

**TÉCNICA *IN UTERO* VS *EX UTERO* PARA RECOLECCIÓN DE SANGRE DE
CORDÓN UMBILICAL COMO FUENTE DE CELULAS MADRE**

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud
Centro de Investigación en Ciencias de la Salud (CICS)

Bogotá, D.C., junio de 2012

**TECNICA *IN UTERO* VS *EX UTERO* PARA RECOLECCIÓN DE SANGRE DE
CORDÓN UMBILICAL COMO FUENTE DE CELULAS MADRE**

Autor

Cristhian Rafael Daza Atehortua, MD

Trabajo de grado para optar por el título de especialista en ginecología y obstetricia

Tutor Temático

José Ignacio Madero Cervera, MD

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Centro de Investigación en Ciencias de la Salud (CICS)

Bogotá, D.C., junio de 2012

Agradecimientos

A la Dra. Magda Ginnette Rodríguez Paipilla, especialista en Epidemiología de la Universidad del Rosario y el Dr. Rodolfo Rodríguez Gómez, especialista en Epidemiología de la Universidad del Rosario por sus valiosos aportes a esta investigación.

TABLA DE CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN.....	11
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	12
3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	14
4. JUSTIFICACIÓN.....	15
5. MARCO TEORICO	17
6. OBJETIVOS.....	29
6.1. Objetivo General.....	29
6.2. Objetivos específicos.....	29
7. METODOLOGÍA.....	30
7.1. Tipo y diseño general del estudio	30
7.1.1. Tipo de estudio	30
7.1.2. Tipo de estudios incluidos	30
7.1.3. Tipo de participantes	30
7.2. Métodos de búsqueda para la identificación de los artículos	30
7.2.1. Términos de búsqueda utilizados	30
7.2.2. Búsquedas electrónicas.....	30
7.3. Selección de los estudios	33
7.3.1. Extracción de los datos	33
7.3.2. Tipo de intervención.....	33
7.3.3. Tipo de medida de resultado.....	33
7.4. Hipótesis de investigación.....	34

7.5. Criterios de selección.....	34
7.5.1. Criterios de inclusión.....	34
7.5.2. Criterios de exclusión.....	34
7.6. Variables.....	35
7.7. Control de sesgos.....	35
7.8. Plan de análisis.....	36
7.9. Evaluación de niveles de evidencia.....	36
7.10. Consideraciones éticas.....	37
7.11. Conflictos de interés.....	37
8. CRONOGRAMA.....	38
9. PRESUPUESTO.....	39
10. RESULTADOS.....	40
11. DISCUSIÓN.....	49
12. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	52
13. BIBLIOGRAFÍA.....	53

Lista de anexos

Anexo 1: Lista de otras fuentes de información consultadas	59
Anexo 2: Características de estudios incluidos	60
Anexo 3: Estudios Excluidos.....	65
Anexo 4: Estudios Incluidos.....	67

Lista de figuras y tablas

Figura 1. <i>Flujograma búsqueda de estudios</i>	40
Figura 2. <i>Comparación volumen de SCU (in útero vs ex útero).</i>	43
Tabla 1. <i>Sintaxis de búsqueda</i>	32
Tabla 2. <i>Búsqueda de revisiones existentes</i>	33
Tabla 3. <i>Variables de estudio</i>	35
Tabla 4. <i>Grados de recomendación</i>	36
Tabla 5. <i>Niveles de evidencia</i>	37
Tabla 6. <i>Cronograma</i>	38
Tabla 7. <i>Presupuesto del estudio</i>	39
Tabla 8. <i>Evaluación de niveles de evidencia.</i>	41
Tabla 9. <i>Volumen sangre de cordón.</i>	42
Tabla 10. <i>Conteo células nucleadas</i>	43
Tabla 11. <i>Conteo celular CD34+</i>	44
Tabla 12. <i>Características maternas y neonatales.</i>	46
Tabla 13. <i>Características sangre de cordón (in utero vs. ex utero)</i>	48

Lista de abreviaturas

EHA	European Hematology Association
BMDW	Bone Marrow Donors Worldwide
CMH	Células Madre Hematopoyéticas
CPH	Células Progenitoras Hematopoyéticas
EBMT	European Group for Blood and Marrow Transplantation
FACT	Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy
NHS	National Health Service
SCU	Sangre de cordón umbilical

RESUMEN

Introducción: La técnica de recolección es el primer paso para obtener una muestra de sangre de cordón umbilical de óptima calidad. Dicho proceso es esencial en los eventos que conducen al éxito del trasplante de células madre. Aunque no existe consenso internacional sobre el procedimiento de recolección, dos técnicas son las principales: la técnica *in utero* y la técnica *ex utero*. **Métodos:** Revisión sistemática de la literatura de artículos de bases de datos y búsqueda manual de revistas relacionadas que aportaran la mejor evidencia. Se evaluó calidad metodológica y los estudios se organizaron en tablas de evidencia. **Resultados:** De 19 artículos potenciales, seis fueron incluidos. Se clasificaron como nivel de evidencia Ib. Se encontró concordancia de los estudios en mayor volumen y cantidad de células nucleadas para técnica *in utero*. Un estudio reportó diferencias significativas en conteo de CD34+ para esta técnica ($p < 0.05$). En general, las características maternas, obstétricas y neonatales no reportaron diferencias significativas ($p > 0.05$). **Discusión:** La técnica de recolección y vía del parto afectan la calidad de la muestra. Potencial interés plantean factores como: posición del recién nacido sobre el abdomen materno, peso del recién nacido o feto placentario. **Conclusión:** La técnica *in utero* aporta ventajas en cuanto al volumen sanguíneo y conteo celular. El parto por cesárea, si se realiza por razones obstétricas es benéfico para la recolección con técnica *in utero*. Es necesaria la realización de estudios que permitan mayor nivel de evidencia.

Palabras clave: sangre de cordón umbilical, trasplante de sangre de cordón, célula madre hematopoyética, alumbramiento placentario.

ABSTRACT

Introduction: The collection technique is the first step to obtain a sample of umbilical cord blood of optimum quality. This process is essential in the events that lead to successful stem cell transplant. Although international consensus does not exist on the collection procedure, two techniques are the main: *in utero* and *ex utero* technique.

Methods: Systematic review of the literature of articles of databases and manual search of journals related to bringing the best evidence. Methodological quality was evaluated and the studies were organized in tables of evidence.

Results: Of 19 potential articles, six were included. They qualified as level of evidence Ib. There was concordance of the studies in greater volume and number of nucleated cells for *in utero* technique. One study reported significant differences in CD34+ counts for this technique ($p < 0.05$). In general, maternal characteristics, obstetric and neonatal reported no significant differences ($p > 0.05$).

Discussion: The collection technique and route of delivery affect the quality of the sample. Factors pose potential interest as the position of the newborn on the maternal abdomen, birth weight or fetal placenta.

Conclusion: The technique has advantages *in utero* in blood volume and cell count. Cesarean delivery if performed for obstetric reasons is beneficial to the collection with technique *in utero*. There is necessary the accomplishment of studies that allow major level of evidence.

Keywords: umbilical cord blood, cord blood transplantation, hematopoietic stem cell, placental delivery.

1. INTRODUCCIÓN

La técnica de recolección de la sangre de cordón umbilical es un eslabón primordial en la cadena de eventos del proceso de trasplante de células madre. Actualmente, no existe un consenso internacional sobre el procedimiento de recolección que debe ser utilizado¹, sin embargo, existen dos principales técnicas descritas utilizadas por los diferentes bancos de sangre para la recolección de sangre de cordón. La primera de ellas, hace referencia a la recolección de la muestra mientras la placenta permanece aún dentro del útero. La segunda técnica, se refiere a la recolección de la muestra después del alumbramiento de la placenta. Más del 50% de las muestras de sangre de cordón son descartadas por los bancos de sangre por bajo volumen y bajo conteo celular² y se ha sugerido un límite de 1.5×10^7 /kg de células nucleadas para el éxito del trasplante.

Los estudios que han comparado dichas técnicas han mostrado discrepancias y se han generado algunas controversias sobre ambas técnicas. También se ha investigado sobre el impacto de los factores obstétricos en la calidad de la muestra obtenida pero los resultados han sido ambiguos². En Colombia, la experiencia con manipulación de células madre es relativamente reciente. Desde 1983 entró en funcionamiento el primer banco privado y desde el presente año, lo hizo el primer banco público de células madre con sede en Bogotá. El sintetizar la información con respecto a la mejor técnica utilizada para la recolección de sangre de cordón constituye entonces un elemento fundamental en este tema y se convierte en el fundamento de esta revisión.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La técnica de recolección es el primer paso para obtener una muestra de sangre de cordón de óptima calidad. Dicho proceso representa un factor fundamental en la delicada cadena de eventos que conducen al éxito del trasplante de células madre, y aunque no existe un consenso internacional sobre el procedimiento de recolección que debe ser utilizado, dos técnicas principales han sido descritas en la literatura para este fin^{1,2}. La primera de las técnicas utilizadas hace referencia a la toma de la muestra antes del alumbramiento de la placenta, lo que se ha denominado como técnica *in utero*, y la segunda, a la toma de la muestra después del alumbramiento de la placenta en un área separada de la sala de partos, técnica que se ha denominado *ex utero*².

Existen controversias que enfrentan las dos técnicas descritas. La técnica *in utero*, es ampliamente utilizada ya que tiene algunas ventajas en cuanto a lo práctico del procedimiento, se puede realizar en la misma sala de partos y requiere personal con menor entrenamiento y capacitación. Se han descrito otras ventajas en cuanto a la técnica *in utero* como un conteo celular mayor si el clampeo del cordón se realiza tempranamente iniciando la recolección, pero asimismo, se ha discutido como desventaja la interrupción del proceso normal del alumbramiento. De la técnica *ex utero* se han discutido desventajas como el requerir de un área anexa a la sala de partos, personal con mayor entrenamiento, así como una mayor probabilidad de contaminación bacteriana².

Aunque altos volúmenes de sangre de cordón pueden ser obtenidos con la técnica *in utero*, algunas investigaciones no han encontrado diferencias significativas en el conteo celular en cuanto a los dos métodos de recolección, aunque se han planteado fallas en la potencia estadística de algunos estudios². Investigaciones como la de Wong, *et al.*, han reportado ventajas en el conteo celular en cuanto al método *in utero* se refiere^{3,4}. Asimismo, estudios como el de Surbek, *et al.*, donde se comparó las dos estrategias de recolección en partos

vaginales, concluyeron que la técnica *in utero* concedía un mayor volumen en el conteo total de células mononucleares⁵.

Algunos estudios no solo han evaluado la técnica de recolección, sino que además han comparado la vía del parto como en el estudio de Yamada, *et al.*, donde compararon 29 cesáreas contra 126 partos vaginales encontrando que el conteo de CD34+ era mayor en las cesáreas con técnica de recolección *ex utero*. Basados en estos resultados se ha planteado que la diferencia estaba en la posición del recién nacido sobre el abdomen materno después del parto, que al parecer puede incrementar el volumen y el conteo de células CD34+ de la muestra obtenida⁵.

Se ha discutido el papel de algunos factores obstétricos y perinatales que pueden estar relacionados con la calidad y la cantidad de las muestras de sangre de cordón. Autores como Donaldson, *et al.*, han estudiado diversas variables como el peso del recién nacido, el peso placentario, el tiempo de clampeo del cordón umbilical y otros factores como el tiempo de labor del parto que parecen guardar relación con el conteo de células nucleadas⁶. Sin embargo, también hay discrepancias entre algunos autores que reportan diferentes conteos celulares en recién nacidos con alto peso en especial en cuanto al conteo de CD34+ se refiere, en contraste con otros estudios que no han reportado diferencias en cuanto a factores maternos o neonatales^{2,5,7}.

Estamos enfrentados a una situación que genera controversia entre los autores y que ha motivado estudios con la intención de esclarecer el dilema en cuanto a la técnica de recolección, pero cuyos resultados son aun motivo de discrepancia. Es importante anotar que es posible que inicialmente la técnica de recolección no generara mayor dilema científico, pero con el avance tecnológico y el mayor conocimiento de la biología y fisiología de las células madre, algunos aspectos inherentes a la técnica de recolección han adquirido relevancia. Esto aporta mayor valor a un procedimiento que se convierte en piedra angular del intrincado proceso de potenciales trasplantes de células madre, donde la ciencia y la investigación, unen esfuerzos en un campo fascinante con un futuro amplio y prometedor.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Siguiendo los lineamientos de la medicina basada en la evidencia, se tuvieron en cuenta cuatro aspectos fundamentales. En primer lugar, la pregunta se enfocó en el problema que fundamenta la presente investigación, es decir, la recolección de sangre de cordón independiente de la vía del parto. En segundo lugar, el enfoque estuvo en la intervención utilizada, en este caso, la técnica de recolección. El tercer aspecto fue el resultado a estudiar o desenlace, que en este caso se centró en la calidad y cantidad de la muestra obtenida. El cuarto aspecto estuvo enfocado en estudios que aportaran la mejor información para análisis de la técnica utilizada, es decir, estudios clínicos aleatorizados.

- ❖ Recolección de sangre de cordón.
- ❖ Técnica de recolección.
 - Comparación técnica *in utero* vs *ex utero*.
- ❖ Cantidad y calidad de la muestra (conteo celular).
- ❖ Ensayos clínicos aleatorizados.

Bajo estos preceptos, la pregunta de investigación es:

¿Cuál es la mejor técnica de recolección de sangre de cordón umbilical comparando la técnica *in utero* vs *ex utero* para obtener una muestra de mejor volumen y cantidad celular en el momento del parto, tomando como base una revisión sistemática de la literatura?

4. JUSTIFICACIÓN

Colombia ha logrado un gran avance en lo que se refiere al campo de las células madre en los últimos años. Muchas entidades y profesionales de la salud están inmersos en dicha área que no solo ha mostrado adelantos significativos, sino que tiene un futuro prometedor y lleno de esperanza en el campo clínico, social y científico. Un aspecto esencial en este proceso, es la técnica de recolección de SCU sobre la cual existen controversias y no hay un protocolo definido internacionalmente¹ ya que son ambiguos los resultados de los estudios y a cada técnica le son adjudicadas ventajas y desventajas². Por este motivo, una revisión que consolide la información de dichos estudios, aportaría gran valor a esta área especialmente en nuestro país donde la investigación en el campo de las células madre es incipiente pero con mucho terreno por explorar.

Es importante resaltar que todo el proceso inherente a la obtención de células madre involucra una serie de actores en un delicado pero sólido engranaje. Un eslabón esencial en este proceso es el concerniente a la técnica de recolección de la sangre de cordón umbilical. De allí, parte toda una serie de procesos que culminarán con un trasplante exitoso que está en buena parte condicionado por la calidad y cantidad de los progenitores hematopoyéticos presentes en la SCU. Por este motivo, la presente investigación considera relevante destinar esfuerzos para esclarecer y ahondar en dicho vacío del conocimiento.

La finalidad que se persigue con el presente estudio integrativo, es consolidar la información existente para soportar la toma de decisiones basada en la evidencia, que permita optar por el mejor método para la recolección de SCU. Es claro que de la mejor técnica utilizada para este fin, dependerá una muestra de mejor calidad, lo cual aportará valor al material sanguíneo con el que contarán los bancos de sangre y por ende, el éxito en futuras terapias a los potenciales receptores con un aporte positivo a la calidad de vida de la población.

Así entonces, los beneficios potenciales de este tipo de estudios son diversos. No solo es relevante en cuanto a la optimización del proceso de recolección de sangre de cordón se refiere, además, dicha definición de procesos repercuten en la efectividad clínica de las intervenciones, en el costo beneficio de los procesos y en el aporte significativo a todos los involucrados. Los profesionales de la salud, las instituciones que se encargan de la recolección y preservación de las muestras, serían posibles beneficiarios y fundamentalmente, los potenciales receptores de unidades de SCU y la población en general, que es a quienes en definitiva, van encaminados los esfuerzos de la investigación en el área de la salud.

5. MARCO TEÓRICO

Desde 1960 fue reconocido el potencial valor de la SCU y desde entonces, se avanzó significativamente al determinar que esta contenía progenitores hematopoyéticos que podían ser trasplantados. El doctor Hal Broxmeyer en colaboración con los doctores Ted Boyse, Gordon Douglas, Pablo Rubinstein y Lewis Thomas, concluyeron que en la SCU se encontraba un adecuado número de progenitores de médula ósea anticipando una posible aplicación clínica y lograron llevar el concepto de la SCU a la práctica clínica, demostrando la viabilidad de contar con las células madre hematopoyéticas (CMH) como un recurso de trasplante alogénico. El doctor Broxmeyer, logró desarrollar un adecuado modelo de recolección con óptimos volúmenes y almacenaje de la SCU al tomar las muestras en los hospitales y trasladándolas al sitio de criopreservación sin comprometer la viabilidad celular⁸.

En octubre de 1988, se realizó el primer trasplante de SCU en el Hospital Sant Louis de París, por el equipo de la doctora Eliane Gluckman, quien en ese momento tenía la mejor tasa de supervivencia con trasplante en pacientes con anemia de Fanconi. El trasplante se realizó de SCU criopreservada a Matthew Farrow, un paciente de cinco años de edad diagnosticado con la enfermedad y en quien se reportó curación de la misma^{8,9}.

Los programas piloto de bancos de SCU se iniciaron en 1992 por el doctor Pablo Rubinstein en el New York Blood Center con colaboradores como los doctores Girolamo Sirchi, Francesco Bertolini, Marc Benbunan y Peter Wernet. En ese mismo año, este centro estableció el National Cord Blood Program y el Placental Blood Program, con publicación en 1998 de los resultados de los primeros 562 trasplantes de sangre de cordón de donantes no relacionados. El National Cord Blood Program, es el banco de SCU más antiguo del mundo el cual ha proporcionado injertos de sangre de cordón para cerca de 3.500 trasplantes salvando vidas¹⁰.

Hacia 1996, el National Health Service (NHS) en el Reino Unido, estableció el banco de sangre de cordón para trasplante de células madre y en ese mismo año, el Alberta Cord Blood Bank, inició el primer banco público de sangre de cordón en Canadá¹¹. Actualmente, en el Bone Marrow Donors Worldwide (BMDW) organización establecida en 1988 en Leiden, Holanda, como una iniciativa del Immunobiology Working Party para la coordinación de recolección de donantes de células hematopoyéticas. Existen cerca de 66 donantes pertenecientes a 47 países y 44 bancos de sangre de cordón de 29 países¹². Dicha organización, vinculada con la Europdonor Foundation, posee una base de datos de aproximadamente 18 millones de donantes de células madre y 504.000 unidades de sangre de cordón con cerca de 785 usuarios de 486 organizaciones que están autorizados para realizar búsquedas online de sus registros de bancos de sangre de cordón¹².

Actualmente, una de las muestras más importantes y con mayor demanda, son las células madre obtenidas de la SCU. Estas son fuente de células progenitoras hematopoyéticas (CPH), células madre hematopoyéticas (CMH), células madre mesenquimales (CMM) y hemangioblastos. Es reconocida su capacidad de regeneración, reconstitución funcional *in vivo* a largo plazo e *in vitro* como células de alto potencial de plasticidad y son utilizadas como tratamiento en diferentes enfermedades hematológicas tales como leucemias, aplasias medulares y anemias. Su estudio ha sido continuo para diabetes tipo I, enfermedades neurodegenerativas, metabólicas, cardíacas, entre otras¹³.

En los últimos años se ha descrito una línea de células madre que son capaces de proliferar indefinidamente *in vitro* las cuales son relativamente parecidas a las células madre embrionarias y posiblemente serían las equivalentes de estas en el adulto. Jiang *et al.*, denominó estas células como células progenitoras multipotenciales adultas (MAPC) las cuales son derivadas de la médula ósea y pueden ser una forma rara de células pluripotentes que se mantienen desde el embrión hasta la forma adulta. La función de estos marcadores sigue siendo desconocida pero se ha reconocido que el factor Oct4 es determinante en el establecimiento y mantenimiento del estado pluripotencial capaz de generar diferentes tipos celulares. Sin embargo, se necesita más investigación acerca de sus marcadores y comportamiento *in vitro*.¹³.

Potenciales utilidades clínicas de las células madre

Dado que las células madre tienen el potencial de diferenciarse en cualquier tipo de células en el organismo, existe la esperanza que ellas lleven al diseño de tratamientos para múltiples enfermedades como el mal de Parkinson, el Alzheimer, la insuficiencia cardíaca la esclerosis múltiple, la enfermedad de Huntington y lesiones de la medula espinal, entre otras. Además, el estudio de diferentes factores que están implícitos en la autoreplicación de estas células plantea el diseño de nuevos tejidos como la piel y el entendimiento de muchas formas de cáncer¹³.

Las células madre pueden ser usadas en el diseño y reparación de tejidos como el esqueleto y la epidermis. El diseño de la estructura de un implante como la epidermis es posible y puede ser lograda en condiciones *ex vivo* mientras que los sistemas como el esqueleto no pueden ser generados de esta manera debido a la difícil reconstrucción de su forma tridimensional. En la enfermedad de Parkinson se requiere que las células madre generen células que sean capaces de sintetizar y liberar dopamina tras ser implantadas en la zona estriada. Sin embargo, no se ha reconocido si las células deben madurar en neuronas con proyecciones sinápticas con las neuronas huésped. Asimismo, en la enfermedad de Huntington el desafío es lograr controlar la maduración de células madre en neuronas maduras que sean capaces de generar las proyecciones neuronales perdidas en esta enfermedad¹³.

También existen posibles efectos en cuanto a las lesiones de medula espinal donde las células madre podrían restablecerse en el sitio de la lesión y proveer un sustrato para el crecimiento a través del daño medular. De igual manera, la esclerosis múltiple puede ser tratada utilizando precursores de los oligodendrocitos que podrían diferenciarse y ser una fuente de remielinización¹³. El principal problema con esta enfermedad es el estimular la migración de esas células a los diversos sitios sin mielina lo cual plantea nuevos retos a las terapias con células madre que de la mano de los avances tecnológicos nos permitan

entender fenómenos más detallados de la biología celular y su aplicación en el tratamiento de esta y otras enfermedades.

Células madre de sangre de cordón umbilical

Dentro de las células madre que posee la SCU, las células CD34⁺ están presentes en mayor cantidad. Estas son células multipotenciales ya que son progenitoras de varias líneas celulares hematopoyéticas y por su alto fenómeno de plasticidad *in vitro* son utilizadas en trasplantes para repoblación del sistema hematopoyético¹⁴. El cordón umbilical contiene una alta fuente de células madre hematopoyéticas que pueden ser usadas para reconstituir el sistema sanguíneo y pueden ser extraídas y criopreservadas. Además, las células madre de cordón umbilical tienen el potencial de dar crecimiento a células no hematopoyéticas tales como células óseas, neuronales y células endoteliales. Este gran potencial de las células madre de cordón umbilical podría reemplazar las células madre embrionarias y otras células fetales por algunas terapias celulares y tisulares¹⁴. Se pueden identificar diferentes tipos de células madre multipotenciales diferentes a las células madre hematopoyéticas como las células madre mesenquimales, las células progenitoras de endotelio y las células madre derivadas de monocitos^{14,15}.

Características de las células madre

Las características principales de las células madre son:

- ✓ **Autorreplicación:** Fenómeno de renovarse por sí mismas con la capacidad de replicación por largos periodos bajo factores o condiciones específicas que les permiten mantenerse indiferenciadas.
- ✓ **Diferenciación:** Capacidad que tienen las células madre de diferenciarse convirtiéndose en algún tipo de célula órgano-específica por medio de estímulos que permiten la expresión de genes y proteínas propios de la célula.

- ✓ **Regeneración:** Propiedad de diferenciarse adecuadamente y reactivar el microambiente de un área afectada en el organismo. En este proceso participan factores como el factor de crecimiento transformante beta, el factor estimulante de colonias, el factor de crecimiento del endotelio vascular y el factor de crecimiento derivado de plaquetas, entre otros¹⁵.
- ✓ **Plasticidad:** Capacidad que tiene una célula madre de generar células diferentes a las de su origen o capa germinal embrionaria. Un ejemplo son las CMH que además de generar células hematopoyéticas bajo estímulos específicos, son capaces de diferenciarse a linajes no hematopoyéticos como neuronas, tejido cardíaco o células beta del páncreas¹⁵.

Clasificación de las células madre

- ✓ **Células madre embrionarias:** Son pluripotenciales, obtenidas de la masa celular interna del blastocisto a partir del quinto al octavo día post fecundación. Requieren para su desarrollo *in vitro* de una capa subyacente de fibroblasto embrionario y adicionalmente la presencia de Factor de Crecimiento Fibroblástico o Factor Inhibidor de Leucemia¹⁵.
- ✓ **Células madre adultas:** Son órgano específicas, se encuentran en diferentes tejidos desarrollados, se consideran multipotentes y son las encargadas de mantener la homeóstasis de los diferentes tejidos a lo largo de la vida o regenerar tejidos en condiciones de estrés celular. Se encuentran en nichos celulares e *in vitro* pueden generar el fenómeno de plasticidad. Dentro de este tipo de células se encuentran las CMH y las CMM, las cuales son las más estudiadas y utilizadas actualmente como terapia celular¹⁶.

Potencial de diferenciación:

- ✓ **Totipotenciales:** Del latín *totus*, que significa completo. Hace referencia al potencial que tienen estas células de generar un embrión completo como tejido embrionario y extraembrionario. Las células madre embrionarias pueden ser obtenidas a partir de las primeras etapas de formación del embrión cuando el óvulo fecundado es mórula¹⁷.
- ✓ **Pluripotenciales:** Del latín *plures*, que significa muchos o varios. Es utilizado para describir las células madre pluripotentes que pueden dar origen a progenitores que forman cualquiera de las tres capas germinales embrionarias: mesodermo, endodermo y ectodermo. Es importante destacar que para que una célula madre pueda considerarse como pluripotente tiene que cumplir tres condiciones. En primer lugar, una única célula debe ser capaz de diferenciarse a progenitores especializados procedentes de cualquier capa embrionaria; en segundo lugar, demostrar la funcionalidad *in vitro* e *in vivo* de las células en las que se ha diferenciado y finalmente, que se produzca un asentamiento claro y persistente de estas en el tejido blanco, tanto en presencia como en ausencia de daño en los tejidos en los cuales se injerta¹⁸.
- ✓ **Multipotenciales:** Son las que se anidan en cada órgano y su función es regenerar los tejidos en la medida que exista muerte celular ya sea, tanto por vejez, como por enfermedad. Un ejemplo son las células madre hematopoyéticas, que producen diferentes tipos de células sanguíneas son obtenidas de: sangre del cordón umbilical, la médula ósea y sangre periférica.^{19,20}.
- ✓ **Unipotenciales:** Corresponden a las células que solo pueden generar células hijas que se diferencian a lo largo de una sola línea celular, tal como su nombre lo refiere (del latín *unus*: uno). La mayoría de las células madre de un tejido específico que no ha sufrido ningún tipo de agresión o daño son del tipo unipotencial y son las responsables de la fase fisiológica de auto renovación tisular, donde la cantidad de células perdidas es igual al número de nuevas células²¹.

Ventajas de las células madre derivadas del cordón umbilical

- Son entre ocho y diez veces más prolíferas e inmunológicamente inmaduras.
- Son una fuente segura y confiable para el tratamiento de diferentes enfermedades tanto en niños como en adultos.
- Es una fuente segura de células madre no controversial como son las derivadas de la clonación.
- Completa compatibilidad en caso que se utilicen para el recién nacido así como alta probabilidad de compatibilidad intrafamiliar.
- Posibilidad de la expansión celular en el futuro de la unidad de células madre almacenadas de su hijo para ser utilizadas en varios miembros de la familia.
- Facilidad en la recolección.
- Alto contenido en células madre muy poco diferenciadas aumentando la posibilidad en un futuro de ser utilizadas en regeneración de casi cualquier órgano.
- Menor posibilidad de generación de fenómeno injerto contra hospedero (principal complicación y muerte en un trasplante de células madre)²².

Desventajas células madre

A pesar de que el uso de la sangre de cordón umbilical se está expandiendo rápidamente, las probabilidades de que un miembro de la familia sin riesgo definido tenga que utilizar la sangre de cordón umbilical del niño son bajas. Así mismo, no hay garantía de que la sangre de cordón umbilical sea compatible para alguno de sus familiares o vaya a proporcionarle alguna cura. La sangre del cordón umbilical autóloga de células madre no garantiza el tratamiento adecuado para todas las enfermedades genéticas hereditarias. Por lo tanto, al igual que con cualquier terapia de trasplante, el éxito depende de muchos factores más allá de las células madre incluyendo la condición del paciente, el tipo de enfermedad, la compatibilidad entre beneficiario y donante, entre otros factores.²³

Recolección y procesamiento de sangre de cordón

Existen dos técnicas principales descritas en la literatura para la recolección de la SCU. La primera de ellas, hace referencia a la recolección en la sala de partos antes del alumbramiento de la placenta, la que se ha denominado técnica *in utero*. A esta técnica, se le han reconocido algunas ventajas como la facilidad de recolección de la muestra, el requerir personal con menor entrenamiento y que puede permitir mayor volumen de recolección. La segunda técnica, es la recolección tras el alumbramiento de la placenta en un área diferente a la sala de partos, por lo cual se le ha denominado técnica *ex utero*. Esta técnica requiere personal con mayor entrenamiento, puede aumentar el riesgo de contaminación ya que debe realizarse en un área adyacente a la sala de partos e idealmente se debe realizar antes de diez minutos por la tendencia a la formación de coágulos en el cordón y consecuentemente, obtener una muestra de insuficiente cantidad y calidad^{1,2,24}.

Aspectos claves en el desarrollo de trasplantes de sangre de cordón

- Optimización en la recolección de sangre de cordón umbilical.
- Primer trasplante con HLA idéntico en un paciente con anemia de Fanconi.
- Desarrollo de bancos de sangre de cordón para trasplantes de parientes y no parientes.
- Creación de la Eurocord Netcord network.
- Mejoría de resultados en su mayoría en adultos con doble trasplante de sangre de cordón.
- Demostración que trasplantes en hermanos con idéntico HLA se presenta menos injerto contra huésped y la misma supervivencia.

- Descripción de los criterios de selección de donantes basados en el número celular.
- Aislamiento de células madre no hematopoyéticas de sangre de cordón como primer paso para la medicina regenerativa²².

Recomendaciones sobre conteo celular

- Unidades de sangre de cordón con $> 3 \times 10^7$ células nucleadas/Kg.
- Unidades de sangre de cordón con $> 2 \times 10^5$ células CD34+/Kg.
- En enfermedades no malignas en las cuales el riesgo de rechazo es alto, la dosis debería incrementarse y evitar unidades con menos de 3.5×10^7 células nucleadas/Kg y dos o más incompatibilidades HLA²².

Bancos de sangre de cordón umbilical

El potencial de la sangre de cordón umbilical fue evidenciado en la década del setenta, gracias a los trabajos de Knudtson, Broxmeyer, Lansford, Metcalf y otros. Estos investigadores demostraron que la sangre de cordón contenía un alto contenido de células progenitoras para plantear el primer intento de trasplante de sangre de cordón en humanos²⁵. Los trabajos adicionales dilucidaron las diferencias entre la sangre de cordón y la médula ósea del adulto o células madre de sangre periférica. La sangre de cordón posee propiedades únicas incluyendo una alta proporción de células que expresan los fenotipos CD45RA+/CD45RO- y CD62L+ y expresan una pequeña actividad citotóxica la cual puede contribuir a la baja incidencia del fenómeno injerto contra hospedero después del trasplante de sangre de cordón²⁵.

Un concepto fundamental, relacionado con la recolección de la sangre de cordón es el de los bancos de células madre. Su relevancia radica en la posibilidad de almacenar diferentes tipos de células dando así la oportunidad de criopreservar células madre obtenidas de cordón umbilical, sangre periférica y médula ósea. Lo esencial en cuanto a muestras de sangre de cordón está relacionado con la técnica adecuada de recolección ya que de una adecuada técnica depende una muestra de óptima calidad. A dichas muestras obtenidas por

cualquiera de las técnicas de recolección, se les debe realizar pruebas de laboratorio para sífilis, virus de inmunodeficiencia humana (VIH), Hepatitis B y Hepatitis C²⁵.

Las muestras de SCU se someten a un proceso de criopreservación, que consiste en llevar a bajas temperaturas las células que se obtienen por centrifugación en un sistema de circulación cerrada y en una bolsa con doble compartimiento utilizando crioprotectores intracelulares como el dimetilsulfóxido, sustancia de bajo peso molecular la cual penetra las membranas celulares generando una acción protectora previniendo la acumulación excesiva de electrolitos durante el congelamiento y la formación de cristales de hielo que rompen la estructura de la membrana celular. También se utilizan crioprotectores extracelulares como el dextrán, una sustancia de alto peso molecular efectiva en procesos de congelación a altas velocidades que promueve la deshidratación celular²⁶.

Los bancos públicos actualmente tienen limitaciones en recursos para los procesos de recolección, procesamiento y almacenamiento de buena calidad. Recientemente se han combinado los bancos privados y públicos en los llamados bancos “híbridos” que emergen debido a la escases de recursos de los bancos públicos en algunos países por lo que se han generado asociaciones con bancos privados para generar redes de trasplante a nivel mundial convirtiéndose en un nuevo modelo de negocio para poder contener la demanda de células madre de SCU²⁶.

Bancos de sangre de cordón umbilical en Colombia

En Colombia, la experiencia y el trabajo con células madre obtenidas de sangre de cordón umbilical es relativamente reciente. La principal entidad en este campo es Redcord la cual nació en el año 2003 convirtiéndose en el primer banco privado de células madre de cordón umbilical del país y actualmente cuenta con más de 4000 células madre congeladas. En 2005, Redcord de Colombia, Banco Nacional de Células Madre, hizo posible que se llevara a cabo exitosamente el primer trasplante de células madre de cordón umbilical en el país y en Latinoamérica, en el caso de un niño con leucemia linfocítica aguda²².

En tanto, en Bogotá, de acuerdo con los principios enmarcados en la política social denominada “Bogotá Humana”, la Secretaría Distrital de Salud, a través del Hemocentro Distrital, inauguró desde el 30 de marzo del 2012, el primer Banco Público de sangre de cordón umbilical de Colombia y en la región Andina el cual convierte al país en el quinto en Latinoamérica, después de Brasil, Chile, Argentina y México²⁷. En Colombia, la tercera causa de muerte en varones de 5 a 14 años y la segunda causa de muerte en mujeres de la misma edad es el tumor maligno de tejido linfático, de los órganos hematopoyéticos y tejidos afines. Debido a los costos del tratamiento, en el año 2007, de 93 trasplantes alogénicos realizados en el país, 22 fueron con células madre de sangre de cordón umbilical, que tuvieron que ser obtenidas de bancos del exterior con costos entre los US\$ 25.000 y los US\$ 30.000 cada uno, es decir, cerca de 60 millones de pesos.

La proyección de almacenamiento del nuevo centro para los próximos cinco años es obtener cerca de 5000 unidades de células madre hematopoyéticas almacenadas y disponibles para trasplante. Además, el banco buscará también ser un centro de excelencia en docencia e investigación en el área de medicina regenerativa. Actualmente en Colombia existen varios bancos de células de cordón umbilical privados los cuales almacenan unidades exclusivamente para uso familiar o autólogo (cuando se extrae y se usa en el mismo paciente)²⁸.

Red de Bancos de Cordón NetCord

NetCord es una fundación internacional creada en 1997 y establecida en Holanda, con el fin de unificar los bancos de células madre dedicados a la conservación de SCU y mantener una alta calidad en los procesos. Actualmente, está conformada por cerca de 35 bancos y cuenta con registros cuyo inventario excede las 211.000 unidades representando cerca del 51% del suministro global de bancos públicos de sangre de cordón. Los estándares de calidad de NetCord son muy altos y por tal motivo, en 1999, junto con la Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy (FACT) publican en el 2000 el primer *NetCord-FACT International Standards for Cord Blood Collection, Processing, Testing, Banking, Selection and Release*. Sus actualizaciones son publicadas en intervalos de tres meses para

mantener sus lectores al día en cuanto al desarrollo y requerimientos de bancos de alta calidad²⁹.

Otra entidad de gran relevancia en el tema es Eurocord, la cual es una organización cuyo objetivo es promover los avances de investigación científica, académica e industrial, el desarrollo de aplicaciones terapéuticas y la difusión del conocimiento relacionado con el cordón umbilical, la placenta y la interacción materno-fetal³⁰. Fue creada por socios europeos incluyendo NetCord, la red Europea de bancos de sangre de cordón, el Grupo Europeo para el Trasplante de Sangre y Médula (EBMT) y la Asociación Europea de Hematología (EHA). Eurocord sugiere la sangre de cordón como fuente de células hematopoyéticas que pueden ser utilizadas en pacientes con enfermedades hematológicas malignas y no malignas³¹. El proyecto brinda ayuda educativa a todos los actores que participan en el proceso: científicos, técnicos, clínicos, médicos de trasplante, obstetras, parteras y biotecnólogos, garantizando la armonización del conocimiento y las experiencias que garanticen la implementación uniforme de altos estándares de calidad^{32,33,34}.

Un aspecto fundamental en cuanto a la recolección de SCU y el trasplante de células madre es el número de células nucleadas necesarias para el injerto particularmente las células CD34+ de sangre de cordón las cuales comparadas con las células de medula ósea proliferan con mayor rapidez³⁵. Algunas variables como el grado de histocompatibilidad pueden afectar el conteo celular mínimo requerido y en consecuencia el éxito del trasplante³². Resultados deficientes se han reportado después de trasplantes tanto en niños y adultos cuando la dosis de células nucleadas fue menor de $1.5 \times 10^7/\text{kg}$. Gluckman, *et al.*, evidenció que un injerto celular mayor a $3.7 \times 10^7/\text{kg}$ fue asociado con corto tiempo para la recuperación de neutrofilia y alta tasa de éxito del injerto³⁶. Aunque no hay un consenso determinado para el mínimo de dosis celular, la mayoría de datos disponibles sugieren que esta cantidad debería estar entre 1.5 y $2.5 \times 10^7/\text{kg}$. Algunos autores consideran que los centros de trasplantes deberían recomendar la cantidad de $2 \times 10^7/\text{kg}$ como un razonable conteo celular para obtener resultados satisfactorios en cuanto al trasplante de SCU³⁷.

6. OBJETIVOS

6.1. Objetivo general

- Realizar una revisión sistemática de la literatura para consolidar la información sobre la técnica *in utero* vs *ex utero* para recolección de la sangre de cordón umbilical.

6.2. Objetivos específicos

- Determinar la eficacia de la técnica *in utero* vs *ex utero* en cuanto al volumen y el conteo celular de la SCU.
- Determinar el papel de la ruta del parto sobre la calidad de la muestra de SCU.
- Identificar factores maternos o neonatales que puedan estar relacionados con una muestra de sangre de cordón umbilical de mayor volumen y conteo celular.

7. METODOLOGÍA

7.1. Tipo y diseño general del estudio

7.1.1. Tipo de estudio

Este estudio corresponde a una revisión sistemática de la literatura.

7.1.2. Tipo de estudios incluidos

Dado que el enfoque de esta revisión se centra en el estudio de un tipo de intervención, los estudios incluidos corresponden a ensayos clínicos aleatorizados.

7.1.3. Tipo de participantes

Mujeres gestantes embarazo único a término con parto por cesárea y/o parto vaginal.

7.2. Métodos de búsqueda para la identificación de los artículos

7.2.1. Términos de búsqueda utilizados

Los descriptores o términos MeSH utilizados de manera general fueron:

Umbilical cord blood, cord blood stem cell transplantation, cord blood, cell hematopoietic stem, adult stem cell, umbilical cord, stem cell transplantation, placental delivery.

7.2.2. Búsquedas electrónicas

La búsqueda de la literatura se realizó de manera sistemática utilizando las fuentes de información enunciadas en este aparte. No hubo restricción en el idioma.

Fuentes de información

Bases de datos primarias consultadas:

PubMed

Embase

Ebsco

Lilacs - BVS

Science direct

Base de datos de ensayos clínicos:

ClinicalTrials.gov

The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)

Current controlled trials

Bases de datos de revisiones sistemáticas:

Base de datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas (CDSR)

Centre for Reviews and Dissemination (CRD)

Database of Abstracts and Reviews of Effectiveness (DARE)

Metabuscadores:

Metabuscador de la Universidad del Rosario

TripDatabase

Sumsearch

Excelencia clínica

Herramientas adicionales para la búsqueda

Se realizó una búsqueda de la bibliografía listada en los artículos de referencia además de una búsqueda manual en revistas relacionadas con el tema (listado de revistas y fuentes de información consultadas en **Anexo 1**).

Búsqueda de literatura gris

Con el fin de disminuir el sesgo de publicación, se realizó búsqueda de literatura gris en las siguientes bases de datos:

- OpenGrey
- NTSI (National Technical Information Service)

Sintaxis de búsqueda

Búsqueda	Término MeSH	Bouleano	Término MeSH
1	<i>Umbilical cord blood</i>	AND	<i>Stem cell transplantation</i>
2	<i>Umbilical cord blood</i>	AND	<i>Cord blood stem cell transplantation</i>
3	<i>Umbilical cord blood</i>	AND	<i>Hematopoietic stem</i>
4	<i>Umbilical cord blood</i>	AND	<i>Placental delivery</i>
5	<i>Umbilical cord blood</i>	AND	<i>Blood specimen collection</i>

Límites: humans, clinical trial, randomized controlled trial.

Tabla 1: *Sintaxis de búsqueda.*

Búsqueda de revisiones sistemáticas existentes

MEDLINE	Búsqueda: Resultados: 0
COCHRANE	Búsqueda: Resultados: 0

Tabla 2: *Búsqueda de revisiones existentes.*

7.3. Selección de los estudios

Después de utilizar las estrategias de búsqueda descritas, dos revisores trabajaron de forma independiente a fin de identificar los artículos potenciales para la revisión. Posteriormente se analizaron los artículos en texto completo que cumplieran con la definición de “criterios de selección” para esta revisión. Las divergencias fueron resueltas por consenso.

7.3.1. Extracción de los datos

Se obtuvieron de forma sistemática los siguientes datos de los artículos incluidos: Autores, año de publicación, país, título, diseño del estudio (metodología, número de pacientes), resultados y conclusiones.

7.3.2. Tipo de intervención

- a. Técnica *in utero*; recolección de SCU antes del alumbramiento de la placenta.
- b. Técnica *ex utero*; recolección de SCU después del alumbramiento de la placenta.

7.3.3. Tipo de medida de resultado

Las medidas de resultados en general según los artículos incluidos fueron:

Medidas de eficacia

- a. Volumen sanguíneo de la muestra (>40ml).
- b. Conteo de células nucleadas (>3 x 10⁷/kg).
- c. Conteo de células CD34+ (>2 x 10⁵/Kg)

7.4. Hipótesis de investigación

La técnica *in utero* aporta diferencias significativas en cuanto al volumen y el conteo celular, comparada con la técnica *ex utero* en la recolección de sangre de cordón para el estudio de células madre.

7.5. Criterios de selección

7.5.1. Criterios de inclusión

- ✓ Estudios con diseño de *ensayo clínico aleatorizado*.
- ✓ Estudios que evaluarán técnica *in utero* vs *ex utero* para la recolección de sangre de cordón umbilical.
- ✓ Estudios que evaluarán el volumen de la muestra y el conteo celular.

7.5.2. Criterios de exclusión

- ✓ Estudios sin descripción de la técnica de recolección utilizada.
- ✓ Estudios observacionales, series de casos o integrativos.
- ✓ Estudios que evaluarán otras técnicas además de las técnicas *in utero* o *ex utero*.

7.6. Variables

Variable independiente:

Técnica de recolección	Se define como el procedimiento explicado detalladamente para obtener una muestra de sangre del cordón umbilical tras el nacimiento del recién nacido.
-------------------------------	--

Variables dependientes:

Calidad de la muestra	<i>Volumen:</i> Cantidad de sangre recolectada del cordón umbilical (ml) que contiene células especializadas en la renovación permanente de las células de la sangre.
	<i>Conteo celular:</i> Cantidad de células progenitoras hematopoyéticas de la sangre.

Tabla 3. Variables de estudio.

7.7. Control de sesgos

Para establecer los estudios que se incluirían en la revisión, se determinaron criterios de selección (inclusión y exclusión) a fin de disminuir el sesgo del investigador que tiende a incluir los estudios con resultados positivos. Dos evaluadores revisaron de manera independiente los artículos y las discrepancias se resolvieron por consenso.

Para evitar sesgos de publicación, se realizó una búsqueda exhaustiva en las diferentes bases de datos utilizando términos MeSH, combinando estos con términos de texto. Además, se realizó una búsqueda de la literatura listada en los artículos, búsqueda manual

en las revistas especializadas y búsqueda de trabajos y textos no publicados a fin de evitar dicho sesgo.

7.8. Plan de análisis

Se identificaron aquellos artículos con la mejor evidencia disponible y se realizó una lectura crítica con extracción de los resultados. Los estudios que se incluyeron en la revisión sistemática fueron organizados en una tabla donde se describieron los siguientes aspectos: autor, país, año, título del artículo, diseño del estudio, metodología, número de pacientes, resultados y conclusiones (ver **Anexo 2**). Adicionalmente, se realizó una tabla de acuerdo a niveles de evidencia en la que se incluyeron los siguientes aspectos: año de publicación, nombre del estudio, autor y nivel de evidencia (ver **Tabla 5**).

7.9. Evaluación de niveles de evidencia

Se utilizó la clasificación de la US Agency for Healthcare Research and Quality, ya que es frecuentemente usada y práctica en su aplicación.

Grados de recomendación	
A	Existe buena evidencia con base a la investigación para apoyar la recomendación
B	Existe moderada evidencia con base a la investigación para apoyar la recomendación
C	La recomendación se basa con la opinión de expertos o un panel de consenso
D	Existe evidencia de riesgo para esta intervención

Tabla 4. Grados de recomendación.

Clasificación de las recomendaciones en función de nivel de evidencia disponible	
Ia	La evidencia científica procede de metaanálisis de ensayos clínicos controlados y con asignación aleatoria
Ib	La evidencia científica procede de al menos un ensayo clínico controlado y con asignación aleatoria
IIa	La evidencia científica procede de al menos un estudio prospectivo controlado, bien diseñado y sin asignación aleatoria
IIb	La evidencia científica procede de al menos un estudio cuasi experimental, bien diseñado
III	La evidencia científica procede de estudios descriptivos no experimentales, bien diseñados como estudios comparativos, de correlación o de casos y controles
IV	La evidencia científica procede de documentos y opiniones de expertos y/o experiencias clínicas de autoridades de prestigio

Tabla 5. *Niveles de evidencia.*

7.10.Consideraciones éticas

En la presente investigación se realizó una revisión sistemática de la literatura. No se realizó ningún tipo de intervención por lo cual se considera como una INVESTIGACIÓN SIN RIESGO. Se siguieron los lineamientos de la resolución 8430 del 4 de octubre de 1993 por la cual se dictan las normas técnicas, científicas y administrativas para la investigación en salud.

7.11.Conflictos de interés

No se declaró ningún tipo de conflicto de interés académico, financiero o político.

8. CRONOGRAMA

ACTIVIDADES	MESES							
	SEPTIEMBRE 2011	OCTUBRE 2011	NOVIEMBRE 2011	DICIEMBRE 2011	ENERO 2012	FEBRERO 2012	MARZO 2012	ABRIL 2012
Revisión de bibliografía								
Identificación de la literatura								
Selección de estudios								
Evaluación de calidad de estudios								
Recolección de datos								
Análisis de datos								
Informe final								

Tabla 6. *Cronograma.*

9. PRESUPUESTO

CANTIDAD	MEDIDA	MATERIALES	VALOR	TOTAL
3	Unidad	Cartucho para impresión. Hewlett-Packard	30,000	90,000
2	Unidad	Resaltadores	2,000	4,000
2	Unidad	Resma papel blanco carta	15,000	30,000
			Subtotal	124,000

Rubros	Valor
Materiales	124,000
Recurso humano	2'000,000
Total	2'124,000

Tabla 7. *Presupuesto del estudio.*

10. RESULTADOS

Se revisaron 19 estudios seleccionados como potenciales. Cada uno de los revisores realizó un análisis del texto excluyendo 13 por las siguientes razones (ver **Anexo 3**):

- Tres artículos por tratarse de temas diferentes al tema de la revisión.
- Un artículo por no describir si se trataba de un estudio aleatorizado.
- Un artículo por ser de tipo descriptivo, prospectivo y observacional.
- Cuatro artículos por ser de tipo retrospectivo.
- Un artículo por ser de tipo retrospectivo multicéntrico.
- Tres artículos por valorar técnicas diferentes a las de interés.

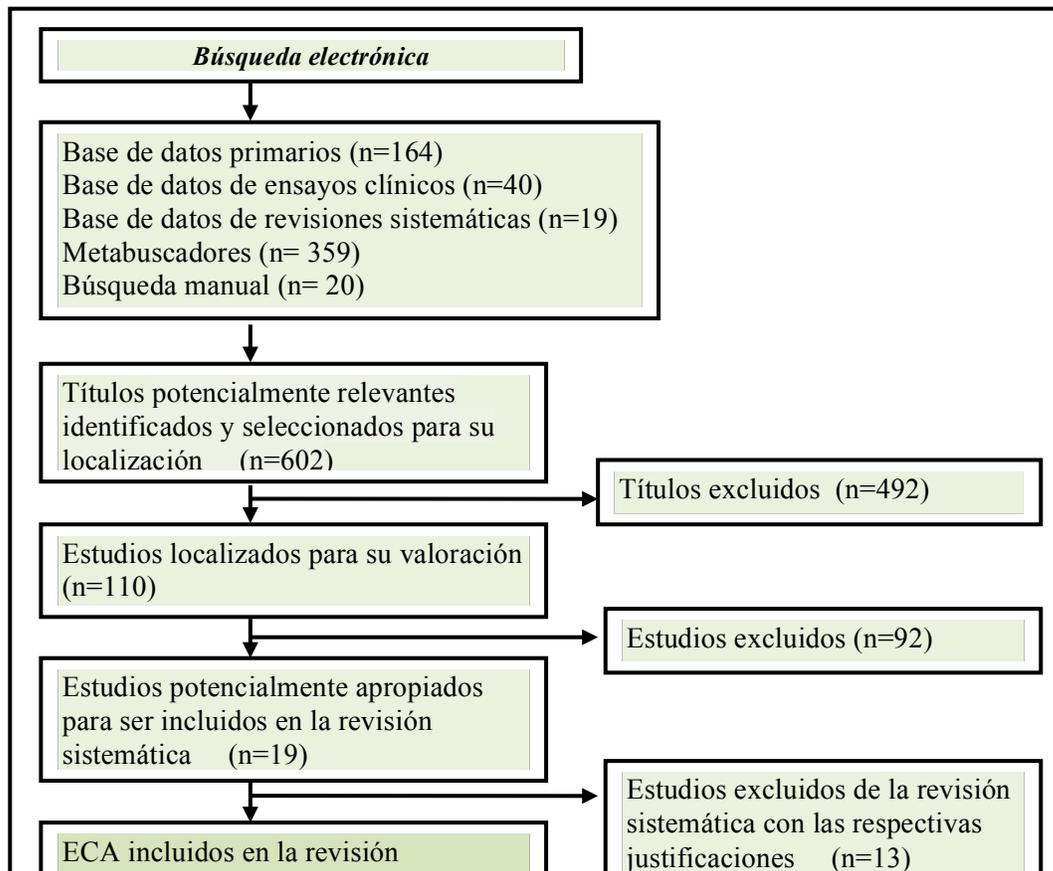


Figura 1. *Flujograma búsqueda de estudios.*

Se obtuvo como resultado de este proceso seis artículos que fueron incluidos en esta revisión ya que cumplían los criterios de selección (estudios en texto completo con diseño de estudio clínico aleatorizado, que compararan técnica *in utero* vs *ex utero* en recolección de sangre de cordón umbilical y con una medida de resultado que evaluara volumen y conteo celular) (ver **Anexo 4**).

Se realizó una evaluación de los niveles de evidencia para cada uno de los artículos incluidos según la clasificación de la US Agency for Healthcare Research and Quality. Se clasificaron todos los artículos como evidencia Ib (ver **Tabla 8**).

REF	AÑO	NOMBRE DEL ESTUDIO	AUTOR	NIVEL DE EVIDENCIA
5	1998	Optimizing cord blood mononuclear cell yield: a randomized comparison of collection before vs after placenta delivery.	Surbek D, Schonfeld B, Tichelli A, Gratwohl A, Holzgreve W.	Ib
39	2000	Umbilical cord blood collection before placental delivery during cesarean delivery increases cord blood volume and nucleated cell number available for transplantation.	Surbek D, Visca E, Steinmann C, Tichelli A, Schatt S, Hahn S, <i>et al.</i>	Ib
42	2001	Umbilical cord blood collection in cesarean section: a comparison before and after placental delivery.	Pafumi C, Milone G, Maggi I, Mancari R, Farina M, Russo A, <i>et al.</i>	Ib
38	2002	Differences in umbilical cord blood units collected during cesarean section, before or after the delivery of the placenta.	Pafumi C, Farina M, Bandiera S, Cavallaro A, Pernicone C, Russo A, <i>et al.</i>	Ib
2	2003	Comparison between two cord	Solves P, Mirabet V, Larrea	Ib

		blood collection strategies.	L, Moraga R, Planelles D, Saucedo E, <i>et al.</i>	
41	2003	Comparison between two strategies for umbilical cord blood collection.	Solves P, Moraga R, Saucedo E, Perales A, Soler MA, Larrea L, <i>et al.</i>	Ib

Tabla 8. Evaluación de niveles de evidencia.

Volumen de sangre de cordón

Se examinaron seis estudios con resultados relacionados con el volumen de sangre de la muestra de cordón umbilical^{2,5,38,39,41,42}. En todos ellos reportaron un mayor volumen de sangre de cordón para la técnica *in utero* en comparación con la técnica *ex utero*. Uno de los estudios³¹ comparó las dos técnicas de recolección tanto en parto vaginal como en parto por cesárea, a diferencia de los demás estudios incluidos que compararon la técnica de recolección en solo una de las vías del parto (ver **Tabla 9**).

REFERENCIA	MUESTRA n =	VOLUMEN SANGRE DE CORDÓN (ml)		VALOR DE P
		<i>in utero</i>	<i>ex utero</i>	
5	48	83.26 ± 7.9	48.42 ± 4.07	0.0007
39	40	93 ± 7.5	66 ± 6.6	0.013
42	149	74.93±7.1	35.78±3.6	0.0001
38	47	90.7 ± 6.0	60.9 ± 13.7	0.04
2	848	107.21 ± 51.47	98.5 ± 28.48	<0.05
41	Vaginal 573 Cesárea 70	Vaginal: 108.82±28.6	Vaginal: 98±28.47 Cesárea: 102.5±21.65	<0.05
37	Vaginal 573 Cesárea 70	Vaginal: 108.82±28.6	Vaginal: 98±28.47 Cesárea: 102.5±21.65	<0.05

Tabla 9. Volumen sangre de cordón.

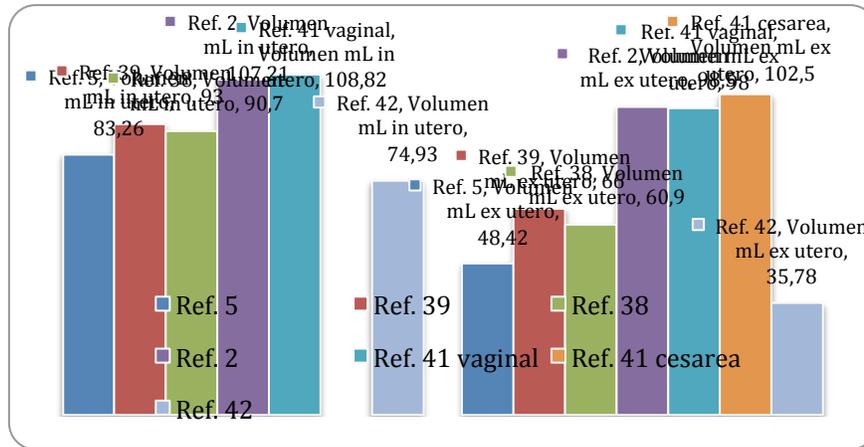


Figura 2. Comparación volumen de SCU (in utero vs ex utero).

Conteo de células nucleadas

De los artículos seleccionados, cinco de ellos evaluaron el conteo de células nucleadas tras la obtención de sangre de cordón^{2,5,38,39,41}. Todos los estudios reportaron mayor conteo de células nucleadas para la técnica *in utero* (ver **Tabla 10**).

REFERENCIA	MUESTRA n =	CÉLULAS NUCLEADAS		VALOR DE P
		<i>in utero</i>	<i>ex utero</i>	
5	48	3.126 ± 0.55	1.806 ± 0.3	0.04
39	40	11.1 ± 1.2	7.4 ± 0.8	0.013
38	47	10.1 ± 1.2	7.1 ± 0.8	0.03
2	848	10.34 ± 3.83	8.56 ± 3.54	<0.05
41	Vaginal 573 Cesárea 70	Vaginal 10.54±4.15	Vaginal 8.55±3.52 Cesárea 8.34±2.87	<0.05

Tabla 10. *Conteo células nucleadas.*

Conteo celular CD34+

Cuatro de las publicaciones incluidas en esta revisión evaluaron el conteo de células CD34+ en las muestras de sangre de cordón^{2,38,39,41}. Todos realizaron conteo celular mediante la técnica de citometría de flujo. Tres de los artículos incluidos no reportaron valores estadísticamente significativos para dicho conteo celular^{38,39,41} ($p > 0.05$). Solo uno de los estudios² reportó valores significativos para esta variable ($p < 0.05$). Adicionalmente, uno de los estudios no encontró relación entre el número de células CD34+ y el volumen de sangre de cordón recolectada (ver **Tabla 11**).

REFERENCIA	MUESTRA n =	CONTEO CELULAR CD34+		VALOR DE P
		<i>in utero</i>	<i>ex utero</i>	
39	40	(x10 ⁵): 30 ± 6	(x10 ⁵): 17.4 ± 2.4	35
38	47	(x10 ⁵): 20.0 ± 6.0	(x10 ⁵): 16.4 ± 2.4	34
2	848	(x10 ⁶): 3.53 ± 2.9	(x10 ⁶): 3.0 ± 2.24	2
41	Vaginal 573 Cesárea 70	Vaginal 3.65±3.38	Vaginal (x10 ⁶) 2.96±2.25 Cesárea (x10 ⁶) 3.08±1.97	37

Tabla 11. *Conteo celular CD34+.*

Características maternas, obstétricas y neonatales

De los estudios incluidos en esta revisión, cuatro de ellos evaluaron características maternas, obstétricas y neonatales^{2,38,39,41}. Ninguno de ellos reportó datos estadísticamente

significativos entre las variables incluidas ($p > 0.05$). Dentro de las variables reportadas en dichos estudios estaban: la edad materna (años), mujeres primíparas, cesárea electiva, peso del recién nacido, parto por cesárea electiva, edad gestacional (semanas), sexo neonatal masculino y puntaje del Apgar.

Uno de los estudios³⁹ además de evaluar dichas variables, también incluyó el pH arterial y venoso del cordón umbilical el cual tampoco reportó valores estadísticamente significativos para estos factores ($p = 0.647$). En solo dos de los estudios^{2,41} reportaron diferencias significativas para las variables; peso del recién nacido y peso de la placenta (ver **Tabla 12**).

REF.	n =	CARACTERÍSTICAS MATERNAS Y NEONATALES			VALOR DE P
		Parámetro	<i>in utero</i>	<i>ex utero</i>	
39	40	Edad materna (años)	34 ± 1.1	32 ± 1.5	0.254
		Mujer primípara	10 (48%)	10 (52%)	0.725
		Cesárea electiva	18 (86%)	14 (74%)	0.442
		Edad gestacional (sem)	39 ± 0.3	40 ± 0.3	0.234
		Peso neonatal (gr)	3400 ± 111	3220 ± 90	0.401
		Sexo masculino RN	13 (62%)	10 (53%)	0.554
		Apgar < 8	0	0	
		PH cordón (arterial)	7.27 ± 0.01	7.27 ± 0.01	0.831
		PH venoso (venoso)	7.35 ± 0.01	7.34 ± 0.01	0.647

38	47	Edad materna (años)	26.9 ± 5.0	24.0 ± 4.3	0.44 0.26 0.16 0.42 0.67 0.26
		Mujer primípara	11 (52%)	13 (50%)	
		Cesárea electiva	17 (81%)	20 (77%)	
		Edad gestacional (sem)	40 ± 1.1	40 ± 1.5	
		Peso del RN (gr)	3.200 ± 100	3.250 ± 238	
		Sexo masculino RN	12 (57%)	14 (54%)	
		Apgar < 8	0	0	
REF.	n =	CARACTERÍSTICAS MATERNAS Y NEONATALES			VALOR DE P
		Parámetro	<i>in utero</i>	<i>ex utero</i>	
2	848	Edad materna (años)	30.7 ± 4.69	31.65 ± 4.85	>0.05
		Edad gestacional (sem)	39 ± 1.49	39.19 ± 1.46	>0.05
		Numero de gestación	1.9 ± 1.13	1.76 ± 1.03	>0.05
		Peso del RN (gr)	3332.84 ± 437.52	3295.49 ± 420.08	>0.05
		Sexo masculino RN	260	177	>0.05
		Sexo femenino RN	222	189	>0.05
		Peso de placenta (gr)	665.44 ± 110.79	706.49 ± 128.2	<0.05
41	Vaginal 573 Cesárea 70		Vaginal	Vaginal	
		Edad materna (años)	30.7 ± 4.69	31.65 ± 4.85	>0.05
		Edad gestacional (sem)	39 ± 1.49	39.19 ± 1.46	>0.05
		Numero de gestación	1.9 ± 1.13	1.76 ± 1.03	>0.05
		Peso del RN (gr)	3332.84 ± 437.52	3295.49 ± 420.08	>0.05
		Sexo masculino RN	143	148	>0.05
		Sexo femenino RN	121	157	>0.05
		Peso de placenta (gr)	649.79 ± 118.37	705.06 ± 123.25	<0.05
		Liquido amniótico:			
		- Normal	224	274	>0.05
		- Meconio	40	31	>0.05
				Cesárea	
		Edad materna (años)		32.04 ± 4.79	>0.05
		Edad gestacional (sem)		39.16 ± 1.45	>0.05
Numero de gestación		1.56 ± 1.31	>0.05		
Peso del RN (gr)		3459 ± 497.97	>0.05		
Sexo masculino RN		37	>0.05		
Sexo femenino RN		33	>0.05		
Peso de placenta (gr)		701.77 ± 136.76	<0.05		
Liquido amniótico:					

	- Normal		61	>0.05
	- Meconio		9	>0.05

Tabla 12. Características maternas y neonatales.

REF	AUTOR	ESTUDIO	CARACTERISTICAS SANGRE DE CORDÓN		VALOR DE P
			<i>in utero</i>	<i>ex utero</i>	
5	Surbek D, Schonfeld B, Tichelli A, Gratwohl A, Holzgreve W.	Optimizing cord blood mononuclear cell yield: a randomized comparison of collection before vs after placenta delivery.	Grupo A: (n=23) Volumen (ml): 83.26 ± 7.9 Células nucleadas (x10 ⁸): 3.126 ± 0.55	Grupo B: (n=19) Volumen (ml): 48.42 ± 4.07 Células nucleadas (x10 ⁸): 1.806 ± 0.3	0.0007 0.04
39	Surbek D, Visca E, Steinmann C, Tichelli A, Schatt S, Hahn S, Gratwohl A, Holzgreve W.	Umbilical cord blood collection before placental delivery during cesarean delivery increases cord blood volume and nucleated cell number available for transplantation.	Grupo A: (n=21) Volumen (ml): 93 ± 7.5 Células nucleadas (x10 ⁸): 11.1 ± 1.2 Células CD34+ (x10 ⁵): 30 ± 6	Grupo B: (n=19) Volumen (ml): 66 ± 6.6 Células nucleadas (x10 ⁸): 7.4 ± 0.8 Células DC34+ (x10 ⁵): 17.4 ± 2.4	0.013 0.026 0.076

42	Pafumi C, Milone G, Maggy I, Mancari R, Farina M, Russo A, <i>et al.</i>	Umbilical cord blood collection in cesarean section: a comparison before and after placental delivery.	Grupo A: (n=73) Volumen (ml): 74.93±7.1	Grupo B: (n=76) Volumen (ml): 35.78±3.6	<0.0001
38	Pafumi C, Farina M, Bandiera S, Cavallaro A, Pernicone G, Russo A, <i>et al.</i>	Differences in Umbilical Cord Blood Units Collected during Cesarean Section, before or after the Delivery of the Placenta.	Grupo A: (n=21) Volumen (ml): 90.7 ± 6.0 Células nucleadas (x10 ⁸): 10.1 ± 1.2 Células CD34+ (x10 ⁵): 20.0 ± 6.0	Grupo B: (n=26) Volumen (ml): 60.9 ± 13.7 Células nucleadas (x10 ⁸): 7.1 ± 0.8 Células CD34+ (x10 ⁵): 16.4 ± 2.4	0.04 0.03 0.08
REF	AUTOR	ESTUDIO	CARACTERISTICAS SANGRE DE CORDÓN		VALOR DE P
			<i>in utero</i>	<i>ex utero</i>	
2	Solves P, Mirabet V, Larrea L, Moraga R, Planelles D, Saucedo E, <i>et al.</i>	Comparison between two cord blood collection strategies.	Grupo A: (n=484) Volumen (ml): 107.21 ± 51.47 Células nucleadas (x10 ⁸): 10.34 ± 3.83 Células CD34+ (x10 ⁶): 3.53 ± 2.9	Grupo B: (n=364) Volumen (ml): 98.5 ± 28.48 Células nucleadas (x10 ⁸): 8.56 ± 3.54 Células CD34+ (x10 ⁶): 3.0 ± 2.24	<0.05 <0.05 <0.05
41	Solves P, Moraga R, Saucedo E, Perales A, Soler MA, Larrea L, <i>et al.</i>	Comparison between two strategies for umbilical cord blood collection.	<u>Grupo A</u> : vaginal (n=264) Volumen (ml): 108.82±28.6 Células nucleadas (x10 ⁸): 10.54±4.15 Células CD34+ (x10 ⁶): 3.65±3.38 Viabilidad (%)	<u>Grupo B</u> : vaginal (n= 309) Volumen (ml): 98±28.47 Células nucleadas (x10 ⁸): 8.55±3.52 Células CD34+ (x10 ⁶): 2.96±2.25 Viabilidad (%)	<0.05 <0.05 0.057 <0.05

			89.19±6.75	89.08±8.99	
				<i>Grupo C: cesáreas</i> (n=70)	
				Volumen (ml): 102.5±21.65	<0.05
				Células nucleadas (x10 ⁸): 8.34±2.87	<0.05
				Células CD34+ (x10 ⁶): 3.08±1.97	0.057
				Viabilidad (%) 90.62±5.72	<0.05

Tabla 13. Características sangre de cordón (*in utero* vs *ex utero*).

11. DISCUSIÓN

En los estudios incluidos en esta revisión, se describen el volumen de la muestra obtenida, el conteo celular de células nucleadas y el conteo de células CD34+ según el tipo de técnica de recolección utilizada ya sea *in utero* o *ex utero*. Todos los estudios disponibles fueron clasificados según el nivel de evidencia como evidencia Ib, teniendo en cuenta la clasificación de la US Agency for Healthcare Research and Quality, procediendo a la información de ensayos clínicos aleatorizados. No se encontraron revisiones sistemáticas de la literatura en relación a la pregunta de investigación.

La óptima calidad de la muestra tras la recolección de sangre de cordón es fundamental para un exitoso trasplante de células madre. Aunque no hay consenso en el procedimiento de recolección de sangre de cordón, se considera que la técnica utilizada puede aportar mayor volumen y número total de células nucleadas especialmente CD34+ cuyo papel es fundamental en el éxito del injerto. Algunos bancos de cordón han reportado que más de la mitad de las muestras recolectadas se descartan por no contar con características óptimas,

motivo por el cual es relevante consolidar información para implementar la técnica que permita lograr un óptimo volumen y conteo celular en las unidades recolectadas².

El objetivo principal de esta revisión fue el establecer cuál de las dos técnicas de recolección de sangre de cordón (*in utero* vs *ex utero*) permite obtener mayor volumen de sangre y conteo de células nucleadas incluyendo células CD34+. Se han planteado ventajas de la técnica *in utero* en especial en cuanto al volumen de la muestra y la cantidad de células nucleadas se refiere, lo cual se evidenció en los artículos incluidos en esta revisión^{2,5,38,39,41,42}. Es importante resaltar que no solo es relevante el volumen y el conteo celular de la muestra, sino que existen otros factores fundamentales a tener en cuenta. Dentro de estos, se han discutido la facilidad de la obtención de la muestra, el entrenamiento del personal, la pérdida de sangre materna, la incidencia de contaminación durante el procedimiento y los costos económicos que puedan estar implícitos en el proceso.

El volumen de la SCU es un factor fundamental para considerar una muestra de óptima calidad. Más de la mitad de las muestras recolectadas son descartadas por los bancos de sangre por tener bajo volumen y conteo celular por lo cual es importante implementar estrategias encaminadas a aumentar el volumen de la muestra. Se ha considerado que es mayor el volumen de SCU con la técnica *in utero*^{5,38,39} y en este aspecto, parece jugar un papel importante la vía del parto ya que se ha encontrado que durante una cesárea y utilizando técnica *in utero* se puede aumentar entre un 30% a 50% el volumen y el conteo celular^{2,39}. Aunque algunos estudios sugieren que el volumen y el conteo celular de la SCU es mayor cuando se combina la cesárea con la técnica *in utero*³⁸ se considera que en estos casos la cesárea solo debe ser realizada por razones obstétricas^{2,39}.

Otros métodos se han planteado para incrementar el volumen de la SCU. El realizar múltiples punciones a la placenta además de la primera punción, se ha discutido como opción, pero se discute el incremento en el riesgo de contaminación de diversa índole³⁸. Se ha investigado el posicionar al recién nacido en el abdomen de la madre, lo cual se ha descrito en algunos estudios ya que al parecer, esta estrategia además de aumentar el volumen sanguíneo, también aumenta el conteo de células CD34+ con la limitación de que esta solo puede ser realizada después de un parto vaginal^{38,41}.

Varios estudios coinciden en considerar que es más práctico implementar la técnica *in utero*^{2,5,39,42}. Básicamente, esta técnica no perturba el curso natural del nacimiento o el periodo posparto, y se relaciona con menor contaminación bacteriana o fúngica^{5,42}. La recolección *ex utero* aumenta la probabilidad de contaminación microbiológica⁴² con potenciales repercusiones nocivas para el material recipiente utilizado. En cuanto a este, se ha encontrado que el sistema de recolección abierto aumenta el riesgo de contaminación alterando la calidad de la muestra⁴¹.

Se sugiere que la SCU debería ser recolectada mientras la placenta está *in utero* para optimizar el conteo celular⁵. Se ha relacionado el número de células nucleadas con el peso fetal, el peso placentario y el tiempo de clampeo del cordón umbilical³⁹. Múltiples controversias ha generado el momento del clampeo. En la técnica *ex utero* es necesario esperar hasta la expulsión de la placenta lo cual puede influir en las características de la muestra². Se ha discutido también que el clampeo temprano puede aumentar el volumen sanguíneo placentario y puede disminuir la incidencia de policitemia, hiperbilirrubinemia e hipervolemia³⁸. Sin embargo, un clampeo tardío permite un alto flujo de la placenta al recién nacido, y asimismo, podría prevenir la anemia y ser ventajosa para recién nacidos pretermino³⁸.

En general, los factores obstétricos y neonatales parecen no influir en la calidad de la muestra de SCU. Solo el peso placentario y el peso fetal parecen estar relacionados con el conteo de células nucleadas^{2,39}. Estos factores están lejos del alcance de la técnica de recolección de SCU pero esta sí puede ser controlada⁴¹. Algo importante durante el proceso y la técnica de recolección de SCU es la formación de coágulos. Su incidencia es más alta en la técnica *ex utero*, lo cual está relacionado con una reducción en el número de células madre y progenitoras. Esto sería una de las principales desventajas de la técnica *ex utero* lo cual está en relación con que menos unidades obtenidas por técnica *in utero* sean rechazadas por los bancos de sangre².

Esta revisión parece demostrar que el volumen de sangre recolectada y el conteo de células nucleadas son mayores en la técnica *in utero*. Los estudios evaluados coinciden en considerar que dichas características de la muestra son mayores con esta técnica. Es importante tener en cuenta que todos los estudios indican que la ruta del parto es un factor

decisivo para obtener una muestra de SCU de óptima calidad. Se considera que se necesitan estudios con características metodológicas que permitan comparar de manera más precisa algunas variables como la vía del parto para determinar la diferencia entre las mismas ya que esto constituye la principal limitación de este estudio donde se destaca la variabilidad y calidad metodológica entre los estudios encontrados e incluidos en esta revisión.

12. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

La evidencia obtenida a partir de esta revisión sistemática de la literatura nos permite realizar las siguientes conclusiones:

- a. La técnica *in utero* es más práctica y aporta más ventajas que la técnica *ex utero*.
- b. La ruta del parto es un factor decisivo en cuanto a la calidad de la muestra de SCU. Si la cesárea se realiza por razones obstétricas es benéfica para la recolección mientras la placenta está aún *in utero*.
- c. En general, los factores obstétricos y neonatales no están relacionados con el volumen y el conteo celular de la SCU.
- d. La incidencia de formación de coágulos es mayor con la técnica *ex utero*.
- e. La contaminación microbiológica es menor en la técnica *in utero*.

NOTA: las conclusiones realizadas se dan en el contexto de la evidencia clínica obtenida en esta revisión.

13. BIBLIOGRAFÍA

1. Surbek DV, Aufderhaar U, Holzgreve W. Umbilical cord blood collection for transplantation: which technique should be preferred? *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183(6):1587-1588.
2. Solves P, Moraga R, Saucedo E, Perales A, Soler MA, Larrea L, *et al.* Comparison between two cord blood collection strategies. *Bone Marrow Transplant.* 2003;31(4):269-273.
3. Lasky LC, Lane TA, Miller JP, Lindgren B, Patterson HA, Haley Rebecca, *et al.* In utero or ex utero cord blood collection: which is better? *Transfusion.* 2002;42(10):1261-1267.
4. Wong A, Yuen PM, Li K, Yu AI, Tsoi WC. Cord blood collection before and after placental delivery: level of nucleated cells, haematopoietic progenitor cells,

- leukocyte subpopulation and macroscopic clots. *Bone Marrow Transplant.* 2001;27(2):133-138.
5. Surbek DV, Schönfeld 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 Transplantation.* 1998;22(3):311-312.
 6. Donaldson C, Armitage WJ, Laundry V, Barron C, Buchanan R, Webster J, *et al.* Impact of obstetric factors on cord blood donation for transplantation. *Br J Haematol.* 1999;106(1):128-132.
 7. Ballen KK, Wilson M, Wu J, Ceredona AM, Hsieh C, Stewart FM, *et al.* Bigger is better: maternal and neonatal predictors of hematopoietic potential of umbilical cord blood units. *Bone Marrow Transplant.* 2001;27(1):7-14.
 8. Munévar JC, Becerra A, Hernández AM. *Biología de las Células Stem.* Nova. 2005;3(3):95-108.
 9. Mancinelli F, Tamburini A, Spagnoli A, Malerba C, Suppo A, Lasorella R, *et al.* Optimizing umbilical cord blood collection: impact obstetric factors versus quality of cord blood units. *Transplant Proc.* 2006;38(4):1174-1176.
 10. New York Blood Center. [Internet]. Corporate overview; [Nybloodcenter.org](http://nybloodcenter.org); c2005; [citado 2011 Dic 1]. Disponible en: <http://nybloodcenter.org/corporate-overview.do?sid0=58>.
 11. Fasouliotis S, Schenker J. Human umbilical cord blood banking and transplantation: a state of the art. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* 2000;90(1):13-25.
 12. Bone Marrow Donors Worldwide. [Internet]. About participation and authorization. BMDW; [citado 2011 Dic 1]. Disponible en: <http://www.bmdw.org/>.

13. Giraldo JP, Madero JI, Ávila M, Cuneo S, López C, Escobar M, *et al.* Células Madre. *Rev Colomb Obstet Ginecol.* 2003;54(2):87-96.
14. Reece A, Hobbins JC. *Clinical Obstetrics: The Fetus & Mother.* 3 ed. Blackwell Publishing. 2006. p.132-140.
15. Rogers I, Casper RF. Umbilical cord blood stem cells. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004;18(6):893–908.
16. Ávila LM, Madero JI. *Biología de las células Stem, Infertilidad y Endocrinología Reproductiva.* 3 ed. p.410-421.
17. Verfaillie CM, Pera A, Lansdorp PM. Stem Cells: Hype and Reality. *Hematology.* 2002: 369-387.
18. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S. Mobilized bone marrow cells repair the infarcted heart, improving function and survival. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000, 98:10344–10349.
19. RedCord. Células madre. [Internet]. Banco de células madre del cordón umbilical; [citado 2012 Abril 14]. Disponible en: <http://www.redcord.net/new/celulas.php>
20. Zhao Y, Mazzone T. Human cord blood stem cells and the journey to a cure for type 1 diabetes. *Autoimmun Rev.* 2010, doi:10.1016/j.autrev.2010.08.011
21. Weissman IL, Anderson DJ, Gage F. Stem and Progenitor Cells: Origins, Phenotypes, Lineage Commitments and Transdifferentiations. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2001, 17: 387-403.

22. Redcord – Banco de células madre del cordón umbilical. Células madre. [Internet]. Redcord de Colombia; [citado 2012 Jun 4]. Disponible en: <http://www.redcord.net/secciones/celulas/ventajas.htm>
23. Stem – Medicina regenerativa. [Internet]. Banco de células stem; [citado 2012 may 4]. Disponible en: http://www.bancodecelulas.com/stem_new/index.php?option=com_content&view=article&id=11&Itemid=12
24. Gluckman E. Review History of cord blood transplantation. Bone Marrow Transplant. 2009;44(10):621-6.
25. Ballen K. Challenges in umbilical cord blood stem cell banking for stem cell reviews and reports. Stem Cell Rev and Rep. 2010;6:8-14.
26. Manegold G, Meyer-Monard S, Tichelli A, Granado C, Hösli I, Troeger C. Controversies in hybrid banking: attitudes of Swiss public umbilical cord blood donors toward private and public banking. Arch Gynecol Obstet. 2011;284:99-104.
27. Alcaldía mayor de Bogotá. Bogotá Humana. [Internet]. Bogotá gov.co. [citado 2012, Jun 4]. Disponible en: http://www.bogota.gov.co/portel/libreria/php/x_frame_detalle.php?id=49678
28. El hospital - Información para el desarrollo de la salud en América Latina. [internet]. Carvajal 2001- 2012. [citado 2012, jun 4]. Disponible en: http://www.elhospital.com/eh/secciones/EH/ES/MAIN/N/NOTICIAS2/doc_87215_HTML.html?idDocumento=87215

29. NetCord. NetCord History. [Internet]. International NetCord Foundation; [citado 2011 Dic 4]. Disponible en: <http://www.netcord.org/displaycommon.cfm?an=1&subarticlenbr=1>.
30. Eurocord. About us. [Internet]. Eurocord ARTM; [citado 2011 Dic 3]. Disponible en: <http://www.eurocord.org/index.php?setLang=EN>.
31. Gluckman E, Rocha V, Chastang C. Use of cord blood cells for banking and transplant. *The Oncologist*. 1997;2(5):340-343.
32. Lubin BH, Shearer WT. Cord blood banking for potential future transplantation. *Pediatrics*. 2007;119(1):165-170.
33. Armson BA. Umbilical Cord Blood banking: Implications for perinatal care providers. *J Obstet Gynaecol Can*. 2005;27(3):263-290.
34. Gluckman E. Eurocord-Ed policy document on cord blood banking in Europe. [Internet]. 2011. [citado 2011 Dic 10]; [4 páginas]. Disponible en: http://www.eurocord-ed.org/download_docs_embed/_PARTNERS_FOLDER_/20111220Eurcord-ed_Policy_Document_2011.pdf
35. Ballen K. New trends in umbilical cord blood transplantation. *Blood*. 2005; 105(10):3786-3792.
36. Rubinstein P, Rosenfield RE, Adamson JW, Stevens. Stored placental blood for unrelated bone marrow reconstitution. *Blood*. 1993;81:1679-1690.
37. Bornstein R, Flores AI, Montalbán M, Del Rey M, 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):324-334.

38. Pafumi C, Farina M, Bandiera S, Cavallaro A, Pernicone G, Russo A, *et al.* Differences in umbilical cord blood units collected during cesarean section, before or after the delivery of the placenta. *Gynecologic and Obstetric Investigation*. 2002;54(2):73-77.
39. Surbek D, Visca E, Steinmann C, Tichelli A, Schatt S, Hahn S, *et al.* Umbilical cord blood collection before placental delivery during cesarean delivery increases cord blood volume and nucleated cell number available for transplantation. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183(1):218-221.
40. Pafumi C, Zizza G, Russo A, Farina A, Pernicone G, Bandier S, *et al.* Placing the newborn on the maternal abdomen increases the volume of umbilical cord blood collected. *Clin Lab Haematol*. 2001;23(6):397-399.
41. Solves P, Moraga R, Saucedo E, Perales A, Soler M, Larrea L, *et al.* Comparison between two strategies for umbilical cord blood collection. *Bone Marrow Transplantation*. 2003; 31: 269–273. doi:10.1038/sj.bmt.1703809.
42. Pafumi C, Milone G, Maggi I, Mancari R, Farina M, Russo A, *et al.* Umbilical cord blood collection in cesarean section: a comparison before and after placental delivery. *Arch Gynecol Obstet*. 2002;266(4):193-194.

14. ANEXOS

Anexo 1: Lista de otras fuentes de información consultadas

- *The hematology journal*
- *American society of hematology*
- *American Journal of transplantation*
- *Blood – Journal of the American society of hematology*
- *The oncologist*

Anexo 2: Características de estudios incluidos

Autor País Año	Título	Diseño del estudio	Metodología	Resultados	Conclusiones
Surbek D, Schonfeld B, Tichelli A, Gratwohl A, Holzgreve W. Suiza 1998	Optimizing cord blood mononuclear cell yield: a randomized comparison of collection before vs after placenta delivery.	Ensayo clínico aleatorizado	Aleatorización en dos grupos Total pacientes: 48 Partos vaginales Excluidas 6 (por parto cesárea) A: 23 pacientes técnica <i>in utero</i> B: 19 pacientes técnica <i>ex utero</i>	Mayor volumen para el grupo A: 83.26ml (p=0.0007) Grupo B : 48.42ml Conteo de células mononucleares mayor en grupo A : 3.126 +/- 0.55 x 10 ⁸ (p=0.04) Grupo B : 1.8 +/- 0.03 x 10 ⁸	Es mejor la técnica <i>in utero</i> para la recolección de sangre de cordón comparado con la técnica <i>ex utero</i> . Además, es más fácil por el curso nacional del nacimiento. Se disminuye la contaminación bacteriana. Recomiendan la recolección in útero.

Autor País Año	Título	Diseño del estudio	Metodología	Resultados	Conclusiones
Surbek D, Visca E, Steinmann C, Tichelli A Schatt S, Hahn S, <i>et al.</i> Suiza 2000	Umbilical cord blood collection before placental delivery during cesarean delivery increases cord blood volume and nucleated cell number available for transplantation.	Ensayo clínico aleatorizado	Aleatorización en dos grupos Total pacientes:40 Partos por cesárea Dos grupos de estudio A:21 pacientes en técnica <i>in utero</i> B:19 pacientes en técnica <i>ex utero</i>	Mayor volumen de sangre de cordón en grupo A (93ml) (P= 0.013) Conteo de células CD34+ mayor en grupo A (p = 0.076)	La técnica <i>in utero</i> es más eficaz que la técnica <i>ex utero</i> .

Autor País Año	Título	Diseño del estudio	Metodología	Resultados	Conclusiones
Pafumi C, Milone G, Maggi I, Mancari R, Farina M, Russo A, <i>et al.</i> Italia 2001	Umbilical cord blood collection in cesarean section: a comparison before and after placental delivery.	Estudio clínico aleatorizado	Aleatorización en dos grupos Total pacientes: 149 partos por cesárea Grupo A: <i>in utero</i> : 73 Grupo B: <i>ex utero</i> 76	Volumen se sangre recolectada: Grupo A: 74.93±7.1ml Grupo B: 35.78±3.6ml (p<0.0001)	La recolección de sangre de cordón es más fácil en la técnica <i>in utero</i> y no modifica el curso natural del parto. El cordón debe ser clampeado un poco antes pero se ha visto que el clampeo da al recién nacido un incremento circulatorio de células rojas produciendo hemolisis y bilirrubinemia.

					Sugieren que la recolección de sangre fetal podría ser realizada mientras la placenta se encuentre aun dentro del útero
--	--	--	--	--	---

Autor País Año	Título	Diseño del estudio	Metodología	Resultados	Conclusiones
Pafumi C, Farina M, Bandiera S, Cavallaro A, Pernicone C, Russo A, <i>et al.</i> Italia 2002	Differences in umbilical cord blood units collected during cesarean section, before or after the delivery of the placenta	Ensayo clínico aleatorizado	Asignación aleatoria en dos grupos Total pacientes: 47 Partos por cesárea A:21 pacientes en grupo de técnica <i>in utero</i> (edad media 26.9) B:26 pacientes en grupo de técnica <i>ex utero</i> (edad media 24)	No se observaron diferencias significativas en edad materna, primer embarazo, edad gestacional, peso del RN, sexo del RN, y Apgar entre los grupos El volumen sanguíneo y Número de células nucleadas obtenidas en grupo A es significativamente mayor que	La técnica de recolección de sangre de cordón antes del alumbramiento de la placenta durante la cesárea es superior, ya que el volumen recolectado y el número de células nucleadas fueron mayores que la técnica <i>ex utero</i>

				<p>en grupo B (p<0,05)</p> <p>No hubo diferencias en conteo celular de CD34+ entre los grupos (p 0.08)</p> <p>No se encontró relación entre el número de células CD34+ y el volumen de sangre de cordón recolectada</p>	
--	--	--	--	--	--

Autor País Año	Título	Diseño del estudio	Metodología	Resultados	Conclusiones
<p>Solves P, Mirabet V, Larrea L, Moraga R, Planelles D, Saucedo E, <i>et al.</i></p> <p>España</p> <p>2003</p>	<p>Comparison between two cord blood collection strategies.</p>	<p>Estudio clínico aleatorizado</p>	<p>Partos vaginales</p> <p>Dos grupos de asignación</p> <p>Total pacientes:848 partos vaginales</p> <p>Grupo 1 : <i>in utero</i> n=484</p> <p>Grupo 2: <i>ex utero</i> n=364</p>	<p>848 partos vaginales</p> <p>El volumen sanguíneo y el conteo celular fue mayor en el grupo <i>in utero</i> (p<0.05)</p> <p>Conteo de CD34+ mayor en grupo <i>in utero</i> (p<0.05)</p>	<p>No diferencias en características maternas o neonatales entre los dos grupos.</p> <p>El modo de recolección influye en el contenido hematopoyético.</p> <p>La recolección antes del alumbramiento de la placenta es la mejor técnica para la recolección y permite optimizar los métodos del</p>

					banco de sangre de cordón
--	--	--	--	--	---------------------------

Autor País Año	Título	Diseño del estudio	Metodología	Resultados	Conclusiones
Solves P, Moraga R, Saucedo E, Perales A, Soler MA, Larrea L, <i>et al.</i> España 2003	Comparison between two strategies for umbilical cord blood collection.	Estudio clínico aleatorizado	Aleatorización tres grupos 573 partos vaginales 70 partos por cesáreas Exclusión del 33 % de partos vaginales (<i>ex utero</i>) 25% partos vaginales (<i>in utero</i>) y 46% cesáreas Grupo A: <i>in utero</i> 264 vaginales Grupo B: <i>ex utero</i> 309 vaginales	Partos vaginales <i>in utero</i> : 264 Volumen 108.82±28.6 CD34+ x10 ⁶ 3.65±3.38 Células nucleadas 10.54±4.15 Viabilidad (%) 89.19±6.75 <i>ex utero</i> : 309 Volumen : 98±28.47 CD34+ 2.96±2.25 Células nucleadas 8.55±3.52 Viabilidad (%) 89.08±8.99	Los partos por cesárea evidencian un contenido similar de células progenitoras que los partos vaginales. El modo de recolección influye en el contenido hematopoyético. La recolección de la sangre de cordón antes del alumbramiento de la placenta

			Grupo C: <i>ex utero</i> 70 cesáreas	<p>Cesáreas <i>ex utero</i>: 70 Volumen : 102.5±21.65 CD34+ 3.08±1.97 Células nucleadas 8.34±2.87 Viabilidad (%) 90.62±5.72</p>	<p>es la mejor técnica de recolección y permite la optimización de la metodología para los bancos de sangre de cordón</p> <p>No hay diferencias estadísticas entre la recolección de sangre de cordón después del alumbramiento placentaria en partos vaginales o partos por cesárea</p>
--	--	--	---	---	--

Anexo 3: Estudios excluidos

Barini R, Costa U, Lorenzo G, Machado I. Does the time between collecting and processing umbilical cord blood sample affect the quality of the sample? *Einstein*. 2011;9(2):207-211.

Bertolini F, Lazzari L, Lauri E, Corsini C, Castelli C, Gorini F, *et al.* Comparative study of different procedures for the collection and banking of umbilical cord blood. *J Hematother*. 1995;4(1):29-36.

Bornstein R, Flores A, Montalbán M, Del Rey M, 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): 324-334.

Elchalal U, Fasouliotis S, Shtockheim D, Brautbar C, Schenker J, Weinstein, D. Postpartum umbilical cord blood collection for transplantation: A comparison of three methods. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2000;182(1):227-232.

Frassoni F, Podesta M, Maccario R, Giorgiani G, Rossi G, Zecca M. Cord blood transplantation provides better reconstitution of hematopoietic reservoir compared with marrow transplantation. 2003;102(3):1138-1141.

Isoyama K, Yamada K, Hirota Y, Ishikawa K, Imai M, Notake Y. Study of the collection and separation of umbilical cord blood for use in hematopoietic progenitor cell transplantation. *International Journal of Hematology*. 1996;63(1):95-102.

Lasky L, Lane T, Miller J, Lindgren B, Patterson H, Haley R, Vallen K. In utero or ex utero cord blood collection; which is better? *Transfusion*. 2002;42:1261-1267.

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. *Transplantation Proceedings*. 2006;38:1174-1176.

Pafumi C, Zizza G, Russo A, Farina A, Pernicone G, Bandier S, *et al.* Placing the newborn on the maternal abdomen increases the volume of umbilical cord blood collected. *Clin Lab Haem.* 2001;23(6):397-399.

Solves P, Fillol M, López M, Perales A, Bonilla F, Mirabet V, *et al.* Mode of collection does not influence haematopoietic content of umbilical cord blood units from caesarean deliveries. *Gynecologic and Obstetric Investigation.* 2006;61:34-39.

Tamburini A, Malerba C, Mancicelli F, Spagnoli A, Vallatori G, Bruno A, *et al.* Evaluation of biological features of cord blood units collected with different methods after cesarean section. *Transplantation.* 2006;38:1171-1173.

Wong A, Yuen P, Li K, Yu A, Tsoi W. Cord blood collection before and after placental delivery: levels of nucleated cells, haematopoietic progenitor cells, leukocyte subpopulations and macroscopic clots. *Bone Marrow Transplantation.* 2001;27(2):133-138.

Yamada T, Okamoto Y, Kasamatsu H, HORIE Y, Yamashita N, Matsumoto K. Factors affecting the volumen of umbilical cord blood collections. *Act Obst Gynecol Scand.* 2000;79:830-833.

Anexo 4: Estudios incluidos

Pafumi C, Milone G, Maggi I, Mancari R, Farina M, Russo A, *et al.* Umbilical cord blood collection in cesarean section: a comparison before and after placental delivery. *Arch Gynecol Obstet.* 2002;266(4):193-194.

Pafumi C, Farina M, Bandiera S, Cavallaro A, Pernicone G, Russo A, *et al.* Differences in umbilical cord blood units collected during cesarean section, before or after the delivery of the placenta. *Gynecologic and Obstetric Investigation.* 2002;54:73-77.

Solves P, Moraga R, Saucedo E, Perales A, Soler MA, Larrea L, *et al.* Comparison between two cord blood collection strategies. *Bone Marrow Transplant.* 2003;31(4):269-73.

Solves P, Moraga R, Saucedo E, Perales A, Soler M, Larrea L, *et al.* Comparison between two strategies for umbilical cord blood collection. *Bone Marrow Transplantation.* 2003; 31: 269–273. doi:10.1038/sj.bmt.1703809.

Surbek D, Schönfeld 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 Transplantation* 1998;22(3):311-312.

Surbek D, Visca E, Steinmann C, Tichelli A, Schatt S, Hahn S, *et al.* Umbilical cord blood collection before placental delivery during cesarean delivery increases cord blood volume and nucleated cell number available for transplantation. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183(1):218-221.