

# **ESTADO ACTUAL DEL CONOCIMIENTO CIENTÍFICO SOBRE LA EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE LA UTILIZACIÓN DE CÉLULAS MESENQUIMALES DE CORDÓN UMBILICAL CRIOPRESERVADAS PARA USO AUTÓLOGO FUTURO**

Informe de evaluación de tecnologías sanitarias elaborado por el Servicio de Evaluación de la Dirección del Servicio Canario de la Salud a petición de la Jefatura de Servicio de Coordinación de Trasplantes en la Dirección General de Programas Asistenciales del Servicio Canario de la Salud.

Este informe valora la validez del conocimiento científico disponible sobre la efectividad y la seguridad del uso de células mesenquimales extraídas de cordón umbilical criopreservadas para uso autólogo futuro y establece recomendaciones para las decisiones a adoptar por parte del Servicio Canario de la Salud. A diferencia del proceder habitual de este servicio, y, debido a un retraso considerable en la fecha de inicio de este informe, a partir de su solicitud inicial; en esta ocasión el informe se centra en la gestión documental y científica de las fuentes de información consultadas. No se ha contado, en esta ocasión, con la participación de expertos que para la revisión externa de versiones previas del documento. El documento ha sido expuesto a la valoración final de representantes de la industria en una fase final de alegaciones. Las recomendaciones son responsabilidad de los autores, están fundamentadas en la revisión de las pruebas científicas disponibles y han sido formuladas a partir de conocimiento disponible que ha sido considerado válido.

**Fecha de solicitud inicial del informe:** 19 de junio de 2014

**Fecha de segunda solicitud del informe:** 5 de noviembre de 2014

**Fecha finalización de la fase de alegaciones:** 31 de noviembre de 2014

**Fecha de informe definitivo:** 4 de diciembre de 2014

**Responsable y persona de contacto:** Pedro Serrano Aguilar (Jefe de Servicio)

**Autor del informe:** Pedro Serrano Aguilar

**Documentalista:** Leticia Cuéllar Pompa

## **1.- ANTECEDENTES**

Actualmente están apareciendo diferentes compañías que ofrecen el servicio de almacenamiento de células mesenquimales extraídas a partir del tejido completo del cordón umbilical.

El Real Decreto-Ley 9/2014 de 4 de julio por el que se establecen las normas de calidad y seguridad para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos y se aprueban las normas de coordinación y funcionamiento para su uso en humanos, establece que los centros extractores deben ser acreditados por la autoridad autonómica competente. Actualmente, la extracción de tejido de cordón no se encuentra incluida en la cartera de servicios del Sistema Nacional de Salud ni en la del Servicio Canario de Salud.

Ante la creciente oferta de servicios de conservación de cordón umbilical por parte de empresas privadas, tanto las propias empresas dedicadas como la sociedad demandan la participación del Servicio Canario de Salud para garantizar que la obtención y almacenamiento de estos tejidos se aplican de forma apropiada para favorecer la conservación de cara a su utilización potencial en el futuro.

## **2.- DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA**

Las células mesenquimales (CM) son un tipo de células madre pluripotenciales presentes en numerosos tejidos. Estas CM pueden diferenciarse hacia diferentes tipos de tejidos originados a partir del mesodermo; desde hueso y cartílago a tejido muscular cardíaco. Estas capacidades, junto a la facilidad de acceso, aislamiento, y su potencial criopreservación, sin pérdida aparente de su viabilidad y capacidades futuras, hacen de las CM una tecnología de primera línea para la investigación traslacional en terapia celular reparadora y anti-inflamatoria, al objeto de buscar nuevos abordajes terapéuticos para enfermedades crónicas de alto impacto social y sanitario, como son las enfermedades cardiovasculares, lesiones cerebrales o de la médula espinal, ACVA, diabetes, lesión ósea o cartilaginosa, enfermedad de Crohn o rechazo de trasplante.

Si bien la mayoría de estas aplicaciones y de los ensayos clínicos ejecutados hasta la actualidad han utilizado CM obtenidas de la médula ósea (CMMO), con resultados muy prometedores, más recientemente se han obtenido CM a partir del cordón umbilical (CMCU).

Las CMMO o de otros tejidos en personas adultas (tejido adiposo, etc.) o fetales, tienen la desventaja de que su obtención es agresiva y que proporcionan un limitado número de células, además de las restricciones éticas y de los potenciales efectos adversos relacionados con el riesgo de rechazo inmunológico o carcinogénesis. Por el contrario, desde una perspectiva teórica, las CM obtenidas en la gelatina de Wharton del cordón umbilical son de gran interés clínico debido a que pueden obtenerse sin

dolor y en abundancia, siendo igualmente pluripotenciales, y con menor riesgo de reacciones inmunogénicas y carcinogénesis; presentando, además, ciertas capacidades antineoplásicas. Estas características diferenciadoras hacen de las CMCU atractivas tanto para su utilización autóloga como alogénica en el tratamiento de un amplio espectro de enfermedades malignas y no malignas, más allá de las enfermedades hematopoyéticas.

Si bien no existe acuerdo científico sobre cuál es la mejor fuente de CM, un estudio que comparó el rendimiento del aislamiento, proliferación y expansión de CM a partir de sangre de cordón umbilical, gelatina de Warton del cordón umbilical, médula ósea, y tejido adiposo; identificó a la gelatina de Warton como la fuente de CM de mayor rendimiento.

Es importante enfatizar que la literatura científica relacionada con el objetivo de interés de este informe es fundamentalmente de carácter experimental, desarrollada mayoritariamente en el laboratorio y sobre animales experimentales de pequeño tamaño (ratones y ratas). Los estudios disponibles describen los mecanismos moleculares de diferenciación celular de las CMCU; los procedimientos de aislamiento y de expansión e inducción de la diferenciación celular; con pocas referencias sobre la utilización de tejido procedente de cordones umbilicales congelados, limitadas a modelos experimentales de laboratorio.

Si bien se ha producido un avance notable desde la investigación preclínica a las etapas preliminares de ensayos clínicos en humanos (fase I ó II), para las CM en general, muy pocos ensayos logran avanzar hasta la fase III. Esta lenta progresión se debe a la amplia variedad de fuentes de obtención de CM (embrionarias, médula ósea adulta, cordón umbilical, placenta, tejido adiposo, etc.); a las variantes de donación autóloga o alogénica; a las diferentes posibilidades de tipo celular a utilizar (hematopoyética, mesenquimal estromal, progenitora, o mezclas de poblaciones celulares); al rechazo público inicial y a los cambios regulatorios a nivel administrativo y de las políticas sanitarias. Tal como se expuso previamente, la situación para el caso particular de las CMCU está circunscrita a ensayos experimentales en animales, mayoritariamente.

Existe muy poca información de valor científico sobre las características y resultados derivados de las CMCU criopreservadas. Algunos estudios han puesto de manifiesto que la menor eficacia del trasplante autólogo de CM en adultos puede deberse a la pérdida, durante la criopreservación en bancos, de CM pseudoembrionarias de muy pequeño tamaño procedentes de médula ósea o cordón umbilical, que parecen ser las que mayor capacidad pluripotencial y de regeneración mantienen. Sin embargo, existen pruebas científicas procedentes de estudios de laboratorio que parecen confirmar que la obtención de células adherentes obtenidas a partir de cordón umbilical criopreservado no difiere sustancialmente de los resultados obtenidos a partir de cordón fresco, ni en lo relativo al número de células o tiempo requerido para la duplicación, ni en la capacidad de diferenciación en estirpes adipogénicas, condrogénicas, osteogénicas y neurogénicas. Estas pruebas científicas han sido proporcionadas por dos estudios de calidad media que requieren de evidencia adicional para ser contrastados.

El desarrollo tanto a nivel nacional como internacional de bancos privados de criopreservación de muestras de cordón umbilical se ha extendido progresivamente, a partir del primer trasplante de sangre de cordón umbilical efectuado hace aproximadamente 25 años. Esta explotación comercial ha sido criticada, internacionalmente, por numerosos comités de Ética, colegios profesionales de Obstetricia y Ginecología, matronas y Pediatras.

### 3.- OBJETIVO DEL INFORME

Identificar, evaluar críticamente y sintetizar el conocimiento científico disponible sobre la efectividad y seguridad de la utilización de células mesenquimales de cordón umbilical crioconservado para su uso autólogo futuro; y establecer recomendaciones sobre su posible financiación con fondos públicos por parte del Gobierno de Canarias.

### 4.- MÉTODO SEGUIDO PARA LA REALIZACIÓN DE ESTE INFORME

Se realizaron búsquedas de referencias bibliográficas en MEDLINE y PREMEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library y CRD (DARE, HTA y NHS EED), hasta noviembre de 2014. La estrategia de búsqueda no se limitó por fecha ni por idioma de publicación. La estrategia de búsqueda consistió fundamentalmente en una búsqueda amplia a partir de la combinación de términos relacionados con la tecnología a informar (mesenchymal stem cells, umbilical cord, autologous, and/or allogenic). También se revisaron los registros internacionales de ensayos clínicos para disponer de una valoración adicional sobre la futura disponibilidad de información relevante (<https://clinicaltrials.gov/>; [www.who.int/trialsearch/](http://www.who.int/trialsearch/); <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>)

Los títulos y resúmenes de las referencias y de los artículos seleccionados fueron revisados por un único revisor teniendo en cuenta el objetivo del estudio. También fueron revisadas las listas de referencias bibliográficas de los artículos incluidos con el fin de localizar referencias relevantes, así como otros documentos localizados mediante búsqueda en distintas páginas web y que se consideraron relevantes para documentar el informe (base de datos POP de EUnetHTA, National Guideline Clearinghouse, Guisalud).

Los criterios de selección inicialmente establecidos requerían que los estudios tuvieran un diseño de ensayo clínico controlado; estuviera efectuado sobre humanos de cualquier edad y tipo de enfermedad; en el que se evaluara cualquier medida de resultado derivada del trasplante de CMCU autólogas criopreservadas; sin restricciones temporales ni de idioma.

## 5.- RESULTADOS

La estrategia de búsqueda ofreció como resultado inicial 76 referencias bibliográficas una vez descartados duplicados. A partir de títulos y resúmenes se seleccionaron 23 referencias de interés potencial y a partir de la lectura de texto completo no se pudo seleccionar para este informe ninguna referencia que informara sobre la efectividad, seguridad o coste-efectividad del trasplante autólogo de CM procedentes de cordón umbilical criopreservado. La búsqueda manual tampoco identificó referencias específicas ajustadas al interés del informe.

Por lo tanto no es posible efectuar ningún tipo de procedimiento de síntesis, ni narrativo ni cuantitativo, ante la ausencia de hallazgos relevantes para informar la pregunta del Servicio de Coordinación de Trasplantes de la Dirección General de Programas Asistenciales del Servicio canario de Salud.

De los más de 100 ensayos clínicos sobre trasplante de CM, actualmente incluidos en los registros internacionales de ensayos clínicos, solo 9 corresponden a CMCU. La mayoría de ellos se iniciaron en Asia, si bien algunos de ellos parecen no haber progresado adecuadamente, al no haberse actualizado la mayoría de parámetros relevantes en las bases de datos correspondientes. Los detalles de estos ensayos clínicos se exponen en la tabla 1.

**Tabla 1: Ensayos clínicos activos con CMCU criopreservadas para trasplante autólogo**

Título	Nºde registro y fases de estudio	Fecha de inicio	Finalización recogida de la variable primaria	Resultados primarios	País
Stem Cell Therapy for Type 1 Diabetes Mellitus	NCT01143168 Fase I	Junio 2010	No informada	Tasa de reducción de necesidades de insulina exógena, HbA1c.	China
Mesenchymal Stem Cells Combined With Cord Blood for Treatment of Graft Failure	NCT01763099 Fase II	Enero 2013	Enero 2015	Recuperación hematopoyética	China
A Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Mesenchymal Stem Cells in Liver Cirrhosis	NCT01877759 Fases I y II	Diciembre 2013	Diciembre 2014	Mejora de los tests de función hepática	India
Umbilical Cord Blood-derived Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Steroid-refractory Acute or Chronic Graft-versus-host-disease (GVHD-MS-C)	NCT01549665 Fases I y II			Seguridad de UCB-MS-C in SR-GVHD a 180 días: signos vitales, examen físico, reacción linfocitaria mixta, efectos adversos relacionados con la infusión.	Korea
Intravenous Infusion Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells on Cardiopathy (RIMECARD)	NCT01739777 Fases I y II	Diciembre 2012	Junio 2014	Cambios en la fracción de eyección de ventrículo izquierdo	Chile
Difference Between Rehabilitation Therapy and Stem Cells Transplantation in Patients With Spinal Cord Injury in China	NCT01393977 Fase II	Enero 2011	Diciembre 2011	Electromiograma y electroneurofisiología a los 3 meses	China
Different Efficacy Between Rehabilitation Therapy and Stem Cells Transplantation in Patients With SCI in China (SCI-III)	NCT01873547 Fase III	Junio 2012	Octubre 2013	Función neurológica (ASIA e Índice de Barthel)	China
Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells for Patients With Liver Cirrhosis	NCT01220492 Fase I y II	Mayo 2009	Diciembre 2013	Volumen ascítico	China
Allogeneic Mesenchymal Stem Cell for Graft-Versus-Host Disease Treatment (MSCGVHD)	NCT00749164 Fases I y II	Septiembre 2009	Febrero 2012	Re-estadificación de GVHD y/o mortalidad o efectos secundarios por GVHD	Israel

## 6.- CONCLUSIONES

- No se dispone de información científica sobre la efectividad del uso de células mesenquimales de cordón umbilical criopreservadas para uso autólogo, para ninguna enfermedad, a partir de ensayos clínicos.
- Un reducido número de ensayos clínicos, en ejecución actualmente en países en vías de desarrollo, podrían proporcionar información relevante en los próximos años. Sin embargo, se observan signos de avance lento en algunos de estos ensayos clínicos que sugieren la posibilidad de posibles abandonos.

## 7.- RECOMENDACIONES

- Debido al estado experimental del trasplante autólogo de células mesenquimales criopreservadas de cordón umbilical, no se recomienda la financiación de esta tecnología ni de los procedimientos preparatorios para su conservación con fondos públicos.
- Podría considerarse la participación del personal del Servicio Canario de Salud en las actividades de preparación y almacenamiento temporal del tejido para su donación a bancos públicos en aquellas circunstancias en las que la actividad se enmarque en un proyecto de investigación en el que además de las garantías de financiación correspondientes, se aporte la aprobación de los comités de Ética y se apliquen procedimientos claros de consentimiento informado.
- Podría considerarse la participación del personal del Servicio Canario de Salud en las actividades de preparación y almacenamiento temporal del tejido para su transferencia a bancos privados en aquellas circunstancias en las que la actividad esté enmarcada en acuerdos de colaboración que garanticen la financiación necesaria para esta actividad extra no asistencial, se aporte la aprobación de los comités de Ética y se apliquen procedimientos claros de consentimiento informado.

## 8.- REFERENCIAS

Secunda R, Vennila R, Mohanashankar AM, Rajasundari M, Jeswanth S, Surendran R. Isolation, expansion and characterisation of mesenchymal stem cells from human bone marrow, adipose tissue, umbilical cord blood and matrix: a comparative study. *Cytotechnology*. 2014 May 6.

Malgieri A, Kantzari E, Patrizi MP, Gambardella S. Bone marrow and umbilical cord blood human mesenchymal stem cells: state of the art. *Int J Clin Exp Med*. 2010 Sep 7;3(4):248-69.

Shaw SW, Bollini S, Nader KA, Gastadello A, Mehta V, Filppi E, Cananzi M, Gaspar HB, Qasim W, De Coppi P, David AL. Autologous transplantation of amniotic fluid-derived mesenchymal stem cells into sheep fetuses. *Cell Transplant*. 2011;20(7):1015-31

Bongso A, Fong CY. The therapeutic potential, challenges and future clinical directions of stem cells from the Wharton's jelly of the human umbilical cord. *Stem Cell Rev*. 2013 Apr;9(2):226-40.

Cai J, Wu Z, Huang L, Chen J, Wu C, Wang S, Deng Z, Wu W, Luo F, Tan J. Cotransplantation of bone marrow mononuclear cells and umbilical cord mesenchymal stem cells in avascular necrosis of the femoral head. *Transplant Proc*. 2014 Jan-Feb;46(1):151-5.

Hou ZL, Liu Y, Mao XH, Wei CY, Meng MY, Liu YH, Zhuyun Yang Z, Zhu H, Short M, Bernard C, Xiao ZC. Transplantation of umbilical cord and bone marrow-derived mesenchymal stem cells in a patient with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cell Adh Migr*. 2013 Sep-Oct;7(5):404-7.

Carroll J. Human cord blood for the hypoxic-ischemic neonate. *Pediatr Res*. 2012 Apr;71(4 Pt 2):459-63.

Whiteley J, Bielecki R, Li M, Chua S, Ward MR, Yamanaka N, Stewart DJ, Casper RF, Rogers IM. An expanded population of CD34+ cells from frozen banked umbilical cord blood demonstrate tissue repair mechanisms of mesenchymal stromal cells and circulating angiogenic cells in an ischemic hind limb model. *Stem Cell Rev*. 2014 Jun;10(3):338-50.

Bhartiya D, Shaikh A, Nagvenkar P, Kasiviswanathan S, Pethe P, Pawani H, Mohanty S, Rao SG, Zaveri K, Hinduja I. Very small embryonic-like stem cells with maximum regenerative potential get discarded during cord blood banking and bone marrow processing for autologous stem cell therapy. *Stem Cells Dev*. 2012 Jan;21(1):1-6.

Choudhery MS, Badowski M, Muise A, Harris DT. Utility of cryopreserved umbilical cord tissue for regenerative medicine. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2013 Sep;8(5):370-80.

Phuc PV, Nhung TH, Loan DT, Chung DC, Ngoc PK. Differentiating of banked human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells into insulin-secreting cells. In Vitro Cell Dev Biol Anim. 2011 Jan;47(1):54-63.

Hollands P, McCauley C. Private cord blood banking: current use and clinical future. Stem Cell Rev. 2009 Sep;5(3):195-203

#### **ALEGACIONES:**

Este documento ha recibido aportaciones procedentes de las empresas Crio-Cord SL y SECUVITA. La primera de ellas acepta explícitamente las conclusiones y recomendaciones de este informe. La segunda no efectúa alegaciones explícitas; limitándose a aportar estudios que ya habían sido previamente considerados y descartados (por su limitada aplicabilidad y validez) por los autores de este informe. DE ello se infiere que asumen, implícitamente, las conclusiones y recomendaciones de este informe.

#### **AGRADECIMIENTOS**

Se agradece la colaboración a Rosa María Da Costa y a Carlos González Rodríguez por el apoyo en la búsqueda y obtención de los artículos de la revisión.