

# **Lineamientos para los implantes clínicos de células madres (Guidelines for the Clinical Translation of Stem Cell).<sup>1</sup>**

*Traducción al español por cuenta del  
Consejo Nacional de Bioética en Salud (CONABIOS)  
Secretaría de Estado de Salud Pública y Asistencia Social*

---

<sup>1</sup> © 2008, International Society for Stem Cell Research (ISSCR)

## Contenido

2.	Introducción .....	3
3.	Posición sobre Intervenciones con Células Madre Comerciales no Probadas .....	4
4.	Responsabilidad en la Conducción .....	6
5.	Procesamiento y Manufactura de Células.....	7
4.1	Material de Suministro .....	8
4.2	Manufactura .....	10
6.	Estudios Preclínicos .....	13
5.1	Eficacia .....	14
5.2	Toxicidad.....	16
7.	Investigación Clínica .....	19
6.1	Cumplimiento Regulatorio .....	20
6.2	Estándares para el proceso de revisión por parte de expertos:.....	21
6.3	Monitoreo del Paciente y Reporte de Eventos Adversos.....	25
6.4	Publicación de Resultados .....	26
8.	Innovación Médica Basada en Células Madre.....	26
9.	Consideraciones de Justicia Social.....	30
10.	Continuación de la Revisión de Lineamientos.....	32
11.	Agradecimientos.....	33
	Los miembros del grupo de trabajo son:.....	33
	Personal ISSCR: .....	35
12.	Apéndices .....	35
	Apéndice 1: Manual del Paciente sobre Terapias de Células Madre. ....	35
	Apéndice 2: Regulaciones, Guías y Recursos Internacionales, Nacionales y Locales .....	36
	Apéndice 3: Artículos Relacionados .....	37
	Apéndice 4: Acrónimos y Definiciones .....	38

## 1. Introducción

La investigación en células madre guarda grandes promesas en el desarrollo de nuevas terapias para enfermedades y lesiones serias. Mientras que los tratamientos basados en células madre han sido establecidos como un estándar clínico de cuidado para ciertas condiciones, como los trasplantes hematopoyéticos de células madre para la leucemia y tratamientos basados en células madre epiteliales para quemaduras y trastornos de la córnea, el potencial alcance de las terapias basadas en células madre se ha expandido en años recientes debido a avances en la investigación sobre las mismas.

Al mismo tiempo, los medios de comunicación le han dado una cobertura importante a la realización de investigaciones con células madre en fases tempranas, aumentando las esperanzas de muchos pacientes afectados con enfermedades incurables y condiciones incapacitantes. Aquellas personas involucradas en actividades que prueban intervenciones basadas en células madre deben de estar muy alertas, de que los pacientes pueden traer consigo expectativas poco realistas a los ensayos clínicos de terapias experimentales.

El público general, también, debe reconocer que en todas las áreas de la medicina, la maduración de una fase temprana de intervención experimental, a un estándar aceptado de práctica médica es un proceso largo y complejo que usualmente involucra muchos años de rigurosas pruebas preclínicas y clínicas, así como varios retrocesos y fracasos. Solo con tiempo y experiencia los nuevos tratamientos clínicos serán aceptados por profesionales médicos.

Los intentos de desarrollar una intervención basada en células madre que alcance un estándar aceptado de práctica médica son procesos particularmente difíciles por las siguientes razones.

- Las células madre y sus derivados directos representan, en la mayoría de los casos, un producto enteramente nuevo, requiriendo que los investigadores asistan en el diseño y desarrollo del proceso de manufactura y los ensayos que aseguran la seguridad, pureza, estabilidad y potencia del producto final.

- La auto-renovación y diferenciación de células madre son procesos difíciles de controlar, llevando a prolongados experimentos con heterogeneidad inevitable en los resultados.
- Los modelos animales de muchas enfermedades no reflejan de manera exacta las enfermedades humanas y los estudios toxicológicos en animales son pobres al predecir toxicidad en humanos.
- Estudios de trasplantes donde las células humanas son implantadas en animales no pueden proveer predicción total sobre la inmunidad y otras respuestas biológicas a las células humanas en pacientes.
- Las células madre y sus derivados pueden actuar en ciertos blancos y ejercer efectos benéficos y malignos, se destaca, el riesgo de formación de tejido ectópico y tumores. Por lo tanto, la evidencia preclínica de seguridad es de suma importancia.
- Los trasplantes celulares pueden persistir por muchos años en los pacientes, o sus acciones ser irreversibles, necesitando así un cuidadoso monitoreo y seguimiento extendido a los mismos.
- Las células madre pueden ser recolectadas por donantes de diferentes edades, sexos o etnias, llevando consigo diferentes estructuras moleculares. Apenas ha iniciado la estandarización de los procedimientos de donación y el establecimiento de un riguroso control de calidad para las células madre recolectadas (en adultos).

Dichas consideraciones subrayan la necesidad de revisión por parte de un comité independiente de expertos previo a la investigación clínica para asegurar la integridad de la investigación y del proceso de consentimiento informado.

## **2. Posición sobre Intervenciones con Células Madre Comerciales no Probadas**

La ISSCR reconoce la urgente necesidad de abordar el problema relacionado con intervenciones con células madre no probadas que están siendo comercializadas directamente a pacientes. Varios clínicos alrededor del mundo están explotando las esperanzas de los pacientes intencionalmente, ofreciendo a pacientes

gravemente enfermos nuevas y efectivas terapias con células madre, generalmente a cambio de grandes sumas de dinero y sin una racionalidad científica válida, transparencia y sin garantías de protección a los pacientes.

La ISSCR está profundamente preocupada el daño potencial físico, psicológico y económico a los pacientes que buscan “terapias” no probadas basadas en células madre y en general, la carencia de transparencia científica y garantía profesional de aquellos involucrados en estas actividades.

El mercado de intervenciones no probadas con células madre preocupa especialmente en aquellos casos donde los pacientes con lesiones o enfermedad severa viajan a otros países en búsqueda de tratamientos propuestos ser “terapias” o “curas” basadas en células madre. Estos pacientes pueden ser más vulnerables ya sea por la carencia de regulaciones locales y/o la no vigilancia a los clínicos que los reciben. Algunos países pueden inclusive carecer de sistemas de reclamaciones sobre negligencia médica y puede haber menos control y responsabilidad en relación a la continuidad del cuidado a pacientes extranjeros. Para apoyar algunas de estas preocupaciones, la ISSCR ofrece una guía para apoyar a individuos y sus médicos en la toma de decisiones informadas cuando contemplen intervenciones basadas en células madre ya sea localmente o en otros países.

La ISSCR reconoce la distinción entre el abastecimiento comercial de intervenciones no probadas con células madre y la legítima necesidad de innovación médica fuera del contexto de los ensayos clínicos. Investigadores clínicos responsables pueden tener interés en proveer cuidado médico innovador a pocos pacientes usando células madre o sus derivados antes de proceder con un ensayo clínico formal. En estas circunstancias, la ISSCR recomienda a los investigadores clínicos apearse a la pauta descrita en la sección 7, Innovación Médica con Células Madre.

En todas las demás circunstancias, ISSCR condena la administración de usos no probados de células madre o sus derivados directos a una serie numerosa de pacientes fuera del contexto de un ensayo clínico, particularmente cuando a los pacientes se les cobra por tales servicios. Investigadores y clínicos no deben participar en tales actividades como un asunto de ética profesional. Las autoridades reguladoras de los países en los que donde tales terapias ilegítimas son ofrecidas tienen la responsabilidad de prevenir la explotación de pacientes y,

si es necesario, cerrar clínicas fraudulentas y tomar acciones disciplinarias dirigidas de los clínicos involucrados.

La ISSCR reconoce el valor de tener jurisdicción separada la cual provee sus propias regulaciones en relación con innovaciones médicas usando células madre o sus derivados directos y recomienda encarecidamente la creación de tales regulaciones mediante consulta con científicos expertos, clínicos, y éticistas. Los investigadores clínicos y sus instituciones tienen el deber de apearse a las regulaciones locales, dondequiera que estas existan.

Los principios centrales identificados por el grupo de trabajo de ISSCR se presentan a continuación en la forma de recomendaciones.

### **3. Responsabilidad en la Conducción**

**Recomendación 1: Las instituciones donde se estén realizando investigaciones pre clínicas o clínicas con células madres o sus derivados directos deben asegurarse que sus investigadores están al tanto de estas guías y otros pautas y regulaciones y ponerlas en práctica.**

Aunque hay una necesidad de seguimiento meticuloso a todo tipo de investigación clínica, los investigadores que utilicen productos basados en células madres abordan aspectos únicos que requieren de un experticio científico especializado y una rigurosa revisión ética y científica.

**Recomendación 2: Los comités de revisión de investigaciones con sujetos humanos deben revisar las investigaciones que involucran:**

- a) Productos de embriones humanos y otras células madre pluripotenciales.
- b) Aplicaciones novedosas de células madre fetales o somáticas (adultos).
- c) Hematopoyéticos u otras células madre usadas para aplicaciones distintas a los estándares de atención ya establecidos.

El comité de revisión de protocolos clínicos basados en células madre que utilizan sujetos humanos debe hacer una lista de los expertos científicos y éticos específicos para el tema. La ISSCR no considera que estos protocolos requieran de una revisión separada, aunque pueden utilizarse en el proceso de revisión expertos externos al comité.

Dada la novedad e imprevisibilidad de la investigación temprana basada en células madre, es de máxima importancia que el proceso de revisión por parte de expertos sea conducido bajo el máximo rigor e integridad posible. Los comités institucionales de revisión de sujetos humanos son responsables de evaluar los ensayos clínicos con productos basados en células madre, de asegurar el más alto grado de rigor científico en su evaluación, de reclutar expertos en su proceso de evaluación, y donde sea aplicable, trabajar en conjunto con comités de supervisión de investigación en células madre (o sus equivalentes), comités de protección y uso animal, paneles de bioseguridad, y cualquier otro cuerpo regulatorio relevante a fin de conducir una revisión coordinada de todos los aspectos de la investigación propuesta. En localidades sin experticio en células madre, la ISSCR ayudará a identificar expertos con el dominio apropiado que ayuden en el proceso de revisión de sujetos humanos.

Independientemente de las recomendaciones incluidas en este documento, los científicos y clínicos deben cumplir con las políticas locales y adherirse a lineamientos locales, nacionales e internacionales relevantes a la investigación. Los científicos y clínicos deben también ser guiados por los principios articulados en documentos que han formado parte del patrimonio internacional de la ética en la investigación (Apéndice 2.1).

#### **4. Procesamiento y Manufactura de Células**

La mayoría de células madre y sus derivados son productos novedosos con poca experiencia en pacientes humanos. Los productos basados en células presentan potenciales retos desconocidos respecto a su manufactura y procesamiento. Dada la variedad de productos celulares en potencia, estos lineamientos enfatizan que el procesamiento y la manufactura celular de cualquier producto sean conducidos escrupulosamente, bajo supervisión y revisión experta independiente, que asegure la calidad y seguridad de las células de la mejor manera posible. Todos los procedimientos operacionales estandarizados para el procesamiento celular aun no han sido delineados. Además, distintos principios permanecen dependiendo de la magnitud de manipulación de las células previo a su uso en pacientes. Típicamente, los productos levemente manipulados (comúnmente definidos como células cultivadas bajo condiciones no proliferantes por un corto periodo de tiempo, normalmente menos de 48 horas) requieren menos control y caracterización que los productos celulares expuestos a extensas manipulaciones *ex vivo*. También, otros principios variables dependen del origen de las células (autólogas versus alogénicas), su potencial de diferenciación (unipotentes versus

multipotentes), su destino de uso (para funciones homólogas o no homólogas), su persistencia en el paciente y la integración de las células en tejidos u órganos (versus, por ejemplo, la encapsulación).

Muchos países han establecido regulaciones que gobiernan la transferencia de las células en los pacientes (Apéndice 2.2). Dada la particular naturaleza proliferativa y regenerativa de las células madre y su progenie, y las incertidumbres inherentes en el uso de esta modalidad terapéutica, las terapias basadas en células madre presentan regulaciones autoritarias con retos únicos que pueden no haber sido anticipados dentro de los marcos o regulaciones existentes. Las siguientes recomendaciones implican recomendaciones generales para la manufactura y el procesamiento de las células. Detalles técnicos correspondientes al origen, manufactura, estandarización, almacenamiento y seguimiento de las células pueden encontrarse en el Apéndice 3.

#### **4.1 Material de Suministro**

Los científicos y clínicos conduciendo investigaciones en células madre humanas deben asegurar que los materiales biológicos humanos sean adquiridos de una manera acorde con los principios globales aceptados de ética investigativa. Las células para terapia deben ser obtenidas bajo lineamientos que regulen la adquisición de sangre, tejidos y órganos humanos con consideraciones adicionales específicas a la procedencia de células madre embrionarias humanas (hESCs por sus siglas en inglés) (Apéndice 2.3). Son especialmente pertinentes las consideraciones esbozadas en la siguiente recomendación.

**Recomendación 3: En caso de donación para uso alogénico, el donante debe dar, por escrito, un consentimiento informado que cubra, si aplica, los siguientes puntos:**

- a) que las células y/o líneas celulares puedan ser sujetas al almacenamiento. Si es posible, la duración del almacenamiento debe de ser especificada;
- b) que el donante puede (o no puede) ser contactado en el futuro para consentimientos adicionales sobre nuevos usos, y para solicitar material adicional (sangre u otros ejemplares clínicos) u otra información;

- c) que el donante sea revisado de infecciones o posibles enfermedades genéticas; que las células donadas sean sujetas a modificación genética por parte del investigador;
- d) que con la excepción de la donación altruista dirigida, dichas donaciones sean hechas sin restricciones respecto a la elección del recipiente de las células transplantadas;
- e) la no divulgación de información médica y de relevancia, y los procedimientos específicos que se tomarán para proteger la privacidad del donante y la confidencialidad de la información retenida, incluyendo la fecha en que la información del donante será destruida, si aplica;
- f) explicación de que tipo de análisis genómicos (si los hay) serán realizados y cómo esta información será manejada y
- g) revelar que cualquier célula resultante, línea celulares u otros productos derivados de células madre que pueda tener potencial comercial, y ya sea cualquier derecho de propiedad intelectual o comercial residirá con la institución que conduzca la investigación.

Dependiendo de la jurisdicción (Apéndice 2.4), el procedimiento inicial de adquisición de tejido de un donante humano puede no requerir certificación de *Good Manufacturing Practice* (GMP), pero debe siempre ser conducida usando técnicas estériles y precauciones universales para minimizar los riesgos de contaminación, infección y transmisión patogénica.

**Recomendación 4: debe investigarse apropiadamente enfermedades infecciosas en los donantes, tal y como se procede para la donación de sangre y órganos sólidos, y enfermedades genéticas.**

*4.1.1 Variabilidad en la Procedencia.* A diferencia de los productos de proteína química o recombinante que pueden ser manufacturados a altos grados de homogeneidad, las células manufacturadas o aquellas recolectadas y procesadas de diferentes locaciones anatómicas o individuos no relacionados presentan retos significativos en la variabilidad biológica. En terapias autólogas, el abastecimiento de células puede ser limitado, excluyendo así pruebas extensas de calidad en el producto. Dada la falta generalizada de experiencia de los investigadores en la manufactura, cultivo o uso de las células madre y sus

derivados, las definiciones de identidad y potencia siguen siendo determinadas en el transcurso de investigaciones futuras. Estos aspectos únicos de la manufactura celular motivan a la siguiente recomendación.

**Recomendación 5: En el curso del desarrollo de productos basados en células madre, es imperativo validar los marcadores de la identidad y potencia de los productos celulares.**

**4.1.2 Producción.** La inclusión de materiales animales en el proceso de manufactura celular no excluye el uso humano, como lo estipula los lineamientos existentes para los productos medicinales (Apéndice 2.2), pero levanta preocupaciones particulares que deben ser dirigidas por pruebas adicionales para minimizar el riesgo de transmisión de patógenos animales y la reacción a las proteínas animales. Por eso es esencial el mantener documentación detallada para monitorear todos los materiales utilizados en la producción celular.

**Recomendación 6: Donde sea posible, los componentes de origen animal usados en el cultivo o preservación de las células deben de ser reemplazados con componentes humanos o químicamente definidos, a fin de reducir el riesgo de trasposos accidentales a pacientes de patógenos o material químico o biológico no deseados.**

## **4.2 Manufactura**

La variedad de los distintos tipos de células, fuentes de tejidos, y modos de manufactura y uso necesitan abordajes individualizados en el procesamiento y manufactura celular. (Para una discusión expandida del proceso de manufactura, vea el Apéndice 3). El mantenimiento de células cultivadas por cualquier periodo de tiempo coloca una presión selectiva en las mismas que cuando existen *in vivo*. Las células en cultivo envejecen y pueden acumular cambios genéticos y epigenéticos, así como cambios en el comportamiento. Desafortunadamente, el entendimiento científico de la estabilidad genómica durante el cultivo celular es, en el mejor de los casos, primitivo y los ensayos sobre el estatus genético y epigenético de células cultivadas están todavía evolucionando.

**Recomendación 7: Conociendo las limitaciones en los ensayos actuales, los científicos y reguladores deben trabajar en conjunto a fin de desarrollar normas de referencia común para los cambios mínimos aceptables durante el cultivo celular, para asegurar la calidad y seguridad de la terapia celular, y para facilitar las comparaciones entre los estudios.**

**Recomendación 8:** El nivel de regulación y supervisión debe ser proporcional al grado de riesgo asociado a un producto celular particular y su uso destinado (uso autólogo versus alogénico, mínimamente versus productos celulares altamente manipulados o uso para funciones homólogas versus no homólogas).

Cuando el material celular adecuado esté disponible, pueden ser requeridos ensayos que incluyan mRNA, microARN, actividad y expresión proteica, índices de proliferación, patrones globales de metilación y modificación de la cromatina, y en un extremo, secuenciación completa del genoma, determinado así luego de una rigurosa revisión por un comité independiente de expertos. La definición de un óptimo control de calidad para los productos del cultivo celular sigue siendo una meta clave de la investigación actual en células madre.

**Recomendación 9:** Para facilitar la colaboración internacional y el acceso universal a los tratamientos basados en células madre (durante los ensayos clínicos y cuando son establecidos como estándares de cuidado clínico), hay una necesidad de desarrollar sistemas apropiados del manejo de la calidad para la donación, obtención, prueba, clasificación, procesamiento, preservación del potencial, almacenamiento y distribución de las mismas. Para células madre extensamente manipuladas (autólogas o alogénicas) destinadas a la aplicación clínica, la ISSCR recomienda adherirse a los procedimientos de GMP, que incluyen minimizar los riesgos hacia los pacientes de productos celulares no deseados.

**Recomendación 10:** Las terapias celulares que incorporen reparación o modificación genética deben adherirse a los lineamientos regulatorios establecidos para la terapia genética y celular.

Estas recomendaciones no tienen la intención de colocarse por encima de los estándares actuales de práctica establecidos para el uso terapéutico de células (células madre de la médula ósea, por ejemplo). Sin embargo, en consistencia con los estándares crecientes de regulación, los futuros productos celulares terapéuticos deben de ser regulados bajo lineamientos más rigurosos que los actualmente aplicados.

**4.2.1 Banco de células.** Algunos productos de células madre implican manipulación mínima y un uso inmediato, mientras que otros son destinados para

uso futuro, necesitando así almacenamiento, a veces a largo plazo. Existen precedentes de dos tipos de bancos celulares:

- a) bancos privados donde las células son recolectadas de un individuo y almacenadas para uso futuro por el mismo o miembros designados de la familia y
- b) bancos públicos que obtienen, procesan, almacenan y proveen células a beneficiarios de una lista basada en necesidades, en un modelo similar al banco de sangre.

El desarrollo de bancos celulares puede ser de interés público una vez que los tratamientos basados en células madre sean probados como efectivos y se conviertan en un estándar de cuidado. El banco debe de ser constituido con una composición genética diversa para asegurar un amplio acceso.

4.2.2 Desarrollando uniformidad en los estándares. Dado que han surgido estándares universales que gobiernan la transfusión sanguínea y la terapia de trasplante hematopoyético, deben surgir así mismo estándares uniformes de la identificación de donantes, método de distribución y selección de beneficiarios para las nuevas terapias de células madre. Varias organizaciones sin fines de lucro han tomado el mando en la acreditación para las terapias celulares. Por ejemplo, la Alianza para la Armonización de Acreditación de Terapia Celular (AHCTA por sus siglas en inglés), un colectivo de organizaciones profesionales (véase el Apéndice 4), está desarrollando un conjunto mínimo de estándares para la recolección y uso de células madre y progenitoras hematopoyéticas, incluyendo sangre del cordón umbilical que a su vez requiere mínimamente un análisis del donante, un número de identificación del mismo, y uno del proceso de obtención del tejido, junto con un requerimiento de control y rastreo y la nomenclatura de la etiqueta del producto incluyendo información en el número de la división (*Split number*) y fecha clínica de expiración. Otros esfuerzos incluyen la iniciativa del Foro Internacional de Células Madre de desarrollar recomendaciones para el almacenamiento, depósito y análisis de hSECs. Otras iniciativas incluyen propuestas para la recolección de una mínima cantidad de información en los embriones humanos usados para líneas derivadas de hESC. Además, se deben colocar modelos para obtener información apropiada en los diferentes hESC disponibles y otras líneas celulares pluripotentes, así como registros en línea. La ISSCR está comprometida en desempeñar un rol en la

organización del sector de células madre para asegurar tanta uniformidad en la práctica preclínica y clínica como sea posible.

## 5. Estudios Preclínicos

El propósito de los estudios preclínicos es el de:

- a) proveer evidencia de la seguridad del producto y
- b) establecer prueba del principio terapéutico vinculado al efecto deseado. Previo a la iniciación de estudios clínicos con células madre en humanos, una evidencia persuasiva en un apropiado ambiente *in Vitro* y/o en modelos animales debe apoyar la probabilidad de un resultado clínico positivo y relevante. Un principio operativo fundamental es que los estudios pre clínicos deben estar sujetos de manera rigurosa a un comité independiente de expertos y a supervisión regulatoria previo a la iniciación de las pruebas clínicas, a fin de asegurar que el rendimiento de dichos estudios está científica y médicamente garantizado.

**Recomendación 11: Suficientes estudios preclínicos en modelos animales relevantes (cuando sea posible de estudiar la condición clínica y la fisiología del tejido) son necesario para hacer ética la propuesta investigación clínica basada en células madre, a menos que estudios en humanos aprobados, controlados y conclusivos estén ya disponibles con la misma fuente celular. Los investigadores deben desarrollar protocolos preclínicos de terapia celular en modelos animales pequeños, así como en grandes modelos, cuando se considere necesario por el comité independiente de expertos o el comité regulatorio.**

Las pruebas preclínicas en modelos animales, siempre que sean factibles, son especialmente importantes para los enfoques en células madre porque estas pueden actuar bajo mecanismos múltiples, y por ser difícil predecir el comportamiento en un animal solo a partir de estudios de cultivo celular. La integración fisiológica y la longeva reconstitución del tejido son el sello de calidad de la terapéutica basada en células madre para su aplicación en muchas enfermedades. Serán relevantes los modelos animales para evaluar los posibles efectos adversos en productos celulares implantados. Esta necesidad de modelos

animales es especialmente fuerte en el caso de una extensiva manipulación *ex vivo* o cuando las células se derivan de células madre pluripotenciales.

Sin embargo, debe reconocerse que los ensayos preclínicos, incluyendo estudios en modelos animales, pueden proveer un enfoque limitado en cómo se comportarían las células humanas en los beneficiarios debido a que la naturaleza del comportamiento celular es dependiente del contexto, así como la respuesta inmunológica del beneficiario. Estas inquietudes deben tomarse en cuenta a la hora de ser revisado por el comité independiente de expertos. Solo cuando la datos preclínicos obligatorios disponibles han sido cuidadosamente justificados mediante pruebas incrementales en los pacientes y luego de esto, siempre estarán sujetos a una supervisión rigurosa por parte de expertos éticos y científicos independientes.

**Recomendación 12: Debido a que imprevistos concernientes a la seguridad pueden surgir con la traducción clínica, la interacción frecuente entre investigadores preclínicos y clínicos es altamente recomendada.**

## 5.1 Eficacia

Dadas las metas de la terapia basada en células madre en la reparación de tejidos o erradicación de enfermedades, cuando sea posible estudiar la condición clínica y la fisiología del tejido, los estudios preclínicos deben mostrar un principio terapéutico para un efecto deseado en un modelo animal relevante. Son deseables los estudios mecanicistas que utilicen células aisladas y/o cultivadas de modelos animales o tejidos de humanos fallecidos para definir la biología subyacente de la terapia celular. Los Lineamientos reconocen que un completo entendimiento de los mecanismos biológicos luego de un trasplante de células madre en un modelo preclínico no es un prerrequisito obligatorio para iniciar la experimentación clínica humana, especialmente en el caso de enfermedades serias o incurables cuya eficacia y seguridad han sido demostradas en modelos animales relevantes y/o en estudios humanos aprobados y conclusivos con la misma fuente celular.

**Recomendación 13: Los modelos animales pequeños deben de ser usados para probar el trasplante de células madre de tipo salvaje y/o genéticamente corregidas, para evaluar la recuperación morfológica y funcional causada por la terapia celular y para investigar los mecanismos biológicos de la recuperación o reparación del tejido. Así mismo, los estudios en animales pequeños deben de valorar la dosis y el uso de la administración de terapias**

celulares potenciales, la edad óptima y la etapa de la enfermedad para la eficacia terapéutica, la integración del tejido, la distribución y la supervivencia celular.

Los roedores inmunológicamente débiles pueden ser especialmente útiles para evaluar los efectos del trasplante celular, el injerto in vivo, la estabilidad de las células diferenciadas y el riesgo de cáncer. Algunos modelos animales pequeños (como el de los roedores) pueden fielmente reproducir aspectos de las enfermedades humanas, aunque hay limitantes considerables. Los modelos animales grandes pueden ser más informativos que los pequeños respecto a varios factores como la complejidad de la enfermedad, dosis efectiva de células, respuesta, supervivencia celular después del trasplante y barreras inflamatorias e inmunológicas relacionadas al injerto a largo plazo de las células. Además, los modelos animales grandes pueden ser esenciales para evaluar cuestiones de ampliación, fisiología (como la fisiología cardíaca), migración y viabilidad en aplicaciones terapéuticas variadas.

**Recomendación 14:** Los modelos de animales grandes deben ser usados en la investigación de células madre relacionadas a enfermedades que no pueden ser lo suficientemente dirigidas usando modelos de animales pequeños o donde el tejido estructural como el óseo, el cartilaginoso o el tendinoso necesite ser probado en un modelo de carga. El modelo animal grande selecto debe ofrecer un contexto apropiado para estudiar las enfermedades humanas y otras condiciones específicas.

Sin embargo, debe de reconocerse que mientras los modelos de animales pequeños que estén inmunológicamente comprometidos en su genética estén disponibles para pruebas, los modelos de animales grandes necesitan terapia inmunosupresora adicional para aceptar el trasplante de células humanas. Los efectos secundarios de los fármacos pueden interferir con cualquier evaluación a largo plazo del éxito experimental.

**Recomendación 15:** Los estudios en primates no humanos deben ser evaluados caso por caso, y ser llevados a cabo solo si los estudios prometen proveer información necesaria y de alguna manera no disponible para la aplicación terapéutica experimental de células madre o de su progenie en pacientes. Todos los estudios involucrados en el uso de primates no humanos deben de ser conducidos bajo supervisión de personal veterinario calificado con experticio en su cuidado y sus necesidades ambientales exclusivas.

Los códigos éticos internacionales de investigación, como la declaración de Helsinki y el Código de Nuremberg, recomiendan la realización de estudios preclínicos en animales previo a las pruebas clínicas en humanos. Deben de hacerse esfuerzos para resaltar que los animales enfermos no son provistos a propósito, pero son seleccionados para probar una terapia experimental que puede, a largo plazo, beneficiar a pacientes con enfermedades y condiciones similares. La investigación animal responsable se adhiere a **los principios de las tres R - reducir números, refinar protocolos y reemplazar animales con plataformas in vitro o experimentales cuando sea posible**. Los investigadores que planean conducir estudios animales usando células madre humanas y sus derivados directos deben referirse a consideraciones éticas aplicables, descritas por el comité ISSCR de políticas éticas y públicas (Apéndice B) y los Lineamientos de la ISSCR para la Investigación de la Conducta de Células Madre Embrionarias Humanas.

## 5.2 Toxicidad

Las células humanas necesitaran ser producidas dentro de las condiciones discutidas en el Capítulo 4, Manufactura y Procesamiento Celular. Se debe de prestar atención especial a la caracterización de la población celular, incluyendo la posible contaminación por tipos celulares irrelevantes y cuando sea necesario a los salvaguardias apropiados para controlar la proliferación sin restricciones y/o la diferenciación aberrante del producto celular y su progenie.

**Recomendación 16: Las células a ser empleadas en las pruebas clínicas deben primero ser rigurosamente caracterizadas para evaluar la toxicidad potencial mediante estudios in vitro y estudios animales (donde sea posible examinar la condición clínica y la fisiología del tejido).**

Fuera de los sistemas hematopoyéticos y los estratos epiteliales, hay muy poca experiencia clínica respecto a la toxicidad asociada con la infusión o trasplante de células madre o sus derivadas. En adición a los riesgos potenciales anticipados o conocidos, incluyendo la toxicidad aguda en la infusión, respuesta inmunológica deletérea, comportamiento inesperado del producto celular y tumorigénesis, es probable que se desarrolle una toxicidad inesperada que solo sea aprendida con la experiencia. Los modelos animales pueden no replicar el rango total de toxicidades humanas; por lo tanto, se debe aplicar un análisis preclínico de la toxicidad en la intervención basada en células madre. Esta sección definirá las toxicidades que pueden ser únicas a las células madre o su progenie.

Las células que crecen en cultivos por largos periodos o bajo condiciones estresantes, pueden volverse aneuploides o tener arreglos, supresiones y otras anormalidades genéticas o epigenéticas que pueden predisponerlas a causar serias patologías como el cáncer.

**Recomendación 17: Los criterios para liberar células y transferirlas a pacientes deben de ser designados para minimizar el riesgo de adquirir anormalidades producto de su cultivo.**

Dada la naturaleza de las células pluripotentes y su capacidad innata para formar hematomas, existe una preocupación especial por el potencial de tumorigenicidad de las hESCs y células madres con pluripotencia inducida y sus derivadas diferenciadas.

**Recomendación 18: Los riesgos de tumorigenicidad deben de ser evaluados en cualquier producto basado en células madre, especialmente cuando son extensamente manipulada en cultivos o cuando se modifica genéticamente. Debe ser implementado un plan para evaluar el riesgo de tumorigenicidad bajo la dirección de un comité independiente de revisión para su aprobación en el uso clínico.**

Las preparaciones celulares que muestran un alto riesgo o incidencia de formación anormal de un tejido o tumorigénesis pueden causar el diseño de una “estrategia suicida” que envuelve una modificación genética de las células para hacerlas susceptibles a la exterminación celular con un fármaco exógeno (por ejemplo, la incorporación del gen de la timidinquinasa en las células, lo que a su vez las hace sensitivas al gancyclovir). Sin embargo, debe de notarse que cuando una terapia celular ha sufrido una modificación genética, el uso de células genéticamente modificadas será considerado como una intervención de transferencia genética que puede involucrar un estrato adicional de supervisión pertinente a la investigación en la transferencia de genes. Los riesgos y beneficios relativos de dichos mecanismos deben de ser dirigidas por un comité independiente de revisión durante el proceso de supervisión regulatoria.

La vía de administración de células (local o sistémica) puede llevar a diferentes eventos adversos. Es inusual que la inyección local, intramuscular o subcutánea de las células produzca eventos agudos sistémicos adversos (a menos que sean trasplantadas las células que presentan antígenos), pero pueden resultar eventualmente en la destrucción local de las células. De manera similar, la aplicación local de los injertos epiteliales por ingeniería puede resultar en la

destrucción de los mismos y el daño o inflamación del tejido consecuente, pero es improbable que se obtengan eventos sistémicos adversos. Por otra parte, aun el trasplante local en órganos como el corazón o el cerebro pueden llevar a eventos contraproducentes amenazantes para la vida relacionados con el trasplante *per se* o al daño que las células trasplantadas pueden causar a las estructuras vitales. Especialmente en casos donde las preparaciones celulares son infundidas en locaciones anatómicas distintas al tejido de origen (e. g., para uso no homólogo), debe tomarse sumo cuidado al evaluar la posibilidad de toxicidades locales y sistémicas.

Debido al potencial de las células para persistir o expandirse dentro del organismo, la distribución sistémica de las células levanta cuestiones adicionales sobre la toxicidad. Las consecuencias a largo plazo de la función de células distribuidas a células huésped no son conocidas. Dadas las diferencias entre la fisiología humana y la animal, los modelos preclínicos pueden no anticipar fielmente todos los eventos deletéreos potenciales. De manera particular, los modelos animales son insuficientes para evaluar el dolor y su exacerbación de las terapias celulares, y muchos objetivos previstos de la enfermedad están asociados al dolor.

Mientras que los roedores y otros modelos animales son un paso necesario en el desarrollo de terapias basadas en células madre, es probable que estos solo revelen eventos tóxicos mayores. La similitud de muchas funciones fisiológicas cruciales entre mamíferos grandes y humanos puede favorecer la prueba de toxicidad de una nueva terapia celular en al menos un modelo animal grande. Además, debe de considerarse el monitoreo del animal a largo plazo como una fuente de información de los efectos tardíos de las terapias celulares.

**Recomendación 19:** Los cultivos celulares y los modelos animales deben de ser usados para probar la interacción de las células con fármacos a los que los beneficiarios estarán expuestos. Estos incluyen los inmunosupresores planificados para los beneficiarios, así como de otros fármacos que pueden ser usados para tratar procesos subyacentes de su enfermedad.

## 6. Investigación Clínica

Como sucede en toda investigación clínica, las pruebas clínicas de las intervenciones basadas en células madre deben seguir principios aceptados internacionalmente sobre la ética conductual de la investigación clínica y la protección de los sujetos humanos. Los requerimientos incluyen supervisión regulatoria, revisión por un panel independiente de los investigadores y patrocinadores, selección justa de los sujetos, consentimiento informado y monitoreo del paciente. Sin embargo, ciertos asuntos importantes relacionados con las células madre requieren atención especial.

**Recomendación 20: Los investigadores clínicos de células madre deben:**

- a) Cooperar con y compartir expertise científico para asistir a otros investigadores y comités de revisión de investigaciones en sujetos humanos al evaluar:
  - i) Las características biológicas de las células que serán usadas en las pruebas clínicas;
  - ii) Si estas células han sido desarrolladas con estándares apropiados de manufactura;
  - iii) Datos preclínicos de su uso en animales y/u otros modelos para evaluar su seguridad y eficacia; y
  - iv) Cualquier dato clínico adelantado, si disponible, que señalen asuntos de seguridad en un periodo corto y medio, y observación continua para efectos a largo plazo;
- b) Señalar los riesgos de intervenciones basadas en células madre que incluyan, por ejemplo, la proliferación celular y/o el desarrollo de tumores, exposición a materiales de origen animal, riesgos asociados a vectores virales y riesgos hasta ahora desconocidos;
- c) Proveer la máxima claridad concerniente a los beneficios potenciales de participar en las pruebas con células madre, pues los pacientes pueden recurrir a alternativas terapéuticas razonables; el proceso de consentimiento informado debe enfatizar los aspectos novedosos y experimentales de las intervenciones basadas en células. Es importante

minimizar las concepciones erróneas que los pacientes pueden tener acerca del potencial de eficacia terapéutica;

- d) No divulgar ningún conflicto financiero o no de interés entre los investigadores, patrocinadores, e instituciones donde sea conducida la investigación en células madre;
- e) Monitorear los sujetos de investigación para los efectos a largo plazo sobre la salud y protección de la confidencialidad de sus estados de salud;
- f) Proveer un plan a tiempo, efectivo y claro en caso de reportarse un evento adverso;
- g) Ofertar un plan clínico para el tratamiento de la toxicidad, incluyendo tratamiento de tumores que puedan surgir. Este plan puede incluir compensación por daños relacionados a la investigación; y
- h) Asegurar que la cobertura del seguro de salud u otros recursos médicos o financieros apropiados para cubrir complicaciones potenciales que surgen a partir de su participación en la investigación.

## 6.1 Cumplimiento Regulatorio

La meta del cumplimiento y la supervisión regulatoria es el de asegurar que las pruebas clínicas basadas en células madre sean seguras, tengan merito y que sean diseñadas y llevadas de manera que suministren datos médicos que sean valiosos a la comunidad biomédica investigadora.

**Recomendación 21:** Todos los estudios que envuelvan la aplicación clínica de células madre, así sean patrocinadas de manera pública o privada, deben estar sujetas a revisión y aprobación independiente y monitoreo constante por cuerpos de supervisión de investigación con sujetos humanos con apropiado experticio suplementario para evaluar los aspectos particulares de la investigación sobre células madres y su aplicación en una variedad de disciplinas clínicas. Este proceso de supervisión y revisión debe de ser independiente de los investigadores a pesar de si ocurre en un nivel institucional, regional o nacional y de si los investigadores emplean los servicios de una organización investigadora.

La revisión independiente y el consentimiento informado son requeridos en las pruebas basadas en células madre para minimizar la posibilidad de un conflicto de intereses que pueda predisponer la investigación diseñada por los investigadores, para maximizar la coincidencia de las metas de la investigación con los intereses de los sujetos, y para maximizar el respeto por la naturaleza voluntaria de la participación de los sujetos.

La evaluación independiente de los proyectos de investigación sobre células madre ocurre a través de múltiples grupos, incluyendo agencias concesionarias, revisión por un grupo local de expertos, y paneles de monitoreo de datos y seguridad. Para iniciar la pruebas basadas en células madre, es crítico que los investigadores sigan y cumplan con un proceso regulatorio de aprobación local y nacional.

**Recomendación 22:** En países donde no hay un cuerpo regulatorio constituido oficialmente, la ISSCR recomienda a los gobiernos el desarrollar una capacidad regulatoria a nivel local, regional o nacional para monitorear intervenciones clínicas con productos basados en células madre. La ISSCR se esforzará por proveer consejería profesional a aquellos organismos reguladores interesados en construir sus propias capacidades para el cumplimiento regulatorio.

En muchos países, el proceso de aprobación regulatoria requiere una declaración del investigador esbozando las metas bien definidas de las pruebas clínicas, los protocolos de investigación detallados, lineamientos de manufactura e información toxicológica.

## **6.2 Estándares para el proceso de revisión por parte de expertos:**

**6.2.1 Elementos para la revisión por parte de expertos:** la evaluación de los protocolos clínicos para las intervenciones basadas en células madre, especialmente aquellas que utilizan preparaciones nuevas de células madre, requiere experticio especial.

**Recomendación 23:** El proceso de revisión por parte de expertos para las pruebas basadas en células madre debe tener suficiente experticio para evaluar (a) los estudios preclínicos in vitro e in vivo que forman la base para proceder a la prueba clínica y (b) las bases científicas del protocolo de prueba, la adecuación de la finalización prevista de los puntos de análisis,

**consideraciones estadísticas y asuntos específicos de las enfermedades relacionados con la protección de sujetos humanos.**

La revisión por comité de expertos debe también juzgar si es probable que el estudio propuesto basado en células madre lidere mejoras en la salud o pueda generar nuevos conocimientos de importancia. Es integral para el proceso de revisión comparar el valor relativo de una nueva intervención en células madre para establecer modos terapéuticos.

***6.2.2 Análisis riesgo-beneficio:*** Como fue discutido en la sección 5, Estudios Preclínicos, debe de haber una persuasiva evidencia preclínica de seguridad y beneficio para la intervención basada en células madre a fin de justificar el paso a las pruebas clínicas en humanos.

**Recomendación 24:** Los riesgos deben de ser identificados y reducidos, así como los beneficios potenciales a los sujetos deben de ser delineados de manera realista, mas no sobre enfatizadas. La selección de los sujetos puede afectar los riesgos y beneficios del estudio y los mismos ser seleccionados para minimizar los riesgos, maximizar la habilidad para analizar resultados y mejorar los beneficios a los individuos y a la sociedad.

***6.2.3 Comparación con la terapia existente:*** Las enfermedades genéticas y adquiridas difieren ampliamente en su grado de discapacidad, morbilidad, y sus opiniones terapéuticas disponibles. Estos aspectos tienen un impacto crucial en la decisión de proceder a la aplicación clínica con un nuevo enfoque basado en células madre, que de por si es experimental y potencialmente riesgoso.

**Recomendación 25:** Como un principio general, un enfoque basado en células madre debe apuntar a ser clínicamente competitivo o superior a las terapias existentes. Si aun existe terapias eficaces, los riesgos asociados a dicho enfoque debe de ser bajos y debe de ofrecer una ventaja potencial (por ejemplo, mejor resultado funcional; procedimiento único (administración celular) versus terapia farmacológica a lo largo de toda la vida; reducción en costos a largo plazo). Si no está disponible una terapia eficaz, entonces la severidad de la enfermedad, especialmente si la misma es duramente discapacitante y amenaza contra la vida, pueda justificar los riesgos de una intervención experimental en los pacientes basada en células madre. Se debe de hacer un esfuerzo máximo por minimizar los riesgos de todos los posibles eventos adversos asociados con los enfoques basados en células madre.

También debe cuidarse el no tomar ventaja de las esperanzas de los pacientes con pobres pronósticos a largo plazo.

6.2.4 Estandares de Cuidado. La ISSCR reconoce que la investigación en células madre es un esfuerzo internacional donde los estándares locales de cuidado pueden diferir dramáticamente. Se debe considerar el alcanzar el cuidado óptimo en una determinada localización, así como a los factores legítimos que impactan en la calidad de la atención disponible a nivel local. La ISSCR desaprueba la conducción de los ensayos en un país extranjero solo para beneficiar los pacientes en el país de origen de la agencia patrocinadora. La terapia de prueba, si es aprobada, debe realísticamente estar disponible a la población participante del ensayo a través de los sistemas de salud existentes o aquellos que se desarrollen sobre una base permanente en relación con la prueba. Para un ensayo con grupos de comparación, puede ser justificable el llevar a cabo un estudio comparando el enfoque basado en células madre con el tratamiento y seguimiento más factible localmente, si la consideración local de riesgo-beneficio lo permite.

**Recomendación 26:** La investigación clínica debe comparar las nuevas terapias basadas en células madre contra las mejores terapias médicas disponibles para toda la población.

6.2.5 Selección Justa de Sujetos. La ISSCR apoya el ideal de acceso justo a ensayos clínicos bien diseñados y terapias efectivas basadas en células madre sin contemplar el estado financiero del paciente, su cobertura de seguro o su habilidad de pago. En los ensayos clínicos basados en células madre, el patrocinador y el investigador principal debe de tener responsabilidad ética al hacer esfuerzos razonables, de buena fe y cuando sean posibles, para asegurar la financiación suficiente de manera que ninguna persona que cumplan con los criterios de elección sea prevenido de ser considerado en la terapia por su inhabilidad para cubrir los costos del tratamiento experimental.

**Recomendación 27:** En la medida de lo posible, los grupos o individuos que participen en las investigaciones clínicas de células madre deben de beneficiarse de los resultados de dicha investigación. Los mismos no deben ser excluidos de la oportunidad de participar en las investigaciones sin justificación racional.

6.2.6 Estándares para el Consentimiento Informado Voluntario. El consentimiento informado voluntario y culturalmente sensitivo es un componente necesario de la

conducta ética de la investigación clínica y la protección de los sujetos humanos. Respecto a las intervenciones clínicas basadas en células madre, para los cual pacientes desesperados pueden esperar de manera irreal algún beneficio terapéutico, el proceso de consentimiento informado debe de consignar claramente la naturaleza experimental y preliminar de la intervención clínica. Los investigadores involucrados en la investigación clínica deben valorar si los participantes entiendes los aspectos esenciales del estudio - específicamente, que posiblemente esta sea la vez primera que células experimentales derivadas sean administradas en humanos, que los estudios animales pueden no predecir los efectos de las terapias células en humanos, que la meta del estudio sea simplemente para evaluar su seguridad, que los riesgos son desconocidos, y que, históricamente, algunos participantes humanos en pruebas farmacológicas tempranas han experimentado efectos adversos serios, incluyendo la muerte. A los sujetos se les debe concientizar que su participación es enteramente voluntaria, que no es necesaria para sus cuidados clínicos continuos, y que su participación o exclusión no interferirán con el curso de su cuidado clínico.

**Recomendación 28: El consentimiento informado es particularmente desafiante para las pruebas clínicas involucradas en intervenciones altamente innovadoras.**

Los pacientes necesitan ser informados cuando nuevos productos derivados de células madre nunca antes han sido probados en humanos y que los investigadores no conocen si funcionarían como esperado.

Las intervenciones basadas en células, a diferencia de varios productos farmacológicos o implantaciones de dispositivos médicos, pueden no abandonar el cuerpo y continuar generando efectos adversos a lo largo de toda la vida del paciente. Se debe de explicar claramente la posible irreversibilidad de un trasplante celular.

Los sujetos deben de ser informados sobre la fuente de las células, así sus valores son respetados.

Se debe asegurar la comprensión de los sujetos en cada fase del proceso de ensayo clínico. De manera ideal, la comprensión de la información en los sujetos debe de ser evaluada a través de una prueba oral o escrita mientras se obtiene el consentimiento.

Los comités de investigación en sujetos humanos deben asegurarse que los documentos del consentimiento informado describan exactamente dichas incertidumbres y riesgos potenciales, y explicar claramente la naturaleza experimental del estudio clínico.

Al reconocer el valor potencial de las terapias basadas en células madre para sujetos con deterioro cognitivo, debe desarrollarse y emplearse procedimientos que permitan a representantes autorizados ser participes en la toma de decisiones y monitorear la colaboración en nombre de los sujetos potenciales. Es importante que estos sujetos y sus condiciones no sean excluidos de los avances biomédicos en células madre. Al mismo tiempo, dichos sujetos deben ser reconocidos como especialmente vulnerables, y deben tomarse pasos para involucrar a guardianes o suplentes que estén apropiadamente calificados e informados para hacer juicios sustitutos sobre la investigación y proveerles otras protecciones.

### **6.3 Monitoreo del Paciente y Reporte de Eventos Adversos**

**Recomendación 29:** Se requiere un plan de monitoreo de datos para los estudios clínicos, que pueden involucrar un proceso independiente de seguridad y monitoreo de datos, y se deben proveer actualizaciones conjuntas a los comités independientes de revisión, completando con reportes de eventos adversos y análisis estadístico continuo.

El bienestar de los sujetos debe ser cuidadosamente monitoreado en la duración de los ensayos clínicos basados en células madre, su privacidad debe ser respetada y los sujetos deben ser libres de abandonar sin penalidad alguna, si nueva información sobre los efectos de la intervención o la condición clínica de los sujetos pueda cambiar en el curso de la investigación.

**Recomendación 30:** El retiro de sujetos fuera de la investigación debe ser hecho de manera ordenada a fin de promover seguridad física y psicológica. Dado el potencial de los productos celulares trasplantados para persistir a largo plazo, y dependiendo de la naturaleza de la intervención experimental basado en células madre, es posible que la salud de los pacientes sea sometida a un monitoreo extenso, por eso salvaguardias adicionales deben ser provistas para la continua privacidad de los mismos.

**Recomendación 31:** Para avanzar en la comprensión científica, en caso de muerte, los sujetos de la investigación deben ser consultados respecto al

consentimiento de la ejecución de una autopsia parcial o completa para obtener información sobre el alcance de la implantación celular y sus consecuencias morfológicas y funcionales. Cualquier solicitud de autopsia debe considerar sensibilidades culturales y familiares.

Esto constituye un asunto delicado, pero sin acceso a material *post mortem*, la información saliente de la prueba será sustancialmente reducida en detrimento de futuros refinamientos del producto/entrega en la indicación.

**Recomendación 32:** Los investigadores deben facilitar la recolección de datos empíricos sobre las características socio-demográficas de los participantes de los ensayos clínicos, niveles de compensación financiera (si aplican), y la naturaleza y alcance de cualquier beneficio o daño resultante de la participación en la investigación. Estos datos son cruciales para los investigadores en servicios de salud y los realizadores de políticas para mejorar la conducción de futuros ensayos clínicos, así como para evaluar la utilidad de la información obtenida en dichos ensayos, al informar decisiones respecto a políticas como la aprobación y cobertura del seguro para intervenciones basadas en células madres.

## 6.4 Publicación de Resultados

La publicación de los resultados positivos y negativos y de los eventos adversos es altamente recomendada a fin de promover la transparencia en la traducción clínica de las terapias celulares, para asegurar el desarrollo de terapias basadas en células madre clínicamente efectivas y competitivas, y para prevenir que los futuros participantes de ensayos clínicos sean expuestos a riesgos innecesarios.

**Recomendación 33:** Los investigadores deben publicar los resultados positivos y negativos y los eventos adversos. Para asegurar la integridad de la información científica, y promover los más altos estándares de conducta profesional, los investigadores deben presentar sus resultados en conferencias científicas profesionales o en revistas científicas revisadas por expertos antes de reportar su investigación a los medios o a asociaciones o grupos de apoyo a pacientes.

## 7. Innovación Médica Basada en Células Madre.

Históricamente, muchas innovaciones médicas han sido introducidas a la práctica clínica sin un proceso formal de probaciones clínicas. Algunas innovaciones han

resultado en mejoras significantes y duraderas en el cuidado clínico, mientras que otras han sido dañinas o inefectivas. En contraste con el abastecimiento comercial de intervenciones de células madre no probadas señaladas en la Sección 2, la ISSCR reconoce que en algunos casos muy limitados, los clínicos puedan ser justificados en intentar intervenciones medicamente innovadoras basadas en células madre, en un pequeño número de pacientes seriamente enfermos.

En el caso de innovaciones medicas que utilicen células madres y sus derivados directos, algunas consideraciones únicas tienen un mayor nivel de precaución justificado. Las enfermedades a las que son potencialmente dirigidas las intervenciones basadas en células madre son algunas de las más intratables confrontando a los clínicos - y el interés en la investigación de células madres ha resultado en la organización de comunidades de pacientes con grandes esperanzas en el prospecto de futuros tratamientos con células madre. Debido a su relativa novedad en la ciencia, las células madre y sus derivados directos pueden comportarse de manera más impredecible cuando son llevadas a los pacientes que cuando se usan fármacos sin etiqueta o técnicas quirúrgicas modificadas.

Algunos intentos de innovación medica usando células madre y sus derivados directos puede inadvertidamente violar la obligación ética de los médicos de “no hacer daño”, produciendo más daños que beneficios.

**El cuidado médico innovador y la investigación clínica apuntan a diferentes objetivos.** El mero hecho de que un procedimiento es medicamente innovador no lo califica como investigación clínica. Esta última apunta a producir conocimiento generalizado sobre nuevos tratamientos celulares o farmacológicos, o nuevos enfoques en cirugía. De manera notable, el beneficio de un solo paciente no es foco de la investigación clínica, ni de los comités de investigación en sujetos humanos que supervisan la misma. En contraste, las innovaciones médicas no apuntan a producir conocimientos generalizados pero se enfocan primariamente en proveer nuevas formas de cuidado clínico que tengan una oportunidad razonable de éxito para pacientes con pocas o ninguna alternativa medica. Es entonces que, a diferencia de la investigación clínica, el objetivo principal del cuidado innovador es el mejorar la condición individual del paciente.

Aunque intentar cuidados médicos innovadores no es investigación *per se*, estos deben ser sujetos a revisión científica y ética, y a protecciones apropiada para el paciente. Esto es especialmente cierto para la innovación medica basada en

células madre. Dada las variadas incertidumbres alrededor de la infusión de células en locaciones ectópicas y los retos significativos en el procesamiento y manufactura de productos celulares, la ISSCR entiende que en circunstancias excepcionales es aceptable intentar innovaciones médicas que envuelvan células madre y sus derivados directos. La ISSCR anticipa que la siguiente recomendación será aplicable primariamente a paciente gravemente enfermos faltos de buenas alternativas médicas.

**Recomendación 34: Los científicos clínicos pueden proveer intervenciones basadas en células madre no probadas al menos a un número muy pequeño de pacientes fuera del contexto formal de un ensayo clínico, provisto que:**

- a) **Haya un plan escrito para el procedimiento que incluya:**
  - i) **Justificación racional y científica explicando por qué el procedimiento tiene una oportunidad razonable de éxito, incluyendo cualquier evidencia preclínica de principio terapéutico para la eficacia y seguridad;**
  - ii) **Explicación de por qué la intervención propuesta basada en células madre deben de intentarse, comparado con las terapias existentes;**
  - iii) **La caracterización completa de los tipos de células a ser trasplantadas y sus características, tras lo discutido en la Sección 4, Manufactura y Procesamiento Celular;**
  - iv) **Descripción de cómo las células serán administradas, incluyendo los fármacos adyacentes, agentes y procedimientos quirúrgicos; y**
  - v) **El plan para el seguimiento clínico y la colección de datos para asegurar la efectividad y los efectos adversos de la terapia celular;**
- b) **El plan escrito ha sido aprobado a través de un proceso de revisión por parte de expertos apropiados que no tienen establecido interés alguno en el procedimiento propuesto;**
- c) **la dirección clínica y administrativa apoya la decisión de intentar las innovaciones médicas y la institución se hace responsable por el procedimiento innovador;**

- d) todo el personal tiene calificación apropiada y la institución donde será llevado a cabo tiene las facilidades apropiadas y los procesos de revisión por parte de expertos y el monitoreo del control de la calidad clínica;
- e) el consentimiento informado voluntario es provisto por pacientes que comprenden que la intervención aun no ha sido probada y que demuestran su entendimiento de los riesgos y beneficios del proceso;
- f) existe un plan de acción para eventos adversos que incluye un oportuno y adecuado cuidado médico y si es necesario servicios de apoyo psicológico;
- g) la cobertura del seguro u otros recursos financieros o médicos apropiados están disponibles a los pacientes para cubrir cualquier complicación derivada del procedimiento; y
- h) hay un compromiso de los científicos clínicos a usar su experiencia con pacientes individuales para contribuir al conocimiento general. Esto incluye:
  - i) los resultados determinados de una manera sistemática y objetiva.
  - ii) un plan para comunicar resultados a la comunidad científica, incluyendo los negativos y los eventos adversos, para habilitar la revisión crítica (por ejemplo, como resúmenes para reuniones profesionales o publicaciones en revistas revisadas por expertos); y
  - iii) moverse a un ensayo clínico formal de manera oportuna después de una experiencia con al menos algunos pacientes.

El no seguir dichos estándares puede explotar a los pacientes exasperados, socavar la confianza pública en la investigación de células madre, y retardar innecesariamente ensayos clínicos mejor diseñados. Muchos que proveen terapias basadas en células madre pueden reclamar que ofrecen cuidado médico innovador no disponible en otras instituciones medias por la naturaleza conservadora del cuidado médico. La aplicación estricta del criterio señalado a muchas intervenciones clínicas ofertadas fuera de un ensayo clínico formal podrá identificar deficiencias significativas que deben cuestionar la legitimidad de los intentos propuestos de innovación médica.

## 8. Consideraciones de Justicia Social

Así como toda investigación debe de responder a asuntos de justicia, existen razones adicionales para considerar la justicia en el contexto de la investigación basada en células madre. Primero, los argumentos éticos en soporte a la investigación en células madre dependen en parte de su potencial para avanzar conocimiento científico que puede resultar en terapias o curas a enfermedades, otros beneficios a la salud asociados a los avances en dicho conocimiento o asociados a desarrollos tecnológicos o metodológicos. Como tal, los gobiernos, las instituciones, los investigadores y proveedores tienen una responsabilidad de asistir a asuntos de beneficio público y especialmente asegurarse de que los beneficios anticipantes estén genuina y justamente disponibles. En segundo lugar, la investigación en células madre ofrece el potencial de desarrollar terapias que pueden ser compartidas internacionalmente. El escoger qué aplicaciones direccionan el desarrollo clínico, y cómo, necesariamente requerirá atención especial a asuntos de justicia social.

El dirigirse a asuntos de justicia social en cada etapa de la investigación y el involucrar varias entidades - investigadores, compañías, instituciones, financiadores, comités de revisión, éticistas y redactores de políticas - requerirá cuidadosos procedimientos adaptados a nivel local.

**Recomendación 35: Las agencias supervisoras y regulatorias, (locales, nacionales e internacionales) deben explícitamente incluir los principios de consideración de justicia social en sus evaluaciones. Los mecanismos incluyen:**

- a) el involucramiento de la comunidad y de los defensores en discusiones públicas, representación del comité y los procedimientos para la evaluación de la junta supervisora;
- b) oportunidad para abrir discusiones sobre temas éticos;
- c) estimular las consideraciones sobre justicia social por parte de las agencias apropiadas.

Los investigadores no deben levantar falsas esperanza y deben lidiar de manera honesta con cuestiones serias como los riesgos, daños o posibilidades. De manera similar, los oponentes de la investigación no deben levantar alarmas sin

fundamento. La discusión debe ser transparente, precisa, inclusiva, interactiva, crítica y justa.

**Recomendación 36:** Presentar un informe de investigación en células madre debe basarse en una investigación científicamente bien fundamentada. Es debida una franca divulgación de los fallos en la investigación, incidentes adversos, y de la falta de cambios significativos en el estado de los pacientes tratados. Los defensores de los pacientes deben seguir los mismos estándares discursivos.

**Recomendación 37:** Debe haber un compromiso público en la realización de políticas de distintas agencias gubernamentales. Dicha consulta debe ser inclusiva e interactiva.

**Recomendación 38:** La ISSCR busca maximizar el bien social, lo que lidera a las siguientes consideraciones:

- a) Colecciones de células madre con líneas celulares provenientes de diversas fuentes genéticas deben de ser establecidas.
- b) Deben de estructurarse colaboraciones entre investigadores e instituciones para maximizar la equidad de roles de las partes, y para incrementar la capacidad conjunta y el beneficio social.
- c) El acceso justo es importante. Este dependerá de los términos financieros y los modelos de negocios que sean percibidos como justos por todos los interesados, incluyendo a los pacientes, proveedores, contribuyentes, compañías y gobiernos. Por tanto, la ISSCR:
  - i) Recomienda la discusión abierta entre interesados para identificar y evaluar los modelos alternativos y
  - ii) Recomienda el desarrollo y valoración de modelos alternativos de propiedad intelectual, licencia, desarrollo del producto y financiamiento público para promover un acceso amplio y justo a terapias y diagnósticos basados en células madre.

**Recomendación 39:** Como una aspiración ética - provista de si una terapia basada en células madre se prueba de que ofrece mayor beneficio terapéutico - las compañías comerciales, sujetos a su capacidad financiera, deben de ofrecer intervenciones terapéuticas asequibles a personas que

viven en países de recursos escasos que de alguna manera serían excluidas de las terapias basadas en células madre. Las instituciones académicas que licencien terapéuticas basadas en células madre e invenciones diagnósticas deben incorporar este requerimiento a su licencia de propiedad intelectual.

La ISSCR continuará jugando un rol líder en el dialogo con productores de políticas, el publico general, y la comunidad investigadora, para establecer normas especificas de justicia social en esta investigación.

## **9. Revisión Continua de Lineamientos**

**Recomendación 40:** Estos lineamientos serán revisados como se requiere para acomodar nuevos avances científicos y para evaluar translaciones en los asuntos investigativos.

## 10. Agradecimientos

Estos lineamientos fueron creados por la ISSCR Task Force for the Clinical Translation of Stem Cells, un grupo multinacional y multidisciplinario de investigadores, clínicos, éticistas y funcionarios reguladores de 13 países. El grupo de trabajo desea agradecer la consulta útil de los representantes de la U.S. Food and Drug Administration.

La ISSCR desea agradecer el soporte financiero del EUROCORES Programme EuroStells, una iniciativa del European Science Foundation (ESF), apoyado por la Comisión Europea, Sixth Framework Programme, bajo el contrato numero ERAS-CT-2003-98409. El financiamiento de la investigación es proporcionado por las organizaciones nacionales participantes. EuroSTELLS es manejado por el European Medical Research Councils (EMRC) y el ESF. La ISSCR también agradece el Alzheimer's Research Foundation, The Ellison Medical Foundation, y el Juvenile Diabetes Research Foundation por su generoso apoyo financiero del grupo de trabajo.

**Los miembros del grupo de trabajo son:**

Olle Lindvall, MD PhD, *Co-Chair, Laboratory of Neurogenesis and Cell Therapy, Section of Restorative Neurology, Wallenberg Neuroscience Center, Sweden*

Insoo Hyun, PhD, *Co-Chair, Department of Bioethics, Case Western Reserve University School of Medicine, USA*

Lars Ährlund-Richter, PhD, *Department of Woman and Child Health, Karolinska Institutet, Sweden*

Elena Cattaneo, PhD, *Centre for Stem Cell Research, University of Milano, Italy*

Marina Cavazzana-Calvo, MD, PhD, *Hôpital Necker-Enfants Malades, Department of Biotherapy, France*

Giulio Cossu, MD, *Stem Cell Research Institute, Dibrat, Istituto San Raffaele, Italy*

George Q. Daley, MD, PhD, *Division of Hematology/Oncology, Children's Hospital Boston, USA*

Michele De Luca, MD, *Centre for Regenerative Medicine, University of Modena and Reggio Emilia, Italy*

Ira J. Fox, MD, *University of Pittsburgh-McGowan Institute for Regenerative Medicine, Department of Surgery, USA*

Claude Gerstle, MD, *Delray Beach, USA*

Robert A. Goldstein, MD, PhD, *Juvenile Diabetes Research Foundation International, USA*

Göran Hermerén, PhD, *Department of Medical Ethics, Lund University, Sweden*

Katherine A. High, MD, *The Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, USA*

Hyun Ok Kim, MD, PhD, *Department of Laboratory Medicine, Yonsei University College of Medicine, Severance Hospital Cell Therapy Center, South Korea*

Hin Peng Lee, MD, *Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore, Singapore*

Ephrat Levy-Lahad, MD, *Medical Genetics Institute, Shaare Zedek Medical Center, Hebrew University Medical School, Israel*

Lingsong Li, MD, PhD, *Peking University Stem Cell Research Center, People's Republic of China*

Bernard Lo, MD, *University of California, San Francisco, USA*

Daniel R. Marshak, PhD, *PerkinElmer Inc., People's Republic of China*

Angela McNab, MA, *UK Department of Health, UK*

Megan Munsie, PhD, *Government Affairs and Public Policy, Australian Stem Cell Centre, Australia*

Hiromitsu Nakauchi, MD, PhD, *University of Tokyo, Institute of Medical Science, Japan*

Mahendra Rao, MD, PhD, *Invitrogen, USA*

Carlos Simon Valles, MD, PhD, *Centro de Investigacion Principe Felipe, Spain*

Alok Srivastava, MD, *Christian Medical College, India*

Jeremy Sugarman, MD, MPH, MA, *Berman Institute of Bioethics and Department of Medicine, Johns Hopkins University, USA*

Patrick L. Taylor, JD, *Children's Hospital Boston, USA*

Anna Veiga, PhD, *Centre de Medicina, Regenerativa de Barcelona, Spain*

Laurie Zoloth, PhD, *Feinberg School of Medicine, Northwestern University, USA*

Adrienne L. Wong, PhD, *ad hoc contributor, Juvenile Diabetes Research Foundation International, USA*

**Personal ISSCR:**

Nancy Witty, Executive Director

Heather Rooke, Science Editor

Patricia Smolin, Manager of Committees and Outreach

Michael Hagedorn, Administrative Director

Meagan Comerford, Marketing Communications Manager

Full member affiliations can be found at

<http://www.isscr.org/clinical%5Ftrans/members.html>

## 11. Apéndices

**Apéndice 1: Manual del Paciente sobre Terapias de Células Madre.**

La ISSCR recibe muchas interrogantes concernientes a las terapias clínicas que usan células madre. En el *Manual del Paciente sobre Terapias de Células Madre* buscamos señalar algunos de los elementos más importantes que subyacen a estas interrogantes y esbozamos criterios clave, signos de alerta, y aspectos a considerar en una terapia de células madre.

Patient Handbook on Stem Cell Therapies:

[http://www.isscr.org/clinica\\_trans/patienthandbook.pdf](http://www.isscr.org/clinica_trans/patienthandbook.pdf)

## **Apéndice 2: Regulaciones, Guías y Recursos Internacionales, Nacionales y Locales**

Vínculo a regulaciones, lineamientos, cuerpos profesionales y otros recursos:

[http://www.isscr.org/clinica\\_trans/app2.cfm](http://www.isscr.org/clinica_trans/app2.cfm)

**Apéndice 3: Artículos Relacionados**

#### **Apéndice 4: Acrónimos y Definiciones**

*Trasplante alogénico:* se refiere al trasplante de células de un donante hacia otra persona.

*Trasplante autólogo:* se refiere al trasplante al paciente de sus propias células.

*Tejido ectópico:* tejido foráneo de un tipo que se forma en un tejido distintivo o en locación no nativa, como resultado de transferencia de producto celular.

*Ex vivo:* (latín, fuera de la vida) se refiere a la manipulación de las células, tejidos u órganos fuera del cuerpo con la intención de regresar a un organismo viviente.

*Uso homólogo:* se refiere al uso terapéutico destinado de las células dentro de su contexto fisiológico nativo, por ejemplo, el trasplante de células madre hematopoyéticas para regenerar la sangre.

*In vivo:* (latín, dentro de la vida) que ocurre dentro del cuerpo.

*In vitro:* (latín, en el vidrio) que ocurre fuera del cuerpo.

*Uso no homólogo:* se refiere al uso terapéutico destinado a usar las células fuera de su contexto fisiológico, por ejemplo, el trasplante de células madre hematopoyéticas dentro del corazón para reparar o regenerar tejido del miocardio.

*Teratoma:* una masa compleja y diferenciada de tejidos benignos y encapsulados que comprende elementos de las tres capas embrionarias: ectodermo, endodermo y mesodermo. Usado para evaluar la pluripotencia de las células madre (su capacidad para formar todos los tejidos del cuerpo).

*Tumorigenicidad:* la propiedad de las células que describe su potencial para formar tumores, o crecimiento anormal de células.

