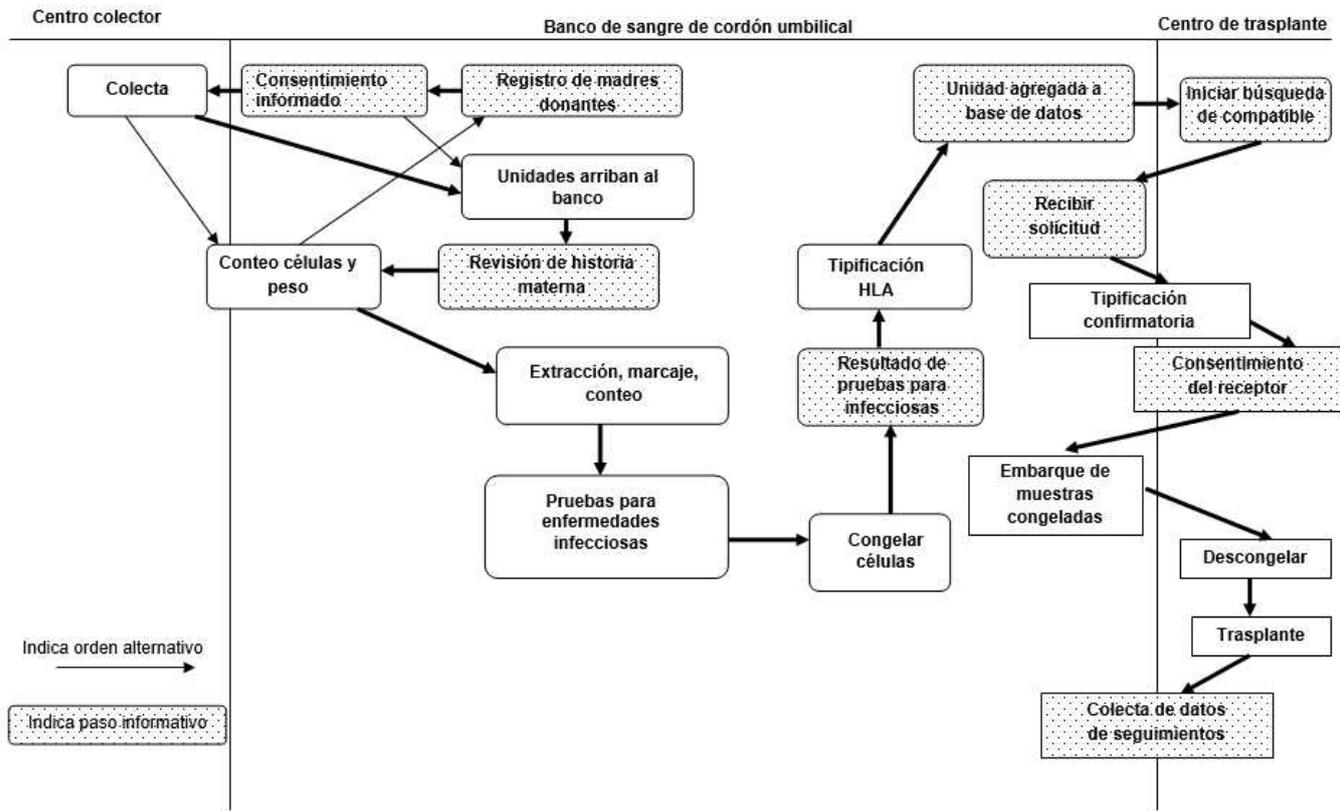


Fig. 2. Principales componentes en el proceso de colecta, almacenamiento, y trasplante de células de sangre de cordón umbilical.

Primero, es necesario determinar el número de pacientes que se podrían beneficiar de esta iniciativa; segundo, determinar el tamaño óptimo del banco de acuerdo con las dianas cuantificables predefinidas y hay otros factores que se deben considerar, como los costos y la calidad del programa^{10, 12, 36, 37}.

Salvar vidas con SCU ya es un hecho incuestionable, en el escenario práctico de Cuba, existe ya un número de pacientes que se podrían beneficiar del programa de SCU porque no tienen familiares compatibles y porque ahora no se dispone de medios para la criopreservación de las células a trasplantar. Además, para sustentar el impacto que un BSCU en Cuba, se debe tener en cuenta el fondo genético de la población cubana. La búsqueda de donantes no relacionados, además del inconveniente del tiempo de espera, si se trata de una minoría étnica, como en el caso de los pacientes latinoamericanos que inician búsquedas de donantes en los registros de EE UU y Europa, este plazo puede ser mayor⁴². En el programa de donantes de EE UU, hay un bajo porcentaje de origen hispano/latino entre los registrados. Se ha señalado que de las búsquedas iniciadas para estos pacientes solo concluyeron en trasplante el 19,7 %, comparado con el 30,4 % en el resto de la población⁴². En Cuba, las minorías étnicas están poco delimitadas, porque es una población genéticamente heterogénea, lo que viene dado por los orígenes, como se ha demostrado en varios trabajos^{43, 44} que permiten concluir que la composición genética de la población cubana está constituida sobre todo por genes propios de individuos caucasoides, provenientes de la península ibérica, y por genes derivados de los grupos africanos que fueron introducidos en las islas del Caribe como fuerza de trabajo esclava. Los datos analizados evidencian las características de la mezcla étnica de la población cubana,

porque en individuos fenotípicamente blancos o negros, aparecen genes de procedencia caucásica o africana, de modo indistinto; además, esta mezcla genética se ha encontrado de manera más clara expresada en los mulatos. Es destacable que la presencia de genes provenientes de otras poblaciones étnicas es insignificante en la población cubana^{43,44}. Por ello es de esperar que los donantes cubanos podrían servir en cualquier otro país.

COSTOS DE LA INVERSIÓN EN EL IHI

Esta inversión no va a requerir de un gasto adicional en laboratorios especializados, porque el IHI ya cuenta con los laboratorios que pueden realizar estudios de HLA por métodos de biología molecular automatizados con la tecnología más moderna a escala internacional, la cuantificación celular por citometría de flujo y la citomorfología; así como los estudios iniciales de la serología viral, aunque se requieren además las pruebas confirmatorias por ácidos nucleicos. La ubicación del BSCU en la nueva sede del IHI está cercana a una maternidad que podría ser la primera fuente de donantes de SCU, lo que facilitaría el inicio del trabajo de colecta de SCU y su transporte refrigerado. Ambas instituciones cuentan con un personal científico altamente calificado. Sin embargo, se requiere que en la inversión se disponga de un área de laboratorio del tipo "sala blanca" para la manipulación celular de las bolsas de SCU y su criopreservación prolongada a - 196°C con congeladores programables y termos de nitrógeno líquido de alta eficiencia, lo que también serviría para las células a trasplantar procedentes de otros programas, como el de aféresis y la gestión de calidad. El tamaño del BSCU en el IHI debería contar como mínimo con 5 000 unidades de SCU con estas características.

RESPONSABILIDAD DEL BSCU

La función de los BSCU es asegurar a los pacientes, familiares y a los proveedores de su salud que ellos están comprometidos a proveer productos de alta calidad que sean potentes, puros, y que no van a transferir ninguna enfermedad infecciosa, hematológica o inmunológica a sus receptores²⁸.

Los BSCU presentan una amplia diversidad en la metodología utilizada y se ha hecho necesario realizar un esfuerzo de estandarización que contribuya a mejorar la calidad de las unidades almacenadas. Para esto, en 1988, se fundó NetCord, agrupación formada por bancos de CPH de SCU de larga experiencia de EE UU, Europa, Japón y Australia. Este grupo ha elaborado estándares que se basan en regulaciones nacionales e internacionales y que han sido aceptados por los diferentes organismos relacionados con la acreditación, como la FACT de la Universidad de Nebraska, en EE UU, en funciones desde 1994, JACIE e ISHAGE, entre otras de este tipo⁴⁵.

Las regulaciones, los estándares, y la acreditación de los BSCU promueven tales aseguramientos y continúan trabajando para mejorar y alcanzar progresos en la calidad de los productos para los tratamientos del trasplante y la terapia celular, así como desarrollar las aplicaciones de la medicina regenerativa. Es un paradigma que todos los involucrados en la colecta y el suministro de SCU para uso clínico trabajen con las mismas metas y los mismos estándares, incluido el análisis de los resultados de los trasplantes como parte de sus programas de calidad^{28,45}, por esa razón el BSCU del IHI tiene que trabajar desde sus inicios en el proceso de acreditación.

REGULACIONES PARA LOS BSCU

En los EE UU, la Administración para Drogas y Alimentos (FDA, siglas en inglés) regula la SCU bajo la categoría de *células humanas, tejidos, y productos derivados de tejidos y células humanas* (HCT/P, siglas en inglés)⁴⁶. Todos los bancos de SCU, públicos y privados, son requeridos a cumplir con los requerimientos de la FDA para el establecimiento de registros y listas, las regulaciones actuales sobre Buenas Prácticas con Tejidos y la pesquisa de los donantes y las pruebas de agentes infecciosos (excepto cuando la SCU se va a usar en el propio donante). La FDA periódicamente inspecciona ambos tipos de bancos. Los bancos públicos también son requeridos de obtener una Licencia Biológica ya que la FDA considera que los productos de SCU para los TA tienen un efecto sistémico, y por tanto deben ser regulados como productos biológicos y como medicamentos. Después del 20 de octubre de 2011, todas las donaciones no relacionadas de SCU usadas para trasplantes en los EE UU tienen que tener una licencia de FDA o estar cubiertos por una licencia de aceptación de Investigación de Nuevo Medicamento (IND, siglas en inglés) por la FDA⁴⁰. La SCU almacenada para uso personal o para uso en parientes de primer y segundo grado de consanguinidad no requiere de la aprobación de esta agencia antes de su uso. La Unión Europea (UE) regula la SCU en términos de seguridad y calidad relacionados con los actos de donación, búsqueda, pruebas, procedimientos, preservación, almacenamiento y distribución de los tejidos humanos y las células⁴⁷.

La similitud entre estas regulaciones es que se adhieren a las Buenas Prácticas de Manufactura para obtener productos seguros y efectivos para el uso previsto. En Cuba, el Centro Estatal para la Calidad de Los Medicamentos y Equipos Médicos (CECMED) ha iniciado el proceso de establecimiento de regulaciones para la terapia celular y ha advertido sobre los riesgos de un uso no autorizado.

LOS ESTÁNDARES PARA LOS BSCU

Los estándares para los BSCU están diseñados para ofrecer guías mínimas para todas las operaciones a desarrollar en un banco, de manera que se asegure el suministro de productos de calidad al mismo tiempo que se protegen las investigaciones, el desarrollo y los nuevos productos. La adherencia a estos estándares no es un medio exclusivo de adherirse a los estándares de la industria o a las leyes locales, nacionales o internacionales^{28, 45}. Es importante que los estándares para los BSCU sean internacionales porque estos productos con frecuencia cruzan fronteras internacionales, ya que el mejor producto de SCU, seleccionado por su compatibilidad HLA y conteo celular frecuentemente se encuentra en otro país²⁹.

La transportación a través de las fronteras requiere que se cumplan las regulaciones del país emisor y del país receptor. Los estándares se desarrollan por consenso, basados en las mejores evidencias científicas disponibles, con énfasis en los resultados de investigaciones relacionadas con la aplicación clínica en los receptores de la SCU. Cuando no hay datos publicados disponibles, se basan en las teorías científicas aceptadas. Los estándares están escritos por líderes mundiales en programas de terapia celular y BSCU invitados: clínicos reconocidos, científicos, tecnólogos, y expertos en calidad que han pasado por la continuidad de un trabajo en los procesos del BSCU. Los estándares no dictan cómo cumplir un requerimiento y, aun siendo internacionales, su intención no es incluir cada uno de los requerimientos de cada una de las regulaciones emitidas por los Gobiernos²⁸.

Como los BSCU están en un área de rápida evolución y los estándares necesitan evolucionar igualmente de forma dinámica, se revisan y ajustan en base a períodos de tiempo, con la opción de publicar estándares interinos basados en los cambios de las leyes y regulaciones aplicables, la experiencia de campo o las malas interpretaciones. Además de los estándares, se desarrolló de forma paralela un manual de acreditación para ofrecer guías a los solicitantes y a los inspectores en cada sitio. Este manual tiene la intención de explicar y racionalizar los estándares específicos y de dar explicaciones, ejemplos y herramientas alternativas que pudieran ser útiles en el proceso de acreditación. No son una lista exhaustiva de las formas posibles de cumplir con los estándares y su única intención es ofrecer ejemplos, dado que existen muchos mecanismos efectivos para alcanzar el cumplimiento con los estándares y de inspeccionar al BSCU que aspira a su acreditación²⁸.

Los estándares de NetCord-FACT se aplican a las unidades de SCU destinadas al uso en receptores no relacionados y relacionados. Para cumplir con ambos tipos de estándares, se requiere que el BSCU mantenga la documentación del programa de gestión de la calidad y el uso de procedimientos validados y tener suministradores, reactivos y equipos certificados. Adicionalmente, los estándares del NetCord-FACT requieren de una trazabilidad de los resultados en el uso clínico de los productos que se reciban del banco²⁸.

LA ACREDITACIÓN DE UN BSCU

La acreditación se basa en la demostración documentada del cumplimiento de la edición actualizada de los estándares, establece un nivel uniforme de la práctica y promueve prácticas/productos de alta calidad, dando lugar a mejores resultados en la aplicación clínica de los productos del BSCU en los pacientes y elevando el rango del establecimiento como organización de calidad para informar a pacientes, compañías de seguros y gobiernos que su organización está dedicada a la excelencia en el cuidado de los pacientes y las prácticas de laboratorio ²⁸.

Ella incluye el aporte de evidencias para la validación externa a través de las inspecciones en el sitio y facilita el establecimiento de la gestión de calidad y el control de los procesos para minimizar errores y no conformidades ²⁸. Las instituciones acreditadas voluntariamente buscan a través de rigurosos procesos, demostrar su creencia de que las necesidades de los pacientes son su paradigma. Todos los inspectores de FACT-NetCord son voluntarios expertos, entrenados y activos en el campo; generalmente, tres inspectores dedican dos días a tiempo completos en las instalaciones para observar y revisar. Cuarenta y seis BSCU públicos y siete privados están acreditados por FACT-NetCord y un total de 69 BSCU, privados y públicos, estaban acreditados por la AABB²⁸ hasta septiembre de 2015. Cualquier BSCU que desee listar sus unidades de SCU en el Registro BMDW tiene que estar acreditado por la FACT-NetCord o la AABB. Los miembros de NetCord deben poseer la acreditación de la FACT ²⁸.

CONSIDERACIONES FINALES

Dada la necesidad de contar con un BSCU público para aportar células para el TA basado en los requerimientos internacionales, su construcción y desarrollo en Cuba, que incluiría el Programa de colecta y criopreservación de SCU, es una necesidad para el desarrollo del Sistema Nacional de Salud, lo que permitirá unir esfuerzos a la

comunidad científica internacional en la lucha por la cura de enfermedades malignas y no malignas y por una salud pública de excelencia que brinde los servicios médicos de óptima calidad para nuestro pueblo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bone Marrow Donors Worldwide. BMDW - Bone Marrow Donors Worldwide. The Netherlands. (Accedido en 04/08/2016). Disponible en <http://www.bmdw.org>.
2. National Cord Blood Program. New York Blood Center. Cord Blood Donation. (Accedido: 09/08/2016). Disponible en: http://www.nationalcordbloodprogram.org/donation/why_donate_to_public_bank.html
3. Smith AR, Wagner JE. Alternative haematopoietic stem cell sources for transplantation: place of umbilical cord blood. *Br J Haematol.* 2009 Oct; 147(2):246-61.
4. Cao Fonticoba W. 2016: medio centenario del Instituto de Hematología e Inmunología. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2016;32(1):1-3
5. Knudtzon S. In vitro growth of granulocyte colonies from circulating cells in human cord blood. *Blood* 1974; 43:357-361.
6. Nakahata T, Ogawa M. Hemopoietic colony-forming cells in umbilical cord blood with extensive capability to generate mono- and multipotential hemopoietic progenitors. *J Clin Invest* 1983; 70:1324.
7. Gluckman E, Broxmeyer HE, Auerbach AD. 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; 321:1174.
8. Gluckman E. Current status of umbilical cord blood hematopoietic stem cell transplantation. *Exp Hematol* 2000; 28:1197-205.
9. Munoz J, Shah N, Rezvani K, Hosing C, Bollard CM, Oran B, et al. Concise review: umbilical cord blood transplantation: past, present, and future. *Stem Cells Transl Med* 2014;3:1435-43. doi:10.5966/sctm.2014-0151.
10. National Cord Blood Program. List of diseases treated with NCBP units. New York Blood Center. (Accedido en 04-08-2016). Disponible en: http://www.nationalcordbloodprogram.org/patients/ncbp_diseases.pdf
11. Garcia Lopez J. Situación actual de los bancos de sangre de cordón umbilical y su utilidad terapéutica. *Acta Cient Tecnol.* 2005; (9):37-9.
12. Querol S, Rubinstein P, Marsh SEG, Goldman J, Madrigal JA. Cord blood banking: providing cord blood banking for a nation. *Br J Haematol.* 2009; 147(2):227-35.
13. Cohen YC, Scaradavou A, Stevens CE, Rubinstein P, Gluckman E, Rocha V, et al. Factors affecting mortality following myeloablative cord blood transplantation in adults: a pooled analysis of three international registries. *Bone Marrow Transplant.* 2011 Jan;46(1):70-6.

14. Barker IN, Byam CE, Kernan NA, Lee SL, Hawke RM, Doshi KA, et al. Availability of cord blood extends allogeneic hematopoietic stem cell transplant access to racial and ethnic minorities. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010 Nov; 16(11):1541-8.
15. Mehta RS, Rezvani K, Olson A, Oran B, Hosing C, Shah N, et al. Novel Techniques for Ex Vivo Expansion of Cord Blood: Clinical Trials. *Front. Med*. 2015; 2:89. doi: 10.3389/fmed.2015.0008.
16. Rivero-Jiménez RA. Cultivos de expansión *ex vivo* de células madre a partir de sangre de cordón umbilical. *Rev Argentina Transf*. 2008; XXXIV (1,2):1-42
17. Rivero-Jiménez RA. Razones para un banco de sangre de cordón umbilical en el Instituto de Hematología e Inmunología de Cuba. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2014 Mar; 30(1):4-10.
18. Ballen KK, Koreth J, Chen YB, Dey BR, Spitzer TR. Selection of optimal alternative graft source: mismatched unrelated donor, umbilical cord blood, or haploidentical transplant. *Blood*. 2012 Mar 1;119(9):1972-80.
19. Breier DV, Querol S, García J. Alternativas terapéuticas en el post trasplante: Inmunoterapia adoptiva específica de sangre de cordón (SCU) umbilical en el post trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. *Acta Cientif Tecnol*. 2006; (11):30-2.
20. Shpall EJ, Quinones R, Giller R, Zeng C, Baron AE, Jones RB, et al., Transplantation of ex vivo expanded cord blood. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2002; 8(7):368-76.
21. Jaroscak J, Goltry K, Smith A, Waters-Pick B, Martin PL, Driscoll TA, et al., Augmentation of umbilical cord blood (UCB) transplantation with ex vivo-expanded UCB cells: results of a phase 1 trial using the Aastrom Replicell System. *Blood*. 2003;101(12): 5061-7.
22. Petz LD, Redei I, Bryson Y, Regan D, Kurtzberg J, Shpall E, et al. Hematopoietic cell transplantation with cord blood for cure of HIV infections. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013; 19(3):393-7.
23. Oh I-H, Lau A, Eaves CJ. During ontogeny primitive (CD34+CD38-) hematopoietic cells showed altered expression of a subset of genes associated with early cytokine and differentiation responses of their adult counter parts. *Blood* 2000; 96:4160-4168.
24. Szilvassy SJ, Meyerrose TEJ, Ragland PL, Grimes B. Differential homing and engraftment properties of hematopoietic progenitor cells from murine bone marrow, mobilized peripheral blood, and fetal liver. *Blood* 2001; 98:2108-2115.
25. Rosler ES, Brandt JE, Chute J, Hoffman R. An in vivo competitive repopulation assay for various sources of human hematopoietic stem cell *Blood* 2000; 96:3414-342
26. Ballen KK, Spitzer TR. The great debate: haploidentical or cord blood transplant. *Bone Marrow Transplant*. 2011;46(3):323-9.
27. Querol S. Cord blood banking: Current status. *Hematology* 2012; 17(S1):S185-8.
28. Rubinstein P. Cord blood banking for clinical transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2009; 44: 635-42.

29. Armitage S. Cord Blood Banking Standards: Autologous Versus Altruistic. *Front Med (Lausanne)*. 2015; 2: 94. doi: 10.3389/fmed.2015.00094
30. Royal College of Gynecology. *Umbilical Cord Blood Banking. Opinion Paper 2* (2001). (Accedido 04/08/2016). Disponible en: <https://www.rcog.org/guidelines&researchservices/guidelines>
31. American Academy of Pediatrics. Cord blood banking for potential future transplantation. *Pediatrics*.2007;119:165-70. doi: 10.1542/peds.2006-2901.
32. OPS. Legislación sobre donación y trasplante de órganos, tejidos y células: compilación y análisis comparado. Washington DC: OPS.2013. (Accedido en 15/7/2013). Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=21392&Itemid
33. OMS. Principios Rectores de la OMS sobre Trasplante de Células, Tejidos y Órganos Humanos. Aprobados por la 63.ª Asamblea Mundial de la Salud, de mayo de 2010, en su resolución WHA63.22. (Accedido en 15/7/2013). Disponible en: http://www.who.int/transplantation/GuidingPrinciplesTransplantation_WHA63.22sp.pdf .
34. Council of Europe. European Committee on Organ Transplantation. *Umbilical Cord Blood Banking, a Guide for Parents*. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. 2015. (Accedido en 15/7/2016). Available from: https://www.edqm.eu/sites/default/files/parents_guide_to_umbilical_cord_blood_banking_organ_transplantation_2015.pdf
35. Querol S, Gomez SC, Pagliuca A, Torrabadella M, Madrigal JA. Quality rather than quantity: the cord blood bank dilemma. *Bone Marrow Transplant*. 2010; 45: 970-8.
36. Sirchia G, Rebulli P, Mozzi F, Lecchi L, Lazzari L, Ratti I. A quality system or placental blood banking. *Bone Marrow Transplant*. 1998; 21 (Suppl 3):S43,
37. Sirchia G, Rebulli P, Tibaldi S, Lecchi L. Cost of umbilical cord blood units released for transplantation. *Transfusion* 1999; 39: 645.
38. Querol S. Criopreservación y expansión "ex vivo" de progenitores hematopoyéticos de sangre de cordón umbilical y tejido amniótico para trasplantes no relacionados: III. Indicadores de calidad en el banco de cordón. *Gac Méd Méx*. 2003; 139 (Supl 3): S98-S101.
39. Morera-Barrios LM, Jaime-Fagundo JC, Dorticós-Balea E, Ustáriz-García C, Hernández-Ramírez P. Células progenitoras hematopoyéticas de sangre de cordón umbilical. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2012 Jun; 28(2):130-40.
40. FDA Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry: Biologics License Applications for Minimally Manipulated, Unrelated Allogeneic Placental/Umbilical Cord Blood Intended for Hematopoietic and Immunologic Reconstitution *in Patients with Disorders Affecting the Hematopoietic System*. 2014. (Accedido en 15/7/2013). Available from: <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>

41. Keeney M, Chin-Yee I, Weir K, et al. Single platform flow cytometric absolute CD34+ cell counts based on the ISHAGE guidelines. *International Society of Hematotherapy and Graft Engineering. Cytometry.* 1998;34:61-70.
42. Gluckman E, Ruggeri A, Rocha V, Badoux E, Boo M, Kurtzberg J, et al. Family-directed umbilical cord blood banking. *Hematologica.* 2011; 96:1700-7. doi:10.3324/haematol.2011.047050
43. Ustáriz García CR, Morera Barrios LM, Hernández Ramírez P, Estrada del Cueto M, Bencomo Hernández A, García García MA et al. Origen y composición genética de la población cubana. *Rev Cubana HematolInmunolHemoter.*2011; 27(3):273-82.
44. Marcheco-Teruel B, Parra EJ, Fuentes-Smith E, Salas A, Buttenschøn HN, Demontis D, et al. Cuba: Exploring the History of Admixture and the Genetic Basis of Pigmentation Using Autosomal and Uniparental Markers. *PLoS Genet.* 2014 Jul 24;10(7):e1004488. doi: 10.1371/journal.pgen.1004488.
45. Rivero-Jiménez RA. Nuevos estándares internacionales para terapia celular y trasplante de células de sangre de cordón umbilical. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2015 Mar; 31(1):65-70.
46. Food and Drug Administration. *CFR - Code of Federal Regulations Title 21.* 2015. (Accedido en 15/7/2013) Available from: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm>
47. Carlo P. European regulations on cord blood banking: an overview. *Transfusion* 2012;52:668-79. doi:10.1111/j.1537-2995.2011.03257.x

Recibido: agosto11, 2016.

Aceptado: diciembre 30, 2016.

Prof. DrC. René A Rivero Jiménez . Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, La Habana, CP 10800, CUBA. Email: rhematologia@infomed.sld.cu