



Universitat
de les Illes Balears

TRABAJO DE FIN DE GRADO

EVALUACIÓN DE LA TÉCNICA DE RECOGIDA EX ÚTERO DE SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL (SCU) PARA SU ALMACENAMIENTO COMO FUENTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS PARA TRASPLANTE

Raquel Romero Vidal

Grado en Medicina

Facultad de Medicina

Año Académico 2021-22

EVALUACIÓN DE LA TÉCNICA DE RECOGIDA EX ÚTERO DE SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL (SCU) PARA SU ALMACENAMIENTO COMO FUENTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS PARA TRASPLANTE

Raquel Romero Vidal

Trabajo de Fin de Grado

Facultad de Medicina

Universitat de les Illes Balears

Año Académico 2021-22

Palabras clave del trabajo:

Trasplante de progenitores hematopoyéticos, sangre de cordón umbilical, recolección, técnica ex útero, banco de sangre de cordón umbilical, Islas Baleares

Hematopoietic stem cell transplantation, umbilical cord blood, collection, ex utero technic, umbilical cord blood bank, Balearic Islands

Nombre del Cotutor del Trabajo: Antoni Gayà Puig

Nombre del Cotutor del Trabajo: Octavi Córdoba i Cardona

Se autoriza a la Universidad a incluir este trabajo en el Repositorio Institucional para su consulta en acceso abierto y difusión en línea, con fines exclusivamente académicos y de investigación

Autor/a		Tutor/a	
Sí	No	Sí	No
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Resumen

INTRODUCCIÓN: La sangre de cordón umbilical es una fuente de progenitores hematopoyéticos utilizada para tratar distintas enfermedades hematológicas y genéticas. El método de recogida in útero es el más utilizado en la actualidad, pero el método ex útero tiene una serie de ventajas que pueden ser útiles en algunas maternidades.

METODOLOGÍA: Se diseña una técnica de recogida de SCU ex útero y se aplica por parte de una estudiante de sexto de medicina en el Hospital Universitari Son Espases. Se recogen variables obstétricas y de resultado de las donantes y las muestras obtenidas. También se analizan los datos sobre recogida de SCU en los últimos 3 años en Baleares.

RESULTADOS: Se realizan un total de 7 recogidas de SCU mediante la técnica ex útero en el Hospital Universitari Son Espases. De ellas, solo una obtiene una celularidad suficiente para ser apta para continuar su procesamiento. Se observa buena correlación entre el peso de las muestras obtenidas y el número de células nucleadas totales. Analizando los datos históricos de recogida de SCU en Islas Baleares, se observa que el pinzamiento de cordón tardío no debería ser criterio para no realizar una recogida.

CONCLUSIONES: Es fundamental encontrar métodos para optimizar las recogidas de SCU. Introducir a personal experto en recogida de SCU en las maternidades puede fomentar la implicación del servicio en la donación.

Summary

BACKGROUND: Umbilical cord blood is a source of hemopoietic progenitors used for the treatment of different hematologic and genetic disorders. *In utero* collection is the most used technic, but the *ex utero* method has some advantages that may be useful for some maternities.

METHODS: An *ex utero* method is designed and applied by a sixth year medical student for umbilical cord blood collection in the Hospital Universitari Son Espases. Obstetrical and outcome data were collected from the donors and the samples obtained. Historical data of the cord blood collection in the Balearic Islands during the last three years is analyzed.

RESULTS: Cord blood units were collected from 7 mothers using the *ex utero* technic at the Hospital Universitari Son Espases. Only one of them obtained enough nucleated cells to be suitable for continuing its processing. A good correlation between the weight and the cellularity of the samples is shown. Analyzing the historical data of the cord blood collection in the Balearic Islands, it is shown that a delayed umbilical cord clamping should not be a restrictive criterion for not collecting an umbilical cord blood sample.

CONCLUSIONS: It is essential to find methods to optimize the umbilical cord blood collection. Introducing experienced personnel in the maternities may help increase the service commitment with the donation.

Índice

1. Introducción	5
2. Metodología	6
3. Resultados.....	8
4. Discusión	11
5. Conclusiones	15
6. Referencias.....	15

1. Introducción

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) es una práctica ampliamente realizada en la actualidad para el tratamiento de múltiples enfermedades hematológicas y genéticas. Se pueden distinguir 2 tipos de trasplante en función del origen de las células: autólogo, en el que el injerto proviene del propio paciente, al cual se le somete previamente a un tratamiento ablativo, y alogénico, en el que el injerto se obtiene de un donante.

En los trasplantes alogénicos las células se obtienen de tres fuentes diferentes: a partir de sangre periférica movilizada (la más frecuente), de la médula ósea o de sangre de cordón umbilical (SCU). El primer TPH con SCU se realizó en 1988 entre 2 hermanos para tratar a uno de ellos que padecía anemia de Fanconi (1).

La SCU tiene algunas ventajas importantes respecto a las otras fuentes. Las células madre hematopoyéticas presentes son más inmaduras, y además el porcentaje de células T es menor (2), por lo que existe menor riesgo de desarrollar enfermedad de injerto contra huésped (EICH) (3,4); esto también implica que se permite mayor flexibilidad en la compatibilidad HLA, aceptando mayor número de *mismatches* (3,5). Además, las muestras de SCU se obtienen sin prácticamente riesgo para la donante, y existe también menor probabilidad de transmisión de enfermedades infecciosas al receptor (3,4). Otras ventajas son la disponibilidad inmediata de la SCU, pues una vez obtenida y procesada puede almacenarse en bancos de SCU durante más de 20 años (6); o la mayor variedad étnica entre las donantes (7).

Sin embargo, tiene una desventaja muy importante, y es que la cantidad de muestra que se obtiene en cada recogida es en muchas ocasiones escasa, por lo que el número de progenitores hematopoyéticos resulta insuficiente para realizar un TPH. Se ha visto que un mayor número de células nucleadas totales (CNT) en las infusiones por kilogramo de peso del paciente se relaciona con una más rápida recuperación hematológica (8). Es por esto que se empezó utilizando la SCU para trasplantes de niños por debajo de 40 kg, aunque posteriormente se ha utilizado en pacientes adultos con buenos resultados (9). La menor cantidad de células madre hematopoyéticas en estos trasplantes hace que la recuperación hematológica sea más prolongada, aumentando el tiempo de hospitalización de los pacientes y el riesgo de contraer infecciones (10,11). A pesar de esto, una vez el paciente se ha recuperado, la supervivencia es similar a la de aquellos que han recibido un trasplante con sangre periférica o médula ósea (3).

El parámetro principal que determina la calidad de la SCU es el número de células CD34+, que es el marcador de las células madre hematopoyéticas. Su técnica de determinación es algo compleja, pues requiere un procesamiento de la muestra y su análisis por citometría de flujo, mientras que hay otros parámetros mucho más sencillos de calcular, como son el número de CNT o el volumen de la muestra, y se ha demostrado que estos tienen buena correlación con el número de CD34+ (6,12).

El método más extendido para realizar la recogida de SCU es la técnica in útero, que se realiza en la sala de parto por el personal encargado del mismo (normalmente las matronas) tras el nacimiento del neonato y antes del alumbramiento de la placenta. Sin embargo, otro método que se ha investigado para las recogidas es la técnica ex útero, que se realiza tras el alumbramiento; la placenta es llevada a una sala diferente en la que personal especializado del banco de sangre de cordón realiza la extracción.

La recogida in útero tiene la ventaja de que transcurre un período de tiempo más corto desde el nacimiento del neonato hasta la recogida, por lo que la sangre tiene menos tiempo para coagularse y las contracciones uterinas favorecen la extracción. Además, lo realiza el mismo personal encargado del parto, por lo que no es necesario disponer de personal adicional; sin embargo, este mismo hecho dificulta que, en caso de complicaciones, la recogida pueda ser posible, pues se prioriza el bienestar de la madre y el neonato. Es por esto por lo que la recogida ex útero tiene la gran ventaja de que, al realizarse por personal independiente del parto, la donación podrá llevarse a cabo mientras los encargados del parto atienden a los cuidados de la madre y el bebé (4).

Actualmente la técnica más utilizada en España es la técnica in útero, recomendada por la Organización Nacional de Trasplantes (6) y descrita en los protocolos del programa Concordia (programa interterritorial de donación de sangre de cordón en el que están incluidas las Islas Baleares) (13). Sin embargo, existen otros lugares en los que realizan las recogidas ex útero con buenos resultados, como es el caso de Nueva York (14).

En este estudio se pretende valorar la viabilidad de implantar la técnica ex útero, analizando la calidad de las muestras obtenidas y las variables que influyen en las mismas, a partir de la adaptación de esta técnica en el Hospital Universitari Son Espases (HUSE) de Palma.

2. Metodología

Recogida ex útero

El método para la recogida ex útero se diseñó haciendo una adaptación del protocolo para recogidas in útero del programa Concordia (13). Previa firma del consentimiento informado por parte de la madre, la recogida se llevaba a cabo por una estudiante de sexto de medicina de la Universitat de les Illes Balears en una sala distinta a la de partos dentro de la misma maternidad del HUSE.

Una vez tenía lugar el alumbramiento, se comprobaba la integridad de la placenta y la presencia de todos los cotiledones, y esta era transportada a la mencionada sala. Desde el Banc de Sang i Teixits de les Illes Balears (BSTIB) se diseñó un dispositivo para colocar la placenta en un lugar elevado mientras tenía lugar la

extracción. Este consistía en una bolsa transparente estéril que disponía en la parte superior de una brida para poder colgarse de un portasueros, y un agujero en la parte inferior del tamaño adecuado para que pudiera sobresalir el cordón umbilical, pero no la placenta (Figura 1).

La placenta era colocada en estos dispositivos y, previa desinfección de la zona de punción con povidona yodada y alcohol, se canalizaba la vena umbilical con las agujas incluidas en un sistema cerrado de recolección, que contenía 25 mL de citrato como anticoagulante, y se dejaba la bolsa de recolección en el suelo para que la sangre fluyera por acción de la gravedad (Figura 2).

Cuando el cordón comenzaba a estar vacío, se ejercía presión sobre la placenta a través de la bolsa y se exprimía el cordón de forma centrifuga. Una vez el cordón quedaba exangüe se daba por finalizada la recolección.

Las bolsas eran almacenadas en una nevera con una temperatura entre 2-6°C situada en la maternidad de Son Espases, de donde eran recogidas el mismo día o a la mañana siguiente por personal del BSTIB y transportadas para su procesamiento.



Figura 1. Bolsa estéril para la recogida de SCU ex útero. Presenta en una esquina una brida para poder colgarse de un portasueros y en el extremo opuesto un pequeño corte para permitir el paso del cordón umbilical.



Figura 2. Imagen del procedimiento de extracción de una de las muestras del estudio.

Procesamiento de las muestras

Las bolsas llegaban al BSTIB, donde eran pesadas. El volumen se calculaba de forma aproximada, asumiendo que la densidad de la sangre es similar a 1 (por tanto, peso igual a volumen), y restando al peso de la bolsa la tara del sistema de recolección y el anticoagulante (27 gramos).

Para el cálculo de CNT se extraía una pequeña muestra de sangre de cordón y se realizaba un hemograma, en el que se obtenía la concentración de leucocitos. Con estos datos y el volumen de la muestra, mediante factores de conversión se obtenía el número de células nucleadas totales de la muestra.

Variables del estudio

Las variables recogidas fueron divididas entre variables obstétricas y variables resultado. Las variables obstétricas fueron edad materna, etnia materna, semanas de gestación, embarazos previos, tipo de parto, peso del neonato, sexo del neonato, APGAR, pH de la sangre de cordón, aspecto del líquido amniótico y tiempo de pinzamiento del cordón. Las variables resultado fueron el peso de la bolsa, el volumen de la muestra, el número de células nucleadas totales (CNT) y la contaminación microbiológica.

Fueron consideradas como muestras válidas para criopreservación aquellas con un recuento de CNT superior a 1500×10^6 células y cultivo microbiológico negativo. Estas fueron enviadas al Banc de Sang de Cordó en Barcelona para continuar su procesamiento.

Base de datos del BSTIB

Se ha accedido a la base de datos del Banc de Sang i Teixits de les Illes Balears para analizar algunos datos sobre las recogidas de SCU que se han realizado en las Islas Baleares desde 2020 hasta mayo de 2022.

3. Resultados

Datos históricos del BSTIB

El BSTIB contiene una base de datos en la que se incluyen los datos históricos sobre las muestras de SCU recogidas en las 6 maternidades autorizadas para la recolección de SCU para su depósito en un banco de cordón público de las Islas Baleares desde 2020 hasta mayo de 2022. Todas estas recogidas han sido realizadas mediante la técnica in útero.

En la Figura 3 se observa la relación entre el peso de las muestras obtenidas y el recuento de CNT, que presentan un coeficiente de correlación de 0,75. En el gráfico se ha señalado el punto de corte de 1500×10^6 células, que es el mínimo considerado para continuar con el procesamiento de una muestra en los bancos de sangre de cordón. También se ha señalado el punto de corte de 110 gramos, que es el valor consensuado como mínimo para que las maternidades envíen la muestra obtenida al BSTIB para su análisis de CNT. Como puede observarse en la figura, ninguna de las unidades recogidas se ubica en el cuadrante superior izquierdo, confirmando que ninguna unidad por debajo de 110 gramos de peso presentó un recuento superior a 1500×10^6 células. También se observa cómo un porcentaje importante de unidades con más de 110 gramos de peso no alcanzan la cifra necesaria de 1500×10^6 células para ser criopreservadas (cuadrante inferior derecho vs cuadrante superior derecho).

La relación entre el número de CNT y el tipo de parto se muestra en la Figura 4, donde se observa que la gran mayoría de recogidas de SCU se realizan en partos vaginales eutócicos. También es reseñable que los niveles de CNT suelen ser

más altos en las cesáreas en curso de parto, si se comparan con los obtenidos en las cesáreas programadas o los partos eutócicos.

En la Figura 5 se muestra la relación entre el número de CNT y el tiempo de pinzamiento del cordón. En ella podemos observar cómo la mayoría de las recogidas se han hecho con pinzamientos de cordón iguales o menores a 60 segundos, siguiendo las recomendaciones del protocolo del programa Concordia. Si bien existe la creencia de que las unidades recogidas tras un pinzamiento tardío superior a 60 segundos no presentan recuentos de CNT suficientes, los datos recogidos en la Figura 5 muestran cómo, mientras el 31,8% de las recogidas con un pinzamiento superior a 60 segundos tenían un CNT superior a 1500×10^6 , las recogidas con menos de 60 segundos tenían un CNT superior a 1500×10^6 en un 32,6% de los casos.

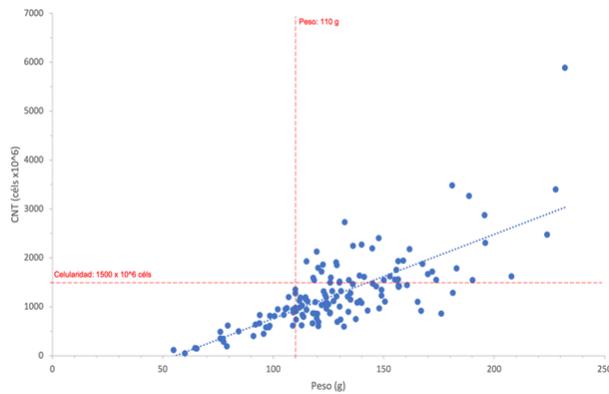


Figura 3. Número de células nucleadas totales en función del peso de la muestra (BSTIB). Se han señalado en rojo los puntos de corte para seleccionar las muestras como aptas para continuar el procesamiento.

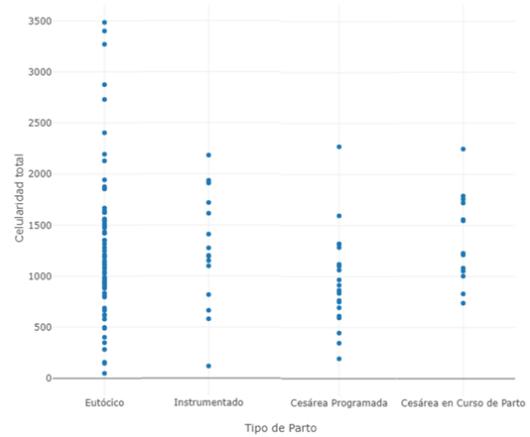


Figura 4. Número de células nucleadas totales en función del tipo de parto (BSTIB)

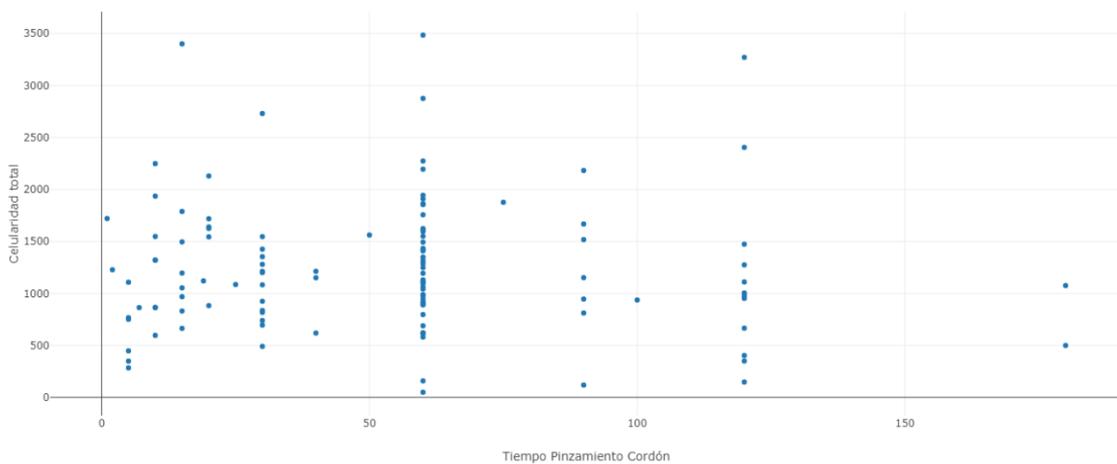


Figura 5. Número de células nucleadas totales en función del tiempo de pinzamiento de cordón (BSTIB)

Recogida ex útero en Son Espases

Entre los meses de noviembre de 2021 y mayo de 2022 se han realizado un total de 7 recogidas de SCU en el Hospital Universitari Son Espases mediante el método ex útero. En las tablas 1 y 2 se resumen los datos de las variables obstétricas y de resultado.

Las donantes tenían una edad comprendida entre 20 y 39 años, y eran de nacionalidad española, iberoamericana o de otros países de la comunidad europea. Los embarazos previos se encuentran entre 0 y 1 y las semanas de gestación van desde 38+6 a 41+2. Hubo un total de 5 partos vaginales, uno de ellos instrumentado, y 2 cesáreas, una programada y otra en curso de parto.

Los neonatos presentaron un peso al nacimiento entre 2860 y 3900 gramos, con APGAR al minuto y a los 5 minutos igual o superior a 7, y un pH de sangre de cordón entre 7,13 y 7,29. El sexo genital asignado al neonato se correspondió en 3 ocasiones con sexo masculino y en 4 con femenino. En ningún caso se presentó un líquido amniótico teñido de meconio. El tiempo de pinzamiento de cordón comprendió entre 30 y 180 segundos.

Las muestras de sangre de cordón obtenidas tuvieron un peso entre 54,9 y 134,2 gramos y un recuento de CNT entre 49,5 y 1545,8 x 10⁶ células. De las 7 recogidas del estudio, se realizó cultivo microbiológico en 6 de ellas, y todos fueron negativos.

Se obtuvo una única muestra apta para trasplante, que corresponde con una donante de 39 años de nacionalidad española, primigesta, de 38+6 semanas de gestación, a la que se le realizó una

Variables obstétricas	Resultados
Edad materna (años)*	31 ± 6,4
Semanas de gestación*	39 ± 6 días
Peso del neonato (gramos)*	3455,71 ± 418
APGAR*	
1 min	8,43 ± 0,98
5 min	9,86 ± 0,38
pH de cordón*	7,21 ± 0,05
Tiempo de pinzamiento de cordón (segundos)*	94,29 ± 50
Etnia materna	
Española	3
Iberoamericana	3
Comunidad europea	1
Embarazos previos	
Primigestas	4
1 embarazo previo	3
Tipo de parto	
Vaginal	4
Instrumentado	1
Cesárea programada	1
Cesárea en curso de parto	1
Sexo del neonato	
Masculino	3
Femenino	4
Líquido amniótico	
Claro	7
Teñido	0

Tabla 1. Variables obstétricas

*Las variables cuantitativas se presentan en forma de media ± desviación estándar.

Variables resultado	Resultados
Peso bolsa (g)*	79,1 ± 26,5
Volumen (mL)*	52,1 ± 26,5
CNT (células x 10 ⁶)*	414,6 ± 521,54
Cultivo microbiológico	
Negativo	6
Positivo	0
Indeterminado	1
Viabilidad para TPH	
Viable	1
No viable	6

Tabla 2. Variables resultado

*Las variables cuantitativas se presentan en forma de media ± desviación estándar.

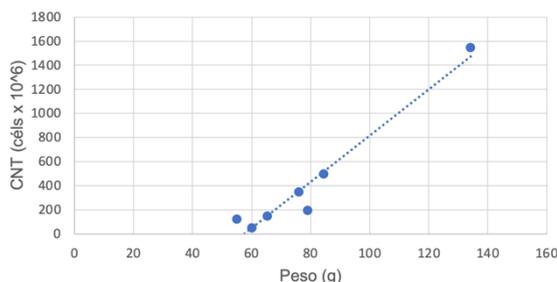


Figura 6. Número de células nucleadas totales en función del peso de la muestra (HUSE)

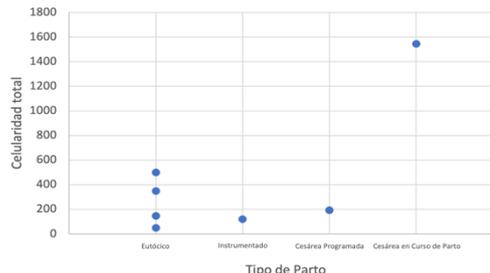


Figura 7. Número de células nucleadas totales en función del tipo de parto (HUSE)

cesárea en curso de parto por presentar un registro cardiotocográfico poco tranquilizador. Se hizo un pinzamiento precoz (30 segundos) y nació un neonato de sexo genital femenino de 3900 gramos, APGAR 9 al minuto y 10 a los 5 minutos y pH en sangre de cordón de 7,27. La bolsa de la muestra pesó 134,2 gramos y el recuento de CNT fue de $1545,8 \times 10^6$ células.

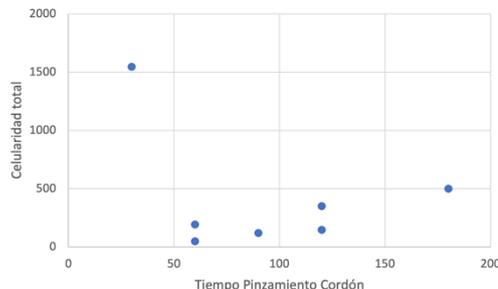


Figura 8. Número de células nucleadas totales en función del tiempo de pinzamiento de cordón (HUSE)

En la Figura 6 se muestra el número de CNT en función del peso de la muestra obtenida. La correlación entre ambos valores, a pesar de que el tamaño muestral es pequeño, es significativo, pues se obtiene un coeficiente de correlación de 0,97.

En las Figuras 7 y 8 se observan los resultados de CNT obtenidos en relación con el tipo de parto y el tiempo de pinzamiento de cordón, respectivamente. El bajo tamaño muestral impide establecer una clara relación entre estas variables. No obstante, destaca que la única unidad recogida con una celularidad suficiente corresponde a una cesárea en curso de parto con un pinzamiento precoz.

4. Discusión

La SCU es una fuente de progenitores hematopoyéticos conocida y utilizada desde hace más de 30 años. En España se han realizado más de 1600 TPH con SCU, principalmente para enfermedades hematológicas agudas (6).

El país cuenta con un total de 6 bancos de sangre de cordón umbilical distribuidos por el territorio, y su capacidad de almacenamiento no es infinita; por ello, y teniendo en cuenta que se precisa un número mínimo de células por kilogramo de peso del receptor para un trasplante exitoso, se establecen unos criterios mínimos para decidir criopreservar una muestra de SCU (Tabla 3). Esto implica que una gran cantidad de las muestras recogidas no cumplen estos criterios y son descartadas. Es por este motivo que resulta relevante realizar una búsqueda

CNT post procesamiento	>10 x 10 ⁷
Viabilidad	>85%
CD34+	>20 x 10 ⁵
HLA	Alta resolución
Cultivos microbiológicos	Negativos

Tabla 3. Condiciones mínimas para la inclusión de nuevas unidades en el Registro de Donantes de Médula Ósea (REDMO) (6).

activa de formas para mejorar la calidad de las muestras obtenidas, ya sea preseleccionando a las donantes adecuadas u optimizando la técnica de recogida.

En múltiples estudios se ha investigado cómo distintas variables obstétricas pueden influir en el volumen y el número de CNT. Factores que se han

asociado frecuentemente con un mayor número de CNT son el menor número de embarazos previos o el sexo femenino del recién nacido (4,10,15,16). Sin embargo, en otros estudios como el de Revencu et al. han observado cómo estos factores pueden influir en el volumen de las muestras, pero no afectan a la cantidad de CNT (11). Munro et al. también encontraron mejores resultados de CNT con un mayor peso neonatal, un tiempo de pinzamiento de cordón precoz y raza caucásica (16).

La influencia del tipo de parto en la calidad del SCU también ha sido estudiada por diversos grupos. Se ha visto que en los partos por cesárea se obtienen volúmenes mayores de muestra que en los partos vaginales, aunque este mayor volumen no se traduce en mayor recuento de CNT (4,7,12,17). Si se analizan los datos obtenidos en este estudio (Figura 4), no se observa una clara tendencia a obtener un mayor recuento de CNT en los partos por cesárea. Aunque de las extracciones realizadas mediante técnica ex útero la única que ha resultado válida para criopreservación ha sido obtenida por cesárea, es posible que otros factores hayan influido en la mejor calidad de esta muestra.

Uno de estos factores es el hecho de que se realizara la cesárea en curso de parto por un registro cardiotocográfico poco tranquilizador, pues varios estudios han encontrado una relación entre el estrés neonatal y un mayor número de CNT. Esto se produce probablemente debido a la liberación de citoquinas que favorecen la movilización de leucocitos (4,18).

Otro factor que puede haber influido en la mejor calidad de la única muestra válida de este estudio es el pinzamiento precoz del cordón, que fue de 30 segundos. Existe cierta controversia respecto al tiempo de pinzamiento del cordón, pues las recomendaciones obstétricas son realizar pinzamientos tardíos para favorecer la transfusión de sangre placentaria al recién nacido, lo que se ha visto que reduce el riesgo de ferropenia y anemia neonatal (19). Sin embargo, esto puede reducir la cantidad de sangre de cordón que puede obtenerse en la recogida. Como sugieren algunos autores, no hay una justificación ética para adelantar el tiempo de pinzamiento para obtener mejores muestras de SCU si por ello se pone en riesgo la salud del neonato (20,21). Con la intención de solventar este conflicto, Ciubotariu et al. analizaron la influencia del tiempo de pinzamiento del cordón en la calidad de las muestras de SCU, y concluyeron que retrasar el pinzamiento

hasta 60 segundos permite obtener los beneficios para el neonato sin perjudicar a la donación (14). Este corte de 60 segundos es el que está recomendado por la Organización Nacional de Trasplantes (6) y el adoptado por el programa Concordia (13).

No obstante, el tiempo de pinzamiento de cordón no debería ser un criterio estricto para decidir si realizar una recogida de SCU o no, pues sigue siendo posible la obtención de muestras válidas, incluso con celularidades bastante altas, con tiempos de pinzamiento superiores a 60 segundos, como puede verse en la Figura 5 del presente estudio.

El programa Concordia tiene establecido como requisito que, para poder enviarse una muestra al BSTIB para el análisis de CNT, esta debe tener un peso superior a 110 gramos. Eso es debido a que se ha demostrado la buena correlación que existe entre peso y volumen de las muestras con su recuento de CNT (7,9). Estos datos coinciden con los obtenidos en este estudio, pues analizando los datos del BSTIB y los de las muestras recogidas en el HUSE, se observan coeficientes de correlación entre las variables peso y CNT de 0,75 y 0,97, respectivamente.

Además, en la Figura 3 se puede ver que no existe ninguna muestra con un peso inferior a 110 gramos que tenga un número de CNT superior a 1500×10^6 células; esto refleja que este punto de corte es un criterio adecuado para cribar aquellas muestras que podrían obtener una celularidad adecuada y poder descartar las de menor peso sin necesidad de hacer más pruebas.

El método de recogida de la SCU es otro de los principales factores que se ha estudiado, pues este y el tiempo de pinzamiento de cordón son los únicos factores modificables que pueden influir en la cantidad y calidad de la SCU obtenida. Varios estudios han comparado las técnicas in útero y ex útero, y la mayoría se inclinan a preferir la primera por obtener mayor número de muestras con una celularidad apta para trasplante (7,9,12,21). Sin embargo, la técnica ex útero es utilizada de forma habitual en algunos bancos de sangre de cordón, como el de Nueva York, con buenos resultados (14), y acarrea una serie de ventajas que han inspirado la realización del presente estudio.

En primer lugar, el número de recogidas de SCU en el HUSE es históricamente bajo, con 19, 3 y 6 unidades recogidas en los últimos tres años, muy por debajo de las 50 unidades que establecen los estándares mínimos de calidad (6), de forma que introducir una persona en la maternidad que se dedique en exclusiva a obtener las muestras de SCU puede aumentar tanto el número de recogidas, como la implicación de los trabajadores de la maternidad en la donación (10). Por otro lado, el personal encargado de la recogida sería experto en la técnica. Laski et al. obtuvieron en su estudio en el que comparaban las técnicas in útero y ex útero mejores resultados en la segunda, y lo atribuyeron a la experiencia profesional del personal encargado de la recogida, que había recibido un entrenamiento específico de varias semanas antes de trabajar en las maternidades (22).

Los resultados obtenidos en las recogidas realizadas en la maternidad del HUSE en este estudio no han sido concluyentes. De las 7 donaciones recogidas, solo una ha obtenido un valor de CNT apto para continuar con su procesamiento. Los motivos para obtener estos malos resultados se han debido por una parte a problemas logísticos, principalmente de disponibilidad horaria de la investigadora principal, que ha imposibilitado recoger un mayor número de muestras que permitan un adecuado aprendizaje. Y es que el factor que probablemente más ha influido es la falta de experiencia del personal; la persona encargada de las recogidas había realizado previamente un curso de formación online requerido por el programa Concordia, pero no tenía experiencia práctica. Por lo tanto, habría sido beneficioso realizar un mayor número de recogidas para observar una curva de aprendizaje.

Otro factor que ha sido estudiado por Askari et al. es el beneficio de que participen 2 personas en lugar de 1 en la recogida; comprobaron que la recogida por 2 personas mejoraba el volumen de muestra obtenido con una diferencia estadísticamente significativa, aunque no observaron esta diferencia en el número de CNT (4). En el caso de las recogidas realizadas en el HUSE, eran llevadas a cabo por una única persona.

Por otro lado, mientras que la recogida ex útero se ha relacionado con mayor proporción de muestras con contaminación microbiológica (9,10), en ninguna de las donaciones de este estudio se ha encontrado un cultivo positivo, incluso a pesar de la falta de experiencia de la persona que realizaba las recogidas.

Además de los 2 métodos de recolección de SCU que se han descrito en este documento, en los últimos años se han investigado nuevas formas de optimizar las recogidas de SCU y reducir el porcentaje de muestras que son descartadas. En un estudio realizado en Colombia por Vanegas et al. se analizó un método mixto en dos tandas, en el que se realizaba inicialmente una recogida in útero y posteriormente, una vez expulsada la placenta, se recolectaba la sangre restante ex útero. Obtuvieron buenos resultados, con mayores tasas de muestras aptas sin aumentar el riesgo de contaminación microbiológica (17). Hare et al. realizaron un estudio similar en 2021 también con mejores resultados para la técnica mixta (10).

Otros métodos utilizados para modificar la técnica de recogida son la infusión placentaria con solución anticoagulante, lo que puede ayudar a arrastrar un mayor número de células (23), o el uso de máquinas asistidas, que permiten una recogida ex útero sin necesidad de personal específico encargado de las donaciones (24).

También se han estudiado formas de rentabilizar las muestras obtenidas con menor celularidad, como son la expansión ex vivo de las células madre hematopoyéticas (2,25) o el uso de más de una donación para un TPH (26).

5. Conclusiones

El método de recogida ex útero conlleva una serie de ventajas, como permitir la recogida de SCU incluso en situaciones en las que hay complicaciones en el parto, en las que además se ha visto que se obtienen muestras con mayor cantidad de CNT.

Sin embargo, para que esta técnica pueda obtener unos buenos resultados sería importante ofrecer formación y cursos prácticos a las personas que van a realizar las recogidas, tal y como se recomienda en el Plan nacional de sangre de cordón umbilical 2020-25 de la Organización Nacional de Trasplantes (6). Además, introducir a personal específicamente especializado en la donación de SCU puede fomentar la implicación de los trabajadores de la maternidad en el proceso.

Si bien no podemos considerar los resultados de este estudio como concluyentes debido al pequeño tamaño muestral obtenido, consideramos que el diseño del mismo puede servir de precedente para la realización de posteriores investigaciones. Sería interesante realizar un estudio a mayor escala y con un grupo control en el que se realicen recogidas in útero. El método de recogida mixto también puede ser una buena alternativa para optimizar las recogidas que se realicen en el HUSE.

En definitiva, la colaboración más cercana entre el BSTIB y las maternidades de los hospitales baleares puede ayudar a aumentar el número de donaciones de SCU, y la implementación de métodos ex útero con personal experto puede ser una opción para conseguirlo.

6. Referencias

1. Gluckman E, Broxmeyer HE, Auerbach AD, Friedman HS, Douglas GW, Devergie A, et al. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling. *N Engl J Med*. 1989 Oct 26;321(17):1174–8.
2. Lu L, Shen RN, Broxmeyer HE. Stem cells from bone marrow, umbilical cord blood and peripheral blood for clinical application: Current status and future application. *Crit Rev Oncol Hematol*. 1996;22(2):61–78.
3. Warwick R, Armitage S. Cord blood banking. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004 Dec 1;18(6):995–1011.
4. Askari S, Miller J, Chrysler G, McCullough J. Impact of donor- and collection-related variables on product quality in ex utero cord blood banking. *Transfusion*. 2005 Feb 1;45(2):189–94.
5. Wagner JE, Barker JN, DeFor TE, Scott Baker K, Blazar BR, Eide C, 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 Sep 1;100(5):1611–8.
6. Alenda R, Álvarez A, Aparicio M, Arbona C, Bajo JM, Bajo R, et al. Plan nacional de sangre de cordón umbilical 2020-25. 2020.
 7. Bassiouny MR, El-Chennawi F, Mansour AK, Yahia S, Darwish A. Optimal method for collection of umbilical cord blood: An Egyptian trial for a public cord blood bank. *Transfusion*. 2015;55(6):1263–8.
 8. Kurtzberg J, Cairo MS, Fraser JK, Baxter-Lowe L, Cohen G, Carter SL, et al. Results of the Cord Blood Transplantation (COBLT) Study unrelated donor banking program. *Transfusion*. 2005;45(6):842–55.
 9. Solves P, Moraga R, Saucedo E, Perales A, Soler MA, Larrea L, et al. Comparison between two strategies for umbilical cord blood collection. *Bone Marrow Transplant*. 2003;31(4):269–73.
 10. Hare J, DeLeon PG, Pool K, Reioux D, Fontenot M, Champlin RE, et al. Optimal umbilical cord blood collection, processing and cryopreservation methods for sustained public cord blood banking. *Cytotherapy*. 2021 Nov 1;23(11):1029–35.
 11. Revencu T, Trifan V, Nacu L, Gutium T, Globa L, Motoc AGM, et al. Collection, isolation and characterization of the stem cells of umbilical cord blood. *Rom J Morphol Embriol*. 2013;54(2):291–7.
 12. Sparrow RL, Cauchi JA, Ramadi LT, Waugh CM, Kirkland MA. Influence of mode of birth and collection on WBC yields of umbilical cord blood units. *Transfusion*. 2002;42:210–5.
 13. Farssac E, Martí Cañamares A, Querol S, Azqueta Molluna C. Manual de técnicas: recogida de sangre de cordón umbilical (SCU). 2020.
 14. Ciubotariu R, Scaradavou A, Ciubotariu I, Tarnawski M, Lloyd S, Albano M, 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):1427–33.
 15. Mancinelli F, Tamburini A, Spagnoli A, Malerba C, Suppo G, Lasorella R, et al. Optimizing Umbilical Cord Blood Collection: Impact of Obstetric Factors Versus Quality of Cord Blood Units. *Transplant Proc*. 2006;38(4):1174–6.
 16. Munro A, Corsi DJ, Martin L, Halpenny M, Dibdin N, Elmoazzen H, et al. Obstetrical and neonatal factors associated with optimal public banking of umbilical cord blood in the context of delayed cord clamping. *Clin Investig Med*. 2019;42(3):E56–63.
 17. Vanegas D, Triviño L, Galindo C, Franco L, Salguero G, Camacho B, 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 Sep 1;57(9):2225–33.
18. Lim FT, Scherjon SA, Van Beckhoven JM, Brand A, Kanhai HH, Hermans JM, et al. Association of stress during delivery with increased numbers of nucleated cells and hematopoietic progenitor cells in umbilical cord blood. *Am J Obstet Gynecol*. 2000 Nov 1;183(5):1144–51.
 19. Andersson O, Hellström-Westas L, Andersson D, Domellöf M. Effect of delayed versus early umbilical cord clamping on neonatal outcomes and iron status at 4 months: A randomised controlled trial. *BMJ*. 2011 Nov 17;343(7836):1244.
 20. Armson BA, Allan DS, Casper FR. Umbilical Cord Blood: Counselling, Collection, and Banking. *J Obstet Gynaecol Canada*. 2015;37(9):832–44.
 21. Surbek DV, Schonfeld B, Tichelli A, Gratwohl A, Holzgreve W. Optimizing cord blood mononuclear cell yield: A randomized comparison of collection before vs after placenta delivery. *Bone Marrow Transplant*. 1998;22(3):311–2.
 22. Lasky LC, Lane TA, Miller JP, Lindgren B, Patterson HA, Haley NR, et al. In utero or ex utero cord blood collection: which is better? *Transfusion*. 2002 Oct 1;42(10):1261–7.
 23. Bornstein R, Flores AI, Montalbán MA, del Rey MJ, de la Serna J, Gilsanz F. A Modified Cord Blood Collection Method Achieves Sufficient Cell Levels for Transplantation in Most Adult Patients. *Stem Cells*. 2005;23(3):324–34.
 24. Tan KK, Tang KZ, Huang S, Putra AS, Lee TH, Ng SC, et al. Ex utero harvest of hematopoietic stem cells from placenta/umbilical cord with an automated collection system. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2009;56(9):2331–4.
 25. Engel H, Kaya E, Bald R, Kolhagen H, Grecu O, Schöndorf T, et al. Fetal Cord Blood as an Alternative Source of Hematopoietic Progenitor Cells: Immunophenotype, Maternal Cell Contamination, and Ex Vivo Expansion. *J Hematotherapy Stem Cell Res*. 1999;8:141–56.
 26. Barker JN, Weisdorf DJ, DeFor TE, Blazar BR, McGlave PB, Miller JS, et al. Transplantation of 2 partially HLA-matched umbilical cord blood units to enhance engraftment in adults with hematologic malignancy. *Blood*. 2005 Feb 1;105(3):1343–7.