

## Nuevos estándares internacionales para terapia celular y trasplante de células de sangre de cordón umbilical

### New international standards for cell therapy and cord blood cell transplantation

**Prof. DrC. René A Rivero-Jiménez**

Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

---

#### RESUMEN

El trasplante de células de sangre de cordón umbilical se aplica con éxito en el tratamiento de diversas enfermedades por el elevado potencial que representan sus características ventajosas en cuanto a plasticidad y compatibilidad; pero para alcanzar mayor aplicabilidad, en ocasiones se requiere la expansión *ex vivo* a través de cultivos celulares. Como productos celulares expandidos para el trasplante clínico, su seguridad preclínica debe ser objeto de una gran atención antes de su empleo. Los programas de trasplante y de terapia celular deben cumplir requisitos de calidad, tanto nacionales como internacionales, y varias organizaciones se han dedicado a establecer los procesos de acreditación basados en estándares. Se comentan los borradores de dos documentos recién emitidos por organizaciones internacionales: la 6ta. edición de los estándares internacionales que proponen de manera conjunta la *Fundación para la Acreditación de la Terapia Celular* y el *Comité de Acreditación Conjunto* de la *Sociedad Internacional de Terapia Celular* y la *Sociedad Europea para el Trasplante de Sangre y Médula (FACT-JACIE)*; y los llamados "*Estándares Comunes para la Terapia Celular*", ambos dedicados a la gestión de calidad en la terapia celular, ya que ellos establecen las guías de trabajo mínimas para los programas, instalaciones y personas que realizan trasplante celular y terapia, o que proporcionan servicios de apoyo a tales procedimientos. Se muestran evidencias de la utilidad de estos procesos de acreditación y su importancia para alcanzar mejores resultados de trabajo en el trasplante y la terapia celular.

**Palabras clave:** trasplante, terapia celular, sangre de cordón umbilical, estándares, acreditación.

## ABSTRACT

Cord Blood Cell (CBC) transplantation is successfully applied for the treatment of various diseases due to the great potential of its advantageous characteristics regarding plasticity and compatibility. Nevertheless, in order to achieve greater levels of applicability, CBC *ex vivo* expansion cultures are required in certain occasions. As cellular expanded products for transplantation, pre-clinical safety is a great matter of concern before its use. Transplantation and Cellular Therapy Programs should fulfill quality requirements, both national and international, and a certain number of organizations have been dedicated to establish accreditation processes based on standards. Since the draft of the *6th Edition of the International Standards*, jointly proposed by The Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy and the Joint Accreditation Committee of the International Society for Cellular Therapy and the European Society for the Blood and Bone Transplant (*FACT-JACIE*), as well as the draft for review and comment of The *Common Standards for Cellular Therapies* were published, both quality management documents are commented, due to the fact that they establish minimal working guidelines for Programs, Facilities, and Persons working on Cellular Therapies and Transplantation or giving support services for such procedures. Some evidences of the usefulness of this accreditation processes and their importance for achieving better working results in transplantation and cellular therapy are shown.

**Keywords:** transplantation, cellular therapy, umbilical cord blood, standards, accreditation.

---

## INTRODUCCIÓN

El trasplante de células de sangre de cordón umbilical (SCU) se aplica con éxito en el tratamiento de hemopatías malignas, la anemia aplásica, hemoglobinopatías, la inmunodeficiencia combinada severa y otras enfermedades.<sup>1</sup> En comparación con las células procedentes de la médula ósea o las movilizadas a la sangre periférica, las de SCU muestran ventajas como la posibilidad de realizar su colecta y criopreservación de forma conveniente y anticipada, inmadurez inmunológica y menor necesidad de compatibilidad estricta para el trasplante.<sup>2</sup> Por eso, las células de la SCU tienen un gran valor potencial en medicina. No obstante, estas podrían ser escasas, lo que limita sus aplicaciones, pero pueden ser objeto de expansión *ex vivo* para su uso en trasplantología y medicina regenerativa.<sup>3</sup> Como productos celulares expandidos para el trasplante clínico, su seguridad preclínica debe ser objeto de gran atención antes de su aplicación. Cualquier descuido en la fase de los cultivos podría dar lugar a la contaminación de estos productos, ya sea bacteriana, por hongos, micoplasmas o virus.<sup>4</sup> La contaminación bacteriana es uno de los mayores riesgos asociados a los hemocomponentes para transfusión y al trasplante celular.<sup>5</sup> Se conoce que aproximadamente el 40 % de las unidades de SCU donadas no son finalmente utilizables por diversas causas, entre ellas, la contaminación microbiana. Estudios de hemovigilancia en Francia demostraron que entre 1994 y 1998, el 22 % de los casos fatales vinculados al uso de sangre y sus componentes, se asociaron a infecciones bacterianas.<sup>6</sup> Las agencias reguladoras han establecido que no deben existir contaminantes exógenos en los productos celulares para trasplante<sup>7-9</sup> y, por lo tanto, se deben examinar cuidadosamente antes de su aplicación.

---

Recientemente se publicó el borrador de la 6ta. edición de los estándares internacionales que proponen de manera conjunta la *Fundación para la Acreditación de la Terapia Celular* (FACT, por sus siglas en inglés) del *Centro Médico de la Universidad de Nebraska*, y el *Comité de Acreditación Conjunto de la Sociedad Internacional de Terapia Celular* (ISCT, por sus siglas en inglés) y la *Sociedad Europea para el Trasplante de Sangre y Médula* (EBMT, por sus siglas en inglés) (FACT-JACIE), bajo el título de *“International Standards for Cellular Therapy Product Collection, Processing, and Administration for Hematopoietic Cellular Therapies”*;<sup>10</sup> y el borrador para comentarios críticos de los llamados *“Estándares Comunes para la Terapia Celular”*,<sup>11</sup> ambos documentos dedicados a la gestión de calidad en la terapia celular para elevar cada vez más el nivel de exigencia internacional. Estos estándares se diseñan para indicar las guías de trabajo mínimas para los programas, instalaciones, y personas que realizan trasplante celular y terapia, o que proporcionan servicios de apoyo a tales procedimientos.

## LOS NUEVOS ESTÁNDARES INTERNACIONALES

Según los autores, el primero de estos documentos no tiene la intención de establecer “buenas prácticas” o de incluir todos los procederes y prácticas que un programa, instalación o individuo debería implementar, ya que los estándares prácticos en una comunidad, las leyes gubernamentales o las regulaciones de cada país podrían establecer requisitos adicionales. Por ende, se recomienda que las prácticas y procedimientos del trabajo en trasplante y terapia celular, tomen en consideración estos requisitos mínimos y además, tengan en cuenta la aplicación de todas las regulaciones adicionales vigentes en cada país.<sup>10</sup>

La sexta edición del estándar internacional de FACT-JACIE establece pautas para las instalaciones de procesamiento de las células que deseen procurar su acreditación, ya sea como parte integral de un programa clínico de trasplantes, como parte de un servicio de colecta, o como instalación independiente que procesa y almacena productos para el programa.<sup>10</sup>

El ciclo de acreditación por FACT es de tres años y el de JACIE de cuatro. Las instalaciones ya acreditadas deben ofrecer un informe según lo orientado por estas organizaciones; ellas pueden ser reinspeccionadas para mantener su condición cada vez que concluye el ciclo, o en el caso en que exista alguna queja o información de que estas no cumple con los criterios de FACT-JACIE. No aprobar puede dar lugar a la pérdida de la condición de instalación acreditada. Las instalaciones que se dedican a la colecta y los bancos de SCU deben demostrar que cumplen con los criterios de la actual edición de los estándares internacionales de NetCord-FACT y estos son independientes del programa clínico de trasplantes.<sup>10</sup>

La nueva edición del estándar internacional para las instalaciones de procesamiento incluye aspectos de gran importancia, como son: las características de estos establecimientos, su personal, la gerencia de la calidad, las políticas y procedimientos, el control de los procesos, equipos, suministros y reactivos, la codificación y el etiquetado de los productos para la terapia celular, los controles de procesos de distribución, el almacenamiento de estos productos, su transportación y embarque, distribución e indicaciones, registros, siempre que se obtengan de donantes vivos, y que cumplan con las regulaciones y leyes locales de cada país, por lo que se promueve que antes de la acreditación a través de FACT-JACIE, se obtenga la licencia y el registro correspondiente a cada país.<sup>10</sup> En este sentido, ya desde el 2009 España publicó la primera versión del *Manual de Acreditación y Evaluación. Obtención, Procesamiento y Administración de Productos para la*

*Terapia Celular*, gracias a un trabajo del Comité Conjunto de Acreditación de la JACIE, la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) de España y la CAT.<sup>11</sup>

En el caso del segundo documento, con el título "*FACT Common Standards for Cellular Therapies*", el borrador que se publicó para comentarios se derivó de la edición actual de los estándares de FACT-JACIE para la terapia celular hematopoyética y de los estándares del NetCord-FACT para los bancos de SCU. Ellos representan las bases fundamentales de la terapia celular que se pueden aplicar para cualquier fuente celular o aplicación terapéutica y tienen la intención de ser usados a través de los procesos de obtención de los productos y de los ensayos clínicos. Requieren del establecimiento de programas de gestión de la calidad y su intención es promover la calidad en el trabajo médico y en las prácticas de laboratorio para un amplio rango de terapias celulares. Los estándares comunes podrían servir también como las bases para la solicitud de acreditación voluntaria en técnicas básicas de terapia celular. Sin embargo, se aclara que ellos no sustituyen a los que ya existen para los programas de terapia celular hematopoyética o para los bancos de SCU, ya que en ambas disciplinas existen estándares más detallados y específicos, y la acreditación de la FACT se basa en estos documentos.<sup>12</sup>

## **VENTAJAS DE LA ACREDITACIÓN**

Desde 1996, FACT se ha convertido en líder en el mejoramiento continuo de la calidad de los procesos de terapia celular en el campo del trasplante de las células progenitoras hematopoyéticas (CPH) y de los bancos de SCU, a través de sus programas de estándares profesionales y los procesos de acreditación voluntaria. Y esta fundación, creada por científicos clínicos y de laboratorio, miembros de la *Sociedad Americana de Trasplante de Sangre y Médula* y de la *Sociedad Internacional de la Terapia Celular*, respectivamente, tiene la misión de establecer estándares y ocuparse de la acreditación de ambas sociedades, para evitar el exceso de regulaciones mediante un trabajo desarrollado por expertos basado en el consenso; y en evidencias, hasta donde es posible, para garantizar la calidad del área clínica y del laboratorio y así proteger el ambiente de investigación y desarrollo que permita el avance en estos campos.<sup>12</sup>

El trasplante de CPH es un tratamiento establecido que contribuye a salvar la vida a pacientes con trastornos graves del sistema hematopoyético, tanto congénitos como adquiridos, pero aún se asocia a problemas de morbilidad y mortalidad.<sup>13</sup>

Este tipo de proceder requiere de la mayor cooperación multidisciplinaria entre profesionales de la salud, por lo que se ha convertido en un modelo de trabajo para los sistemas de gerencia de la calidad que le ofrecen una herramienta de gran valor al trabajo en equipo.<sup>14,15</sup> Como se ha visto en estos estándares, todas las fases del programa son objeto de un diseño para su evaluación, registro y control de procesos.<sup>15</sup>

En este contexto, tanto la JACIE ([www.jacie.org](http://www.jacie.org)) como su equivalente en los EE. UU., la FACT ([www.factwebsite.org](http://www.factwebsite.org)), son promotoras de los estándares que más se han empleado en el mundo, junto a las normas ISO 9000 ([www.iso.org](http://www.iso.org)),<sup>16</sup> como guías de calidad para acreditar a los centros y programas de trasplante de CPH.<sup>17</sup> En el caso de la JACIE, desde el año 2000 ha recibido 316 solicitudes de acreditación, tiene 166 centros acreditados, después de haber realizado 271 inspecciones por primera vez y 112 reacreditaciones, en 23 países.<sup>18</sup> En el caso de la FACT, realizó su primera inspección en 1997 y acreditó al primer programa en 1998; y hasta inicio de 2012 tenía 194 programas de trasplante, colecta y procesamiento para la terapia celular acreditados en Australia, Canadá, Brasil, Nueva Zelandia, Singapur y, fundamentalmente, en los Estados Unidos de América.<sup>19</sup>

Resultados publicados demuestran la utilidad de la aplicación de los criterios y estándares emitidos por la JACIE en el desarrollo de los programas de trasplante, por lo que las autoridades competentes y los clínicos del trasplante se guían cada vez más por estos sistemas de gerencia de la calidad, aunque aun son escasos los reportes de evaluación clínica de estos resultados después de la acreditación.<sup>17</sup> Por ejemplo, se ha dado un paso adelante en el trasplante alogénico de CPH con la aplicación por etapas del proceso de acreditación promovido por la JACIE; y un análisis efectuado en Europa a partir de un estudio de cohorte en 107 904 pacientes que han sido trasplantados entre los años 1999 y 2006, informa que la mejoría anual durante el período de observación de 14 años fue significativamente más rápida en los centros acreditados que en los no acreditados, porque el índice de mortalidad total fue disminuyendo en un factor de 0,58 en 10 años (5,3 % cada año) en los centros acreditados por JACIE, comparado con un índice de mortalidad total que disminuyó en 0,70 en 10 años (3,5 % por año) en los centros no acreditados. Como resultado de esto, la sobrevida libre de recaídas y la sobrevida total resultó significativamente superior a los 72 meses del corte inicial en los pacientes trasplantados en los 162 centros acreditados por JACIE hasta noviembre de 2012, en comparación con los pacientes de los centros no acreditados.<sup>20</sup>

Esto denota la importancia de los procesos de acreditación basados en los estándares internacionales y las normas ISO 9000, y el largo camino que se debe transitar para alcanzarla en el Programa de Trasplantes y de Terapia Celular.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Gluckman E. Current status of umbilical cord blood hematopoietic stem cell transplantation. *Exp Hematol.* 2000;28:1197-1205.
2. Kurtzberg J, Laughlin M, Graham ML, Smith C, Olson JF, Halperin EC, et al. Placental blood as a source of hematopoietic stem cells for transplantation into unrelated recipients. *N Engl J Med.* 1996;335:157-66.
3. Flores-Guzmán P, Fernández-Sánchez V, Mayani H. Concise Review: Ex Vivo Expansion of Cord Blood-Derived Hematopoietic Stem and Progenitor Cells: Basic Principles, Experimental Approaches, and Impact in Regenerative Medicine. *Stem Cells Trans Med* 2013;2(11):830-838.
4. Goldman M, Sher G, Blajchman M Bacterial contamination of cellular blood products: the Canadian perspective. *Transfus Sci* 2000;23:17-19.
5. Wang J. Pre-Clinical Transplantation Safety of Hematopoietic Stem/Progenitor Cell Product Expanded from Human Umbilical Cord Blood. *J Transplant Technol Res.* 2013;3:e120.
6. Andreu G, Morel P, Forestier F, Debeir J, Rebibo D, Janvier G, et al. Hemovigilance network in France: organization and analysis of immediate transfusion incident reports from 1994 to 1998. *Transfusion.* 2002;42:1356-1364.
7. WHO. Expert Committee on Biological Standardization. World Health Organ Tech Rep Ser. 1998;878:i-vi,1-101.
8. FDA. Points to Consider in the Manufacture and Testing of Monoclonal Antibody Products for Human Use. U. S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Biologics Evaluation and Research February 28, 1997. [citado 3 de mayo de 2014] Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/safetyavailability/ucm162863.pdf>

9. FDA. DOCKET NO. 84N-01541. Draft of Points to Consider in the Characterization of Cell Lines Used to Produce Biologicals (1993). [citado 3 de mayo de 2014] Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/OtherRecommendationsforManufacturers/UCM153182.pdf>
10. FACT- JACIE. International Standards for Cellular Therapy Product Collection, Processing, and Administration for Hematopoietic Cellular Therapies. Draft Sixth Edition April 2014. [citado 3 de mayo de 2014] Disponible en: <http://www.factwebsite.org/uploadedFiles/Standards/Standards.04.30.14.pdf>
11. Manual de Acreditación y Evaluación. Obtención, Procesamiento y Administración de Productos para la terapia Celular. [citado 14 de junio de 2014] Disponible en: [http://www.ont.es/infesp/TejidosPHCelulas/CCA/Audidores/11\\_ManualDeAcreditacion.pdf](http://www.ont.es/infesp/TejidosPHCelulas/CCA/Audidores/11_ManualDeAcreditacion.pdf)
12. FACT. Common Standards for Cellular Therapies. May 2014. [citado 3 de mayo de 2014] Disponible en: <http://www.factwebsite.org/commonstandardsmay2014>
13. Gratwohl A. The EBMT risk score. Bone Marrow Transplant. 2012; 47(6):749-56.
14. Gratwohl A, Baldomero H, Aljurf M, Pasquini MC, Bouzas LF, Yoshimi A, et al. Hematopoietic stem cell transplantation: a global perspective. JAMA. 2010; 303(16):1617-24.
15. Gratwohl A, Brand R, Niederwieser D, Baldomero H, Chabannon C, Cornelissen J, et al. Introduction of a quality management system and outcome after hematopoietic stem-cell transplantation. J Clin Oncol. 2011; 29(15):1980-6.
16. ISO 9000 - Quality management. [citado 16 de junio de 2014] Disponible en: [http://www.iso.org/iso/home/standards/management-standards/iso\\_9000.htm](http://www.iso.org/iso/home/standards/management-standards/iso_9000.htm)
17. Caunday O, Agulles O, McGrath E, Empereur F, Stoltz JF, Chabannon C. Implementation of JACIE accreditation results in the establishment of new indicators that unevenly monitor processes contributing to the delivery of hematopoietic SCT. Bone Marrow Transplant. 2013; 38(4):604-9.
18. Join Accreditation Committee isct ebmt (JACIE). 2014. [citado 14 de junio de 2014] Disponible en: <http://www.jacie.org/>
19. FACT Accredited Organization Search. [citado 14 de junio de 2014] Disponible en: <http://www.factwebsite.org/AccreditedSearch.aspx?&type=CellularTherapy&country=All&state=All>
20. Gratwohl A, Brand R, McGrath E, van Biezen A, Sureda A, Ljungman P, et al. Use of the quality management system "JACIE" and outcome after hematopoietic stem cell transplantation. Haematologica. 2014; 99(5):908-15.

Recibido: 28 de julio de 2014.

Aceptado: 25 de agosto de 2014.

*DrC. René A Rivero Jiménez.* Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, La Habana, CP 10800, Cuba. Tel (537) 643 8695, 8268. Fax (537) 644 2334. E mail: [rchematologia@infomed.sld.cu](mailto:rchematologia@infomed.sld.cu)

---