

Criopreservación para uso propio de la sangre de cordón umbilical

Un problema ético

*Y pues él rompe recatos
Y ablanda al juez más severo,
Poderoso caballero,
Es Don Dinero*

Francisco de Quevedo

Ontogenia hematopoyética

La hematopoyesis constituye el proceso fisiológico que asegura en las distintas especies animales la provisión continua de las células que circulan en la sangre y en los órganos inmunológicos. Este mecanismo, todavía oscuro en sus íntimos detalles, se sostiene a lo largo de la vida a partir de un pequeño número de células que en el ser humano adulto se encuentran localizadas en la médula ósea. En castellano se las suele denominar células madre, algo peculiar quizás de la cultura latina, la de atribuir esta propiedad a una cuestión materna y femenina, quizás con justicia, pues la paternidad produce una filiación cargada de incertidumbre.

Vale también rescatar el concepto de "poyesis" en la raíz griega de la palabra. Hematopoyesis no es una simple hematogénesis, ya que en este proceso hay un acto creativo inherente a la diversidad de los linajes que se producen. Recuérdese, en todo caso, que de esta raíz "poyesis" sobreviene la palabra poesía.

El mecanismo en sí tiene una envidiable eficiencia. Un adulto normal produce aproximadamente 10^{13} células en un día, y la regulación del proceso permite la flexibilidad que distintas situaciones proponen. Algunas adaptaciones son casi instantáneas, como el aumento de la producción de neutrófilos frente a un estímulo infeccioso; otros en cambio son más lentos, como el incremento de eritrocitos cuando disminuye la concentración del oxígeno respirado.

Las células progenitoras hematopoyéticas se originan en el período embrionario en el saco vitelino y luego en el mesodermo paraaórtico. En las primeras semanas el comando lo toma la unidad hepatoesplénica, y a partir de la decimosexta semana de vida intrauterina, la médula ósea alberga a estas células para que prosperen y generen a su progenie. Estos cambios explican el importante tráfico de progenitores hematopoyéticos durante la vida fetal, situación que cambia pocos días después del nacimiento, cuando la médula ósea se constituye en forma exclusiva como el sitio de producción. Resulta lógico entonces que la unidad feto-placentaria tenga una riqueza considerable en células progenitoras pluripotenciales circulantes.

Si existe un volumen residual en el lecho placentario, esta sangre entonces tiene un elevado número de progenitores hematopoyéticos. La observación de este hecho permitió la hipótesis de que se la podría utilizar como una fuente equivalente para un trasplante de médula ósea, en el total recolectado de la sangre placentaria mediante la punción del cordón umbilical.

Trasplante de sangre de cordón umbilical y bancos de sangre de cordón para uso público

Si bien existe una comunicación de los años setenta sobre el uso de esta fuente de progenitores, en realidad la primera experiencia fidedignamente documentada se produjo en 1988, cuando el grupo del Hospital Saint Louis de París, realizó el trasplante alogénico de una niña afectada de anemia de Fanconi tratada en la Universidad de Duke, utilizando la sangre del cordón umbilical de un hermano HLA idéntico¹. A partir de ese momento se produjo un lento pero sostenido incremento de este tipo de trasplantes.

Algunas consideraciones resultaron atractivas para instalar esta modalidad en el trasplante hematopoyético, fundamentalmente en la órbita de la pediatría. Entre ellas, que la sangre placentaria es un material de descarte, que se puede almacenar y que permite el acceso a un repositorio HLA diverso para aquellos pacientes que no tienen donantes entre los miembros de su grupo familiar.

Los resultados de trasplante hematopoyético no relacionado a partir de unidades de cordón almacenadas en estos bancos fueron reseñados en distintas oportunidades, permitiendo establecer algunas observaciones que motivaron la creación de bancos de unidades de sangre placentaria para uso en el escenario del trasplante alogénico:

1. Se parte del hecho de que sólo el 25% de los pacientes que requiere un trasplante alogénico cuenta con un donante familiar idéntico. Para el 75% restante es necesario acudir a los datos almacenados en registros internacionales de donantes voluntarios. En la actualidad la red mundial de estos donantes supera los 10 000 000.

2. Existe una fuerte carga étnica en la herencia de antígenos de histocompatibilidad. Esto produce contrastes socio-económicos y desequilibrios en las posibilidades de encontrar donantes hematopoyéticos de acuerdo a la pertenencia a un determinado grupo. La mayoría de los donantes voluntarios corresponde a un tipo caucásico. Las minorías étnicas presentes en el mundo desarrollado, y que de hecho son la mayoría en los países no desarrollados, encontrarán una falta de representatividad en estos registros de donantes voluntarios.

3. Las minorías étnicas del mundo occidental, por otra parte, tienen una tasa de natalidad elevada. Esta situación posibilitaría la recolección de unidades de sangre placentaria que balancearían las posibilidades de encontrar donantes representativos si se crean bancos de sangre de cordón umbilical con este propósito, es decir, uso para trasplante alogénico, con un fin altruista y de un modo anónimo.

El *New York Blood Center* tomó la iniciativa y fue el banco que lideró durante los primeros años la posibilidad de contar con un número adecuado de unidades. Hoy en día existe una red de bancos, acreditados por normas de FACT (*Federation of Accreditation in Cellular Therapy*) y *Netcord*, que aseguran el acceso a un número creciente de unidades.

Los primeros trasplantes realizados con esta fuente de células hematopoyéticas permitieron observar que el implante hematopoyético se producía en forma más lenta, debido a un menor número de progenitores, que en el tradicional trasplante de médula ósea con donantes no relacionados familiarmente, sin que esto afectara la mortalidad comparando ambos tipos de trasplante. Al mismo tiempo quedó claro que la incidencia de Enfermedad de Injerto Contra Huésped, una de las complicaciones más graves del trasplante hematopoyético, era de menor frecuencia en este tipo de trasplante, probablemente por el hecho de que las células responsables de este fenómeno, los linfocitos T, se encontraban libres de estímulos antigénicos en el momento de su recolección².

En años recientes este tipo de trasplante se probó en adultos con enfermedades hematológicas, y en grupos seleccionados de pacientes de acuerdo al peso en función del número de células, hubo resultados alentadores como para seguir esta línea terapéutica³.

Criopreservación de sangre placentaria para uso propio

Basadas en campañas que se orientaron a las propiedades de las células hematopoyéticas, no sólo en el contexto del trasplante en enfermedades hematológicas o malignas en general, sino también de lo que se ha dado en llamar la plasticidad de la célula progenitora⁴, se produjo primero en los países desarrollados y luego en el resto del mundo la aparición de empresas que venden el servicio de congelar las células de la sangre placentaria para reserva propia.

Estas empresas dirigen su atención a las parejas gestantes de la clase media, y desarrollan una acción publicitaria de intensa penetración. El primero de los argumentos en que basan su ofrecimiento se refiere a la posibilidad de contar con una reserva de células hematopoyéticas en el caso hipotético de que ese niño recién nacido desarrolle en algún momento de su vida una situación tal que lo lleve a requerir de un trasplante hematopoyético.

Esta tesis ha sido intensamente rebatida por la evidencia de que se dispone en la actualidad respecto a la baja posibilidad de llegar a esa situación. En una publicación primera, la chance de utilizar un trasplante en un futuro para un bebé recién nacido fue calculada en 1/20 000⁵. Posteriormente las propias empresas que promocionan este servicio redujeron el número a 1/1 500, pero aun así queda claro que esta posibilidad es muy pequeña.

A esto se debe agregar que la enfermedad neoplásica más frecuente en la edad pediátrica es la leucemia linfoblástica aguda. Esta leucemia se cura en la mayoría de los casos con quimioterapia convencional. Cuando se indica un trasplante debido a criterios pronósticos desfavorables iniciales o a la recaída de la enfermedad luego de una buena respuesta al tratamiento, queda claro que la elección de trasplante se orienta, de ser posible, a un trasplante alogénico y no a un trasplante de las propias células hematopoyéticas por las siguientes razones de importancia:

- a) El trasplante autólogo carece del efecto inmunológico injerto contra leucemia.
- b) Se ha demostrado que el defecto molecular que lleva a la leucemia puede estar presente mucho antes de desarrollar la enfermedad, incluso en el momento del nacimiento, cuando se almacenan las células del cordón umbilical⁶.

En segundo término, las empresas de congelamiento de sangre placentaria ofrecen la posibilidad de acceder a un fenómeno fascinante sin duda, la llamada plasticidad de la célula progenitora hematopoyética. Es decir, congelar una población celular y contar con la posibilidad de que esa célula cambie su destino biológico y en vez de originar células de la sangre produzca neuronas, islotes pancreáticos, músculo cardíaco, hígado. De este modo se genera la ilusión de que se cuenta con lo que han denominado el "seguro biológico" contra las parcas de la mortalidad occidental: la declinación de las enfermedades neurodegenerativas, la intimidación de la cardiopatía isquémica, el deterioro de la diabetes, y otras más.

Sobre este punto debe tenerse en cuenta que si bien esta posibilidad se ha abierto como un camino de intensísimas investigaciones, no hay motivo para pensar que no se puedan obtener buenos resultados con células frescas (lo que no necesariamente se refiere a congeladas), presentes en los individuos adultos y que se han identificado como las MAPC o *multipotent adult progenitor cells*⁷. De hecho, casi todas las investigaciones publicadas hasta el presente se han realizado con este tipo de células y cuando fueron con células de cordón no se hicieron con células mantenidas durante tiempo prolongado en congelamiento. Es cierto y conocido que las células de cordón tienen mayor capacidad de proliferación, pero las intervenciones y manipulaciones atentan contra esta capacidad, y no parecería costo-efectivo mantener congeladas durante décadas estas células si se las podría utilizar extrayéndolas, por ejemplo, de la propia médula ósea. Más aún, se desconoce si estas células conservarán su vitalidad luego de períodos muy prolongados.

Razones éticas para objetar la criopreservación propia de la sangre placentaria

Existen distintos argumentos para esgrimir en cuanto a la posición ética de las empresas que ofrecen este servicio. Quizás uno de relevancia se refiere a la vulnerabilidad de la pareja gestante de clase media. En la Argentina este servicio tiene un costo importante y no es cubierto por ninguna firma de salud ni obra social. La pareja que espera un hijo se ve ante una publicidad que le genera el sentimiento culpable de que es ése el único e irrepitable momento para congelar esas células, lo cual constituye, según se asevera, un seguro biológico y sus ventajas son tales que las células podrán salvarle la vida a su niño o prolongársela significativamente en un futuro lejano. La suma que hay que desembolsar es considerable, pero no imposible.

Para asegurar que este proceso no caiga en una situación que convierta a los involucrados en rehenes de estas compañías, habría que asegurarse de que el consentimiento informado sea un proceso transparente y que las parejas sean informadas por un tercero que carezca de conflicto de intereses en este escenario.

Tal vez el mejor candidato a informar sobre las incertidumbres que la congelación de la sangre placentaria presenta sea el obstetra. Sin embargo existe un problema serio, establecido sobre el hecho de que el obstetra suele recibir honorarios por la obtención del material que se congelará, lo cual no es delito, pero sí le quita objetividad y libertad para ser el consejero de quienes quieren saber sobre el valor del servicio.

La criopreservación para uso propio es un gesto que como tal se opone a la donación altruista y solidaria. Como gesto, y simbólicamente, atenta contra el objetivo de crear bancos para uso público y de reconocido valor en el trasplante alogénico no relacionado familiarmente. Por supuesto que no hay necesidad de congelar todos los cordones de un país para abastecer a la población de unidades compatibles, pero el pago del servicio constituye de por sí una inequidad social.

Llamar a esto seguro biológico es una falacia por las incertidumbres que el proceso plantea. En el caso de la congelación de cordón umbilical, lo que existe en realidad, es una inseguridad biológica, y se cuestiona la ética de vender un servicio cuyos resultados son desconocidos.

Posición de otros organismos

Habría que aclarar que no existe ninguna entidad independiente que abiertamente favorezca la criopreservación para uso autólogo y que existen muchas evidencias a favor de la creación de bancos para uso público. La excepción a esta regla es cuando en una familia hay una situación conocida que requiere contar con una reserva de células hematopoyéticas (hermanos con leucemia conocida por ejemplo).

En la Unión Europea distintas organizaciones han levantado opiniones que van de la reserva sobre el procedimiento hasta la formal prohibición en algunos países como Italia. El Grupo Europeo de Ética en Ciencias y Nuevas Tecnologías emitió en 2004 un extenso documento contrario al procedimiento⁸. Lo propio se extrae de la Comisión Ética de Consulta Nacional Francesa en 2002, que duramente califica al procedimiento de congelamiento propio de cordón umbilical como un proyecto mercantil que crea falsas esperanzas a través del uso de niños⁹. El Consejo de Europa, a través de la Convención sobre Derechos Humanos y Biomedicina (Convención de Oviedo) establece que "El cuerpo humano y sus partes no darán lugar a ganancias económicas" ¹⁰ (Artículo 21), postura que para muchos queda lesionada con las ganancias de las empresas de congelamiento de sangre de cordón umbilical.

En publicaciones diversas a lo largo de los últimos años se han pronunciado contrariamente o han sugerido extrema cautela con esta práctica, asociaciones como *American Academy of Pediatrics*¹¹, *American College of Obstetrics and Gynecology*¹², *Royal College of Obstetricians and Gynecologists*¹³, *Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada*¹⁴.

También resulta de interés el trabajo publicado recientemente en Canadá donde se demostró que a través de un proceso de comunicación y explicación de la situación a un grupo de mujeres embarazadas, el deseo de realizar el proceso de congelación de la sangre de cordón umbilical para uso propio se mantenía sólo en el 14% de las mujeres encuestadas, cuando el resto manifestaba su voluntad de donar a un banco de sangre placentaria de uso público¹⁵.

Sería muy importante alertar a la población susceptible sobre la cantidad de inseguridades que el procedimiento trae consigo. Entre ellas, la comprensión en forma cabal del carácter exclusivamente lucrativo de quienes proponen el servicio. Estos puntos permitirán que la elección de esta prestación se realice de manera adecuada con la asistencia de un consentimiento informado que testimonie el cumplimiento de todos estos requisitos.

Gustavo Kusminsky

Servicio de Hematología, Hospital Universitario Austral, Pilar

e-mail: gkusminsky@fibertel.com.ar

1. Gluckman E, Broxmeier 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: 1174-8.
2. Rubinstein P, Carrier C, Scavardou A, et al. Outcomes among 562 recipients of placental-blood transplants from unrelated donors. *N Engl J Med* 1998; 339: 1565-77.
3. Rocha V et al. Transplants of umbilical cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with leukemia. *N Engl J Med* 2004; 351: 2265-75.
5. Annas GJ. W. Waste and Longing - The Legal Status of Placental-Blood Banking. *N Eng J Med* 1999; 340: 1521-4.
6. Wiemels JL, Cazzaniga G, Daniotti M, et al. Prenatal origin of acute lymphoblastic leukemia in children. *Lancet* 1999; 354: 1499-503.
7. Reyes M, Verfaillie CM. Characterization of multipotent adult progenitor cells, a subpopulation of mesenchymal stem cells. *Ann NY Acad Sci.* 2001; 938: 231-5.
8. The European Group on Ethics in Science and New Technologies to the European Commission. Opinion on the ethical aspects of umbilical cord blood banking. Opinion 19, March 2004. En: http://europa.eu.int/comm/european_group_ethics/docs/avis19_en.pdf
9. National Consultative Ethics Committee for Health and Life Sciences. Umbilical cord blood banking for autologous use or research. Opinion 74. En: <http://62.160.32.15/english/pdf/avis074.pdf> (consulta 26 abril 2006).
10. Consejo de Europa. Convenio de Asturias de Bioética. Convenio para la protección de los Derechos Humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina. Convenio sobre los Derechos Humanos y la Biomedicina. Oviedo, 4 de abril de 1997. En: https://www.agpd.es/upload/Canal_Documentacion/legislacion/Consejo%20de%20Europa/Convenios/B.33%29%20CONVENIO%20SOBRE%20BIO%20TICA%20DE%20OVIDO.pdf. Consultado 26 de abril 2006.
11. American Academy of Pediatrics Work Group on Cord Blood Banking: Cord Blood Banking for Potential Future Transplantation: Subject Review. *Pediatrics* 1999; 104: 116-8.
12. Ecker JL, Greene MF. The case against private umbilical cord blood banking. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 1282-4.
13. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Medical Experts Warn Against Commercial Cord Blood Banking consultado 26 de abril 2006. En: <http://www.rcog.org.uk/index.asp?PageID=97&PressReleaseID=11>
14. SOGC Clinical Practice Guidelines. Umbilical Cord Blood banking: Implications for perinatal care providers. *J Obstet Gynaecol Can* 2005; 27: 263-74.
15. Fernandez CV, Gordon K, Van den Hof M, Taweel S and Baylis F. Knowledge and attitudes of pregnant women with regard to collection, testing and banking of cord blood stem cells. *CMAJ* 2003; 18: 168-72.