

1ª Jornada Iberoamericana de Bancos de Tejidos y Células

Barcelona, 8 de noviembre 2011



Asociación Española
de Bancos de Tejidos



Asociación Latinoamericana
de Banco de Tejidos

1ª Jornada Iberoamericana de Bancos de Tejidos y Células

Auditorio Centre Salut Mental. Sant Boi de Llobregat. Barcelona

8 de noviembre 2011

COMITÉS

Comité organizador

Elba Agustí
Oscar Fariñas
Josep M. Segur
Esteve Trias
Anna Vilarrodona
María Zardoya

Comité científico

PRESIDENTE

Rafael Matesanz

Margarida Amil
Elba Agustí
Miguel Casares
Rafael Matesanz
José Navas
Rosana Reis Nothen
Oscar Schwint
Josep M. Segur
Carlos Soratti
Helder Trindade



Asociación Española
de Bancos de Tejidos



Asociación Latinoamericana
de Banco de Tejidos

1ª Jornada Iberoamericana de Bancos de Tejidos y Células

Auditorio Centre Salut Mental. Sant Boi de Llobregat. Barcelona

8 de noviembre 2011



Asociación Española
de Bancos de Tejidos



Asociación Latinoamericana
de Banco de Tejidos

PROGRAMA CIENTÍFICO - 8 de noviembre de 2011

- 09:00 h **Presentación de la Jornada**
Josep M Segur (Presidente AEBT) - Oscar Schwint (Presidente ALBAT)
- 09:15-10:00 h Moderadores: Rafael Villalba (España) / Helder Trindade (Portugal)
Situación actual de los Bancos de Tejidos y Células
Oscar Schwint (Argentina) Estado actual y futuro de los Bancos de Tejidos en América Latina
Margarida Amil (Portugal) Situación actual de los Bancos de Tejidos en Portugal
Gregorio Garrido (España) Evolución de los Bancos de Tejidos en España
- 10:00-10:30 h **Inauguración**
Rafael Matesanz (Director ONT) Cooperación española-latinoamericana en el campo de los tejidos
- 10:30-11:00 h Coffee-Break
- 11:00- 11:45 h Moderadores: Antoni Gaya / Liliana Bisignano
Enfermedades emergentes por reas geográficas en un entorno global. Experiencia a compartir.
Asunción Moreno (España)
Tomás Pumarola (España)
Chagas
HTLV
- 11:45-12:45 h Moderadores: Gregorio Garrido / Jose Navas
Diferentes modelos de gestión y organización
- Desarrollo de los bancos del sistema osteoarticular en la Argentina
Horacio Bazán (Argentina)
- Bancos públicos / Bancos privados
Jose Navas (Colombia)
- Bancos de Tejidos y Terapias Celulares
Jacinto Sánchez (España)
- 12:45-13:30 h **Herramientas de optimización en los Bancos de Tejidos y Células**
- Sistemas informáticos como herramienta imprescindible en el trabajo diario de los Bancos de Tejidos
Liliana Bisignano (Argentina)
- Plataforma de apoyo a las Terapias Avanzadas en Catalunya
Begoña Aran (España)
- Aplicación de Lean Healthcare a los Bancos de Tejidos
Xavier Serigó (España)
- 13:30-15:00 h Comida
Visita instalaciones TSF (2 grupos x 15 minutos)
- 15:00-16:00 h Moderadores: Miguel Casares / Josep M. Segur
Estrategias para mejorar la seguridad de los injertos durante el procesamiento
- Irradiación
Eulogia Kairiyama (Argentina)
- Controles microbiológicos de los tejidos: Cómo, cuándo, donde?
Vicente Mirabet (España)
- Procesamiento en un entorno controlado: Salas Blancas
Anna Vilarrodona / Manuel Fernández (España)
- 16:00-17:00 h Coffee-Break
Visita instalaciones TSF (2 grupos x 15 minutos)
- 17:00 h Autocar para No Miembros AEBT
17:00 h Asamblea AEBT (Sant Boi)
18:00 h Autocar miembros AEBT

SITUACIÓN ACTUAL DE LOS BANCOS DE TEJIDOS EN PORTUGAL

M. Amil, R. Piteira, Autoridade para os Serviços de Sangue e da Transplantação, Ministério da Saúde, Portugal.

En 2009 la Ley n.º 12/2009 ha transpuesto la Directivas Europeas relativas a los requisitos legales en materia de calidad y seguridad de tejidos y células de origen humana y regulan la actividad de las unidades de extracción, banco de células y tejidos y de las diferentes unidades de aplicación.

La Ley también establece un período de 12 meses para la adaptación de los Bancos de Tejidos, a los nuevos requisitos impuesto, y presentación del pedido de autorización a ASST.

Durante el periodo de adaptación, fueran realizados 2 *workshops*, dirigidos a formación de los profesionales que participan en las actividades de los bancos de tejidos sobre los nuevos requisitos técnicos y legales.

Después de la fase de adaptación, se ha empezado a llevar a cabo inspecciones para la concesión de la autorización.

Destáquese que los servicios, cuyas actividades empezaran antes de la publicación de la legislación nacional, y que hayan presentado el pedido de autorización a ASST en el período legal, continuaron su actividad hasta la inspección.

Las inspecciones a las unidades de la extracción, los bancos de tejidos y células, y las unidades de aplicación normalmente se llevan a cabo en colaboración con expertos invitados de otros Estados Miembros, en particular, *Afssaps*, *Transplant Service Foundation* o la Fundación Carreras, con probada experiencia en el área de tejidos y células.

Desde la publicación de la Ley n.º 12/2009, fueran presentados 137 pedidos de autorización, de 94 instituciones, para las actividades de las unidades de extracción (67), bancos de tejidos (51), y unidades de aplicación (79). Actualmente, se concedió un total de 33 autorizaciones, basados en las inspecciones y análisis de los pedidos evaluados por los expertos. La evaluación de los pedidos, precede a la inspección, sin embargo, muy a menudo la información sobre los documentos presentados no coinciden con las observaciones hechas. Esto crea obstáculos y dudas a la concesión de la autorización de basarse únicamente en el análisis documental, por lo que este tipo de autorización está disponible sólo para las unidades de extracción y aplicación, y está sujeto a la inspección.

En el curso de la inspección había problemas comunes a muchos servicios, incluyendo:

- Desconocimiento de la necesidad de instalaciones clasificadas (por ley), o la ignorancia de las necesidades particulares de estas zonas;
- Falta de entrenamiento de los responsables (que determinan las necesidades del servicio) y de los que trabajan en áreas clasificadas;
- Falta de validación y cualificación de instalaciones y equipos;
- Los circuitos no son adecuados para las actividades definidas;
- Falta de procedimientos de limpieza para áreas específicas de riesgo en contacto directo con los productos;
- Contratos con terceros, incluyendo responsables de la limpieza y desinfección, transporte o extracción, están ausentes o muy incompletos, dejando por definir los procedimientos y responsabilidades de ambas partes;
- Registros inapropiados, como falta de documento relativos a los productos almacenados;
- Inapropiada evaluación de la calidad de los tejidos y selección de donantes;
- Falta de definición de los criterios de aceptación.

Frecuentemente la gravedad del incumplimiento ha obligado a la suspensión de las actividades, y a la posterior re-inspección y presentación a ASST de la documentación de las acciones correctivas tomadas. A pesar de la gravedad de los problemas detectados, y si son comunes en muchas instituciones inspeccionadas, de manera general los servicios fueron capaces de adaptarse y responder a las observaciones formuladas. Por lo tanto, se considera que las inspecciones permitirán a los servicios evolucionar para satisfacer los requisitos legales y las buenas prácticas establecidas.

Con relación a la circulación y importación de tejidos, Portugal difiere un poco de la mayoría de los demás Estados miembros, desde que ha definido en su legislación nacional requisitos de calidad más estrictos, en particular, la realización de ensayos de ácidos nucleicos para las enfermedades transmisibles a todos los donantes de tejidos y células. Por lo tanto, ya se trate de bancos Europeos o procedentes de terceros países, deben demostrar el cumplimiento de los requisitos de la legislación nacional con el fin de obtener la autorización de la ASST para la distribución de tejidos en el país.

Dada la facilidad de interacción con algunas autoridades competentes de otros Estados miembros, en relación con el control de la calidad y seguridad de los tejidos para Portugal, la estrategia fue la circulación/importación de los tejidos por un banco de tejidos único autorizado para esta actividad. En la actualidad se recibe en Portugal con total seguridad y calidad tejidos de Francia, Italia y España.

También con respecto a la exportación de tejidos nacionales la ley establece que: "se permite sólo cuando haya la suficiente disponibilidad de tejidos y células en los bancos nacionales o por razones de compatibilidad justificado", por lo que los bancos de tejidos sólo pueden exportar / enviar a los Estados miembros tejidos para los que Portugal es autosuficiente.

En el caso particular de los bancos de tejidos y células privados, que sólo desean almacenar estos productos para uso autólogo, la exportación / movimiento de los tejidos extraídos en Portugal sólo se autoriza cuando:

- El banco de tejidos está autorizado por autoridad competente homologa;
- La Autoridad homologa confirma que los productos recibidos de otros países están sujetos a los mismos estándares de calidad y seguridad de otros tejidos extraídos en el banco del país de origen;
- Son establecidos protocolos con las unidades de extracción autorizadas en Portugal;
- Se verifica el cumplimiento de las buenas prácticas en materia de transporte (máximo, control y monitorización de la temperatura, indicación de "sin irradiar") y selección de los donantes.

DESARROLLO DE BANCOS DEL SISTEMA OSTEOARTICULAR EN LA ARGENTINA

Dr. Horacio Bazán, ECODAIC.

Hay algunas consideraciones que se tiene que tener en cuenta para entender el desarrollo de los Bancos del Sistema Osteoarticular en Argentina.

El país tiene 3 millones de Km cuadrados de extensión con una población de 41 millones de habitantes, de los cuales el 47 % se encuentran concentrados en el 10% del territorio y el 70% en el 30 % de la superficie.

La financiación del sistema de Salud básicamente se encuentra dividida en tres:

- 1) Medicina Prepaga con aportes voluntarios
- 2) Obras Sociales aportes obligatorios del trabajador y el empleador
- 3) Cobertura estatal quienes no tienen ninguna cobertura

Esta situación determinó que surjan dos tipos de Instituciones Públicas y Privadas.

De la misma manera los Banco de Tejido Osteoarticular se desarrollaron principalmente en las instituciones privadas y en menor medida en las públicas.

Esto generó que algunos de los bancos privados funcionaran en forma cerrada con poca liberación de los tejidos y quedando el banco público como proveedor de una demanda que lo superaba ampliamente.

Las provincias generadoras de donantes del tejido óseo coincidían con las que poseían banco, y si había un donante en otra provincia por la distancia y los costos del traslado no se podía ablacionar.

Analizando esta situación se modifica las Resolución sobre los Bancos de Tejidos en la cuál establece criterios de calidad elevados similares en la resolución europea , tanto en las condiciones edilicias acomo recursos humanos, y el área de procesamiento solo puede ser utilizada por los bancos de tejidos y no para otra actividad de esta manera todas las Instituciones privadas que utilizan el quirófano como área de procesamiento deberán construir un área exclusiva para los tejidos o bien dejar de funcionar como bancos.

Acompañando a esta resolución se modifica la asignación de los donantes de tejidos osteoarticular. Si el donante provenían de un Hospital Público se lo asigna a un banco público provincial, si no tiene o no está operativo al público regional y sino a un privado provincial y luego regional.

El 80% de los donantes provienen de Hospitales Públicos.

Conjuntamente se pusieron a disposición los fondos necesarios para el desarrollo de los bancos públicos con un criterio regional o provincial de acuerdo a la actividad de procuración y la densidad demográfica.

Como consecuencias de estas acciones es que se produjo un incremento significativo del 20 % entre el 2006 y 2010 en la cantidad de donantes del sistema osteoarticular principalmente a través de donantes a corazón batientes y en menor medida de donantes a corazón parado y este año la curva continuará en ascenso.

Actualmente los bancos desarrollan:

- huesos con fines estructural (fresco congelado), tendón hueso, menisco.
- huesos liofilizado e irradiado con fin de relleno de utilización en forma masiva por parte de los odontólogos, tablas, chips, granulado, polvo.

BANCOS PÚBLICOS / BANCOS PRIVADOS

José Navas, M.D.

Partiendo de la premisa que la Donación es un acto altruista que busca el beneficio de un receptor se derivan 3 principios fundamentales: el primero que la donación la hace el donante solo al receptor, segundo que por ello solo estos dos sujetos son los actores principales y tercero que los demás actores son secundarios y deben favorecer el acto altruista.

Dado que al momento de la donación el donante desconoce el receptor, podría decirse que el acto de donación se hace en forma genérica y a priori. Por el contrario, la recepción del tejido (alotrasplante) se hace en forma específica y a posteriori. En otras palabras, la óptica del donante busca el beneficio social a través de una decisión altruista y por motivación propia, mientras que la óptica de receptor busca un beneficio personal con visión individual y es reactiva a una circunstancia particular.

De aquí puede derivarse que los tejidos donados podrían considerarse un bien público porque se originan en un acto de solidaridad social y deben estar disponibles para quien los requiera.

Parecería entonces que existe un conflicto entre dos visiones potencialmente opuestas: beneficio social y beneficio individual, pero que obligatoriamente deben armonizarse.

Se han mencionado los actores principales; donante y receptor, pero existen otros actores claves en el proceso quienes son los responsables de conseguir esta armonización de intereses y que normalmente incluyen al Estado, los bancos, los hospitales y los médicos. Estos, por supuesto, son actores secundarios que tienen la responsabilidad de hacer efectiva esta donación, de tal forma que las dos visiones (donante-receptor) no solamente no sean antagonicas sino que se complementen para cumplir los objetivos de cada una.

En este proceso de armonización los actores secundarios tienen además responsabilidades particulares.

Las funciones del Estado están alineadas primordialmente con la visión altruista y de beneficio social del donante, como sería:

1. El fomento de la donación para suplir las necesidades de injertos de la sociedad, además porque, es el único que tiene los elementos necesarios para lograrlo.
2. Reglamentar, controlar y vigilar la actividad de donación y trasplante de tal forma que cumpla con los todos los requisitos sociales de calidad, equidad y eficiencia.

Por el contrario, la función principal de los hospitales y de los médicos está mas cercana a la visión personal del receptor al exigir la disponibilidad del tejido necesario para cada paciente individual que lo requiera, previa definición de pertinencia, sin que puedan eludir la responsabilidad de facilitar toda la actividad de donación y trasplante.

Por último, la función primordial de los bancos debe estar centrada en instrumentar la convergencia de las dos visiones de tal forma que se cumplan los objetivos sociales del donante (Estado) y los personales del receptor (Paciente).

Para lograrlo, los bancos, públicos o privados, debe tener claridad de que su función es adecuar un bien de beneficio común (Tejido) para que sea utilizable por quien lo requiera. De aquí surgen dos consideraciones: qué condiciones tiene el manejo de un bien de beneficio común y qué requisitos tiene los bancos para hacer aplicables estos tejidos.

Por bien público se entiende, en filosofía, aquello que es compartido por y de beneficio para todos los miembros de una comunidad y existen dos principios que lo hacen bien común:

Principio de No Rivalidad. La no rivalidad en el consumo de un producto implica que el consumo por parte de un individuo no impide el uso por otros y que en el caso de los bancos hace referencia a disponibilidad.

Principio de No Exclusión. La no exclusión tiene que ver con la imposibilidad de excluir del consumo de un producto a determinadas personas y que en nuestro caso estaría representado por la equidad en el acceso. Para lograr que los pacientes individuales obtengan los beneficios de los tejidos donados, los bancos están obligados a garantizar:

1. Bioseguridad de los injertos.
2. Equidad en la distribución.
3. Eficiencia tanto en términos de oportunidad como costo.

Los términos particulares de estas obligaciones normalmente deben ser establecidos por el Estado y siempre acorde con el desarrollo del conocimiento.

Basados en todos los conceptos anteriores, parecería indiferente que la naturaleza de los Bancos de Tejido fuera privada o pública, ya que todas los condicionamientos señalados serían de forzoso cumplimiento para ambos y el Estado estaría obligado a exigirlos por igual.

Sin embargo, con frecuencia se confunde el significado de "Bien Público" entendido como de "**beneficio** para todos" con el de "**propiedad** de todos" y equivocadamente se piensa que por el hecho de ser "Privado" no puede ser de beneficio público. En Colombia los Bancos de Tejido, privados o públicos, están legalmente obligados a ser de beneficio para todas.

De igual manera, con frecuencia se considera que todo lo privado se hace por lucro (repartición de excedentes financieros) y consecuentemente alguien distinto al receptor se beneficia de la donación. Esto tampoco es cierto en Colombia en donde la normatividad expresamente lo prohíbe y controla. Sin embargo, para garantizar la supervivencia de los Bancos y la disponibilidad duradera de este recurso terapéutico que permite mejorar la cantidad y/o calidad de vida de los enfermos, los Bancos, privados o públicos, deben ser autosuficientes y por supuesto disponer de excedentes que permitan mejorar el cumplimiento de su objetivo social. Paradójicamente, mientras la normatividad usualmente obliga a los bancos privados a reinvertir los excedentes exclusivamente en su objetivos misionales (sin ánimo de lucro) para los bancos públicos no es obligatorio. Adicionalmente y aunque no pueda existir una diferencia misional entre ambos, si existe una diferencia motivacional: los bancos privados existen por convicción mientras los públicos lo deben hacer por obligación.

Como ejemplo de la aplicación de esta conceptualidad, se presenta la experiencia de un banco privado de tejido osteomuscular que en Colombia ha suplido las necesidades de tejido durante los últimos 25 años.

BANCO DE TEJIDOS Y TERAPIA CELULAR

Jacinto Sánchez Ibáñez. Director de la Oficina de Coordinación de Trasplantes de Galicia.

España fue uno de los primeros países en disponer de una legislación específica sobre tejidos humanos, vio la luz en 1996, el ya famoso Real decreto 411/1996. La distinción entre órganos tejidos y células estaba bien definida, se procesaban los llamados tejidos clásicos, responsabilidad de los llamados Bancos de tejidos. El apoyo y el impulso que en aquel momento se le dio por parte de la red de coordinadores de trasplantes fue clave en la creación de dicho marco legislativo.

A nivel europeo aunque si que existía una actividad mas o menos desarrollada en determinados países, la tónica general era una ausencia de marco legal en la gran mayoría de los países. Varias iniciativas ponían de manifiesto la necesidad de disponer en Europa de un marco legal común. Es por ello que bajo presidencia española en el año 2000 se acuerda promover la creación de una directiva europea sobre células y tejidos, que finalmente vio la luz en el 2004.

Durante su redacción y elaboración solo algunos Bancos de Tejidos realizaban cultivos celulares. En el año 2003 sale a la luz una Directiva Europea sobre medicamentos de uso humano y en el anexo 1 se refería a los medicamentos de terapia avanzada que incluía a la terapia génica, terapia celular somática tanto humanas como xenogénicas. De la noche a la mañana mientras que se discutía la futura Directiva de Células y Tejidos, los cultivos celulares que se venían realizando en los Bancos de tejidos pasaron a ser considerados medicamentos.

Ese año el Observatorio Europeo de Ciencia y tecnología de la Comisión Europea publicó un informe sobre los productos de ingeniería tisular, su mercado actual y sus perspectivas de futuro. Era el informe de la gallina de los huevos de oro. Se hablaba de un mercado potencial de varios cientos de millones de euros para cada tipo de terapia celular.

Se puso de manifiesto que era imposible que los Bancos de tejidos en aquella época ni los establecimientos de tejidos podían de la noche a la mañana adecuarse a unos procedimientos que estaban lejos de los medicamentos clásicos y que al menos en España, los centros que venían realizando alguna actividad tendrían que cesarla, el costo para la sanidad pública española si quisiera disponer de ellos sería elevadísima y en ocasiones imposibles de obtener.

El punto clave lo determinaba lo que precisamente definía la terapia celular somática, células alteradas substancialmente como resultado de su manipulación y en las que se incluía la expansión o activación de poblaciones celulares autólogas ex vivo, la utilización de células alogénicas y xenogénicas asociadas con productos sanitarios empleados ex vivo o in vivo. Se tenían que producir bajo condiciones GMP y se tenía que registrar el producto en la Agencia Española del Medicamento

En el 2007 ante las numerosas dudas y preguntas que se estaban planteando ve la luz un nuevo reglamento del Parlamento Europeo y el Consejo que en España entro en vigor en Diciembre del 2008. Lo importante de este Reglamento 1394/2007 es que "se excluyen los medicamentos de terapia avanzadas preparados ocasionalmente, de acuerdo con normas de calidad específicas y empleados en un mismo Estado Miembro, en un Hospital y bajo la responsabilidad profesional exclusiva de un medico colegiado, con el fin de cumplir una prescripción facultativa individual de un producto hecho a medida destinado a un solo paciente, asegurando al mismo tiempo, que no se menoscaban las normas comunitarias relativas a la calidad y la seguridad". Y otro punto clave es que al menos define que no es una manipulación sustancial: Corte, Trituración, Moldeo, Centrifugación, Inhibición en disolución antibiótica, Esterilización, Irradiación, Filtrado, Liofilización, Congelación, Criopreservación, Vitricación, Concentración o purificación celular y Separación.

En nuestro país se introdujo el concepto de terapia celular consolidada, aquella que la bibliografía ha demostrado un beneficio clínico demostrado y se acordó que eran el cultivo de condrocitos, de queratinocitos y las células del limbo corneal. El resto de terapias celulares tendrían que plantearse como un ensayo clínico.

En el año 2000 se comenzó a trabajar en el Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña para trasladar desde el campo de la investigación un programa de aplicación clínica de cultivo de condrocitos. Se trabajó en disponer de un

manual de procedimientos, instaurar un programa de calidad, disponer de hojas de trabajo, validar procedimientos etc. No hay que olvidar que en ese momento había que literalmente diseñar absolutamente todo y desde la investigación llegar a la aplicación clínica. El Hospital participó activamente en el diseño y seguimiento del protocolo de uso tutelado de la aplicación de condrocitos y era uno de los pocos centros donde se desarrollaba dicha actividad.

Desde el marco legal del 2007 el cultivo de condrocitos para uso clínico ha disminuido su actividad de manera drástica en parte porque el interés que despertó como una terapia que solucionaba muchos problemas ha decaído a casi cero y por otra parte cierta ambigüedad en cuanto a los requerimientos que se solicitan y que autoridad competente regula este tipo de cultivo.

Todo el esfuerzo que han llevado a cabo ciertos establecimientos de tejidos en relación a la terapia celular, gran reducción de costos frente a empresas farmacéuticas, la inversión de I+D+I que permitió poner a punto las diversas técnicas junto con la asimilación de estos productos a productos farmacéuticos ha llevado a que prácticamente, salvo en un caso, las terapias celulares hayan tenido que salir de los establecimientos de tejidos clásicos y que el futuro de estas terapias sea incierto.

PLATAFORMA DE APOYO A LAS TERAPIAS AVANZADAS EN CATALUNYA

Begoña Aran, Organització Catalana de Trasplantaments. (OCATT), Centre de Medicina Regenerativa de Barcelona (CMRB).

Situación de las Terapias Avanzadas (TA) en Catalunya

La posibilidad de reparar o sustituir tejidos y órganos dañados por enfermedades o lesiones ha generado que muchos grupos de investigación básica y clínica se planteen la utilización de células como una posible opción para el tratamiento de enfermedades producidas por la pérdida de la función celular.

Las TA, Terapia Celular, Terapia Génica e Ingeniería de Tejidos, elaboradas con tejidos i/o células de origen humano, son consideradas medicamentos y están reguladas por el Reglamento CE nº1394/2007. Este reglamento deriva de una serie de directivas comunitarias transpuestas en nuestro país ⁽¹⁻⁶⁾ a diferentes niveles y en función de la fase del proceso de transformación de los tejidos y células destinados a elaborar estos medicamentos de TA.

Actualmente la mayoría de los proyectos con TA están en fase de investigación y en menor número en fase de ensayo clínico. Para realizar un ensayo clínico, cada proyecto debe ser aprobado por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), y las CCAA no tienen competencias en su aprobación, aunque si las tienen (y es obligatorio) en la autorización de los centros para la obtención/extracción y evaluación de tejidos y células utilizados en cada proyecto (RD 1301/2006). Dicha legislación establece los mismos requisitos y normas tanto para los ensayos clínicos de TA realizados en los hospitales como para la producción industrial de los productos resultantes, a pesar de que la situación en cuanto a la finalidad del proyecto, tamaño de muestras, medios económicos, etc., puede ser muy diferente.

Aunque la aprobación de los ensayos clínicos es competencia de la AEMPS, estos se realizan en los hospitales públicos y privados de Catalunya, pero dada la dinámica establecida, las autoridades sanitarias de la CA desconocen el número y las características, así como la finalidad y los resultados de los mismos.

Por otro lado, dada la complejidad del marco legislativo, existe cierto desconcierto entre los investigadores básicos y clínicos en cuanto a los requisitos administrativos necesarios para llevar a cabo estos ensayos e incluso, en algunos casos, en la interpretación de si una terapia debe considerarse TA o trasplante de tejido o células, y por tanto, en que marco legislativo debe considerarse.

Propuesta de ordenación del ámbito de las TA

La tradición de la Organización Catalana de Trasplantes (OCATT) en el ámbito de la donación y el trasplante, así como su metodología transparente, favorecen que los profesionales depositen su confianza en la Organización y pidan consejo al poner en marcha su proyecto. A pesar de ello, la acción de la OCATT es únicamente facilitadora y canalizadora, ya que no tiene competencias en este ámbito. Sería muy útil para el Departament de Salut conocer los ensayos clínicos de TA que se están realizando en Catalunya, por lo que se propone crear una Plataforma de Apoyo a las TA que permita:

1. Conocer el contenido del ensayo clínico previsto previa presentación a la AEMPS, con el fin de evitar errores iniciales y facilitar su aceptación.
2. Disponer de toda la información, actualizada y real, sobre los ensayos aprobados en Catalunya o en vías de aprobación, realizando un seguimiento periódico de los mismos.
3. Canalizar iniciativas facilitando el paso de la investigación básica al ensayo clínico.
4. Ofrecer el apoyo del Departament de Salut, a través de la OCATT, a los profesionales de la investigación clínica, facilitando información y gestión de trámites.
5. Potenciar las iniciativas de mayor impacto dentro del ámbito de la salud y coordinarlas.
6. Propiciar e impulsar sinergias en el ámbito de los ensayos clínicos canalizándolos de una manera ordenada y multidisciplinaria que permita la optimización de recursos.
7. Buscar convocatorias y subvenciones de programas de ayuda internacional para la financiación de proyectos en Catalunya.

8. Buscar financiación, pública y privada, para los proyectos que el Departament de Salut considere prioritarios para el tratamiento de pacientes.
9. Facilitar la obtención de patentes y la colaboración entre clínicos y empresas biotecnológicas.

La Plataforma de Apoyo a las TA constará de:

- a) **Un Registro de Ensayos Clínicos de TA en Catalunya:** este registro debería incluir no sólo los ensayos clínicos aprobados, si no también los pendientes de aprobación, así como los presentados y rechazados y las causas. Sería conveniente también recoger un resumen de los resultados de los ensayos finalizados.
- b) **Una Comisión Asesora de TA,** formada por profesionales expertos en el ámbito de la investigación biomédica que pueda formar grupos de trabajo específicos en función de las materias a tratar. Las funciones de esta Comisión serían las siguientes:
 - b.1) Analizar, evaluar, hacer el seguimiento y conocer los resultados de los ensayos clínicos presentados.
 - b.2) Coordinar y promover la coordinación entre equipos.
 - b.3) Proponer mejoras en la gestión y desarrollo de los proyectos.
 - b.4) Orientar posibles sinergias entre investigadores clínicos y centros.
 - b.5) Asesorar al Departament de Salut en la materia.
 - b.6) Coordinación interdepartamental
 - b.7) Promover la difusión y la formación de profesionales de los diferentes niveles que intervienen en los ensayos clínicos en TA.
 - b.8) Elaboración de informes científicos y técnicos y una memoria anual.
- c) **Un portal WEB** que recoja todas las actividades de la Plataforma.

Hasta el momento se han registrado 26 ensayos clínicos; 3 con terapia génica y 23 con terapia celular, 10 de los cuales se realizan con células de la médula ósea, 4 con células mesenquimales de tejido adiposo, 6 con distintos tipos celulares de sangre periférica, 1 con progenitores de sangre de cordón umbilical, 1 con queratinocitos y 1 con células hepáticas.

Es necesario que el Departament de Salut pueda conocer y centralizar la actividad en TA que se está haciendo en Catalunya. La Plataforma de Apoyo a las TA facilitaría un análisis cuantitativo y cualitativo de la misma, evitando duplicaciones y creando sinergias de colaboración entre los diferentes colectivos implicados (grupos de investigación, universidades, centros hospitalarios, etc.), facilitando gestiones a los profesionales y favoreciendo un buen posicionamiento de Catalunya en esta campo a nivel internacional. De esta manera también se podría favorecer aquellas terapias con mayores posibilidades de éxito en la práctica clínica.

Referencias

- (1) R. D 223/2004 por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.
- (2) RD 2183/2004 por el que se desarrolla y regula el régimen de autorización de los laboratorios farmacéuticos.....
- (3) Ley 29/2006 del garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios.
- (4) RD 1301/2006 por el que se establecen las normas de calidad y seguridad ... de células y Tejidos para su uso en humanos.
- (5) Ley 14/2007 de investigación Biomédica.
- (6) Reglamento CE nº 1394/2007 del parlamento Europeo y del Consejo sobre medicamentos de terapia avanzada.

ESTRATEGIAS PARA MEJORAR LA SEGURIDAD DE LOS INJERTOS DURANTE EL PROCESAMIENTO

Eulogia Kairiyama, Irradiación

Resumen:

Las radiaciones ionizantes se utilizan para tratar una gran diversidad de productos con distintos objetivos. Entre las principales aplicaciones se puede mencionar la esterilización de productos de uso médico, productos farmacéuticos y envases, entre otros. La esterilización por irradiación de tejidos humanos para injerto se puede considerar como una consecuencia de la tecnología de esterilización por irradiación de productos médicos establecida hace más de 50 años.

Es un proceso confiable y seguro. No deja residuos. Los tejidos procesados pueden ser esterilizados en su envase final, y ser utilizados en forma inmediata. Asimismo, durante el proceso no hay aumento significativo de la temperatura, por lo que pueden tratarse productos sensibles al calor y en diferentes condiciones físicas, tales como congelados, deshidratados, en diferentes medios, así como productos de tamaños y diseños muy variados.

El proceso de esterilización de tejidos para injerto es una etapa de su procesamiento, pudiéndose aplicar la radiación luego de procurado el tejido previo al ingreso a la sala de procesamiento aséptico, o como esterilización final del tejido producido en su envase final previo al almacenamiento o distribución.

Las radiaciones que se utilizan en estos procesos son ya sea electromagnéticas provenientes de fuentes industriales de los radionucleidos cobalto-60 o cesio-137, y también rayos X (energía < a 5 MeV); como asimismo radiaciones particuladas producidas por máquinas aceleradoras de electrones (< a 10 MeV). La energía de las radiaciones es absorbida por el material expuesto produciendo ionización y excitación de átomos y moléculas, como resultado del efecto directo de las radiaciones al interactuar con los electrones orbitales de los átomos. Las reacciones secundarias se producen entre las especies altamente reactivas producidas por la radiación con otros compuestos del medio; esto se conoce también como efecto indirecto de la radiación.

Estos efectos producen cambios químicos de los componentes de los organismos vivos y del medio en que se encuentran, conllevando a una serie de eventos que conducen a cambios biológicos.

El efecto de la radiación sobre las células es atribuible a la deposición de la energía en estructuras críticas o blancos, que causan desorden metabólico que producirán su muerte o sobrevida. El blanco principal para la inactivación de los microorganismos por radiación es la molécula de ácido desoxirribonucleico (ADN), debido al rol que juega en la división celular. Asimismo se producen cambios en la membrana, ribosomas y otros elementos de la célula. Los efectos de las radiaciones dependerán principalmente de las condiciones en que se encuentran los microorganismos en el tejido (congelado, liofilizado, glicerolado u otro estado), dosis absorbida, su estado fisiológico, su capacidad intrínseca de reparación de la molécula de ADN, entre otros.

El objetivo de la esterilización es la inactivación de los microorganismos contaminantes del producto. La cinética de inactivación de un cultivo puro de microorganismos por agentes físicos y/o químicos puede ser descrita por una relación exponencial entre el número de microorganismos y la intensidad del tratamiento con el agente esterilizante. Existe una probabilidad finita de que un microorganismo sobreviva después del proceso. Para un determinado proceso, la probabilidad de sobrevivencia es determinada por el número y resistencia de los microorganismos y por el ambiente en el cual se encuentran. La esterilidad es definida en términos de la probabilidad de que un microorganismo viable esté presente en una unidad de producto. La especificación de esta probabilidad es definida por la autoridad regulatoria de los países, siendo este valor, en la mayoría de ellos, de $1:10^6$.

El proceso de esterilización consiste en exponer el producto a la radiación durante un tiempo predeterminado, el necesario para que absorba la energía suficiente para alcanzar el objetivo deseado. Dado que el proceso de irradiación es parte

del proceso de fabricación del tejido para injerto, se deben aplicar Buenas Prácticas de Irradiación, así como también el tejido debe haber sido producido de acuerdo a las Buenas Prácticas de Tejidos. En una etapa inicial se debe realizar la validación del proceso, de modo de verificar con un alto grado de seguridad que el proceso producirá en forma consistente un producto que cumpla con los atributos de calidad y especificaciones requeridas. Una vez cumplimentada esta etapa, el producto podrá ser procesado y controlado en forma rutinaria en las mismas condiciones establecidas en la etapa anterior. Es necesario realizar verificaciones periódicas del mantenimiento de la validación.

Una validación apropiada y un proceso de esterilización controlados con precisión no garantizan que los tejidos sean estériles y aptos para su uso clínico. Se deben tener en cuenta una serie de consideraciones, tales como el estado microbiano del tejido ablacionado; la validación y control de rutina de los procedimientos de limpieza y desinfección de los componentes y materiales que entran en contacto con el tejido; el control del ambiente donde se procesa y empaqueta; control de los equipos y la higiene del personal; la forma y los materiales en que se envasan los tejidos; las condiciones de almacenamiento.

Existen normas internacionales para la validación del proceso de esterilización de productos para el cuidado de la salud por radiación. El Organismo Internacional de Energía Atómica (OIEA) ha elaborado un código de prácticas para la esterilización de tejidos para injertos; en el año 2007 fue publicada la versión actualizada del borrador finalizado en 2004 del *Radiation Sterilization of Tissue Allografts: Requirements for Validation and Routine Control. A Code of Practice*. Esta versión en inglés fue revisada, actualizada y traducida al español, en el marco de un proyecto regional de América Latina, ARCAL CVIII RLA 6062, habiéndose finalizado el borrador final en agosto de 2011.

El Código de Prácticas para la Esterilización por Irradiación de Tejidos Humanos para Uso Clínico: Requisitos para la Validación y Control de Rutina, está basado en los requisitos especificados en la norma ISO 11137 para el desarrollo, validación y control de rutina de un proceso de esterilización para dispositivos médicos, que fue adaptado para tejidos humanos para injerto y para un bajo número de unidad de producto por lote de producción.

El objetivo de este Código de Prácticas es proporcionar una guía para el uso de la radiación ionizante como método de esterilización de tejidos humanos para uso clínico seguro, en donde se especifican los requerimientos para la validación del proceso de esterilización final con radiaciones ionizantes y para el control de rutina en el procesamiento de tejidos humanos para uso clínico, producidos bajo Buenas Prácticas de Producción de Tejidos.

Este documento no es aplicable a tejidos que contengan virus, priones o endotoxinas bacterianas porque no garantiza su inactivación, por lo que deberán aplicarse con rigor los criterios de selección y de exclusión de los donantes.

El Anexo I describe los métodos para seleccionar la dosis de esterilización. El Anexo II proporciona ejemplos aplicando estos métodos extraídos de experiencias de la región. El Anexo III presenta una serie de tablas de dosis de radiación requeridas para alcanzar un determinado Nivel de Aseguramiento de Esterilidad para diferentes cargas microbianas que tienen una Distribución Estándar de Resistencias. En el Anexo IV, en la bibliografía se proporcionan referencias claves para la esterilización de los tejidos con radiación ionizante.

El desarrollo, validación y control de rutina de un proceso de esterilización comprende un número de actividades interrelacionadas, tales como calibración, mantenimiento, definición del producto y del proceso, calificación de la instalación tanto en lo operacional como de desempeño.

Las etapas del Plan de Validación son:

- Calificación del producto y envase, para establecer la dosis mínima de esterilización (D_{min}) y determinar la dosis máxima (D_{max}) tolerada por el producto (tejido en su envase) sin deterioro de sus funcionalidades, estableciendo así los requisitos del proceso,
- Calificación de la instalación, para demostrar que el irradiador y sistemas auxiliares han sido instalados y operan de acuerdo a sus especificaciones,
- Calificación de la operación, debe demostrar que el irradiador, tal como está instalado, es capaz de operar de acuerdo con sus procedimientos operativos y de entregar las dosis apropiadas dentro de criterios de aceptación definidos

- Calificación de desempeño, se debe demostrar que el resultado del proceso aplicado al tejido procesado en su empaque final cumple con los requisitos especificados. Para realizar este paso en un tejido procesado es necesario conocer previamente sus características, tipo de tejido y método de conservación, y el rango de dosis (Dmax y Dmin) especificado por el cliente (banco de tejidos) de acuerdo a los resultados de la calificación del producto. El mapeo de dosis se debe llevar a cabo con el producto cargado en el contenedor de irradiación de acuerdo al patrón de carga especificado, con el fin de localizar y conocer las magnitudes de la dosis mínima y máxima, así como, determinar la relación entre ellas y sus ubicaciones.
- Revisión y Aprobación de los elementos anteriores, se deben verificar, registrar y aprobar los documentos generados a través de todas las etapas de la validación para su aplicación en el proceso rutinario de irradiación del tejido procesado.
- Mantenimiento de la Validación, mediante revalidaciones periódicas y toda vez que se produzcan modificaciones en la instalación, producto, sistemas o proceso.

CONTROL MICROBIOLÓGICO EN EL BANCO DE TEJIDOS ¿CÓMO? ¿CUÁNDO? ¿DÓNDE?

Dr. Vicente Mirabet, Banco de Tejidos y Células de Valencia. España.

Se ha estimado que, por cada célula presente en el ser humano, se pueden contabilizar hasta 10 microorganismos. Además, hay una notable diversidad, habiéndose identificado bacterias de más de 200 géneros distintos, sólo sobre la piel. Miles de años de evolución han propiciado una relación de simbiosis entre el ser humano y su microflora que, en ocasiones, trasciende el comensalismo para situarse más próxima al mutualismo. Sin embargo, en determinadas circunstancias, este equilibrio puede romperse y generar un proceso infeccioso.

El número de homoinjertos trasplantados anualmente en el mundo, se cifra en cientos de miles. De acuerdo con ello, se pueden considerar anecdóticas (en cuanto a proporción) las referencias acerca de efectos adversos de tipo infeccioso, en las que se haya identificado el homoinjerto como origen del mismo. De hecho, el uso clínico de homoinjertos no se asocia con un criterio de reversibilidad; es decir, cuando, en lugar de homoinjertos se utiliza material protésico estéril, las tasas de infección son análogas. No obstante, lo cierto es que algunos de esos eventos, aunque escasos, han tenido consecuencias muy graves, incluso fatales.

Es un imperativo en la actividad de los bancos de tejidos proporcionar productos biológicamente seguros y clínicamente eficaces.

Por todo ello, el trasplante de tejidos requiere un exhaustivo control en todas las actividades para evitar el riesgo de infección. Con este fin, hay que identificar los factores que pueden influir en dicho riesgo y analizar la relación causal de los mismos. Sólo entonces será posible implantar medidas eficaces dirigidas a los dos principales focos de atención:

- El propio tejido, evitando la extracción de aquéllos que sean considerados como comprometidos.
- El entorno medioambiental, monitorizando los parámetros, especialmente en los procesos críticos (cuando el tejido se expone a dicho entorno).

La experiencia acumulada en este campo ofrece la posibilidad de abordar el análisis con carácter proactivo, es decir, tratando de evitar los incidentes, en lugar de actuar en consecuencia una vez que ya se han producido (carácter reactivo). Seguidamente, repasaremos algunos de los aspectos más representativos a tener en cuenta en cada proceso. Como es lógico, si el tejido va a ser sometido a algún procedimiento de esterilización secundaria (debidamente validado para este fin) se podría aplicar, en algunos apartados, otro tipo de consideraciones.

Selección de donantes

El propio donante es la primera fuente a considerar a la hora de evaluar el riesgo de contaminación. El historial médico-social, la causa del fallecimiento o el hemocultivo, por ejemplo, van a aportar datos de interés en la toma de decisiones. La disponibilidad de profesionales especializados en este tipo de actuaciones representa una inestimable ayuda, siendo ésta una de las funciones asumidas por la figura del coordinador de trasplantes.

La transmisión de enfermedades víricas es uno de los principales focos de atención en este nivel, habiéndose alcanzado un notable grado de desarrollo en los sistemas de detección de marcadores infecciosos, con una significativa reducción de los períodos ventana.

Por otro lado, la posible diseminación de flora digestiva hacia otros tejidos, puede condicionar la seguridad de aquéllos. Éste es un aspecto a valorar, por ejemplo, cuando el potencial donante de tejidos lo ha sido previamente de órganos. En general, la existencia de traumatismos, con heridas extensas, eleva el riesgo de contaminación.

Obtención

El tiempo de isquemia y la temperatura durante el mismo, el entorno en el que se verifica la extracción de los tejidos y la composición y experiencia del equipo quirúrgico, son factores determinantes en esta actividad.

Procesamiento

La utilización de cabinas de flujo laminar, dentro de salas limpias, garantiza un óptimo control sobre el aire medioambiental. Existe una estandarización en cuanto a la tolerancia de partículas presentes y la existencia de unidades formadoras de colonias en cultivo, que se traduce en una gradación cualitativa.

La introducción del material de trabajo en las salas limpias debe realizarse en condiciones que no afecte significativamente al riesgo de contaminación medioambiental. Además, las pautas de trabajo del personal y su indumentaria se ajustarán a las recomendaciones en esta materia. Hay que evitar la difusión de partículas.

Por otro lado, es necesaria una adecuada protocolización de la tarea de limpieza y desinfección de las distintas superficies presentes en la estancia, alternando soluciones con diferentes principios activos.

Almacenamiento

Aunque en esta fase es raro que el tejido pueda verse expuesto directamente a las condiciones medioambientales, hay que aplicar los medios para evitar que esto suceda. Utilizar recipientes debidamente validados para asegurar su integridad en las condiciones de almacenamiento no siempre garantiza el aislamiento. Siendo la congelación uno de los métodos más frecuentemente utilizados para el almacenamiento de tejidos, con la consiguiente rigidez en los materiales que esto conlleva, se puede dañar el producto durante la manipulación dentro de los contenedores de almacenamiento (generalmente congeladores eléctricos y tanques con nitrógeno).

Cuando el entorno en la fase de almacenamiento es gaseoso, una eventual fractura de un recipiente (generalmente bolsas y frascos), difícilmente podrá comprometer más tejidos que el contenido en el propio recipiente. Sin embargo, cuando se trata de un medio líquido (como el nitrógeno en dicho estado), éste puede ser utilizado por elementos infecciosos como vehículo de difusión. Un eventual sellado defectuoso en el recipiente que contiene el tejido y la condensación de la atmósfera en su interior (como consecuencia de la baja temperatura, -196°C), puede generar vacío (con la consiguiente penetración de líquido) y, posteriormente, al manipular dicho recipiente, si se evapora el nitrógeno y se expande, puede liberar el contenido del recipiente al líquido.

En un tanque de nitrógeno líquido, en contra de lo que se pudiera pensar, se pueden encontrar diversidad de microorganismos ambientales (funcionalmente activos cuando se ponen en las condiciones adecuadas) que son atrapados en los cristales de hielo microscópicos que se generan al abrir el tanque y se depositan en el interior del mismo. Lógicamente, estas partículas potencialmente infecciosas se van a encontrar también en las superficies de los recipientes que contiene el tanque.

El empleo de un sistema de doble embalaje durante esta etapa va a minimizar el riesgo de contaminación.

Trasplante

Obviamente, los tejidos congelados tienen que ser necesariamente descongelados antes de su utilización clínica. Éste es otro procedimiento en el que suele estar presente el medio líquido (agua del baño termostático o batea con solución salina a 37°C). Por lo expuesto en el apartado anterior, el producto se manipulará considerando no estéril la superficie que haya estado en contacto con el medio ambiente durante la fase de almacenamiento.

El equipo quirúrgico y el paciente receptor pueden también ser origen de una eventual contaminación del tejido a trasplantar.

Metodología

Hay distintas opciones, algunas de las cuales dependen de las características físicas del material objeto de análisis. Así, por ejemplo, para obtener muestras de aire, utilizaremos aparatos especialmente diseñados para muestrear entornos gaseosos; unos están calibrados para el recuento de partículas y otros se han diseñado para la siembra en placa de Petri, mediante aspiración de un volumen predeterminado.

Más compleja puede resultar la decisión para el control microbiológico del propio tejido. Generalmente, se emplea uno o más de los siguientes métodos de recogida de muestras para cultivo microbiológico:

- Fragmento de tejido: puede estimarse como poco representativo del total de la pieza y conlleva cierta pérdida de material, pero aporta información de las regiones tisulares profundas.
- Frotado de la superficie con una torunda: más representativo que el anterior, pero el análisis se suele limitar a la cara externa.
- Lavado con solución salina: requiere más tiempo de dedicación que los anteriores y la manipulación es más compleja (lo que podría elevar el riesgo de contaminación), pero ofrece la opción de incorporar un procedimiento de concentración, ya sea mediante centrifugación o filtrado.

Independientemente del método utilizado, es importante obtener al menos una muestra relativa al tejido antes de una eventual exposición del mismo a una solución desinfectante, con el fin de evitar el enmascaramiento de resultados por este motivo.

Los productos de consistencia fluida, como suspensiones de células precursoras hematopoyéticas o sobrenadantes de cultivo utilizados durante la expansión «ex vivo» para terapia celular, suelen ser evaluados mediante cultivo microbiológico de una alícuota. En el segundo de los ejemplos citados conviene, además, disponer una fracción de las células cultivadas para pruebas adicionales, por ejemplo, para detección de micoplasmas. También los diferentes lotes de las soluciones que van a estar en contacto directo con el tejido, por ejemplo las soluciones crioprotectoras, deben ser testadas mediante el cultivo de una alícuota.

En todos los casos, se utilizarán sistemas de detección para el crecimiento de bacterias aerobias y anaerobias, y hongos. En relación con la fase de almacenamiento, si se utiliza nitrógeno líquido y hay muestras procedentes de pacientes con marcadores virales positivos (en el caso de tejidos para autotrasplante, por ejemplo), no hay que descartar la opción de extraer muestras del propio nitrógeno y de los detritus congelados que se depositan en el fondo del recipiente para analizarlos, por ejemplo, con técnicas NAT (*nucleic acid testing*).

Los resultados de los cultivos microbiológicos de las muestras obtenidas en diferentes fases de la manipulación y el historial médico-social del donante aportarán un conjunto de datos sobre los que aplicar los algoritmos de decisión del banco.

Los distintos procedimientos a los que es sometido un tejido, iniciándose con la detección del potencial donante y finalizando con el trasplante, se deben desarrollar en una cadena de asepsia que no debe romperse en ningún momento.

PROCESAMIENTO DE TEJIDOS Y TERAPIAS AVANZADAS EN AMBIENTES CONTROLADOS

Fernández Pérez, M. Auditorio Centre Salut Mental. Sant Boi de Llobregat. Barcelona

- 1) Visión general de la normativa aplicable. Se hablará sobre las diferencias que las autoridades sanitarias realizan sobre los diferentes tipos de manipulaciones, tejidos o terapias celulares: Directiva 2003/63/EC, Directiva 2004/23/EC y Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos.
- 2) Consideraciones de diseño de instalaciones bajo perspectiva GMP. Se realizará un repaso de las consideraciones claves en el diseño de las instalaciones: salas, acabados, sistemas de tratamiento de aire y flujos de materiales y personal.
- 3) Cómo evitar la contaminación cruzada. ¿Qué es la contaminación cruzada? Se tratarán aspectos sobre cómo evitarla en el diseño de flujos, adaptando filosofías de vestuario, enclavamientos, cómo afecta el tratamiento de aire y la minimización de intervenciones en abierto, procesamiento por lotes y cómo afecta la limpieza y diferentes tipos de limpieza y descontaminaciones.