

# Trasplament

NÚMERO 31 FEBRERO 2006

**Adjudicación de becas  
y premios FCT-2006**

Pág. 14

**5ª Jornada de Coordinadores  
Hospitalarios de Trasplante**

Pág. 15

**Campaña de promoción  
"Joves Cambres  
Internacional de Catalunya"**

Pág. 16

## EDITORIAL

### Investigación con células madre hematopoyéticas

La amplia difusión mediática que se ha hecho sobre las posibilidades terapéuticas que en un futuro podrían ofrecer las células madre como terapias efectivas para curar enfermedades hasta ahora difícilmente tratables ha generado muchas expectativas en el conjunto de la sociedad. Este despliegue informativo ha propiciado que muchos pacientes afectados de patologías que disponen de tratamiento sintomático o paliativo pero no curativo conciben esperanzas de curación con los efectos beneficiosos que las células madre humanas puedan aportar. Cierto es que las células madre hematopoyéticas han demostrado su gran potencial terapéutico al utilizarlas en trasplante para regenerar la médula ósea, y que los resultados obtenidos y los estudios realizados en el seguimiento de los receptores han permitido demostrar su eficacia como tratamiento y, en definitiva, probar con evidencia científica su utilidad para trasplante. También es cierto que actualmente ya se utilizan cultivos celulares con fines terapéuticos con células diferenciadas que permiten mejorar o paliar determinadas agresiones en el organismo, como ocurre con el cultivo de células condrales y células epiteliales dérmicas. Actualmente, la gran esperanza de obtener nuevas alternativas terapéuticas con derivados de origen humano está en manos de los investigadores, que trabajan duro para obtener alternativas terapéuticas con derivados de origen humano, ya sea con células madre adultas o bien embrionarias, tanto en el campo de la genética como en la ingeniería de tejidos. Algunos de los proyectos de investigación con células madre adultas o células mesenquimales ya están en fase de ensayo clínico y controlado por la Agencia de Evaluación del Medicamento, y en algunos de estos casos, los resultados obtenidos son esperanzadores. Los objetivos de las investigaciones actuales con células madre van dirigidos a descifrar y conocer los mecanismos celulares que determinan su evolución, su diferenciación y la transdiferenciación celular. Una vez conocidos los mecanismos y descifradas las incógnitas que aún envuelven estos procesos, cabrá la posibilidad de reproducirlos y evidenciar su eficacia. Una vez superada esta fase, probablemente estas esperadas alternativas terapéuticas con derivados de origen humano podrán considerarse una realidad segura y eficaz.

## SUMARIO

### TEMA A REVISIÓN

Mitos y realidades en la investigación con células madre .....2

Sangre de cordón umbilical: fuente de progenitores hematopoyéticos para el trasplante .....7

Análisis del estado actual del trasplante de sangre de cordón umbilical y de los bancos de sangre de cordón para uso familiar .....9

### PREMIO AL MEJOR ARTÍCULO PUBLICADO FCT-2004

La molécula TIM-3 inhibe las respuestas autoinmunes y aloinmunes y promueve la tolerancia inmunológica .....13

### BECAS Y PREMIOS FCT-2006

Adjudicación de becas y premios FCT-2006 .....14

### ACTUALIDAD

5ª Jornada de Coordinadores Hospitalarios de Trasplante .....15

### OCATT

Campaña de promoción de donación y trasplante de órganos y tejidos de "Joves Cambres Internacional de Catalunya" .....16

Actividad de donación y trasplante .....16

## EN MEMORIA

Dr. Carles Margarit,  
Director de *Butlletí de Trasplament*  
Nota recordatoria remitida por el  
Dr. Josep Lloveras (Pág. 15)

## Mitos y realidades de la investigación con células madre

La investigación con células madre genera una gran polémica y es objeto de una amplia cobertura mediática que no sólo ha tenido un gran impacto en la sociedad, sino que ha afectado de lleno a la comunidad científica. El Prof. José López-Bermeo, Catedrático de fisiología y Jefe de Servicio del Hospital Virgen del Rocío de Sevilla, ha escrito un artículo magistral sobre este tema para la *Revista de libros* (2005; 101, mayo: 20-23) que, dado su interés para el trasplante, se reproduce aquí íntegramente con el permiso del autor.

La investigación con células madre, la posible aplicabilidad médica de éstas y las implicaciones éticas y religiosas que todo ello conlleva han sido asuntos de actualidad en nuestro país y objeto de una cobertura mediática amplia durante los últimos años. Estos temas también han captado la atención del gran público de otros países occidentales y han sido comentados en las páginas de opinión de las revistas científicas más prestigiosas. En España, la "cuestión de las células madre" ha alcanzado un clímax especial, pues del debate social saltó, inesperadamente, a la arena política. Hemos asistido, y participado, en multitud de actos y manifestaciones protagonizados por políticos, científicos, asociaciones de enfermos, sociólogos, bioéticos o periodistas y, por tanto, parecería que el tema está "trillado" y contemplado desde todos sus ángulos. Sin embargo, y paradójicamente, no creo que en los ambientes científicos e intelectuales se haya producido con la suficiente extensión el análisis riguroso, documentado, sosegado y ajeno al impacto mediático que el asunto posiblemente requiere. Como consecuencia, la sociedad española que intuitiva y mayoritariamente apoya la investigación con células madre, permanece, al menos en la medida que personalmente puedo detectar, esencialmente desinformada, o como mínimo poco informada. Este artículo, que escribo por encargo de *Revista de libros*, pretende sumarse a la discusión de esta materia controvertida, una vez que ha desaparecido cualquier justificación para que las opiniones personales tengan ningún tipo de connotación o trascendencia política. Conocedor de la importancia que tiene la información correcta para que las personas puedan opinar y actuar con libertad, intento contribuir con mi análisis a la divulgación del estado actual y las perspectivas futuras de la investigación que se realiza sobre terapia celular y, en particular, con células madre. Desearía que, además de informar a los posibles lectores, este artículo estimule el interés de éstos por la investigación biomédica.

### ¿QUÉ SON LAS CÉLULAS MADRE?

En sentido estricto, las células madre o troncales (*stem cells*, en inglés) son aquellas que derivan del embrión en sus estadios iniciales. Una vez que el espermatozoide fecunda el óvulo, creando la primera célula con dotación genética completa (el cigoto), las sucesivas divisiones celulares que ocurren durante los primeros días del embarazo dan lugar a células hijas o blastómeros, dispuestas en una especie de mora (mórula). Cuando la fecundación se realiza *in vitro* (mezclando espermatozoides con óvulos en una placa de cultivo) se seleccionan varios embriones en fase de mórula para

transferirlos al útero de la madre. Los embriones restantes se pueden almacenar congelados para su posible uso posterior. En la mayoría de los países donde la fecundación *in vitro* es legal, no se permite la transferencia a la madre de embriones que lleven congelados varios años (cuatro o cinco normalmente), por lo que este procedimiento genera embriones sobrantes que o se destruyen o se usan para la investigación. Los blastómeros que derivan directamente del cigoto tienen en principio la capacidad de generar por sí mismos un nuevo ser. De hecho, los gemelos idénticos derivan cada uno de blastómeros que se independizaron y formaron mórulas diferentes. Las células madre embrionarias no son blastómeros, sino que se obtienen de una fase posterior del desarrollo. Cuando un embrión obtenido *in vitro* se mantiene en cultivo, en pocos días la mórula se organiza en una estructura esférica llamada blastocisto. En el blastocisto ya ha ocurrido una primera diferenciación celular debido a que unas pocas células forman la cubierta externa que recubre a la esfera (de donde derivaría la placenta en caso de encontrarse en el útero materno), mientras que otras se mantienen agrupadas formando la masa celular interna (de donde proceden los tejidos fetales). Las células de la masa celular interna se denominan células madre embrionarias porque se pueden extraer fácilmente del blastocisto y, puestas en placas de cultivo, se autorrenuevan (o multiplican) de forma acelerada y en condiciones adecuadas pueden diferenciarse a todos los tipos distintos de células de tejidos adultos: es decir, son pluripotentes. Dado que de cada blastocisto se extraen sólo unas pocas decenas o centenares de células madre embrionarias, el primer paso a dar con ellas es multiplicarlas en condiciones que faciliten al máximo su capacidad proliferativa y eviten su maduración hacia células más diferenciadas. De este modo se crean líneas de células madre embrionarias que pueden mantenerse congeladas de forma indefinida y utilizarse cuando convenga. Las células madre embrionarias obtenidas de la forma indicada no tienen capacidad

de generar un nuevo ser, pero tratadas de forma adecuada sí pueden diferenciarse hacia los tejidos deseados (como, por ejemplo, células del sistema nervioso o productoras de insulina, músculo cardíaco y hueso). La obtención de líneas de células madre es un procedimiento que, aunque tiene por el momento una eficiencia no demasiado alta, es relativamente sencillo, por lo que se podrían generar muchas de ellas a partir de los embriones congelados (que se estiman en varias decenas de miles en España) existentes en las clínicas de fecundación *in vitro*. Aunque es difícil hacer predicción alguna en este campo, es muy probable que muchos de los embriones se hayan congelado en condiciones inadecuadas y que sus células estén muertas o dañadas. Parece, por tanto, aconsejable que los programas de investigación en células madre embrionarias cuenten con la donación permanente de nuevos embriones sobrantes de la fecundación *in vitro*. Las líneas de células madre embrionarias de animales comunes de laboratorio (ratones generalmente) se utilizan desde hace años de forma rutinaria en todos los centros de investigación y se intercambian entre ellos de forma fácil y segura. Las primeras líneas de células madre embrionarias humanas con capacidad para diferenciarse en tejidos adultos se describieron hace solamente siete u ocho años. Actualmente, tanto la producción de nuevas líneas de células madre embrionarias humanas como el intercambio de las mismas está regulado por leyes específicas en los diferentes países.

Un segundo tipo de células con capacidad de autorrenovación y potencialidad para generar nuevos tejidos son las llamadas células madre adultas o células madre específicas de tejido. Se sabe desde hace décadas que en numerosos órganos de nuestro cuerpo existen poblaciones celulares que conservan la capacidad de autorrenovarse y, en determinadas circunstancias, madurar hacia nuevas células adultas. El ejemplo paradigmático de las células madre adultas son las de la médula ósea. Aquí se encuentran las “células madre hematopoyéticas”, de las que derivan todas las células de la sangre (los glóbulos rojos, las plaquetas y los diferentes subtipos de glóbulos blancos), y las “células madre mesenquimales”, de donde pueden derivar, además, otros tejidos. También existen células madre adultas en tejidos con alta capacidad de crecimiento o regeneración, como el epitelio intestinal, la piel o el hígado. En contraste con las creencias previas, se ha descubierto recientemente una pequeña dotación de células madre adultas incluso en el cerebro humano. La idea más aceptada actualmente, aunque todavía con base científica débil, es que posiblemente en todos los órganos de nuestro cuerpo existan células madre o progenitoras responsables de la capacidad de regeneración (mayor o menor) de los mismos. Se desconoce por el momento la verdadera pluripotencialidad de las células madre adultas. Las células madre mesenquimales mencionadas anteriormente están siendo objeto de estudio de forma especialmente intensa porque en

determinadas condiciones experimentales pueden convertirse en células de otros tejidos (como neuronas o músculo cardíaco). La verdadera potencialidad terapéutica de estas células está, por el momento, sometida a debate.

### LA TERAPIA CELULAR Y LAS CÉLULAS MADRE EMBRIONARIAS

Aunque la existencia de células madre embrionarias se conoce desde los inicios de la embriología moderna, hace más de cien años, el interés científico reciente por ellas se debe, fundamentalmente, a su posible aplicabilidad en terapia celular. Existen numerosas enfermedades que cursan con muerte de células específicas, producida por causas genéticas, degenerativas o traumáticas. Por ejemplo, casi todos los síntomas de la enfermedad de Parkinson se deben a la muerte de neuronas localizadas en una zona del cerebro denominada sustancia negra y a la falta del producto (la dopamina) que ellas producen. Igualmente, algunos tipos de diabetes se deben a la ausencia de células pancreáticas productoras de insulina. En los infartos cerebrales o del miocardio la muerte celular correspondiente se produce por falta de riego sanguíneo a regiones específicas del cerebro o el corazón, y en las lesiones medulares la destrucción tisular es consecuencia de un traumatismo. Uno de los objetivos más ambiciosos de la medicina moderna es tratar estas enfermedades mediante la producción y/o administración de nuevas células que lleven a cabo las funciones de las células destruidas o que ayuden a la regeneración parcial o total de las células lesionadas. Aunque la terapia celular se ha ensayado con éxito en algunas patologías, como por ejemplo en pacientes parkinsonianos, su uso clínico está todavía restringido a unos pocos estudios piloto. Para la mayoría de los enfermos potencialmente beneficiarios de la terapia celular, ésta es sólo una opción que podría materializarse en el futuro pero que en este momento ha de considerarse como en estadio de investigación preclínica. Una de las limitaciones más importantes de la terapia celular es la disponibilidad de células que ejecuten las funciones deseadas y que puedan administrarse a los enfermos con niveles de seguridad aceptables. Por su potencialidad para producir cualquier tipo de tejidos, las células madre embrionarias proporcionan, en principio, una fuente inagotable de material para su uso en trasplantes celulares terapéuticos. Por ello, la diferenciación de células madre embrionarias a células adultas es una de las líneas de vanguardia de la investigación actual. En algunos modelos animales de enfermedades neurológicas o cardíacas el implante de células madre embrionarias ha producido mejorías en la sintomatología muy apreciables. Igualmente se ha descrito que el trasplante de células madre embrionarias productoras de insulina mejora los síntomas de la diabetes experimental.

Junto a los prometedores avances ocurridos en la investigación con células madre embrionarias, en los ambientes científicos más serios predomina una actitud cauta, e incluso escéptica, sobre la aplicabilidad de las mismas en terapia celular humana. Es indiscutible que los éxitos de la medicina actual derivan de la labor realizada previamente en laboratorios de investigación; sin embargo, son los científicos quienes saben mejor que nadie que la traslación de los resultados científicos a la práctica médica es un camino pavimentado de fracasos y decepciones. El agudo ensayo titulado *Lost in translation*, aparecido recientemente en la revista *Nature*, debe servir de freno a la euforia prematura sobre el efecto curativo de la terapia con células madre. Indudablemente, la mejor receta para una traslación con posibilidades de éxito es la investigación de calidad. Se conoce todavía muy poco sobre los mecanismos moleculares que determinan la diferenciación temprana de las células madre embrionarias y su estabilidad a medio y largo plazo. No se puede descartar, por el momento, que las células madre embrionarias supuestamente diferenciadas *in vitro* puedan iniciar un proceso de proliferación una vez implantadas y produzcan procesos tumorales. El uso clínico rutinario de las células madre embrionarias requerirá bien la modificación de algunos caracteres genéticos de las mismas para evitar el rechazo inmunológico, o bien la clonación terapéutica. Independientemente de los aspectos éticos (véase más adelante), existen numerosos interrogantes metodológicos por responder, tales como las consecuencias de la eliminación de los antígenos celulares de superficie o la factibilidad y rentabilidad médica de la clonación terapéutica. Este último procedimiento implica la obtención de óvulos a los que, tras extraer su propio núcleo, se transfiere el núcleo de una célula somática conteniendo los genes del donante. Este método de reprogramación nuclear que, aunque con baja eficiencia, ha funcionado en algunos mamíferos e incluso en el hombre, proporciona blastocistos con células madre embrionarias de características genéticas casi idénticas a las del individuo donante del núcleo celular. Aunque las posibilidades que ofrecen estas células clónicas son enormes, la terapia basada en la administración de células madre embrionarias exógenas diferenciadas *in vitro* parece, en principio, indicada sólo en enfermedades con lesiones muy localizadas (como, por ejemplo, la enfermedad de Parkinson o la diabetes). Es por el momento difícil imaginar cómo los implantes neuronales podrán suplir las deficiencias en enfermos como los de Alzheimer, con lesiones cerebrales muy amplias, en los que, además de reemplazar las células degeneradas, es necesario restablecer la delicada red de conexiones interneuronales de las que depende el control motor o la memoria.

#### APLICACIONES BIOTECNOLÓGICAS DE LAS CÉLULAS MADRE EMBRIONARIAS

La terapia celular fundamentada en las células madre embrionarias no es la panacea de la medicina del siglo XXI y es obvio que las expectativas generadas en

algunos casos no se corresponden con el conocimiento científico disponible. No obstante, hay razones fundadas para que la investigación con células madre embrionarias tenga un carácter prioritario en el sistema de investigación y desarrollo español. El análisis de la diferenciación temprana de las células madre embrionarias aportará un conocimiento científico básico que, independientemente de su utilidad en terapia celular, servirá para conocer mejor procesos patológicos como el envejecimiento o el cáncer. Además, a partir de las líneas de células madre embrionarias se podrán generar modelos celulares de enfermedades humanas que actualmente no son factibles. Una aplicabilidad adicional de las células madre embrionarias, en mi opinión posiblemente la más interesante, es que facilitará los estudios *in vitro* de farmacogenética humana una vez se disponga de grandes bancos de líneas celulares representativas de las diferentes poblaciones. Esto permitirá estudiar cómo las células responden a los fármacos según su perfil genético, lo que previsiblemente hará más barato y eficiente la generación de nuevos medicamentos.

#### LAS CÉLULAS MADRE ADULTAS Y LA MEDICINA REGENERATIVA

En paralelo a los avances en la investigación con células madre embrionarias, el interés por la posible aplicabilidad clínica de las células madre adultas también ha aumentado en los últimos años. En el contexto de la terapia celular, las células madre adultas podrían tener algunas ventajas sobre las embrionarias por su mayor estabilidad y, al menos hasta que se desarrolle la clonación terapéutica, porque hacen factible la realización de autotrasplantes, evitando numerosos problemas técnicos, entre los que destaca el rechazo inmunitario. La existencia de células madre adultas en la sangre es lo que ha permitido realizar, desde hace décadas, los trasplantes de médula ósea a los pacientes con leucemia. Actualmente se investiga sobre la capacidad de células madre del cerebro para producir *in vitro* diferentes tipos de neuronas adultas, o de las células progenitoras en otras localizaciones para diferenciarse en tejido conectivo, óseo o pancreático. Sin embargo, el conocimiento sobre estos tipos celulares es muy fragmentario. Por ejemplo, aunque en el intestino humano disponemos de una población particularmente activa de células madre, de las que derivan diariamente decenas de millones de células epiteliales nuevas, todavía no sabemos cómo aislarlas y mantenerlas en cultivo de forma estable. Como se comentó anteriormente, un tipo celular que ha recibido atención especial por su potencial terapéutico son las células madre mesenquimales de la médula ósea. Estas células parecen tener una pluripotencialidad muy acusada, siendo capaces de diferenciarse *in vitro* de células de la sangre y de neuronas, células musculares cardíacas o tejido hepático. También se ha descrito que las células mesenquimales pueden producir otros linajes celulares *in vivo*. En mujeres leucémicas que han sido tratadas con trasplante de

médula ósea de un varón (cuyas células contienen el cromosoma Y) y que al fallecer fueron sometidas a autopsia, se encontraron células de diferentes órganos (corazón, hígado o incluso cerebro) que contenían el cromosoma Y. Algunos autores interpretan este hecho como confirmatorio de la transdiferenciación (generación de células de un tejido a partir de células madre de otro tejido diferente) de células madre mesenquimales del varón donante en células diferenciadas en los órganos de la mujer receptora. Sin embargo, otros investigadores explican estas observaciones simplemente por la fusión de las células trasplantadas con las células del receptor. En paralelo a estas investigaciones, se han realizado estudios piloto en varios países (entre ellos España) con el objetivo de estimular la regeneración del tejido cardíaco con células madre mesenquimales en pacientes que han sufrido infarto de miocardio. El mecanismo de acción de estos trasplantes se desconoce, y si bien los resultados, aunque discretos, han sido alentadores en algunos casos, en otros han producido efectos indeseables importantes.

Entre las líneas de investigación sobre medicina regenerativa más activas destaca el uso de células madre del sistema nervioso adulto para producir neuronas o células gliales que sinteticen factores neurotróficos. Éstos podrían utilizarse para proteger a las neuronas lesionadas o estimular la regeneración de fibras nerviosas dañadas. Dentro de las enfermedades que podrían ser tratadas con este tipo de tecnologías están las lesiones medulares o la esclerosis múltiple. Finalmente, la existencia de células madre en el cerebro adulto, especialmente en zonas como el hipocampo, relacionadas con la memoria témporo-espacial, permite especular con la posibilidad de activación de las células madre adultas, de forma que den lugar no sólo a nuevas células sino al restablecimiento de los circuitos neuronales defectuosos.

La investigación con células madre embrionarias y adultas ofrece posibilidades muy atractivas por su aplicabilidad a diferentes campos y, por tanto, debe ser apoyada de forma decidida y sin reservas. Sin embargo, el desarrollo de la medicina regenerativa no podrá ocurrir fuera de un sistema de investigación biomédica propio y de calidad que lo permita. En mi experiencia, los programas de terapia celular creíbles necesitan de la cooperación estrecha entre la mejor investigación básica y servicios clínicos de excelencia. El apoyo a instituciones capaces de ofertar estos medios es indudablemente la forma adecuada de potenciar la medicina regenerativa en nuestro país.

### **CÉLULAS MADRE, BIOÉTICA Y RELIGIÓN: ¿RETORNO AL PASADO?**

La investigación con células madre embrionarias, como otras facetas de la ciencia o la técnica actuales, tiene aspectos éticos no desdeñables. Además, el debate sobre el uso científico y terapéutico de células madre embrionarias está teñido de connotaciones religiosas: para unos, imprescindibles y, para otros,

indeseables. A pesar de que, en palabras del papa Juan Pablo II «la Fe nunca debe entrar en conflicto con la razón», la realidad es que el principio del derecho a la vida, incluso en la fase embrionaria inicial, defendido a ultranza por la religión católica, choca con otro anhelo fundamental del ser humano como es la lucha contra el sufrimiento y la enfermedad. Parece que, como en el pasado con Galileo o Darwin, reaparece la tensión entre la Fe y la Ciencia. Es importante destacar, no obstante, que en lo concerniente al debate teológico sobre el origen de la vida humana, las posiciones de las diferentes religiones son variables. Para la mayoría de los judíos o los musulmanes, el embrión sólo alcanza la naturaleza humana varias semanas tras la fecundación, una vez que adopta una forma parecida a la del hombre. De hecho, dos países religiosamente muy ortodoxos como Israel o Irán han bendecido la investigación con embriones humanos. Como los católicos, algunas sectas hindúes sitúan en la concepción el origen de la vida, mientras que los budistas consideran la clonación terapéutica como una saludable «reencarnación de la vida», en armonía con sus creencias más genuinas. En los foros donde se discute sobre bioética, las diferentes posiciones, muy influidas por las creencias religiosas, varían entre los que niegan rotundamente cualquier manipulación del embrión humano y los fervientes defensores de la clonación terapéutica. Después de años de debate, las Naciones Unidas elaboraron hace unos meses una declaración de «compromiso», no vinculante, que para satisfacer a todos insta a los Estados miembros a que en sus respectivas legislaciones sobre el uso de embriones y la clonación terapéutica se respete la «dignidad humana». Sí existe un acuerdo unánime en el rechazo a la clonación reproductiva en el hombre, es decir, el uso de la reprogramación nuclear para producir individuos semejantes al donante. Independientemente de los aspectos éticos y la ausencia de indicaciones médicas que la aconseje, la clonación reproductiva tiene limitaciones técnicas e incertidumbres posiblemente insuperables. Los mamíferos obtenidos hasta la fecha por reprogramación nuclear desarrollan numerosas patologías y envejecimiento precoz.

Dado que los intentos de establecer reglas éticas sobre la clonación terapéutica y el uso de células madre embrionarias humanas que trasciendan las barreras culturales y religiosas han fracasado estrepitosamente, es más que posible que el debate sobre «clonar o no clonar» continúe. En mi opinión, éste es sólo uno de los puntos de fricción entre la ciencia y las creencias metafísicas que aparecerán cada vez con mayor frecuencia en el futuro cercano. Paradójicamente, en España, país con claro predominio social de la religión católica, la mayoría de la población apoya la investigación con células madre. De hecho, tenemos desde hace años una legislación que, con pocas restricciones reales, permite el aborto y la fecundación *in vitro*. Desde el punto de vista científico, el evento biológico más crítico en la creación de

un nuevo ser es la fecundación. Sin embargo, esto no impide que en los ambientes académicos independientes y más cualificados, la opinión mayoritaria, que comparto, sea de apoyo a la investigación con células madre embrionarias y adultas sin otras limitaciones que las derivadas del respeto al uso del material embrionario humano y el cumplimiento de una normativa exigente en cuanto a los objetivos y la calidad de la investigación a realizar. Aunque desconozco los detalles, en esta dirección parecen orientarse las legislaciones españolas (autonómicas y del gobierno central) elaboradas hasta la fecha. Sin embargo, creo que no son aconsejables las prisas innecesarias respecto a la clonación terapéutica en el hombre. Me parece prudente esperar a conocer con detalle los efectos de la transferencia nuclear, u otros métodos de clonación, en células de mamíferos para estimar cuán seguro será su uso en pacientes. Establecida la seguridad biológica, la clonación terapéutica debería activarse una vez que los estudios en curso con los embriones sobrantes de la fecundación *in vitro* muestren de forma suficientemente probada la aplicabilidad de las células madre embrionarias a la terapéutica humana.

#### EL IMPACTO SOCIAL DE LA INVESTIGACIÓN CON CÉLULAS MADRE: LA RESPONSABILIDAD DEL CIENTÍFICO

Los aspectos éticos, legales y científicos relacionados con la investigación con células madre embrionarias (y, por extensión, con las células madre adultas) tienen un impacto social importante en la mayoría de los países desarrollados debido a las expectativas «curativas» que se han generado alrededor de ellas y, sobre todo, porque —como se indicó en el apartado anterior— el uso de embriones humanos enfrenta posiciones ideológicas y religiosas distintas. En España, la «cuestión células madre» se ha mantenido durante los últimos dos o tres años dentro de la actualidad mediática más candente porque, además, se ha convertido en tema de fricción política. Aunque las confrontaciones políticas son legítimas y, en ocasiones, deseables, conducen inevitablemente a discursos entre los oponentes donde los aspectos ideológicos se mezclan con estrategias o servidumbres personales, alejadas de los postulados propios de la Ciencia. Junto a una absoluta (y paradójica) desinformación de la sociedad sobre el tema, la «cuestión células madre» ha puesto de manifiesto, al menos desde mi punto de vista, las debilidades crónicas de nuestro sistema de ciencia y tecnología (entre otras, la falta de un pacto de Estado en apoyo de la Ciencia). Sinceramente, creo que las acciones teatrales protagonizadas por algunos científicos y apoyadas por las administraciones son tristemente «cutres», por su oportunismo y porque producirán a medio plazo decepción de la sociedad y desprestigio para la Ciencia. Además, estas actitudes desincentivan a los investigadores más serios y comprometidos con el desarrollo cien-

tífico de nuestro país.

Los comentarios relativos a la «socialización» del debate sobre la investigación con células madre embrionarias obligan a la reflexión, aunque sea preliminar, sobre el papel de la Ciencia y la responsabilidad de los científicos, particularmente importante en sociedades con poca tradición científica e incorporadas tardíamente al desarrollo económico y tecnológico. La Ciencia es una herramienta cultural del hombre que ha permitido su evolución hasta los niveles hoy conocidos. El avance científico se basa en la libertad y la creatividad, por lo que, en general, los investigadores (aunque con ideologías dispares) suelen ocupar posiciones de vanguardia en la sociedad. Conviene recordar que el objetivo último de la Ciencia es el Hombre, que la hace posible, y que los usos de la Ciencia los regulan las sociedades y no los científicos. En esta relación biunívoca Ciencia-Sociedad, ¿cuál es el papel del científico? En mi opinión, el científico debe comprometerse no sólo con la divulgación de la Ciencia, para facilitar que la sociedad la comprenda y acepte sus aplicaciones, sino que también debe involucrarse en el uso correcto de la misma en beneficio de todos. En el campo de la biomedicina es particularmente importante que los científicos seamos capaces de facilitar a nuestros conciudadanos la comprensión de los avances científicos sin crear falsas expectativas. En estos menesteres es absolutamente necesario mantener un código ético basado en el uso exclusivo del lenguaje y normas de la Ciencia, contrarias a la demagogia o exageración y que emanan del trabajo en el laboratorio sometido al juicio crítico de los colegas. La divulgación científica debe tener como objetivo fundamental la labor educativa, orientada a conformar una sociedad más culta e informada y, por tanto, más libre. Una situación anómala, que incluso calificaría de patológica, se da en algunos ambientes de las sociedades occidentales y con especial virulencia en España, donde, junto al disfrute de los medios de comunicación más potentes y eficaces nunca conocidos, convive la desinformación más injusta y cruel. En este caldo de cultivo, en que se combina sin juicio crítico lo científico y lo fantástico, lo material y lo espiritual, la realidad y la ficción, crecen las reacciones oscurantistas científicas, fácilmente manipulables y propias de la posmodernidad. La actividad científica es un ejercicio de libertad individual y colectivo: el científico debe ser el agente que facilite la incorporación de la sociedad de forma responsable y con el mayor consenso posible a esta aventura maravillosa de la humanidad.

.....  
**José López-Barneo**  
 Catedrático de Fisiología  
 Jefe de Servicio del Hospital Universitario  
 Virgen del Rocío, Sevilla

**INTRODUCCIÓN HISTÓRICA**

El primer trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) con sangre del cordón umbilical (TSCU) se realizó el año 1988, para tratar a un niño con una anemia aplásica congénita de Fanconi, utilizando sangre del cordón umbilical (SCU) de un hermano HLA-idéntico recién nacido. En 1995 se publicaron los resultados de los primeros 50 TSCU realizados con SCU de donantes familiares. En 1992 se fundó en Nueva York el primer banco de SCU de donantes voluntarios no emparentados (DnE), al cual, poco después, se añadieron varios bancos de Europa, siendo el de Barcelona uno de los más importantes. A partir de 1996 se comenzaron a publicar las conclusiones obtenidas de los resultados de utilizar SCU-DnE para el tratamiento de varias enfermedades, así como varios estudios sobre los factores de pronóstico de este procedimiento. Tres publicaciones del año 2004 representaron el reconocimiento definitivo del papel del TSCU-DnE en el tratamiento de pacientes adultos.

Otros dos hechos primordiales en la historia de los TSCU en Europa fueron la formación de los grupos EUROCORD y NETCORD. El primero fue fundado en París por la Dra. E. Gluckman como grupo de trabajo clínico y de investigación, y como registro de los TSCU realizados en Europa. NETCORD es una red, inicialmente europea, de bancos de SCU que ha establecido unos estándares de calidad referidos a la recolección, manipulación y conservación de las unidades de SCU. Actualmente, hay registradas unas 200 000 unidades de SCU en los bancos de SCU de todo el mundo. España es el segundo país europeo en número de unidades de SCU, con más de 20 000 disponibles en seis bancos de SCU del Estado; entre ellos, el primero y más importante es el de Barcelona, con más de 7 000 unidades. Hay que señalar el papel primordial de la Fundación Josep Carreras en el proceso de promoción y creación de los bancos de SCU en España, así como en la inclusión de los datos de las unidades de SCU recolectadas por el REDMO (Registro de Donantes de Médula Ósea).

Actualmente, en EUROCORD y en el IBMTR (Registro Internacional de Trasplantes de Médula Ósea) hay registrados más de 4.000 TSCU-DnE, expresión del impacto que ha supuesto esta nueva modalidad de trasplante. El primer TSCU en España se realizó en Barcelona el año 1994, y a finales del año 2005 ya se habían realizado 322, lo que evidencia el notable aumento de TSCU en adultos en los últimos años.

**CARACTERÍSTICAS DE LOS TSCU**

La media de células nucleadas y de células progenitoras hematopoyéticas (células CD34 positivas) que contiene una unidad de SCU es entre 7 y 10 veces menor que la obtenida mediante una aspiración de progenitores de médula ósea o de progenitores de sangre periférica obtenidos mediante leucoforesis después de su movilización con factores de crecimiento de colonias granulocíticas.

# Sangre de cordón umbilical: fuente de progenitores hematopoyéticos para el trasplante

A pesar de eso, la gran capacidad prolífica de los progenitores SCU los hace aptos para reconstituir la función hematopoyética en la mayoría de los niños y adultos. Otra característica de la SCU es la menor reactividad inmunológica de sus linfocitos, si se la compara con la de los linfocitos obtenidos de otras fuentes. La inmadurez y menor reactividad inmunológica de los linfocitos de la SCU permiten utilizar unidades de SCU con un menor grado de identidad HLA con el receptor de lo que sería exigible con progenitores de otros orígenes. En igualdad de condiciones respecto a la identidad HLA, la enfermedad injerto contra huésped (principal complicación del trasplante hematopoyético) es menos frecuente y intensa en los TSCU que en los trasplantes de médula ósea o de sangre periférica.

El análisis de factores de riesgo de pronóstico en el TSCU ha evidenciado que los resultados son mejores cuanto más grande es la celularidad del producto infundido y el grado de identidad HLA.

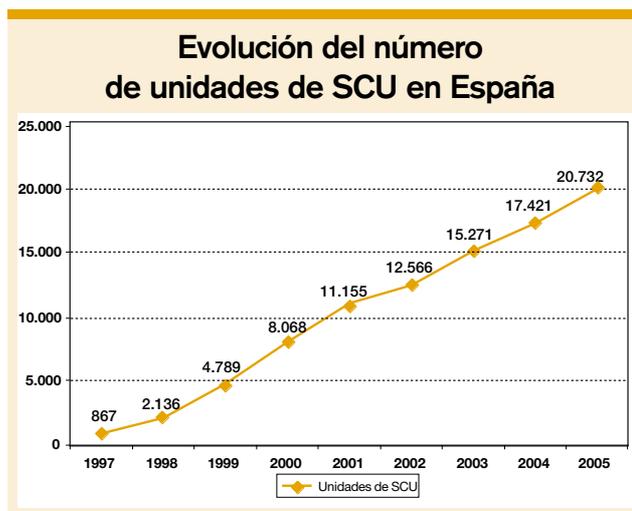
**VENTAJAS Y DESVENTAJAS****DE LA UTILIZACIÓN DE SCU EN EL TPH**

Entre las ventajas figuran: la facilidad de obtención, sin molestias para el donante; la fácil disponibilidad al ser solicitada; la plena caracterización del producto (HLA, celularidad y serologías víricas conocidas desde el primer momento); la mayor facilidad para reclutar donaciones entre determinadas minorías étnicas, y los requerimientos menos estrictos respecto al grado de identidad en el sistema HLA entre donante y receptor.

Entre las desventajas o limitaciones hay que remarcar: el limitado número de células progenitoras de cada unidad, hecho que predispone a un mayor riesgo de fallos de implante y a una reconstitución hematológica e inmunológica más lenta; la imposibilidad de una segunda donación en caso de fallo del implante o de recidiva de la enfermedad, y el riesgo, muy remoto, de transmisión de enfermedades genéticas no detectadas en el nacimiento.

**INDICACIONES Y RESULTADOS DEL TSCU**

Básicamente, las indicaciones del TSCU son las mismas que las del trasplante de médula ósea (TMO) o de progenitores de sangre periférica. En las enfermedades neoplásicas hematológicas (fundamentalmente leucemias agudas, leucemia mieloide crónica y mielodisplasias), los resultados del TSCU en niños, en cuanto a supervivencia, son similares a los obtenidos con el TMO. Los principales factores que influyen en la evolución clínica son el estadio de la enfermedad (primera o segunda remisión completada o fases más avanzadas), el número de células infundidas, y el grado de identidad HLA



entre la unidad de SCU y el receptor. En el análisis de resultados multicéntricos también se ha demostrado la influencia de la experiencia del centro en los resultados de esta modalidad de trasplante.

En los estudios comparativos entre TSCU y TMO en niños, se ha observado en los TSCU una menor incidencia de la enfermedad injerto contra huésped grave, una recuperación hematológica y inmunológica más lenta y, consecuentemente, una mayor mortalidad en los primeros 100 días, atribuible a una mayor incidencia de infecciones por gérmenes oportunistas. La frecuencia de recidivas de la neoplasia es la misma en ambos tipos de trasplante.

Los primeros estudios comparativos entre TSCU y TMO recientemente aparecidos han evidenciado que no hay diferencias significativas respecto a supervivencia y supervivencia libre de enfermedad en pacientes con leucemia aguda.

Entre las enfermedades neoplásicas, la mayor experiencia proviene de tres grupos de enfermedades genéticas. En las inmunodeficiencias primarias graves (inmunodeficiencia combinada grave y enfermedad de Wiskott-Aldrich, entre otras), los resultados obtenidos son muy buenos, con supervivencias del 70% y restauración completa de la función inmunológica en muchos casos. Estos resultados son mejores que los obtenidos con trasplante de familiares haploidénticos.

También en ciertas enfermedades metabólicas de depósito congénitas, como la mucopolisacaridosis tipo I (enfermedad de Hurler), los resultados han superado los obtenidos con el TMO de donante no emparentado, con supervivencias superiores al 80%. Tanto en estos casos como en los anteriores, el factor tiempo (precocidad en el trasplante) tiene un impacto muy notable en los resultados finales. En el grupo de las insuficiencias medulares congénitas (anemia de Fanconi, agranulocitosis genética y otras), los resultados no son tan buenos, pero sí comparables a los obtenidos con el TMO de donante no emparentado.

### PERSPECTIVAS FUTURAS DEL TSCU

Todos estos resultados del TSCU-DnE pueden ser mejorados si se adopta una serie de medidas:

1) Indicación adecuada y precoz. Los TSCU-DnE se deben realizar en fases relativamente iniciales de la enfermedad y no reservarlos como último recurso en caso de no encontrar un donante de médula ósea aceptable. Por eso, es aconsejable la búsqueda simultánea de donantes de médula ósea y de unidades de SCU compatibles.

2) Una buena selección de la unidad de SCU. La primera condición es que contenga un número de células nucleadas (CN) y de células progenitoras (células CD34 positivas) adecuado al peso del receptor. En niños, se recomienda que tengan más de  $3,5 \times 10^7$  CN/kg y más de  $1,7 \times 10^5$  CD34+/kg. En adultos, las cifras mínimas aceptables serían de  $1,5 \times 10^7$  y  $1 \times 10^5$ , respectivamente. La segunda condición es que la disparidad HLA entre la unidad de SCU y el receptor no afecte a más de dos de los seis antígenos habitualmente analizados (valorando los *loci* A y B a nivel antigénico, y el *locus* DRB1 a nivel alélico). También parece evidente que cuanto menor sea el grado de identidad HLA entre la unidad de SCU y el receptor, mayor cantidad de células se deberían infundir.

3) Reducción de la mortalidad en los 100 primeros días:

- a) Adoptando las máximas medidas para prevenir y tratar de forma precoz las infecciones por gérmenes oportunistas;
- b) intentando acelerar la recuperación de las cifras de neutrófilos y la función inmunológica;
- c) disminuyendo la toxicidad del tratamiento de acondicionamiento utilizando regímenes de intensidad reducida.

### CONCLUSIONES

La principal conclusión de la experiencia actual es que la SCU es una fuente de progenitores hematopoyéticos válida para la realización de trasplantes hematopoyéticos y que, con el TSCU, se pueden obtener, en la mayoría de las indicaciones, resultados similares, y en algunos casos superiores, a los alcanzados con médula ósea o sangre periférica, siempre y cuando se adopten todas las medidas antes mencionadas. La utilización de SCU permite aumentar sensiblemente la probabilidad de realizar el TPH en pacientes que no disponen de donante familiar o que requieren un trasplante de cariz urgente.

Joan J. Ortega y Enric Carreras

Miembros de la Comisión Asesora de THP de la OCATT

## CARACTERÍSTICAS DE LOS PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DE LA SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL

La sangre fetal contenida en la placenta y el cordón umbilical, una vez atado y cortado, suele denominarse sangre de cordón umbilical (SCU).

La SCU se obtiene mediante punción de la vena umbilical cuando la placenta se halla todavía dentro del útero, o bien tras su desprendimiento, dejando fluir la sangre por acción de la gravedad. Si la recolección es realizada por personal experto, se obtienen entre 80 y 140 ml de SCU, muy rica en progenitores hematopoyéticos (PH) que pueden ser criopreservados durante largos períodos de tiempo.

La experiencia acumulada durante los últimos 15 años demuestra que una unidad de SCU contiene suficientes PH para poder realizar un trasplante hematopoyético (TPH). A pesar de que el número de células nucleadas y de PH de una unidad de SCU es de 7 a 10 veces inferior al obtenido en una aspiración de médula ósea, su gran capacidad proliferativa y de implante las hace suficientes para reconstituir la hematopoyesis en niños y adultos de bajo peso.

Los progenitores de SCU presentan ciertas **ventajas** respecto a los de médula ósea o sangre periférica. La primera es su rápida disponibilidad, al tratarse de unidades fácilmente localizables y transportables, en las que ya se ha descartado la existencia de enfermedades infecciosas o hereditarias transmisibles, y con una celularidad y tipología HLA conocidas de antemano. La segunda ventaja es su menor alorreactividad, de forma que, a igualdad de identidad HLA entre donante y receptor, la unidad de SCU presenta menor riesgo de enfermedad injerto contra huésped (EICH) que el trasplante de médula ósea (TMO) o de sangre periférica (TSP), sin perder el efecto antitumoral de los injertos alogénicos. Eso hace que, desde el punto de vista inmunológico, sea posible hallar una unidad de SCU adecuada para la mayoría de pacientes, ya que se puede aceptar un cierto grado de incompatibilidad. El principal **inconveniente** de los progenitores de SCU es su menor celularidad hematopoyética, lo que limita su utilización en receptores de gran volumen corporal y conlleva una recuperación hematopoyética e inmunológica más lenta, así como un mayor riesgo de fallo de implante y la imposibilidad de una segunda donación o de infusión de linfocitos posttrasplante.

## APLICACIONES CLÍNICAS DE LOS PROGENITORES DE SCU Trasplante alogénico

Desde el primer trasplante de SCU (TSCU) realizado en 1988 en el Hospital Saint Louis de París, y gracias a la creación de 38 bancos de sangre de cordón umbilical (BSCU) en 21 países, se han llevado a cabo más de 6.000 TSCU en todo el mun-

# Análisis del estado actual del trasplante de sangre de cordón umbilical y de los bancos de sangre de cordón para uso familiar

do. Según el Center for International Bone Marrow Transplant Research, el TSCU representa el 20% de los TPH de donante no emparentado (DnE) en pacientes menores de 20 años. De la experiencia acumulada a lo largo de estos años se pueden extraer las siguientes conclusiones:

*TSCU alogénico de donante emparentado.* Si bien son pocos los pacientes que han recibido un trasplante de este tipo, los estudios comparativos con el TMO de hermano compatible han mostrado resultados similares (probabilidad de supervivencia cercana al 60%), una menor incidencia de la EICH y que no aumenta el porcentaje de recidivas.

*TSCU alogénico de DnE.* Se ha realizado para las mismas indicaciones que el TMO o TSP alogénico, sin que su menor alorreactividad haya supuesto un menor efecto injerto contra tumor y, en consecuencia, una mayor incidencia de recidivas de la enfermedad. En niños afectados de **neoplasias hematológicas** (principalmente leucemias agudas, leucemia mieloide crónica y mielodisplasias), los resultados del TSCU son similares a los obtenidos con el TMO de DnE (probabilidad de supervivencia alrededor del 40%). Los factores principales que influyen en su evolución clínica son el estado de la enfermedad, el número de células infundidas y el grado de identidad HLA entre la unidad de SCU y el receptor. También se ha observado que la experiencia del centro influye en los resultados de esta modalidad de TPH. En adultos con leucemia aguda, estudios comparativos recientes no han evidenciado diferencias significativas en la tasa de supervivencia y de supervivencia libre de enfermedad entre el TSCU y el TMO de DnE (probabilidad del 35 y el 30%, respectivamente).

En **procesos no neoplásicos**, la mayor experiencia proviene de tres grupos de enfermedades genéticas. En las inmunodeficiencias primarias (inmunodeficiencia combinada grave y enfermedad de Wiskott-Aldrich, entre otras) los resultados obtenidos son muy buenos (probabilidad de supervivencia del 70%), lográndose una restauración completa de la función inmunológica en la mayoría de los casos. En algunas enfermedades metabólicas de depósito congénitas, como la mucopolisacaridosis tipo I (enfermedad de Hurler), los resultados han superado a los obtenidos con TMO de DnE, con supervivencias superiores al 80%. En el grupo de las insuficiencias medulares congénitas (principalmente en la

anemia de Fanconi), los resultados no son tan buenos, pero sí comparables a los obtenidos con el TMO de DnE (probabilidad de supervivencia del 40%).

### Trasplante autogénico

Existe un solo caso referido en la literatura, lo que es lógico si se analizan las posibles indicaciones del TSCU autogénico:

*Hemopatías congénitas.* Carece de toda lógica la utilización de progenitores autogénicos que poseen la misma anomalía genética que se pretende combatir. En el futuro, la aplicación de técnicas de terapia génica podría modificar esta situación, si bien los estudios realizados hasta la fecha en este sentido han utilizado progenitores de médula ósea y no de SCU.

*Hemopatías malignas.* No es infrecuente hallar alteraciones genéticas y moleculares *in utero* en pacientes con leucemias diagnosticadas años después del nacimiento. Incluso en el supuesto de poder disponer de progenitores de SCU libres de enfermedad, sería preferible utilizar unidades de SCU alogénicas para poder beneficiarse del efecto antileucémico del implante. También podrían utilizarse unidades de SCU autogénicas como forma de rescate hematopoyético tras quimioterapia intensiva en determinadas enfermedades, aunque eso no tiene mucho sentido si se puede disponer con facilidad de grandes cantidades de progenitores de sangre periférica.

*Tumores sólidos.* El trasplante autogénico puede considerarse un procedimiento estándar únicamente en niños con neuroblastoma, sarcoma de Ewing o tumores germinales. El hecho de que muchos protocolos terapéuticos de estas enfermedades contemplen más de un procedimiento de rescate hematopoyético hace que los PH de elección sean los obtenidos de sangre periférica y no los de SCU disponibles en cantidades limitadas.

Por todo ello, el TPH autogénico en pacientes pediátricos se aplica cada vez con menor frecuencia y actualmente se considera que la probabilidad de necesitar un TPH autogénico antes de los 20 años es inferior a 1/20.000.

### Tratamiento de otras enfermedades de aparición tardía

Cada día son más las evidencias de que la plasticidad de los PH puede ser utilizada en el tratamiento de diversas enfermedades. Se están llevando a cabo ensayos clínicos para valorar el papel de la terapia celular con PH en la regeneración miocárdica, vascular, pancreática o neuronal, entre otras, con la finalidad de tratar infartos de miocardio, vasculopatías periféricas, diabetes o trastornos neurodegenerativos. En la actualidad, estos ensayos utilizan progenitores autogénicos de médula ósea o sangre periférica, y no hay motivo para pensar que progenitores de SCU autogénicos, criopreservados

durante decenas de años, puedan ofrecer mejores resultados.

### MARCO LEGAL DE LOS PROGENITORES DE SCU EN ESPAÑA

Hasta el año 1996, la placenta, el cordón umbilical y la sangre que contenían se consideraban residuos biológicos y como tales debían ser eliminados por el establecimiento sanitario que los recogía. Esta normativa sigue en vigor en muchos países de nuestro entorno, pero en España, desde el Real Decreto 411/1996, el cordón umbilical y los progenitores obtenidos a través del mismo han quedado explícitamente excluidos de la categoría de residuos biológicos y se equiparan al resto de los progenitores hematopoyéticos. Diversos artículos de este Decreto tratan aspectos relevantes en lo que a progenitores de SCU se refiere. Uno de los más destacados es el que establece que la obtención de SCU sólo se podrá realizar en centros previamente autorizados por la Administración. En segundo lugar, especifica que los BSCU, además de estar debidamente autorizados, no podrán realizar actividades con ánimo de lucro.

En la actualidad, se está elaborando la transposición de la Directiva [2004/23/EC del Parlamento Europeo y del Consejo de Europa, relativa al establecimiento de normas de calidad y seguridad para la donación, obtención, evaluación, procesamiento, preservación, almacenamiento y distribución], que deberá aplicarse a todos los tejidos y células humanas, incluyendo las células progenitoras hematopoyéticas de sangre periférica, cordón umbilical y médula ósea, cuando su finalidad sea la utilización terapéutica o su aplicación clínica. Según declaraciones de las autoridades sanitarias, en este documento quedarán perfectamente definidos todos y cada uno de los aspectos relacionados con los progenitores de SCU.

### PROBLEMÁTICA DE LOS BANCOS DE SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL PARA USO FAMILIAR

En los últimos años han aparecido en diversos países (Alemania, Holanda, Bélgica, Reino Unido, EUA, Canadá y China, entre otros) BSCU de carácter privado que ofrecen a los padres la posibilidad de conservar durante períodos de tiempo indefinidos la SCU de los recién nacidos para un hipotético uso familiar, si fuese necesario. Estos BSCU actúan no sólo en sus propios países sino que, además, utilizando Internet como sistema de comunicación, ofrecen sus servicios a otros países, como España, donde la creación de bancos de estas características no está autorizada. En estos casos, la recolección de los progenitores la realiza el obstetra que atiende el parto, utilizando un *kit* de recogida que se envía al extranjero, a través de un servicio de mensajería comercial, sin previa notificación a las autoridades sanitarias, como es precepti-

vo. El pago de los servicios (entre 1.000 y 2.000 dólares iniciales y pagos anuales de aproximadamente 100 dólares, o bien una única cuota cercana a los 3.000 dólares) suele efectuarse por Internet o transferencia bancaria.

### Argumentos a favor de la recogida de SCU para uso familiar

El principal argumento que esgrimen los proveedores de estos servicios es que están ofreciendo al recién nacido un verdadero "seguro biológico" para el tratamiento de enfermedades que pueda desarrollar durante la infancia o en la edad adulta, progenitores que, además, podrían servir para otros miembros de la familia. También se usa como argumento el respeto a la libertad individual para decidir en un sentido o en otro sin causar perjuicio social alguno.

### Argumentos en contra de la recogida de SCU para uso familiar

La creación de estos BSCU ha generado un gran número de argumentos en contra desde el punto de vista médico y ético. Los más relevantes son:

- El uso de argumentaciones hipotéticas, sin fundamento y en ocasiones tendenciosas, sobre la verdadera realidad de las expectativas reales y futuras del uso de estos progenitores, dirigidas a coaccionar a los futuros padres en un momento especialmente delicado de sus vidas. En ningún caso se informa de que la probabilidad de utilización autogénica es inferior a 1/20 000, y que la de que otro miembro de la familia pueda requerir un TPH alogénico es, como mucho, de 1/2.500, sin que nadie pueda garantizar que la unidad de SCU conservada sea aceptable desde el punto de vista de la compatibilidad HLA y la celularidad.
- El hecho de que en las familias de riesgo, que eventualmente pueden requerir estos PH, ya se acepta efectuar recogidas de SCU dirigidas.
- La existencia de alternativas reales al trasplante autogénico de SCU, como son el TMO y el TSP autogénico, utilizando progenitores del propio paciente obtenidos durante la remisión completa, procedimientos para los que se dispone de una amplia experiencia frente a la nula existente en el TSCU autogénico.
- La existencia de alternativas reales al trasplante alogénico de SCU para un familiar, basándose en

las cifras mundiales de más de 10 millones de donantes voluntarios y de más de 200 000 unidades de SCU criopreservadas en bancos públicos o privados, a disposición de cualquier paciente.

- La ausencia de garantías sobre la calidad de los procedimientos empleados en la obtención, manipulación, criopreservación y almacenamiento de los progenitores en la mayoría de los bancos dedicados

exclusivamente a la SCU para uso familiar.

- El riesgo de que la generalización de esta práctica pueda afectar a la donación altruista de unidades para uso no familiar.
- El riesgo de que se produzca un movimiento social reclamando la recogida y conservación de SCU a cargo de la Sanidad Pública en todos los partos, o la reconversión de unidades donadas para uso no familiar en unidades de uso familiar, en cumplimiento del principio de igualdad de oportunidades en cuanto a salud.
- La pérdida de los principios básicos de la donación para trasplante:
  - altruismo, solidaridad y anonimato\*;
  - autonomía, dado que estas campañas no proporcionan una información exhaustiva y veraz;
  - beneficencia, ya que toda donación debería beneficiar a otro ser humano, a la comunidad o a la sociedad en general;
  - equidad, ya que no se estaría cumpliendo el principio de que todo individuo debe tener las mismas oportunidades de beneficiarse de la donación, y se estaría discriminando en función del poder adquisitivo.

Estas opiniones en contra de los BSCU para uso familiar han sido refrendadas, entre otros organismos, por la Academia Americana de Pediatría (1999); la Comisión Nacional de Ética Francesa (2002); la Academia Nacional de Medicina Francesa (2002); el Grup de Treball per a l'anàlisi de la donació i utilització de la SCU, patrocinado por la Fundación Internacional Josep Carreras y la Generalitat de Catalunya (2001), y finalmente por el Grupo Europeo de Ética de las Ciencias y las Nuevas Tecnologías de la Comisión Europea (2004).

### Legislación actual sobre el tema

A pesar de todas estas opiniones en contra y de que muchos de los grupos de trabajo mencionados concluyan que "los BSCU de uso familiar ofrecen más que sus posibilidades, ya que actualmente la probabilidad de utilizar una de estas unidades es prácticamente nula", ninguno de ellos ha recomendado prohibir estos BSCU y sólo aconsejan "no fomentar" su creación, añadiendo que, en caso de crearse, se debería exigir que sus instalaciones y sus métodos de trabajo se ajustasen a las normas de calidad de cualquier otro banco de tejidos (normas JACIE o FACT). Hasta el momento, sólo Italia y Bélgica han prohibido la creación de BSCU para uso familiar con ánimo de lucro. El modelo italiano sólo permite la conservación de unidades para uso familiar en centros públicos, sin coste y previa autorización en cada caso.

\* Hay que recordar que el principio de anonimato no se aplica a las unidades disponibles en los BSCU, ya que las mismas están perfectamente identificadas. El anonimato se refiere al origen de la unidad para una donación terapéutica no familiar.

## RECOMENDACIONES DEL GRUPO DE TRABAJO DE LA COMISIÓN ASESORA DE LA OCATT

1. Deberían promocionarse las campañas informativas dirigidas al colectivo de ginecólogos, obstetras y comadronas sobre el potencial curativo del TSCU alogénico, así como sobre la información básica a proporcionar a las futuras madres y sobre el sistema de recogida de la SCU.
2. Debería recomendarse la recogida de la SCU de todo recién nacido con algún hermano o padres con enfermedades, que puedan ser tributarios de un TPH y que no dispongan de un donante HLA compatible.
3. Debe considerarse siempre el TSCU como posibilidad terapéutica en niños y adultos que requieran un TPH alogénico y no dispongan de donante HLA compatible o que lo precisen de forma urgente.
4. Debería potenciarse la donación altruista de SCU para uso no familiar por medio de campañas de promoción, prestando especial atención a los colectivos de inmigrantes, dotando a las maternidades de todas las áreas geográficas de recursos para facilitar su recogida, y proporcionando a los

BSCU los recursos necesarios. La mejor manera de alcanzar este objetivo sería la creación de un Plan Nacional de recogida de SCU, similar al promovido por el Senado de EEUU.

5. Debe desaconsejarse, por innecesaria, la recogida de SCU para uso familiar. Con el fin de evitar el conflicto que puede representar para los padres desprenderse de la SCU de su hijo frente a una hipotética futura utilización, debería establecerse que, dado que toda unidad de SCU se halla identificada, los BSCU públicos pudiesen devolverla cuando fuese requerida de forma justificada para su uso familiar, en el supuesto de no haber sido utilizada para otro paciente. Esta medida, junto con el incremento del número de maternidades preparadas para la recogida, potenciaría la donación de SCU para uso no familiar sin excluir la posibilidad de una utilización familiar.

.....  
**Realizado por la Comisión creada ad hoc a instancias de la Directora de la OCATT,**  
**Dra. Deulofeu:**  
**Presidente: Prof. Ciril Rozman;**  
**Secretario: Dr. Enric Carreras;**  
**Vocales: Dr. Joan García, Dr. Juan José Ortega, Dr. Jorge Sierra y Dr. Álvaro Urbano-Ispizua.**

## BIBLIOGRAFIA

- Barker JN, Wagner JE. Umbilical cord blood transplantation: current practice and future innovations. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 48(1): 35-43.
- Michel G, Rocha V, Chevret S, Arcese W, Chan KW, Filipovich A, Takahashi TA, et al. Unrelated cord blood transplantation for childhood acute myeloid leukemia: a Eurocord Group analysis. *Blood* 2003; 102(13): 4290-4297.
- Gluckman E, Rocha V, Arcese W, Michel G, Sanz G, Chan KW, et al. Factors associated with outcomes of unrelated cord blood transplant: guidelines for donor choice. *Exp Hematol* 2004; 32(4): 397-407.
- Rocha V, Labopin M, Sanz G, Arcese W, Schwerdtfeger R, Bosi A, et al. Transplants of umbilical-cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with acute leukemia. *N Engl J Med* 2004; 351(22): 2276-2285.
- Laughlin MJ, Eapen M, Rubinstein P, Wagner JE, Zhang MJ, Champlin RE, et al. Outcomes after transplantation of cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with leukemia. *N Engl J Med* 2004; 351(22): 2265-2275.
- Ferreira E, Pasternak J, Bacal N, de Campos Guerra JC, Mitie Watanabe F. Autologous cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24(9): 1041.
- Dalle JH. Cord blood banking: public versus private banks-facts to ponder and consider *Arch Pediatr* 2005; 12(3): 298-304.
- Torralba F, Gracia D, Abel F. En: *Fundació Internacional Josep Carreras (ed.) Consideracions ètiques en torn a l'ús de la sang del cordó umbilical. En: Donació i utilització de la sang del cordó umbilical: aspectes clínics, ètics i jurídics. Elite-Grafic, Barcelona 2001, pp 39-46.*
- Armson BA. Maternal/Fetal Medicine Committee, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Umbilical cord blood banking: implications for perinatal care providers. *J Obstet Gynaecol Can* 2005; 27(3): 263-290.
- American Academy of Pediatrics. Work Group on Cord Blood Banking. Cord blood banking for potential future transplantation: subject review. *Pediatrics* 1999; 104(1 Pt 1): 116-118
- Academie Suisse des Sciences Médicales. Position de la Commission Centrale d'Éthique sur le prélèvement et l'usage des cellules souches humaines par la recherche scientifique. Bâle; 2001 28 août 2001. En: [http://www.samw.ch/content/Bulletin/f\\_bulletin4\\_2001.pdf](http://www.samw.ch/content/Bulletin/f_bulletin4_2001.pdf)
- CCNE. Les banques de sang de cordon ombilicale en vue d'une utilisation autologue ou en recherche. *Cahiers CCNE* 2003; 35: 3-9 (Avis 79 in <http://www.ccne-ethique.fr/francais/start.htm>)
- Gedé GEE. Les aspects éthiques des banques de sang de cordon ombilical. En: *Avis n° 19, 26/3/2004* [http://europa.eu.int/comm/european\\_group\\_ethics/docs/avis\\_19\\_fr.pdf](http://europa.eu.int/comm/european_group_ethics/docs/avis_19_fr.pdf)
- Misura urgente in materia di cellule staminali da cordone ombelicale. *Gazzetta Ufficiale* 7/4/2005. En <http://www.omco.pd.it/leggi2005.htm>
- Real Decreto 411/1996 de 1 de marzo por el que se regulan las actividades relativas a la utilización de tejidos humanos.
- Transposición de la Directiva 2004/23/EC del Parlamento Europeo y del Consejo Europeo relativa al establecimiento de 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.

**INTRODUCCIÓN**

El objetivo final de gran parte de la investigación en inmunología del trasplante es conseguir alcanzar un estado de tolerancia inmunológica, en el cual el órgano transplantado es aceptado de manera indefinida sin que sea necesario administrar medicación inmunosupresora. Para inducir este estado de tolerancia, es preciso eliminar una gran proporción de linfocitos citopáticos de tipo Th1, que son los responsables del rechazo del injerto, y al mismo tiempo, incrementar el número y la función de los linfocitos reguladores, que inhiben las respuestas citopáticas y protegen a los injertos.

Los linfocitos reguladores que coexpresan los marcadores CD4 y CD25 son el subtipo linfocitario regulador mejor estudiado. Estas células son seleccionadas a nivel del timo para suprimir la función de otros linfocitos, y diversos estudios tanto en modelos experimentales como en humanos demuestran que son fundamentales para prevenir diversas enfermedades autoinmunes. Los linfocitos CD4+CD25+ también son necesarios para alcanzar el estado de tolerancia frente a un trasplante en modelos experimentales, ya que, en ausencia de estas células, diversos tratamientos capaces de inducir la aceptación indefinida de un aloinjerto fracasan.

La familia de moléculas TIM son un grupo de proteínas de membrana que se expresan fundamentalmente a nivel linfocitario y que se caracterizan por presentar un dominio inmunoglobulina y un dominio mucina (*T cell, immunoglobulin-domain, mucin-domain*).

**IDENTIFICACIÓN DE LA MOLÉCULA TIM-3**

La molécula TIM-3 fue identificada a través de la comparación de la expresión genética de linfocitos polarizados Th1 y Th2 como una proteína de membrana que se expresa exclusivamente en los linfocitos Th1 después de varios ciclos de activación. A partir de la construcción de proteínas de fusión TIM-3-inmunoglobulina, se localizó el ligando de esta proteína a nivel de la membrana de los linfocitos reguladores CD4+CD25+ y de algunos subtipos de células dendríticas y macrófagos.

**LA MOLÉCULA TIM-3 INHIBE LA DESTRUCCIÓN DE LAS CÉLULAS PANCREÁTICAS BETA EN UN MODELO DE DIABETES EXPERIMENTAL**

El ratón NOD es un modelo murino de diabetes autoinmune, en el que linfocitos citopáticos del tipo Th1 destruyen las células beta pancreáticas. Utilizando anticuerpos contra la molécula TIM-3,

# La molécula TIM-3 inhibe las respuestas autoinmunes y aloinmunes y promueve la tolerancia inmunológica

El premio 2004 al mejor artículo publicado sobre trasplante, convocado por la Fundació Catalana de Trasplantament y la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya, fue otorgado al Dr. Alberto Sánchez-Fueyo por su trabajo (con la colaboración de los doctores J. Tian, D. Picarella, C. Domenig, X. X. Zheng, N. Manlongat, C. A. Sabatos, O. Bender, T. Kamradt, V. J. Kuchroo, J. C. Gutiérrez-Ramos, A. J. Coyle y T. B. Strom) *The Ig superfamily member Tim-3 inhibits Th1-mediated auto- and allo-immune responses and promotes immunological tolerance*, publicado en *Nature Immunology* 2003, 4: 1.093-1.101, que se resume a continuación.

así como proteínas de fusión TIM-3-inmunoglobulina (que se unen al ligando de TIM-3, e impiden por tanto que se produzca la interacción TIM-3/ligando), se demostró que el bloqueo de esta molécula incrementa la incidencia de diabetes. Esto indica que la molécula TIM-3 ejerce una acción inhibitoria sobre los linfocitos citopáticos Th1 diabetogénicos.

**LA MOLÉCULA TIM-3 ES NECESARIA PARA LA ADQUISICIÓN DE TOLERANCIA INMUNOLÓGICA A LOS ALOTRANSPLANTES**

En un modelo murino de trasplante de islotes pancreáticos, se demostró que al bloquear la interacción de TIM-3 con su ligando se neutraliza la acción de varios tratamientos inductores de tolerancia y se favorece la aparición de rechazo del injerto. Este efecto es idéntico al que se observa cuando se eliminan los linfocitos reguladores CD4+CD25+ del receptor, lo cual hace pensar que la molécula TIM-3 podría ejercer parte de su acción a través de este subtipo linfocitario regulador.

**LA MOLÉCULA TIM-3 INCREMENTA LA FUNCIÓN SUPRESORA DE LOS LINFOCITOS T REGULADORES CD4+CD25+**

Cuando un animal de experimentación recibe aloantígenos del donante junto con un tratamiento inductor de tolerancia, la potencia de la capacidad supresora de los linfocitos CD4+CD25+ aumenta, de forma aloantígeno específica. Diversos experimentos demostraron que la manera como TIM-3 ejerce su

función a través de los linfocitos CD4+CD25+ es precisamente favoreciendo esta potenciación de la función supresora que se observa en presencia de tratamientos inductores de tolerancia.

#### CONCLUSIONES

La molécula TIM-3 es una proteína de membrana que se expresa fundamentalmente en los linfocitos de tipo Th1, que son los principales responsables de muchas enfermedades autoinmunes así como del rechazo de los aloinjertos. Esta proteína ejerce una acción inhibitoria de los linfocitos Th1, puesto que forma parte de un mecanismo regulador del tipo de retroalimentación negativa. Este efecto inhibitorio se ejerce en gran medida de

manera indirecta, al incrementar TIM-3 la función supresora de los linfocitos reguladores CD4+CD25+. Dado el papel inhibitorio de TIM-3 en las respuestas aloinmunes de tipo Th1, la inhibición de este receptor podría explotarse terapéuticamente para incrementar la inmunidad antitumoral o contra algunos agentes infecciosos.

.....  
**Alberto Sánchez-Fueyo**  
 Unidad de Transplante Hepático  
 Instituto de Enfermedades Digestivas  
 Hospital Clínic i Provincial, Barcelona

### Adjudicación de las Becas de la FCT para la Investigación – 2006

- "Inflamación de bajo grado, nefropatía crónica del trasplante y ateromatosis postrasplante".  
*Meritxell Ibernón Vilarò*
- "Nuevas estrategias farmacológicas y quirúrgicas en el trasplante ortotópico de hígado con injerto de tamaño reducido en la rata."  
*Rosa Franco Gou*
- "Caracterización inmunológica de receptores de un trasplante hepático tolerantes a su injerto."  
*Isabel Puig-Pey Comas*
- "Influencia de la variación del flujo portal sobre la aparición del síndrome de *small-for-size* en el trasplante hepático en cerdos."  
*David Calatayud Mizrahi*
- Nuevas estrategias de modulación de la respuesta inmunoinflamatoria posisquemia para la prevención de la neuropatía crónica del aloinjerto. Interferencia del ARN de CD40 e inhibición de Mtor. Subestudio *in vitro* de la modulación de la interacción célula dendrítica-célula T."  
*Marcel·la Franquesa Bartolomé*

### Adjudicación Premio a la mejor ponencia sobre trasplante – 2005

**Título de la ponencia:** "Hyponatremia has bad prognostic significance in cirrotic patients receiving liver transplantation".

**Premiado:** Antoni Rimola. Servicio de Hepatología, Hospital Clínic y Provincial, Barcelona.

### Adjudicación Premio de la FCT al mejor artículo publicado sobre trasplante – 2005

**Título del artículo:** "Angiotensin converting enzyme genotype and chronic allograft nephropathy in protocol biopsies".

**Publicación:** Journal of the American Society of Nephrology.

**Premiado:** Miguel Hueso Val. Servicio de Nefrología, Hospital Universitario de Belvitge, L'Hopitalet de Llobregat, Barcelona.

## En recuerdo del Dr. Carles Margarit

Fue la tarde del 10 de diciembre de 2005, cuando conocimos la terrible noticia de que el doctor Carles Margarit había fallecido enterrado por un alud mientras esquiaba en los Pirineos.

Carles Margarit era profesor de cirugía de la Universitat Autònoma de Barcelona y Jefe de la Unitat Hematobiopancrètica y del Programa de Trasplantament Hepàtic d'Adult i Pediàtric del Hospital Universitari Vall d'Hebron de Barcelona. Nació en el año 1950, hijo de un reconocido cirujano torácico. Obtuvo su título de medicina en el año 1973 en la Facultat de Medicina de Barcelona y el doctorado en 1986, y fue nombrado profesor de cirugía en 1995. En 1982-83 completó su formación con el profesor J. Fortner en el Memorial Sloan Kettering Cancer Center de Nueva York y con el profesor Thomas Starzl en la Universidad de Pittsburg.

En febrero de 1984, con el Dr. Eduard Jaurrieta, realizaron el primer trasplante de hígado en España y organizaron el primer programa de trasplante de hígado. Fue también pionero del primer programa de trasplante de hígado pediátrico que comenzó en el año 1985. Carles Margarit realizó más de 800 trasplantes de hígado en adultos y niños y fue el primero en España que introdujo, en el ámbito del trasplante infantil, la implantación de injerto reducido, el *split* de hígado y la donación in vivo en niños.

Durante los últimos años, España ha ostentado el liderazgo internacional en la actividad del trasplante, con más de 1.000 trasplantes al año (más de 24 trasplantes de hígado pmp en el 2004), y el profesor Carles Margarit ha tenido mucho que ver con este éxito, gracias a sus actividades y de los numerosos cirujanos que se han formado en su equipo.

Aunque se dedicó básicamente a la actividad clínica, Carles Margarit era un apasionado de la cirugía experimental y encabezó muchas líneas de investigación en ese ámbito. Otros campos de investigación de su interés eran la inmunosupresión, la tolerancia y la inmunología del trasplante, la preservación del hígado y las neoplasias hepáticas. Publicó más de 160 artículos en publicaciones científicas de reconocido prestigio internacional y contribuyó con más de 700 presentaciones en congresos nacionales e internacionales.



Dr. Carles Margarit

Era un excelente clínico, un trabajador infatigable y un ambicioso innovador. Detrás de una cierta timidez, se escondía su tenacidad, convicción y generosidad que animaba a sus colaboradores a llegar cada vez más lejos. Durante los últimos cuatro años, ocupó dos candidaturas como presidente de la Societat Catalana de Trasplantament y de la Fundació Catalana de Trasplantaments, con gran dedicación y eficacia, incrementando el prestigio de ambas instituciones.

Le gustaban los deportes y practicaba regularmente el montañismo, el esquí y la marcha atlética que, como solía decir, constituían una ayuda importante para su vida profesional. Obtuvo su récord personal como corredor de maratón en el año 1991, en Nueva York, con 3 horas y 40 minutos.

Carles amaba y tenía pasión por su familia. Con Lluïsa, su mujer, tuvo tres hijas, a las que adoraba, y con sus dos hijos mayores compartía la pasión por la montaña.

Carles Margarit se ha convertido en parte de la historia de la medicina de nuestro país y también podemos decir, con una gran tristeza, que la comunidad transplantadora ha perdido a una persona de un valor incalculable.

.....  
**Josep Lloveras**

Servei de Nefrologia, Hospital del Mar, Barcelona  
Ex director de *Butlletí de Trasplantament*

## 5ª Jornada de coordinadores hospitalarios de trasplante

Los días 24 y 25 de noviembre tuvo lugar, en Girona, la 5ª Jornada de Coordinadors Hospitalaris de Trasplantament de Catalunya, organizada por la OCATT, con la finalidad de reunir, como cada año, a los profesionales de la obtención de órganos y tejidos de los hospitales autorizados en Cataluña. En la Jornada se abordó la actividad y la situación de la donación en Cataluña de los últimos años y se presentó un estudio sobre la efectividad de la donación de manera global e individual en los diferentes centros generadores. Con respecto a la donación,

se habló también de algunos aspectos relacionados con la ampliación de los criterios de aceptación de órganos, como los resultados de los trasplantes realizados con injertos de donantes fallecidos por intoxicación aguda. Otros temas que se trataron fueron la presentación del documento de consenso sobre trasplante de páncreas, recientemente elaborado y aprobado en el ámbito estatal, y la nueva legislación para tejidos y células. Finalmente, la OCATT presentó algunos de sus objetivos para los próximos años.

## Campaña de promoción de la donación de órganos y tejidos de "Joves Cambres Internacional de Catalunya"

"Joves Cambres Internacional de Catalunya" es una asociación de jóvenes, no gubernamental, sin ánimo de lucro, que agrupa a gente joven (hasta 40 años), con la finalidad de llevar a cabo proyectos que den oportunidades de superación personal.

Con este objetivo, organizan cursos y seminarios para desarrollar habilidades en diversos campos profesionales.

Entre sus actividades, se contempla una referida a la comunidad, dentro de la cual trabajan para mejorar las ciudades o comunidades a las que pertenecen.

En este ámbito, esta asociación se planteó, el verano pasado, llevar a cabo una campaña de concienciación social sobre la donación, con el fin de sensibilizar a la gente joven en la problemática de quienes esperan un trasplante y la importancia de la donación de órganos y tejidos.

En ese sentido, después de recibir el necesario asesoramiento de la OCATT con el fin de poner en mar-

cha la campaña, ésta se llevó a cabo durante el mes de septiembre.

La campaña tuvo lugar en las ciudades de Manresa, Vilafranca del Penedès, Lleida, Tarragona, Barcelona y Reus, en las cuales se instalaron *stands* desde los cuales se entregó material informativo. Se realizaron conferencias, se aprovecharon acontecimientos deportivos para hacer campaña y se llevó a cabo una representación teatral por parte de los miembros de "Joves Cambres".

La campaña fue un éxito y tuvo una gran acogida, tanto por parte de los miembros de la asociación, como de la ciudadanía que la presenció.

Éste es un ejemplo de la importancia de la labor que entidades o asociaciones que no pertenecen al mundo sanitario pueden hacer por la concienciación social. Desde la Organització Catalana de Trasplantaments damos las gracias a "Joves Cambres Internacional de Catalunya" por su iniciativa.

### Comparación de la actividad de donación y trasplante 2003-2005 Datos acumulados interanualmente hasta noviembre

	Período 12/03-11/04 n %	Período 12/04-11/05 n %	Variación (%)
Negativas familiares <sup>(1)</sup>	65 18	76 19,6	1,6
Negativas judiciales <sup>(2)</sup>	1 2,1	5 11,1	9
<b>Donantes válidos</b>	<b>254</b>	<b>269</b>	<b>5,9</b>
<b>Trasplantes</b>			
Trasplantes Renales	439	478	8,9
Trasplantes Hepáticos	205	223	8,8
Trasplantes Cardíacos	52	55	5,8
Trasplantes Pulmonares	32	30	-6,3
Trasplantes Pancreáticos	13	26	100,0

<sup>(1)</sup> El porcentaje está calculado sobre el total de entrevistas familiares realizadas en el período.

<sup>(2)</sup> El porcentaje está calculado sobre el total de donantes judiciales del período.

Publicación periódica de la Organització Catalana de Trasplantaments y de la Societat Catalana de Trasplantament

**DIRECCIÓN:** Carles Margarit i y Rosa Deulofeu

**COMITÉ DE REDACCIÓN:** Ramón Charco, María Jesús Félix, Carles Margarit y Rosa Deulofeu

**SECRETARIA DE REDACCIÓN:** Marga Sanromà

**CONSEJO EDITORIAL:** Jeroni Alsina, Antonio Caralps, Juan Carlos García-Valdecasas, Josep Lloveras, Vicens Martínez-Ibáñez, Jaume Martorell, Eulàlia Roig, Ricard Solà, Josep M. Grinyó, María Antonia Viedma y Jordi Vilardell

**EDITOR:** Adolfo Cassan

**COORDINACIÓN:** Pablo Stajnsznajder

**ASESORAMIENTO LINGÜÍSTICO:** Àngels Gayetano

**DISEÑO Y MAQUETACIÓN:** Celia Valero

**PRODUCCIÓN:** Letramédica scp.

E-MAIL: 19515psh@comb.es

**REDACCIÓN, SUSCRIPCIONES Y CORRESPONDENCIA:**

Fundació Catalana de Trasplantament

Carrer Muntaner, 292, 3r, 2a

08021 Barcelona

Tel.: 932 003 371 Fax: 932 004 845

web:www.fctransplant.org

Patrocinado por la Fundació Catalana de Trasplantament con el soporte económico de Fujisawa. Se autoriza la reproducción citando la procedencia. Butlletí de Trasplantament no comparte necesariamente las opiniones en él publicadas.

