

**Universidad CEU Cardenal Herrera**

Departamento de Cirugía



Terapia celular  
Estado de la cuestión y regulación sobre su  
uso en la Unión Europea y en los Estados  
miembros de la Red/Consejo  
Iberoamericano de Donación y Trasplante  
(RCIDT)

Tesis doctoral

Presentada por:

Milyusy Margoth Ochoa Méndez

Dirigida por:

Dra. Belén Merck Navarro, Dr. Damián García Olmo y

Dr. Vicente Villar Amigó

VALENCIA

2017





CEU  
*Universidad  
Cardenal Herrera*

La Dra. Belen Merck Navarro, profesora del Departamento de Cirugía de la Universidad Cardenal Herrera CEU, el Dr. Vicente Villar, profesor del Departamento de Ciencias Biomédicas y el Dr. Damián García Olmo, catedrático del Departamento de Cirugía de la Universidad Autónoma de Madrid.

#### INFORMAN

Que la Tesis Doctoral titulada “Terapia celular. Estado de la cuestión y regulación sobre su uso en la Unión Europea y en los Estados miembros de la Red/Consejo Iberoamericano de Donación y Trasplante (RCIDT)”, de la que es autora Dña. Milyusy Ochoa Méndez, licenciada en Farmacia, ha sido realizada bajo nuestra dirección, y reúne las condiciones científicas y formales necesarias para ser presentada ante el Tribunal correspondiente a fin de obtener el Grado de Doctor.

Y para que conste, firmamos el presente en Moncada a enero de 2017.

Fdo.

Dr. Damián García Olmo

Fdo.

Dra. Belén Merck Navarro

Fdo.

Dr. Vicente Villar Amigó



*A mi madre y a mi abuela, por darme el amor necesario para  
afrontar los retos de la vida con fortaleza.*

*A ti cariño, por tu apoyo incondicional, paciencia y comprensión  
durante todo este tiempo.*

*A mis hermanos: que siempre me han visto como su ejemplo y  
espero que este logro les sirva para motivarlos a seguir  
formándose y progresando en sus vidas, son mi orgullo, los adoro.*

*A toda mi familia, espero que se sientan orgullosos por este logro.  
Tenerlos en mi vida ha sido una bendición.*

*Y, por último, a mis amigos, los viejos y los nuevos, que me han  
escogido y a los que he escogido. Su apoyo incondicional ha hecho  
que se convirtieran en mi segunda familia.*



## **Agradecimientos**

En primer lugar, quisiera agradecer a la Universidad Cardenal Herrera que se haya convertido en mi “casa” de estudio durante todos estos años. Sin esa sensación de hogar y de apoyo académico habría sido imposible desarrollar el presente trabajo. Y en esa “casa” quiero manifestar mi gratitud a los tutores que, con tanta paciencia y dedicación, han sabido guiarme en todo el proceso. La Dra. Belén Merck Navarro me ofreció la oportunidad de continuar mis estudios de investigación al aceptarme, a pesar de tener su grupo de doctorandos completos, como una más del grupo. Ella fue la que desde el principio me orientó y ayudó a escoger el tema de esta investigación, siempre respetando mi orientación profesional. El Dr. Damián García Olmo, por su parte, aceptó formar parte de esta investigación y aportar su experiencia en el área. Sus conocimientos me fueron de gran ayuda. Por su parte, el Dr. Vicente Villar Amigó me apoyó con el mismo entusiasmo y corrigió minuciosamente el presente trabajo. Sus aportaciones me han servido de gran ayuda e inspiración.

No quiera dejar de agradecer y felicitar a la vez el gran trabajo que realiza a escala internacional la Organización Nacional de Trasplante de España (ONT). Porque también han colaborado desinteresadamente en esta investigación. Su ayuda ha sido indispensable para que este trabajo pueda servir, humildemente, para la mejor colaboración en un área tan puntera como importante para el devenir del ser humano, tal y como lo conocemos hoy en día. Quisiera, en este punto, resaltar la ayuda recibida por parte de Eduardo Martín Escobar, médico adjunto de la prestigiosa ONT. Sin lugar a dudas, este profesional simboliza los valores que el Dr. Matasanz ha inculcado a todos los que trabajan con él.

A mis familiares y amigos en España, por su apoyo, por darme ánimo y hacerme sentir a pesar de estar lejos de mi país y de mi gente como en casa.

En definitiva, gracias a todos los que han alimentado mi mente y mi alma durante estos años. Espero no defraudar sus expectativas.





# Índice

Resumen	
Índice de abreviaturas	15
Índice de tablas	17
Índice de figuras	19
Introducción	21

## **Parte I: Conceptualización**

1. Medicamentos de terapia avanzada	27
1.1 Medicamentos de terapia génica	27
2. Definiciones y clasificación de las células	29
2.1 Células somáticas	29
2.2 Células germinales	29
2.3 Células madre o células troncal	32
2.4 Células madre: clasificación	38
3. Potencialidad celular	41
3.1 Plasticidad de las células madre adultas	42
3.2. Células madres derivadas del tejido adiposo	42
3.3. Tipos y características de las células madres derivadas del tejido adiposo.	44

## **Parte II: Aplicaciones clínicas**

1. Antecedentes	49
2. Estado de la cuestión	51
3. Aplicaciones clínicas	53

3.1 Trasplante de medula ósea	53
3.1.1 Autotrasplante de medula ósea	54
3.1.2 Alotrasplante de medula ósea	54
3.1.3 Trasplante de sangre del cordón	54
3.2. Enfermedades intestinales inflamatorias	55
3.2.1 Enfermedad de Crohn.	55
3.2.2 Células madre de tejido adiposo y modo de administración en las fístulas perianales	57
3.2.3 Ensayos clínicos con células madre de tejido adiposo 57 en las fístulas perianales	57
3.3 Terapia celular en el tratamiento de lesiones Articulares	58
3.3.1 Terapia celular en el tratamiento de la artrosis de rodilla	58
3.3.2 Tratamiento de la osteonecrosis de la cabeza de fémur	60
3.3.3 Tratamiento de discopatía lumbar	61
3.4 Uso preclínico de las células madre derivadas de adipocito	62
3.4.1 Aplicaciones clínicas y estudios en marcha de las células madre del tejido adiposo	63
3.5 Terapia celular consolidada. Trasplante de condrocitos, queratinocitos y células del limbo corneal	66
3.6 Progresos en investigaciones para el tratamiento de enfermedades cardiocirculatorias.	67
3.7 Progresos en investigaciones para el tratamiento de sistema tegumentario	69
3.8 Progresos en investigaciones para el tratamiento de enfermedades que afectan el sistema endocrino.	70
4. Terapia celular de eficacia clínica no demostrada en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas	71
5. Advertencias y recomendaciones de la AEMPS sobre el	

tratamiento con células madre de origen humano	72
6. Recomendaciones de la AEMPS sobre el tratamiento con células madre de otros orígenes	77

### **Parte III: Reuniones de las principales organizaciones relacionadas con la terapia celular**

1. Introducción	81
2. Organización Nacional de Trasplantes (ONT)	81
3. Organización Mundial de la Salud (OMS)	83
4. Organización Panamericana de la Salud (OPS)	87
5. Observatorio Mundial de Donación y Trasplante (GODT)	87
6. Red/Consejo Iberoamericano de Donación y Trasplante (RCIDT)	89

### **Parte IV: Investigación sobre la normativa vigente**

1. Hipótesis	103
2. Objetivos	104
2.1 Objetivo general	104
2.2 Objetivos específicos	104
3. Justificación	105
4. Material y método	106
4.1. Campo de estudio	106
4.2. Material utilizado	107
4.3. Variables	110
4.4. Instrumentos	118
4.5. Análisis de datos	122
5. Resultados	123
5.1. Caracterización de las normas	123
5.2. Objetivos de la regulación	126

5.3. Tratamientos médicos	143
5.4. Ámbito de aplicación, consideraciones éticas y publicitarias	145
6. Discusión	149
7. Limitaciones del estudio	151
8. Conclusiones.	152
Referencias bibliográficas	157
Webs institucionales	171
Anexos	173

## RESUMEN

Actualmente en las investigaciones científicas para el tratamiento de las patologías que afectan a los seres humanos se considera la terapia celular como una alternativa terapéutica logrando introducir células madre en el tejido para poder tratar, prevenir o diagnosticar una enfermedad mediante la acción farmacológica, inmunológica o metabólica de sus células o tejidos. Estos medicamentos son nuevas estrategias terapéuticas y su desarrollo contribuirá a ofrecer oportunidades para algunas enfermedades que hasta el momento carecen de tratamientos eficaces, lo que ocasiona interés en el tema proporcionando atención al mismo y así pudiendo colaborar con trabajos de investigación que permitan dar soluciones a la humanidad en general. Por esta razón se buscan similitudes en la normativa referente a la investigación y aplicación de la terapia celular en el ámbito de los países iberoamericanos de la RCIDT y en los pertenecientes a la Unión Europea para realizar propuestas de unificación de la legislación. La investigación posee un enfoque mixto (cuantitativo y cualitativo), es descriptiva y el diseño es de campo no experimental (transaccional). Se realizó el estudio de normativa existentes en estos países y, para ello, se aplicó un instrumento consistente en una ficha evaluativa. La población son todas las normativas vigentes en Iberoamérica y la Unión Europea y la muestra es la misma población antes mencionada, Visualizando a mediano plazo la eficacia y la eficiencia en los procesos de investigación y aplicación clínicas. Asimismo con las propuestas se pretende lograr que las leyes se cumplan del mismo modo en Iberoamérica y la Unión Europea, generando fluidez en cuanto a los procesos legales.

Palabras clave: Terapia Celular, Células Madre, Medicina Regenerativa, Unificar, Normativas, Términos Básicos.

## SUMMARY

Currently in the scientific research for the treatment of the different pathologies which affect to the human beings Cell Therapy is considered as an alternative therapy, achieving the application of stem cells in the tissue in order to treat, to prevent or to diagnose a disease through pharmacological, immunological or metabolic action of the own cells and tissues. These drugs are new therapeutic strategies and their development will contribute to offer opportunities for some diseases which up until now do not have an efficient treatment. And this situation creates an interest in the topic giving the appropriate attention and in such a way collaborating with research work which allows to give solutions to humankind; for this reason the unification of all the legislation in the Latin American area of the RCIDT and in the European Union regarding research and the application of cell therapy was studied. Research is centered under a mixed focus (quantitative and qualitative focus groups), the type of research is a descriptive one, and the field design is non-experimental (transactional one) because the study was done with the different bylaws; the instrument utilized was an evaluative sheet. The population is all the current legislations in the Latin American area and in the European Union, and the sample is the same population mentioned before so obtaining effectiveness and efficiency in the research processes and in clinical applications; and at the same time getting the laws being obeyed in the same way in the Latin American area and in the European Union, expediting the legal processes and determining the basic terms which allow for a better functioning and application of them.

Key words: Cell Therapy, stem cells, regenerative medicine, unify, bylaws, basic terms.

## Índice de abreviaturas

**ADRCs:** células regenerativas derivadas de la grasa (*Adipose-derived regenerative cells*).

**ADSC:** células estromales derivadas del tejido adiposo (*Adipose tissue derived stromal cells*).

**AEMPS:** agencia española de medicamentos y productos sanitarios.

**AMI:** Infarto agudo al miocardio. (Acute Myocardial Infraction).

**ASCS:** células madre derivadas del tejido adiposo (*Adipose-derived stem cells*).

**BAT:** Tejido adiposo marrón (Brown adipose tissue).

**BMSC:** Células madres de la medula ósea (Bone marrow stem cell).

**BOE:** boletín oficial del estado.

**CM:** células madre.

**CMA:** Cirugía mayor ambulatoria.

**CSC:** Celulas madre del cancer (*Cáncer stem cells*).

**DONASUR:** Registro mercosur de donación y trasplante.

**ECSC:** Células madres endógenas del corazón (Endogenous cardiac stem cell).

**EMEA:** Agencia europea de medicamentos.

**ESC:** Célula madre embrionaria (Embryonic stem cell).

**GODT:** Observatorio global de donación y trasplante (Global observatory on donation and trasplantation).

**iPSC:** Célula madre pluripotente inducida (*Induced pluripotent stem cell*).

**ITRT:** Instituto de terapia regenerativa tisular.

**LIF:** factor inhibidor de la leucemia (*Leukemia inhibitory factor*).

**MAPC:** celulas progenitoras adultas multipotentes (*Multipotent adult progenitor cells*)

**MERCOSUR:** Mercado común del sur.

**MSC:** células madre mesenquimales (*Mesenchymal stem cells*).

**OI:** Organismo internacional.

**OMS:** Organización mundial de la salud.

**ONT:** Organización nacional de trasplantes.

**PLA:** Células provenientes del lipoaspirado (*Processed lipoaspirate cells*).

**RCIDT:** Red/consejo iberoamericano de donación y trasplante.

**SC:** Células troncales (Stem cells).

**SVF:** Células de la fracción estromal vascular de la grasa (*Adipose stromal-vascular cell fraction*).

**TTS:** La Sociedad internacional de trasplantes (The transplation society).

**WAT:** Tejido adiposo blanco (white adipose tissue).

**WHA:** Asamblea mundial de la salud (World healht assembly).



## Índice de tablas

Tabla 1: Normativa del estudio	108
Tabla 2: Ficha de recogida de datos	119
Tabla 3: Normas de cada país u organización	124
Tabla 4: Objetivo de las normas según la zona de procedencia	127
Tabla 5: Objetivo de las normas según su antigüedad	127
Tabla 6: Definiciones de componentes anatómicos contenidos en las normas	129
Tabla 7: Definiciones de órganos contenidas en las normas	132
Tabla 8: Definición de tejidos en las normas	136
Tabla 9: Definición de células en las normas	140
Tabla 10: Normativas que recogen tratamientos con células madre por años	144
Tabla 11: Normas que contienen especificaciones sobre aplicaciones validadas o en investigación, según su lugar de procedencia	146
Tabla 12: Normas que contienen especificaciones sobre aplicaciones validadas o en investigación, según su año de elaboración	146
Tabla 13: Tratamiento de la publicidad en las normas según su lugar de procedencia	147
Tabla 14: Tratamiento de la publicidad en las normas según su antigüedad	148



## Índice de figuras

Figura 1: Las células madre, según su origen, pueden ser embrionarias, germinales (fetales) y somáticas o adultas	32
Figura 2: Las células embrionarias se obtienen a partir de la fase blastocito del embrión	33
Figura 3: Células madre pluripotentes inducidas (células iPS)	35
Figura 4: Las células madre hematopoyéticas tienen la capacidad de convertirse en los tres tipos principales de células sanguíneas. También encontramos células madre mesenquimales que pueden diferenciarse en células especializadas de otros tejidos	36
Figura 5: Tipos de células madre según su potencial de diferenciación	39
Figura 6: Plasticidad de algunas células madre adultas	41
Figura 7: Producción de células madre a partir de los adipocitos obtenidos mediante lipoaspiración	42
Figura 8: Tejido adiposo	43
Figura 9: Tejido adiposo blanco (WAT) y marrón (BAT).	45
Figura 10: La médula ósea es un tejido esponjoso que se encuentra en el interior de algunos de los huesos del cuerpo. Contiene las células madre que forman la sangre	53
Figura 11: Imágenes de un intestino sano y otro con la enfermedad de Crohn	56
Figura 12: Imagen de osteoartritis de rodilla	59

Figura 13: Necrosis de cadera	60
Figura 14: Discopatía lumbar o hernia de disco	61
Figura 15: Procedencia de las normas	123
Figura 16: Años de elaboración de las normas del estudio	125
Figura 17: Años en que se elaboran las normas según su procedencia	125
Figura 18: Objetivo de las normas con el término “componentes anatómicos”	128
Figura 19 : Año de las normas que contienen el término “componentes anatómicos”	131
Figura 20: Objetivo de las normas con el término “órganos”	131
Figura 21: Año de las normas que contienen el término “órganos”	134
Figura 22: Objetivo de las normas con el término “tejidos”	135
Figura 23: Objetivo de las normas con el término “célula”	138
Figura 24: Año de las normas que contienen el término “célula”	141
Figura 25: Normativas que recogen tratamientos con células madre por zonas.	144
Figura 26: Tratamientos recogidos en la normativa	145
Figura 27: Objetivo de la regulación de la norma	149

## Introducción

En los últimos años se ha producido un gran avance en los conocimientos relacionados con las diferentes ramas biomédicas, entre ellas, la biología celular. Este hecho ha provocado que una nueva área, la medicina regenerativa, haya adquirido una gran relevancia en la actualidad. Los avances en este campo han estado vinculados estrechamente a los nuevos conocimientos que, sobre las células madre o células troncales (stem cells) y su capacidad de convertirse en células de diferentes tejidos, se han ido produciendo.

Esta nueva medicina se sustenta en las conductas adoptadas por el organismo humano para reemplazar las células dañadas por células sanas a través de distintos procesos que se producen en determinados tejidos. Entre las medidas terapéuticas empleadas se incluyen el trasplante de células madre, el uso de moléculas solubles, la terapia génica y la ingeniería de tejidos. En la actualidad, sin embargo, el método más empleado es el trasplante de células madre adultas.

Otro aspecto reseñable es que, a medida que han ido aumentando los conocimientos al respecto, han ido apareciendo también diferentes definiciones de la medicina regenerativa, y aunque todas tienen en mayor o menor medida elementos comunes, recientemente se ha señalado la necesidad de un concepto que sea corto, práctico y refleje, íntegramente, sus funciones<sup>1</sup>. Así, entre las definiciones que se han aportado de la medicina regenerativa destacan las siguientes:

- “Es un campo interdisciplinario emergente de investigación y aplicaciones clínicas centrado en la reparación, remplazo o regeneración de células, tejidos u órganos para restaurar una función dañada por cualquier causa, incluyendo defectos congénitos, trauma y envejecimiento. Se utiliza una combinación de varios procedimientos tecnológicos que van más allá del trasplante tradicional y las terapias sustitutivas. Estos procedimientos pueden incluir, aunque no están limitados a ellos, el uso de moléculas, terapia génica, trasplante de células

- madre, ingeniería de tejidos y terapia celular avanzada como la reprogramación celular”<sup>2</sup>.

Sin embargo, se considera que esta definición es demasiado extensa, por lo que se propone una más simple:

- “La medicina regenerativa sustituye o regenera células humanas, tejidos u órganos con la finalidad de restaurar o establecer una función normal”<sup>2</sup>.

Otro aspecto importante a destacar en este tema es el peligroso nivel de las expectativas que el mundo globalizado de la información ha depositado en esta nueva rama de la medicina. Actualmente, esa globalización permite un rápido y fácil acceso a la información a través de internet, redes sociales, etc. Sin embargo, ese acceso a determinados temas médicos ha minado el rigor de las informaciones que circulan y ha distorsionado las verdaderas posibilidades que, a día de hoy, ofrece este tipo de medicina.

Por todo ello, uno de los objetivos del presente estudio es saber cuál es la situación real de la terapia celular y sus posibilidades, es decir, el estado de la cuestión. Asimismo, es importante conocer qué legislación se maneja al respecto en la Unión Europea, en general y, en especial, en España; así como las prácticas jurídicas que se están desarrollando en algunos Estados de la llamada “Red/ Consejo Iberoamericano de Donación y Trasplante” (RCIDT). A través de estos conocimientos se puede alcanzar unas conclusiones generales a partir de que sepamos qué normas deben homologarse, cuáles hay que reforzar o cambiar y cómo controlar el proceso de implantación de las terapias celulares. Con todo ello se podrían subsanar algunas de las debilidades que han hecho de estos estudios una cantera de usos y abusos principalmente de corte comercial que intentan acelerar la utilización de la terapia celular en seres humanos. Su implantación sin control no solo no es inocua, sino que puede ser perjudicial para la salud. De hecho, en la actualidad se están introduciendo en el mercado muchas terapias que todavía no han pasado los estándares establecidos y que incluso violan los principios de la Organización Mundial de la Salud (OMS). En ocasiones, también se aprovecha la falta de regulación o la regulación “permisiva” de determinados países

para comerciar con la terapia celular sin la debida comprobación científica de su funcionalidad. Además, ante la impaciencia de muchas empresas multinacionales farmacéuticas, a veces se disfrazaba lo que simplemente es un medicamento farmacológico con palabras que incluyen la expresión “terapia celular” o similares.

De ahí la importancia de abordar algunas definiciones fundamentales como los medicamentos de terapia avanzada, medicamentos de terapia génica, ingeniería de tejidos, medicamentos de terapia celular somática, células somáticas, células madre, entre otras. El presente trabajo pretende, ayudar a clarificar estos conceptos en su primer apartado para, más adelante, abordar sus aplicaciones clínicas (enfermedad de Crohn, trasplante de médula ósea, tratamiento de la osteonecrosis de cabeza de fémur, entre otras); describir las reuniones más importantes que han tenido lugar sobre el tema a escala internacional y sus organismos impulsores y, por último, investigar la regulación existente en la Unión Europea, en general y en los Estados miembros de la RCIDT.

La investigación posee un enfoque mixto (cuantitativo y cualitativo), es descriptiva y el diseño es de campo no experimental (transaccional).

A partir de este estudio se pretende conocer cuáles de los aspectos más relevantes de la terapia celular se abordan en las normas y cuáles no, así como revisar las diferencias primordiales entre las distintas zonas geográficas.

En definitiva, esta tesis tiene un marcado carácter divulgativo que esperamos ayude a entender y mejorar la práctica de una medicina que, hasta la fecha, ha tenido tantos éxitos como incertidumbres, generando fluidez en cuanto a los procesos legales, y visualizando a medio plazo la eficiencia en los procesos de investigación y aplicación clínica.





**Parte I**  
***Conceptualización***



## 1. Medicamentos de terapia avanzada

Según el Parlamento Europeo los medicamentos de terapia avanzada son fármacos de uso humano basados en genes (terapia génica), células (terapia celular) o tejidos (ingeniería tisular) e incluyen productos de origen autólogo, alogénico o xenogénico. Estos medicamentos son nuevas estrategias terapéuticas y su desarrollo contribuirá sin duda a ofrecer oportunidades para algunas enfermedades que hasta el momento carecen de tratamientos eficaces<sup>3</sup>.

### 1.1 Medicamentos de terapia génica

Un medicamento de terapia génica es un medicamento biológico que posee las siguientes características:

- a) Incluye un principio activo que contiene un ácido nucleico recombinante (o está constituido por él), es utilizado en seres humanos (o administrado a los mismos) con el objetivo de regular, reparar, sustituir, añadir o eliminar una secuencia génica.
- b) Su efecto terapéutico, profiláctico o de diagnóstico depende directamente de la secuencia del ácido nucleico recombinante que contenga, o del producto de la expresión genética de dicha secuencia. Los medicamentos de terapia génica no incluyen las vacunas contra enfermedades infecciosas<sup>4</sup>.

### 1.2 Medicamentos de terapia celular somática

Un medicamento de terapia celular somática es un fármaco biológico que cumple las siguientes características:

- a) Contiene células o tejidos (o está constituido por ellos) que han sido objeto de manipulación sustancial de modo que se han alterado sus características biológicas, funciones fisiológicas o propiedades estructurales pertinentes para el uso clínico previsto; o por células o tejidos que no se pretenden destinar a la misma función esencial en el receptor y en el donante.
- b) Se presenta con propiedades para ser empleado en seres humanos (o administrado a los mismos) con objeto de tratar, prevenir o diagnosticar una enfermedad mediante la acción farmacológica, inmunológica o metabólica de sus células o tejidos<sup>4</sup>.

### **1.3 Ingeniería de tejidos**

Por “Producto de ingeniería tisular” se entiende aquel que contiene o está formado por células o tejidos manipulados por ingeniería, y del que se alega que tiene propiedades. Se emplea o administra a las personas para regenerar, restaurar o reemplazar un tejido<sup>4</sup>.

Un producto de ingeniería tisular puede contener células o tejidos de origen humano, animal o ambos. Las células o tejidos pueden ser viables o no. Además, puede contener sustancias tales como productos celulares, biomoléculas, biomateriales, sustancias químicas, soportes o matrices<sup>4</sup>.

De esta definición quedan excluidos los productos que contienen o están formados exclusivamente por células y/o tejidos humanos o animales no viables, que no contengan células o tejidos viables y que no ejerzan principalmente una acción farmacológica, inmunológica o metabólica<sup>4</sup>.

Las células o tejidos se considerarán “manipulados por ingeniería” si cumplen, al menos, una de las siguientes condiciones:

- a) Han sido sometidos a una manipulación sustancial, de modo que se logren las características biológicas, funciones fisiológicas o propiedades estructurales oportunas para la regeneración, reparación o sustitución.
- b) Las manipulaciones no se consideran sustanciales; y las células o tejidos no están destinados a emplearse para la misma función o funciones esenciales en el receptor y en el donante<sup>4</sup>.

De este grupo de medicamentos de terapia avanzada los que tienen importancia en nuestro estudio son los medicamentos de terapia celular, por lo que a continuación se detalla sus conceptos básicos.

## **2. Definiciones y clasificación de las células**

### **2.1 Células somáticas**

Se considera “célula somática” cualquier célula del cuerpo distinta al ovocito o al espermatozoide<sup>5</sup>. En consecuencia, las células somáticas se diferencian por su aportación genética, y se encuentran en los huesos, la piel, los tejidos, los órganos o la sangre. El término célula somática se refiere a cualquier célula del organismo que posee una dotación cromosómica diploide, a diferencia de las células germinales, que solo contienen un número haploide<sup>6</sup>.

### **2.2 Células germinales**

1. Célula reproductora sexual en cualquier estadio de desarrollo, desde la forma embrionaria primordial hasta el gameto maduro. 2. Óvulo o espermatozoide o cualquiera de sus formas precedentes. 3. Cualquier célula que experimente gametogénesis. Denominada también gonocito gonoblasto<sup>6</sup>.

### **2.3 Células madres o células troncales**

El término célula madre o célula troncal (stem cell) se utiliza para definir una célula indiferenciada con capacidad de autorregeneración que a su vez puede dar lugar a diferentes líneas de células especializadas. Es decir, son células con capacidad de división asimétrica: producen una réplica celular exacta de sí mismas y una célula con capacidad de realizar una función más especializada<sup>7</sup>.

### **2.4. Células madre: clasificación**

Según el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos (NIH) el cual es la agencia de investigación médica de dicho país, todas las células madre, Independientemente de su fuente, tienen tres propiedades generales: son capaces de dividirse y de renovarse a sí mismos durante largos periodos; que son no especializado; y pueden dar lugar a tipos de células especializadas<sup>8</sup>.

De esta última observación se desprende que están dotadas, simultáneamente, de la capacidad de autorrenovación y de originar células “hijas” comprometidas en determinadas rutas de desarrollo que se convertirán, por diferenciación, en tipos celulares especializados<sup>9</sup>.

Las células madre tienen el potencial de convertirse en tipos distintos de células en el organismo y funcionan como un sistema reparador del cuerpo. Son diversos los términos que se emplean para describir varios tipos de células madre, dependiendo de la parte del cuerpo o de la etapa de desarrollo de estas.

La definición de células madre no es trivial, dados los equívocos médicos, comerciales y sociales que se producen al respecto que pueden generar y, de hecho generan, prácticas inadecuadas, cuando no peligrosas para la sociedad en su conjunto.

En la clasificación más común presentada por la Sociedad Internacional para la Investigación de Células Madre se encuentran, entre otras, las siguientes:

### ***Células madre adultas o células troncales***

El término célula madre o célula troncal (stem cell) se utiliza para definir una célula indiferenciada con capacidad de autorregeneración que a su vez puede dar lugar a diferentes líneas de células especializadas. Es decir, son células con capacidad de división asimétrica: producen una réplica celular exacta de sí mismas y una célula con capacidad de realizar una función más especializada<sup>9</sup>.

Las células madres adultas son específicas del tejido, es decir, se encuentran en un tejido determinado del cuerpo y generan los tipos de células maduras dentro de ese tejido u órgano. No está claro si todos los órganos (por ejemplo, el corazón) poseen células madre<sup>10</sup>. Sin embargo, diversos estudios señalan que existen células madre adultas en numerosos lugares del organismo: médula ósea, sangre periférica, sangre del cordón umbilical, cerebro, médula espinal, grasa, pulpa dentaria, vasos sanguíneos, músculo esquelético, piel, tejido conjuntivo, córnea, retina, hígado, conductos pancreáticos, folículo piloso, tejido gastrointestinal y pulmón<sup>11</sup>.

Clásicamente se la ha definido como una célula especializada dentro de la organización de las células de un tejido específico de un organismo ya formado que está restringida en su capacidad de diferenciación y es capaz, únicamente, de generar células del tejido que representa, a las que debe recambiar de forma natural<sup>12</sup>.

Como se muestra en la figura 1, en su evolución, el organismo sitúa en los tejidos células madre somáticas como parte de los mecanismos que emplea para su renovación en condiciones fisiológicas o, ante un daño hístico.

Sucede pues que el término “células madre adultas” generalmente se emplea de manera muy amplia y puede incluir células madre fetales y de sangre de cordón<sup>8</sup> (ISSCR, 2014).

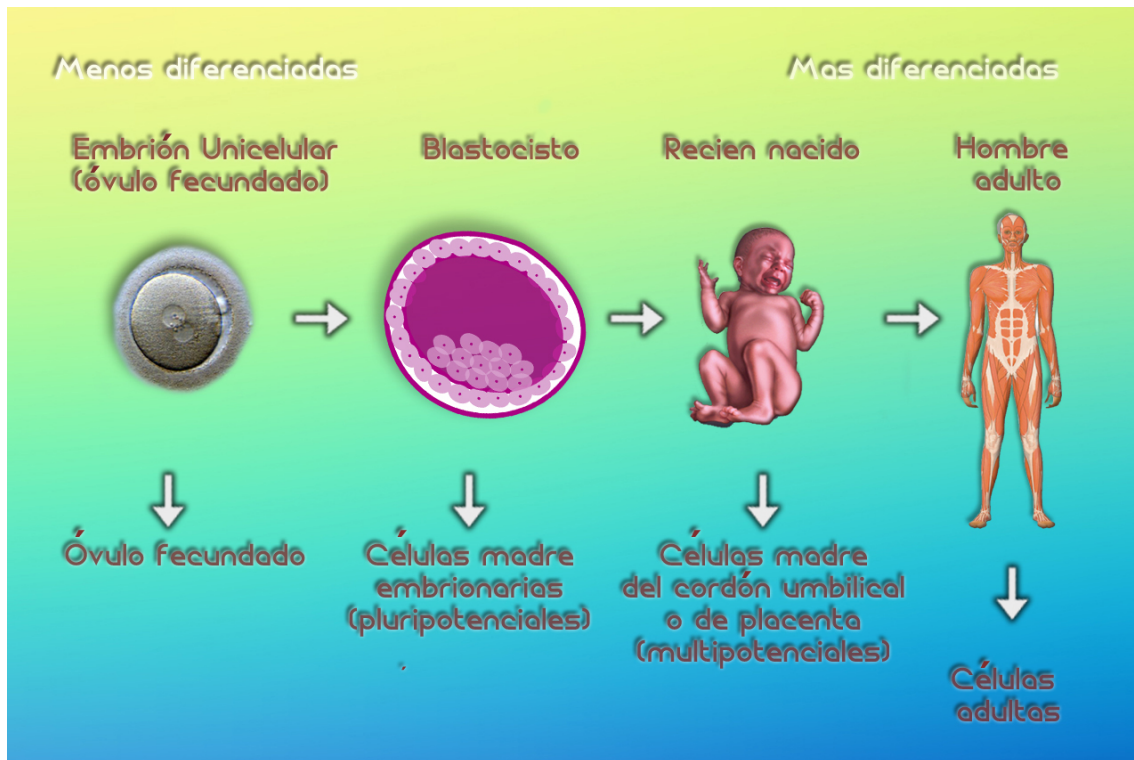


Figura 1. Las células madre, según su origen, pueden ser embrionarias, germinales (fetales) y somáticas o adultas.

Fuente: Ochoa, M, (2016)<sup>91</sup>.

### ***Células madre embrionarias***

Las células madre embrionarias provienen de embriones muy precoces y pueden, en teoría, dar origen a toda clase de células del cuerpo<sup>10</sup> (ISSCR, 2014). Como se muestra en la figura 2. Además, pueden ser de tres tipos, según su procedencia: células madre embrionarias, células madre germinales y células madre de tumores de células germinales (teratomas y teratocarcinomas).



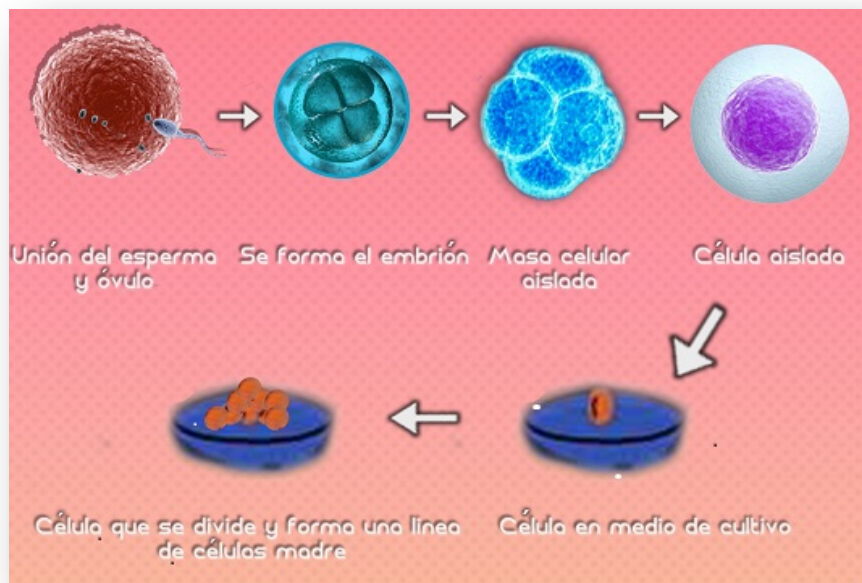


Figura 2. Las células embrionarias se obtienen a partir de la fase blastocisto del embrión.

Fuente: Ochoa, M, (2016)<sup>91</sup>.

Las células madre embrionarias derivan del embrión de los mamíferos en su etapa de blastocisto y poseen la capacidad de generar cualquier célula diferenciada en el organismo. Así, tras la penetración del espermatozoide (Figura 3), el óvulo fecundado adquiere la condición de cigoto. Durante su recorrido por la trompa de Falopio se producen sucesivamente distintos períodos de división celular, lo que se conoce como proceso de segmentación, que aumenta rápidamente el número de sus células, llamadas “blastómeras”<sup>12</sup>.

Aproximadamente a los 3 días el embrión tiene el aspecto de una esfera compacta que se denomina “mórula” y que, en su evolución, pasa por distintas fases: 16, 32 y 64 blastómeras, respectivamente. Si en cualquiera de las fases de segmentación se extrae una blastómera, esta puede dar lugar a otro embrión <sup>12</sup>.

Aproximadamente a los 5 días comienza a introducirse líquido en el interior de la mórula para formar una cavidad: el blastocelo. En esta etapa, el cigoto se llama “blastocisto” y posee en uno de sus polos una agrupación celular que recibe el nombre

de “masa celular” interna o “embrioblasto”, que forma una prominencia dentro del blastocele<sup>11</sup>.

Allí, las células que la integran dan origen a todos los tipos celulares, sistemas, tejidos y órganos del individuo en formación. Además, tiene una capa celular aplanada que recubre la cavidad del blastocisto y la parte exógena del embrioblasto, y que se denomina “masa celular externa” o “trofoblasto”, de donde deriva la placenta<sup>11</sup>.

Hacia el final de la primera semana de desarrollo el blastocisto humano ha comenzado su anidación en la mucosa uterina mediante la introducción en esta de las células trofoblásticas que recubren el polo del embrioblasto<sup>11</sup>.

Un aspecto que debe quedar claro es que las células de la masa interna no mantienen indefinidamente *in vivo* su capacidad de generación de cualquier tipo celular, pues ellas se van diferenciando progresivamente en los diversos tipos celulares durante la fase intrauterina del desarrollo<sup>11</sup>.

Sin embargo, cuando se extraen de su ambiente embrionario natural y se cultivan *in vitro*, sí son capaces de proliferar ilimitadamente y, a su vez, mantener su potencial de generar células capaces de diferenciarse en cualquiera de los tejidos del organismo. En este estado es que se califican como células madre embrionarias<sup>11</sup>.

Sin lugar a dudas, las células madre embrionarias han resultado un gran aporte científico que ha despertado un gran interés no solo en el campo de la biología del desarrollo, sino también en el de la medicina regenerativa en particular, por las expectativas que se han creado para su aplicación terapéutica en múltiples enfermedades humanas<sup>13</sup>.

Sin embargo, esto último es un proceder muy complejo, pues existen varios aspectos que aún no son conocidos, entre ellos, no conocemos bien cómo hacer que la célula embrionaria humana se diferencie en una célula específica y cuáles son los factores y señales que lo harían posible. Por otra parte, se conoce que el trasplante de células madre embrionarias puede formar teratomas o teratocarcinomas. Además, puesto que

estas células proceden de un embrión humano vivo, desde el primer momento su manipulación y destino se ha enfrentado en diferentes países a una fuerte oposición, basada principalmente en aspectos éticos, religiosos y políticos<sup>11</sup>.

### ***Células madre pluripotentes inducidas (células iPSC)***

Las células pluripotentes inducidas o células iPSC se crean al reprogramar las células especializadas para expresar genes que normalmente se encuentran en células madre embrionarias y que controlan el funcionamiento de la célula.

Las células madre embrionarias y las células iPSC tienen características comunes (por ejemplo, la capacidad de convertirse en las células de todos los órganos y tejidos). Sin embargo, no son idénticas y, por ello, a veces se comportan de forma distinta como se muestra en la figura 3.

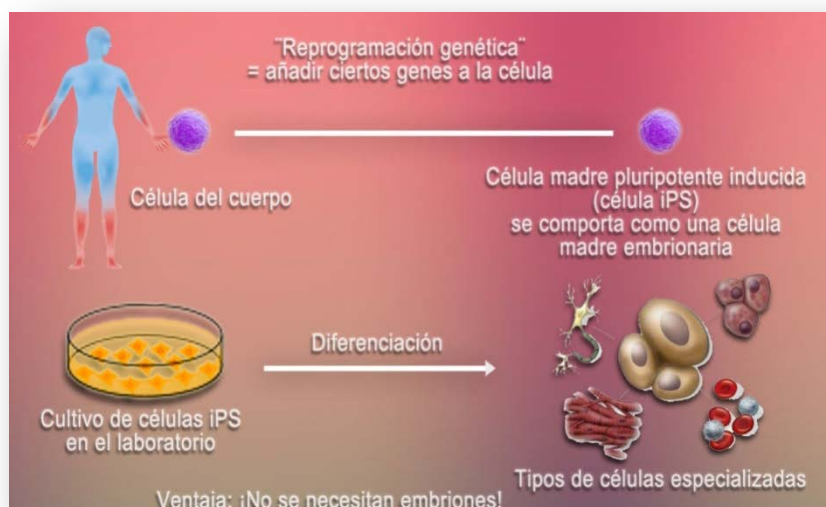


Figura 3. Células madre pluripotentes inducidas (células iPSC).

Fuente: Ochoa, M, (2016)<sup>91</sup>.

En ese sentido, las células iPSC constituyen un potente método para crear líneas celulares específicas del paciente y de la enfermedad para investigación. No obstante, las técnicas utilizadas para crearlas deben ser perfeccionadas cuidadosamente antes

de que se las pueda emplear para desarrollar células iPSC que sean adecuadas para tratamientos seguros y efectivos<sup>10</sup>.

### ***Células madre adultas presentes en la médula ósea***

Durante varios años se consideró la célula madre hematopoyética como la única célula en la médula ósea con capacidad generativa. Además como se muestra en la figura 4, se creía que era multipotencial. Sin embargo, estudios recientes han mostrado que la composición de la médula ósea es más compleja; en ella se ha identificado un grupo heterogéneo de células madre adultas<sup>11</sup>. Las más importantes de ellas son las hematopoyéticas y las mesenquimales.

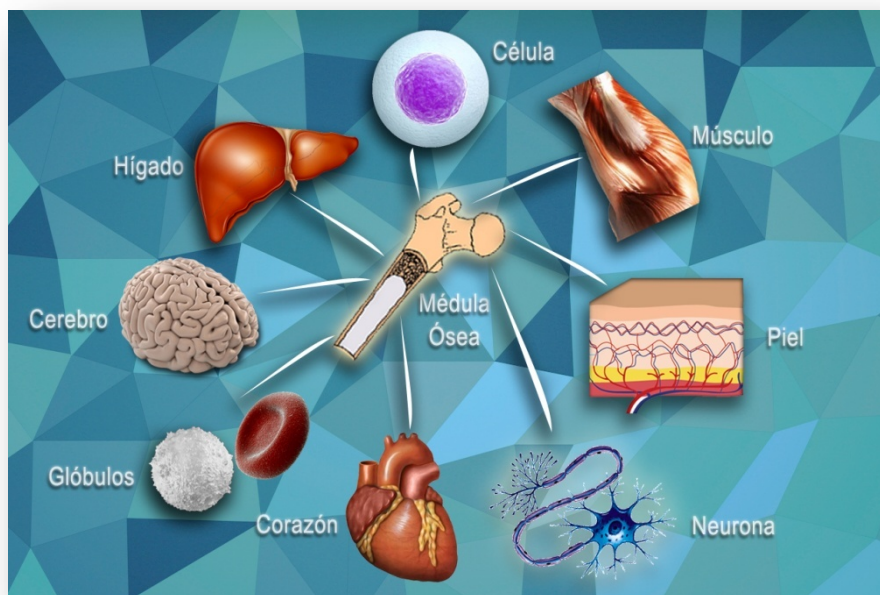


Figura 4. Las células madre hematopoyéticas tienen la capacidad de convertirse en los tres tipos principales de células sanguíneas. También encontramos células madre mesenquimales que pueden diferenciarse en células especializadas de otros tejidos.

Fuente: Ochoa, M, (2016)<sup>91</sup>.

### ***Células madre hematopoyéticas***

Estas células se han utilizado desde hace más de 50 años en el trasplante de médula ósea y han mostrado su efectividad en el tratamiento de diversas enfermedades.

En los primeros tiempos, su fuente casi exclusiva era la médula ósea; posteriormente se extrajeron de la sangre periférica (tras su movilización de la médula ósea mediante factores de crecimiento) y también de la sangre del cordón umbilical. Ocasionalmente se ha empleado como fuente tejido hepático<sup>11</sup>.

Investigaciones han demostrado el potencial de las células madres hematopoyéticas adultas para la regeneración de diversos tejidos, tanto en experimentos con animales como en ensayos clínicos<sup>13,12</sup>.

Todos estos datos evidencian que el comportamiento y la potencialidad de las células madre hematopoyéticas son mucho más complejos de lo que se creía previamente<sup>11</sup>.

### ***Células mesenquimales***

En 1976 se informó que de la médula ósea se podían obtener células estromales con capacidad clonogénica. Con posterioridad, se describió en la médula ósea una población de células que presentaba una gran capacidad proliferativa y de diferenciación a varios linajes celulares. Estas células se denominaron células madre mesenquimales, las cuales se identifican habitualmente por las siglas MSC, del inglés *mesenchymal stem cells*<sup>14</sup>.

También se han denominado “mesenquimatosas” o “mesenquimáticas” por su procedencia del estroma de la médula ósea, otros las han llamado “células madre estromales”<sup>15</sup>.

Se ha evidenciado que las células estromales son necesarias para el mantenimiento y expansión de las células madre hematopoyéticas derivadas de la médula ósea de

adultos y de la sangre del cordón umbilical<sup>16</sup>. Así, las células madre mesenquimales (MSC) humanas están presentes en el estroma de la médula ósea, constituyendo una población totalmente diferente de las células madre hematopoyéticas, y su papel es contribuir a la regeneración de los tejidos mesenquimáticos (hueso, cartílago, músculo, ligamento, tendón, tejido adiposo y estroma). Se han aislado y cultivado MSC humanas, y lo que es mejor, se ha logrado su diferenciación controlada hasta células con rasgos típicos de osteocitos, condrocitos o adipocitos, respectivamente<sup>9</sup>.

Por otra parte, se ha señalado la posibilidad de diferenciación de células estromales derivadas de la médula ósea en células con marcadores asociados con las neuronas, como es la nestina. Estas observaciones abren posibilidades para su empleo en diferentes enfermedades neurológicas y amplían el potencial terapéutico que estas células podrían tener en la medicina regenerativa<sup>17</sup>.

### 3. Potencialidad celular

Tomando en consideración su potencialidad de diferenciación, las células madre se han estratificado en totipotentes, pluripotentes y multipotentes. Esta potencialidad representa en determinadas condiciones la capacidad y posibilidad de diferenciación celular según su estado de desarrollo:

- Las células madre totipotentes son aquellas que, en las condiciones apropiadas, son capaces de formar un individuo completo, como se muestra en la figura 5, pues pueden producir tejido embrionario y extra-embrionario. Así, en el ciclo evolutivo posfecundación, el cigoto u óvulo fertilizado se considera una célula totipotente capaz de dar origen a todo el organismo. Igual sucede con la etapa siguiente de mórula, en que todas las células son totipotentes<sup>13,15,18,19</sup>.

- Las células madre pluripotentes son las que tienen la habilidad de diferenciarse a tejidos procedentes de cualquiera de las 3 capas embrionarias. No obstante, aunque estas células por sí solas no pueden producir un individuo (necesitan el trofoblasto), sí son capaces de originar todos los tipos de células y tejidos del organismo.
- En esta categoría estarían encuadradas las células provenientes de la masa celular interna del blastocito, las células madre germinales y las procedentes de tumores de células germinales. Se ha comprobado que, en cultivo, las células diferenciadas de un tumor de células germinales mantenían la capacidad pluripotencial<sup>20</sup>.
- En la categoría siguiente estarían las células madre multipotentes, que se definen como aquellas que tienen la capacidad de generar los distintos tipos de células que componen el tejido al que pertenecen o en el que residen.

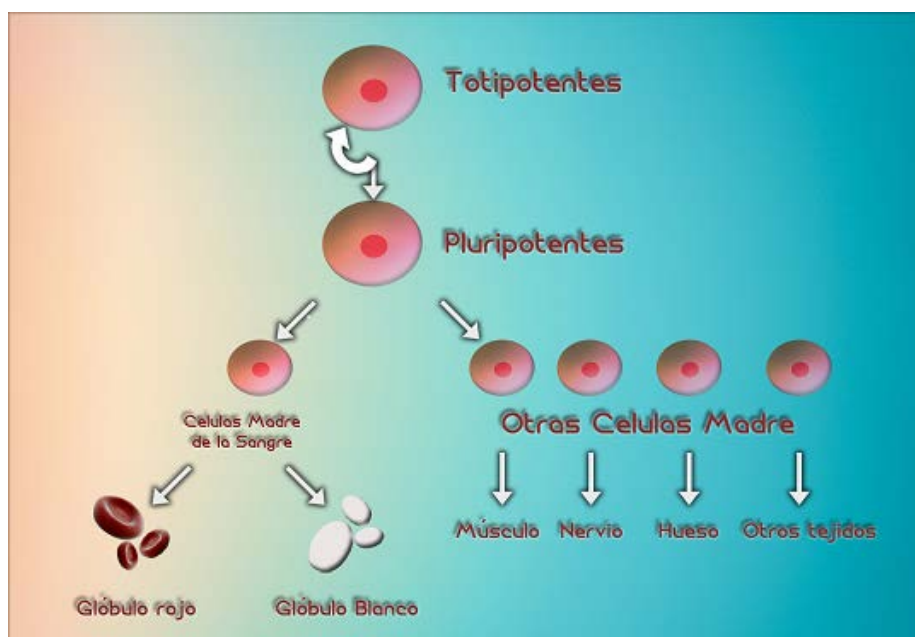


Figura 5. Tipos de las células madre según su potencial de diferenciación.

Fuente: Ochoa, M, (2016)<sup>91</sup>.

Tradicionalmente, las células madre adultas se habían ubicado en esta etapa de la evolución celular. Sin embargo, en los últimos años, se ha hecho evidente que la potencialidad de algunos tipos de células madre adultas es mayor que la que habitualmente se le confería, pues se demostró que podían diferenciarse en tejidos derivados de cualquiera de las capas embrionarias, señalándose como el caso más típico el de las células madre hematopoyéticas<sup>21,18,22,23</sup>.

Este fenómeno ha sido calificado como “versatilidad de las células madre adultas”, tomando en cuenta la flexibilidad que tienen algunas de ellas para formar células especializadas de otros linajes. En este sentido, se asemejarían a las células madre embrionarias<sup>24,25,21</sup>. Estos hechos contradicen el dogma clásico existente en la biología celular acerca de la capacidad diferenciativa limitada de las células madre adultas.

En la actualidad se discute sobre que células madre utilizar: las células embrionarias o adultas, ocasionando debates científicos como éticos, religiosos, sociales y políticos<sup>26</sup>. Un aspecto del debate científico está relacionado con la capacidad generativa de tumores por las células embrionarias. También se ha señalado que los beneficios de las células embrionarias se han exagerado y que en su lugar podrían utilizarse células madre adultas, con las que no existen restricciones éticas ni se ha comprobado la generación de tumores<sup>26</sup>. Por otra parte, desde el punto de vista científico y técnico por lo anteriormente mencionado queda claro hasta la fecha que las adultas son mucho más adecuadas que las embrionarias.

Desde el punto de vista ético, se ha argumentado que el uso de las células madre embrionarias humanas implica la destrucción de embriones y se ha considerado que la vida comienza en el mismo momento de la unión del espermatozoide con el óvulo. Lo que equivaldría a la destrucción de una vida humana, algo no justificable. Otros no están de acuerdo con estos criterios, y plantean que su uso para salvar vidas mediante la investigación o la terapéutica estaría justificado<sup>26</sup>.



### 3.1 Plasticidad de las células madre adultas

Como se ha comentado en el apartado anterior, en los últimos tiempos se ha acumulado una serie de conocimientos sorprendentes que contradicen que una célula madre adulta solo puede diferenciarse en células de un tejido específico. Así, ha surgido el concepto de “plasticidad” de las células madre adultas. Como este concepto no está perfectamente esclarecido, se le ha dado una posible definición, en la que se identifica la plasticidad como la capacidad que adquieren estas células, bajo determinadas condiciones microambientales, de diferenciarse en células de tejidos distintos de aquel con el cual la célula madre se encuentra aparentemente comprometida<sup>13,12</sup>. Como lo muestra la figura 6.

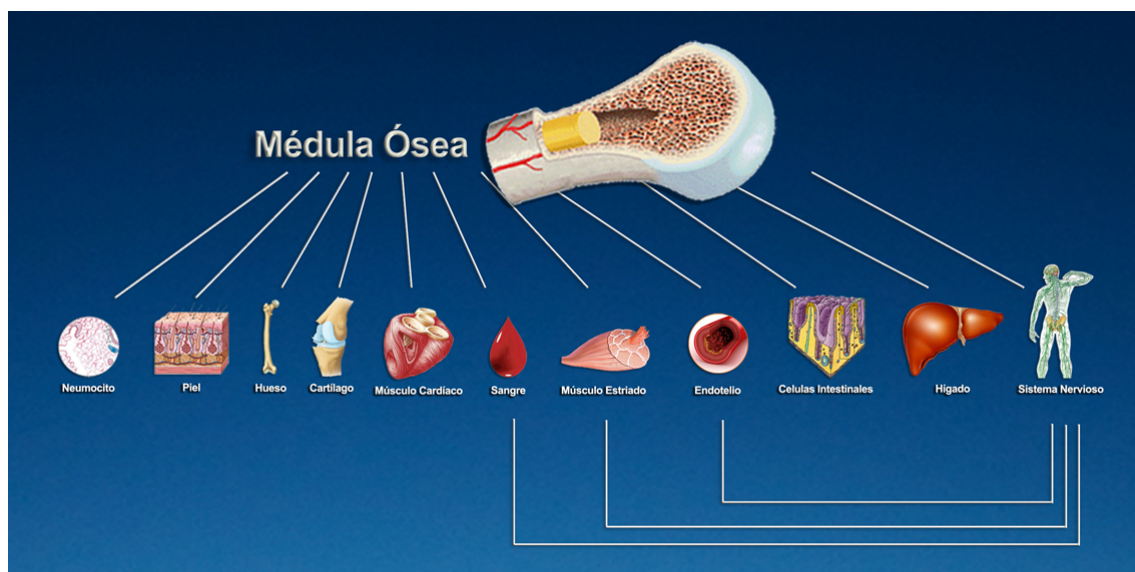


Figura 6. Plasticidad potencial de algunas células madre adultas (las flechas indican la posible capacidad de transformación de la célula madre).

Fuente: Ochoa, M, (2016)<sup>91</sup>.

Así, se ha señalado una plasticidad potencial para diferentes células madre adultas, entre las que destacan las he

matopoyéticas y las neuronales.

### 3.2 Células madre derivadas de tejido adiposo

Los primeros estudios con células madre adultas se centraban en las células madre mesenquimales aisladas del estroma de la médula ósea. Estas células han demostrado poseer potencial adipogénico, osteogénico, condrogénico, miogénico y neurogénico in vitro. Sin embargo, la obtención de CM de esta fuente es dolorosa para los pacientes y provee un reducido número de células<sup>27</sup>.

Últimamente, se han desarrollado procesos de obtención de células madre adultas de tejido adiposo mediante una simple lipoaspiración, como lo muestra la figura 7.

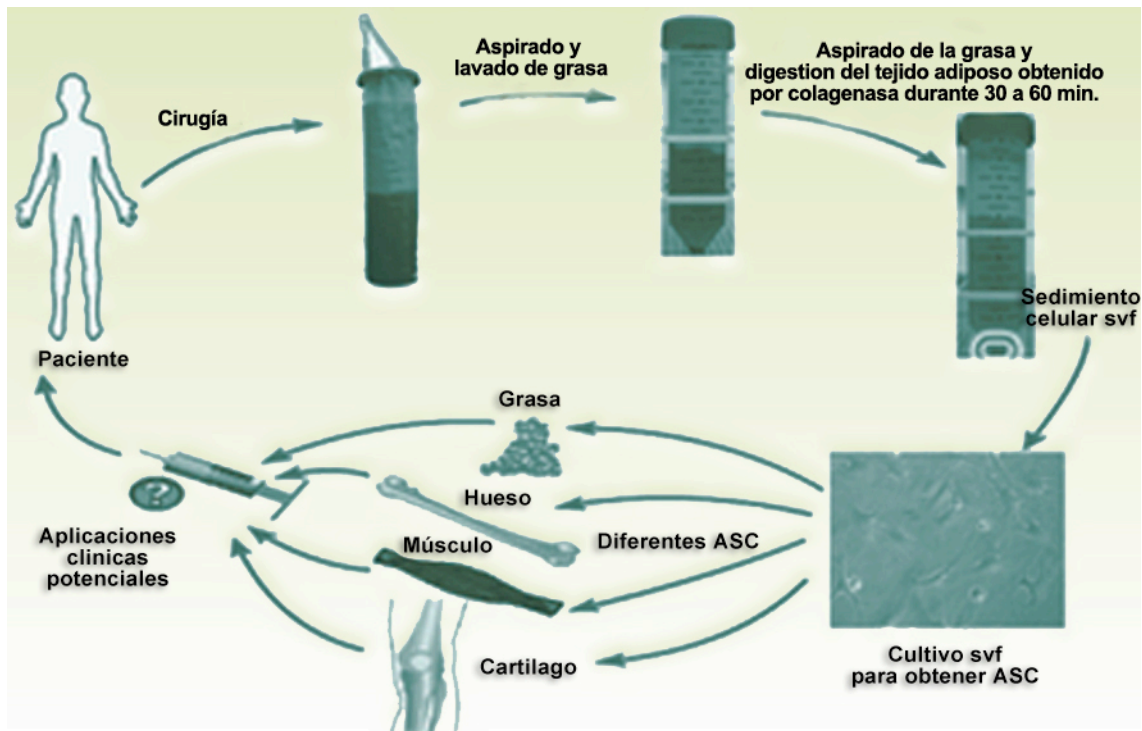


Figura 7. Aislamiento de células madre a partir de los adipocitos obtenidos mediante lipoaspiración. Fuente: Ochoa, M, (2016)<sup>91</sup>.

Al respecto, el tejido adiposo como se muestra en la figura 8, es rico en este tipo de células y su obtención es más fácil que desde la médula ósea. Aunque existe sobre si las CM se originan en el tejido graso, son mesenquimales o, quizás, son CM de sangre periférica que ha pasado a través de la grasa tisular, está demostrado que representa una fuente de obtención rápida de CM potencialmente útiles. Estas células han sido denominadas generalmente “células madre derivadas del tejido adiposo” (en inglés, *Adipose-Derived Stem Cells: ASCs*)<sup>28</sup>.



Figura 8. Tejido adiposo. Fuente: Ochoa, M, (2016)<sup>91</sup>.

En general y según Gimble<sup>29</sup>. Una célula madre que sea aplicada en medicina regenerativa ha de reunir las siguientes características:

- 1.- Encontrarse en gran cantidad (millones a billones de células).
- 2.- Extraerse mediante procedimientos sencillos.
- 3.- Diferenciarse en múltiples líneas celulares de una forma regulada y reproducible.
- 4.- Poder ser trasplantada de manera sencilla y eficaz en un huésped autólogo y alogénico.
- 5.- Ser manufacturada de acuerdo a los requisitos de la *Good Manufacturing Practice*<sup>29</sup>.

### ***Tipos y características de las células madre derivadas del tejido adiposo***

Está demostrado que las células madre mesenquimales (*Mesenchymal Stem Cells: MSCs*) tienen una habilidad inherente para autorrenovarse, proliferar y diferenciarse hacia tejidos maduros dependiendo del microambiente que las rodea, estas características, intrínsecas a todas las CM, las hacen muy atractivas para su uso en terapia celular y en medicina regenerativa.

Originalmente se creía que estas células se encontraban exclusivamente en la médula ósea, donde residen los progenitores y precursores hematopoyéticos junto con otras células que proveen un soporte estructural para la hematopoyesis: el estroma de la médula ósea. Sin embargo, también se ha demostrado la presencia de estas células en el tejido graso<sup>30</sup>.

En efecto, el tejido adiposo ha sido considerado una de las zonas donantes más atractivas debido a su fácil obtención mediante un lipoaspirado y la alta cantidad de células que se pueden aislar. Además, el aislamiento de células madre mesenquimales del tejido adiposo es un proceso sencillo y fácilmente reproducible, con un resultado óptimo. Por ello, en la actualidad las zonas grasas parecen desbancar a la médula ósea como fuente de obtención de CM.

En los mamíferos, existen dos tipos de tejido adiposo como se muestra en la figura 9 marrón BAT (Brown adipose tissue) y blanco WAT (White adipose tissue). El BAT funciona como un órgano disipador de energía, mientras que el WAT sirve como principal reserva de energía del organismo. También se ha demostrado que la fracción vascular obtenida del WAT posee una inmensa facilidad para diferenciarse en osteoblastos, células endoteliales, adipocitos, células hematopoyéticas y cardiomiocitos, en comparación con la fracción vascular derivada del BAT, el WAT tiene una gran población de CM, lo que la convierte en una zona donante óptima para la terapia celular<sup>31</sup>.

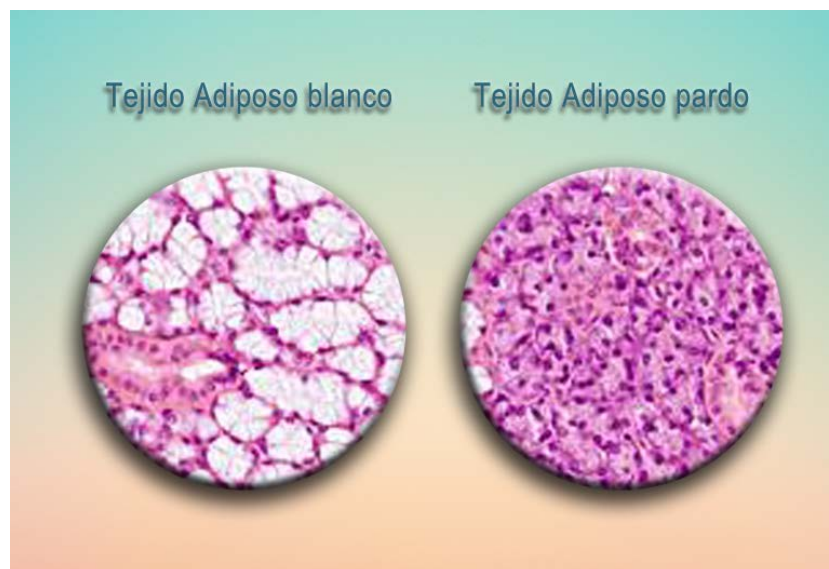


Figura 9. Tejido adiposo blanco (WAT) y marrón (BAT).

Fuente: Ochoa, M, (2016)<sup>91</sup>.

Desde esta perspectiva, el aumento de la incidencia de la obesidad en los países desarrollados acarrea que los cúmulos subcutáneos de grasa sean mayores. Además, los cirujanos plásticos están muy familiarizados con la técnica de liposucción y son capaces de obtener, incluso bajo anestesia local, cantidades adecuadas de grasa para procesar. Esto hace que la extracción de CM de esta procedencia sea poco costosa y

tenga una baja morbilidad cuando el personal que manipula la grasa está familiarizado con la técnica. De hecho, se considera que de 1 gramo de tejido adiposo se pueden obtener  $5 \times 10^3$  CM, lo que supone una cantidad mayor de células de las que se obtiene de la médula ósea.

No obstante, tal y como señala uno de los objetivos del presente estudio, a pesar de los grandes avances que se realizan en la actividad clínica, todavía no existe un acuerdo claro acerca de la nomenclatura utilizada para describir las células progenitoras del estroma del tejido adiposo, lo cual genera confusión en los foros científicos. Los términos “células estromales derivadas del tejido adiposo” (*Adipose Tissue-Derived Stromal Cell: ADSC*), “células de la fracción estromal vascular de la grasa” (*Adipose Stromal-Vascular Cell Fraction: SVF*) y “células regenerativas derivadas de la grasa” (*Adipose-Derived Regenerative Cells: ADRCs*) corresponden a células obtenidas inmediatamente después de la digestión del tejido adiposo por colagenasas<sup>32</sup>.

Por el contrario, los términos “células provenientes del lipoaspirado” (*Processed Lipoaspirate Cells: PLA*) y “células madre derivadas del tejido graso adherentes al plástico” (*Plastic-Adherent Adipose-Derived Stem Cells: ASCS*) describen a aquellas CM obtenidas después de cultivar las anteriormente mencionadas<sup>32</sup>.

En el presente trabajo se usa como término para referirse a estos tipos celulares el de “células madre derivadas del tejido adiposo” (*Adipose-Derived Stem Cells: ASCs*), de acuerdo con el consenso alcanzado en la Sociedad Internacional de la Tecnología Aplicada a la Grasa (*International Fat Applied Technology Society Consensus*)<sup>33</sup>.

Pese a los grandes avances y beneficios que puede reportar la utilización de este tipo de células, cabe señalar que las propiedades de las células frescas sin cultivar distan bastante de las que presentan las que han sido sometidas a cultivos, siendo estas últimas, en principio, de menos calidad en la reconstrucción de tejidos.

## **Parte II**

### ***Aplicaciones clínicas***





## **1. Antecedentes**

Antes de comenzar a desarrollar las aplicaciones clínicas de la terapia celular, mencionaremos algunos trabajos de investigación anteriores sobre el tema:

Poveda, D. (2015). Células madres adultas, su papel en los procesos de renovación orgánica y en el mantenimiento de la salud. En este trabajo se realizó una revisión de varias publicaciones sobre el potencial regenerativo que poseen las células madre, centrándose en las capacidades que hayan sido reportadas para las células madre adultas. También se exploraron los avances efectuados en dilucidar los controles genéticos, epigenéticos y de ubicación para mantener el poder de autorenovación de las células madre y dirigir la diferenciación de estas células en otros tejidos, así como las alternativas para manipular de manera artificial su diferenciación. Asimismo se revisó también la teoría de regeneración y renovación curativa mediada por las células madre adultas y las formas de potenciar esta función orgánica.

En el estudio de Jiménez y Quirós (2011) sobre el tratamiento legal de las células madre en el ordenamiento jurídico costarricense se plantea que la serie de cuestionamientos relacionados tanto con las células madre embrionarias como adultas, redundan sobre un mismo punto: la necesidad de un marco normativo que logre pautar los límites de los diferentes usos y aplicaciones que estas células puedan tener en el territorio costarricense. Esta investigación tuvo como objetivo general analizar el tratamiento legal de las células madre embrionarias y adultas en el ordenamiento jurídico costarricense, tomando en cuenta la importancia de una legislación adecuada que logre que el progreso científico y los avances en la medicina regenerativa, estén acordes con la normativa internacional e interna y a la vez, se garantice el respeto de los derechos fundamentales.

Por lo que se refiere a la metodología empleada a lo largo de la investigación, la misma fue de carácter exploratoria, ya que el poco estudio del tema en la rama del Derecho limitaba en cuanto a otros tipos de abordajes; no obstante, tal metodología fue combinada con un estudio descriptivo que se desarrolló a partir del análisis de la doctrina y de la legislación nacional e internacional; esta última mediante el método del derecho comparado entre el Sistema Romano Germánico y el Sistema Anglosajón.

Se concluye la concepción subjetiva de la libertad si bien resulta ser un postulado válido, hoy día su ejecución no es plausible. Por lo tanto, tomando en consideración el tema del presente trabajo de investigación, se puede afirmar que las aplicaciones respecto a las células madre no pueden llevarse a cabo sin que exista una legislación que logre determinar cuáles puedan ser los alcances de sus múltiples aplicaciones, hasta dónde puede ejercerse la libertad a la investigación, hasta qué punto se puede disponer del propio cuerpo, entre otros; en fin, cómo puede todo esto compaginarse por medio de la dignidad humana y de los principios bioéticos.

Estopa, J. (2013). Aspecto científicos, técnicos y éticos de la terapia celular y medicina regenerativa. El propósito de esta tesis era exponer unas bases científicas y técnicas sólidas, revisadas y actualizadas en relación a los conocimientos de la genética, de la ciencia molecular y celular y a la situación actual de la investigación en terapia celular (TC) y medicina regenerativa (MR). Se analizan los problemas éticos que suscitan la investigación científica en biomedicina y la responsabilidad generada. En una parte más práctica, se describe el estado actual, tanto internacional como nacional y autonómico, de las investigaciones en el ámbito de la terapia celular y medicina regenerativa, tanto en sus aspectos técnicos y científicos, como en sus reflexiones éticas. Las discusiones y planteamientos sobre los temas actuales de la investigación con SCs la transferencia nuclear "clonación", las terapias, genética, molecular, celular y regenerativa, entre otros muchos temas, ponen nuevamente de relieve la importancia fundamental de las concepciones ontológicas y éticas del desarrollo de la vida humana en sus primeros estadios y la necesidad de una nueva ética basada en la responsabilidad.

Según la cadena a las células madre es más apropiado denominarlas en lenguaje científico y en castellano, células troncales, pero a partir de ahora, en dicha investigación y a nivel práctico y para facilitar el reconocimiento de las siglas utilizadas y conocidas a nivel internacional, así como para homogeneizar las abreviaturas de las distintas células troncales, las denominara stem cells (SCs), excepto en textos oficiales en castellano donde se indicarán con el nombre de publicación.

## **2. Estado de la cuestión**

El uso de las células vivas como agentes terapéuticos constituye el campo de la terapia celular. En la clínica actual hay algunos ejemplos muy exitosos de su potencial clínico, tales como el trasplante de médula ósea o los implantes de piel para el tratamiento de quemaduras graves, los cuales se llevan realizando durante décadas con gran eficacia. Actualmente están en desarrollo terapias en lesiones articulares, enfermedades intestinales inflamatorias, enfermedades cardíacas, regeneración nerviosa, regeneración medular, enfermedades neurodegenerativas y diabetes, entre otras. Más recientemente ha visto la luz un nuevo ámbito de la biotecnología: la ingeniería tisular, en la que se combinan varios aspectos de la medicina, la biología celular y molecular, la ciencia y la ingeniería de materiales con el fin de regenerar, reparar o sustituir tejidos humanos. Toda esta “nueva medicina” requiere una regulación específica que oriente hacia un uso adecuado<sup>7</sup>.

Asimismo, los tratamientos basados en el uso de células madre humanas constituyen una novedosa y prometedora alternativa terapéutica para algunas enfermedades. España se encuentra en la primera línea de la investigación en este tipo de tratamientos, que son desarrollados y evaluados con el mayor rigor científico. No obstante, no se puede obviar que existen determinadas áreas en las que se utilizan CM sin tener autorización para hacerlo. La oferta directa a ciudadanos y pacientes de distintas terapias basadas en la manipulación de células madre de diferentes orígenes

y postuladas para el tratamiento de las más variadas enfermedades y condiciones clínicas está contribuyendo a generar cierta confusión en la sociedad.

Por este motivo, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha advertido de que se está haciendo una utilización premeditada de determinada terminología médica en situaciones que nada tienen que ver con el tratamiento de enfermedades humanas<sup>34</sup>.

En relación con las aplicaciones clínicas actuales con resultados positivos y, por lo tanto, con evidencia científica dados los numerosos estudios que así lo confirman, el presente trabajo tendrá en cuenta aquellos casos en los que se han utilizado células madre de tejidos adultos con fines terapéuticos, y en los que estén involucrados laboratorios o institutos de investigación científica con previa autorización de los organismos competentes.

Así, entre las aplicaciones clínicas con mayor éxito y que se desarrollarán en la investigación se encuentran las siguientes:

Se comienza con la regeneración medular: el trasplante de medula ósea, el trasplante de sangre de cordón umbilical que representa la aplicación clínica de referencia de la terapia celular ya que fue la primera con la que se obtuvieron resultados clínicos exitosos.

Se continuara con las enfermedades intestinales inflamatorias tal es el caso de la enfermedad de Crohn, dicho tratamiento con células madres ha conseguido en el presente año importantes progresos que se mencionara más adelante. En cuanto a las terapias en lesiones articulares: terapia celular en la artrosis de rodilla, la osteonecrosis de la cabeza de la cabeza de fémur, y el tratamiento de discopatía lumbar, en dichos tratamientos se encuentra involucrado un prestigioso instituto de investigación español que está obteniendo resultados satisfactorios en estas patologías; También se encuentra el uso preclínico de las células derivadas del tejido adiposo, las Terapia celular consolidada. Trasplante de condrocitos, queratinocitos y

células de limbo corneal y por último el progreso en tratamientos para patologías del sistema cardiocirculatorios, sistema tegumentario y en el sistema endocrino.

### 3. Aplicaciones clínicas

#### 3.1 Trasplante de médula ósea.

Un trasplante de médula ósea es un procedimiento para reemplazar la médula ósea dañada o destruida por células madre de médula ósea sana. Las células madre en la médula ósea son células inmaduras que dan origen a todas las células sanguíneas, como se muestra en la figura 10.

Existen tres clases de trasplante de médula ósea: autotrasplante, alotrasplante y trasplante de sangre del cordón umbilical<sup>35</sup>.



Figura 10. La médula ósea es un tejido esponjoso que se encuentra en el interior de algunos de los huesos del cuerpo. Contiene las células madre que forman la sangre.

Fuente: Ochoa, M, (2016)<sup>91</sup>.

### **3.1.1 Autotrasplante de médula ósea**

"Auto" significa "Propio". Las células madre se toman de uno mismo antes de recibir tratamiento de radioterapia o quimioterapia en altas dosis y se almacenan en un congelador (criopreservación). Después de realizar la radioterapia o quimioterapia en altas dosis, las células madre se colocan de nuevo en el cuerpo para agregarlas a las células sanguíneas normales. Esto se llama trasplante de "rescate" <sup>35</sup>.

### **3.1.2 Alotrasplante de médula ósea**

"Alo" significa "Ajeno". Por ello, por alotrasplante se entiende aquel en el que las células madre se extraen de otra persona, denominada "donante". La mayoría de las veces el donante debe ser al menos parcialmente compatible en términos genéticos. Por ello, previamente, se realizan exámenes de sangre especiales para determinar si un donante es compatible o no. Un hermano tiene la mayor probabilidad de ser un buen donante compatible; sin embargo, a veces, los padres, los hijos y otros parientes pueden ser donantes compatibles. Los donantes que no tienen parentesco con usted, pero que son compatibles, se pueden encontrar a través de los registros nacionales de médula ósea <sup>35</sup>.

### **3.1.3 Trasplante de sangre del cordón umbilical**

En esta ocasión las células madre se toman del cordón umbilical de un bebé recién nacido inmediatamente después del parto. Dichas células se guardan hasta que se necesiten para un trasplante. Las células de la sangre de cordón umbilical son tan inmaduras que hay menos necesidad de compatibilidad <sup>35</sup>.

El trasplante de médula ósea se recomienda para determinados tipos de cáncer: leucemia, linfoma, mielodisplasia y mieloma múltiple <sup>35</sup>.

Previamente a realizar la intervención, se puede administrar quimioterapia, radioterapia o ambas:

- Tratamiento ablativo (o mieloablativo): se administran altas dosis de quimioterapia, radioterapia (o ambas) para destruir cualquier tipo de células cancerosas. Esto también destruye toda la médula ósea sana que queda y permite que crezcan nuevas células madre en la médula ósea<sup>35</sup>.
- Tratamiento de intensidad reducida también llamado mini trasplante. Las personas reciben dosis más bajas de quimioterapia y radioterapia antes de un trasplante. Esto permite a las personas de edad avanzada y a las personas con otros problemas de salud realizarse un trasplante.

Tras realizar uno de estos dos tratamientos, se realiza el trasplante. Las células madre se inyectan en el torrente sanguíneo a través de una sonda llamada “catéter venoso central”. El proceso es similar al de la transfusión de sangre. Las células madre viajan a través de la sangre hasta la médula ósea. Generalmente no se requiere ninguna cirugía<sup>35</sup>.

## **3.2 Enfermedades Intestinales Inflamatorias**

### **3.2.1 Enfermedad de Crohn**

La enfermedad de Crohn es de curso crónico con brotes de reagudización y se caracteriza por producir una afectación transmural en cualquier nivel del tubo digestivo. Con frecuencia evoluciona hacia formas penetrantes con formación de fístulas perianales que se presentan con una incidencia acumulada variable de entre 20% y 25%<sup>36,37</sup>. La enfermedad perianal es más frecuente en la enfermedad de Crohn localizada en el colon, en especial cuando el recto está afectado<sup>37</sup>. En la figura 9 se muestra la diferencia entre un intestino sano y uno con la enfermedad de Crohn.

Asimismo, la enfermedad perianal conlleva una considerable morbilidad y se asocia típicamente con dolor local y drenaje. La enfermedad de Crohn no tiene cura mediante tratamiento médico o quirúrgico. El objetivo de la terapia es tratar los síntomas y las complicaciones de la enfermedad, con el fin de mejorar la calidad de vida de los pacientes. La enfermedad perianal acarrea una importante morbilidad con impacto negativo sobre la calidad de vida, y es por ello subsidiaria de atención y tratamiento. La tasa de curación espontánea de las fístulas perianales es muy baja y variable, entre 6% y 13% en la rama de placebo de tres estudios controlados<sup>38</sup>

El objetivo terapéutico ideal en la enfermedad de Crohn fistulizante perianal es el cierre completo y mantenido de las fístulas sin el desarrollo de abscesos, evitando la necesidad de actuación quirúrgica y mejorando calidad de vida del paciente. Entre estas estrategias se han ensayado diversos tratamientos locales como, por ejemplo, la inyección intralesional de células madre<sup>39</sup>.

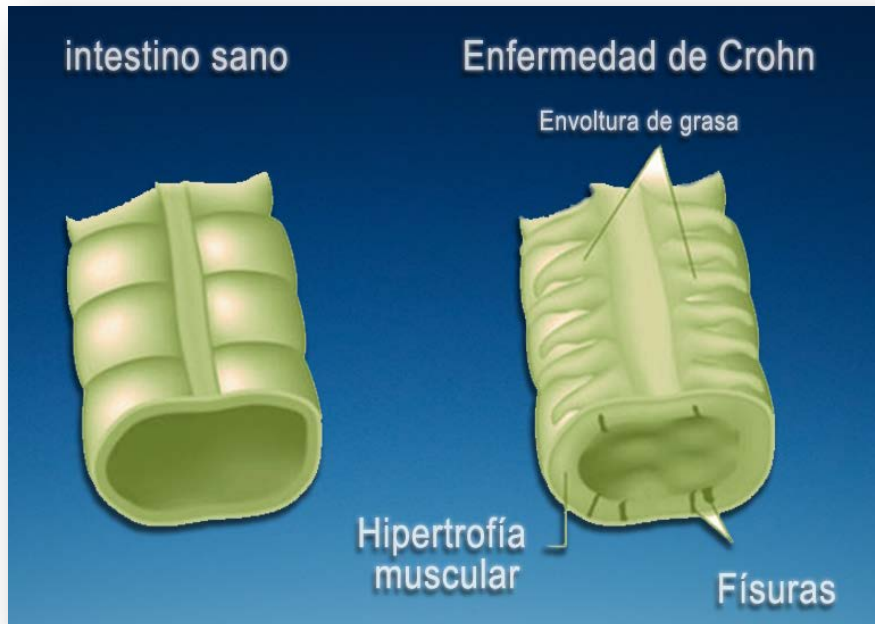


Figura 11. Imágenes de un intestino sano y otro con la enfermedad de Crohn.

Fuente: Ochoa, M, (2016)<sup>91</sup>.



### **3.2.2 Células madre de tejido adiposo y modo de administración en las fístulas perianales**

Las ASCs se obtienen de los pacientes mediante liposucción del tejido subdérmico. La fracción estromal del tejido adiposo es digerida enzimáticamente con colagenasa y las células resultantes son expandidas in vitro. En total, se precisan un mínimo de 120 millones de células para obtener dosis clínicas que puedan ser administradas en dos ocasiones (inicialmente, 20M y 40M de “rescate”) y para los controles de calidad. El tejido adiposo es una fuente importante para la obtención de MSCs, obviando problemas éticos asociados a otras fuentes. La implantación de las células se realiza localmente según los estándares de Cirugía Mayor Ambulatoria (CMA) mediante inyección de la suspensión celular en las paredes del trayecto fistuloso.

### **3.2.3 Ensayos clínicos con células madre de tejido adiposo en las fístulas perianales**

La terapia celular para cerrar las fístulas provocadas por la enfermedad de Crohn ya es posible. Investigadores españoles han desarrollado un tratamiento a partir de células madre procedentes de la grasa de personas sanas que ha superado con éxito todas las fases del ensayo clínico que les exige la ley. Se trata del primer tratamiento de terapia celular alogénico las células no son del paciente- que alcanza la categoría de medicamento. “Hasta ahora, todo han sido tratamientos experimentales. Con este, ya está demostrado científicamente que funciona”, explica Damián García Olmo, el jefe de la rama quirúrgica de la investigación. El encargado de dirigir la parte clínica del proyecto ha sido el gastroenterólogo Julià Panés. El fármaco es el fruto de 14 años de investigación de varias entidades públicas y privadas españolas y los resultados han sido publicados en la revista *The Lancet*<sup>40</sup>.

En resumen el artículo publicado en la revista científica *The Lancet* demuestra que las células madre derivadas de tejido adiposo (Cx601) son un nuevo enfoque terapéutico prometedor. El objetivo fue evaluar la seguridad y eficacia de Cx601 para fístulas perianales complejas refractarios al tratamiento en pacientes con enfermedad de

Crohn<sup>87</sup>. Obteniendo como resultado que Cx601 es un tratamiento eficaz y seguro para fístulas perianales complejas en pacientes con enfermedad de Crohn que no responden a los tratamientos convencionales o biológicos, o ambos<sup>41</sup>.

### **3.3 Terapias en lesiones articulares**

#### **3.3.1 Terapia celular en el tratamiento de la artrosis de rodilla**

La artrosis es una enfermedad que produce la degeneración progresiva de la estructura del cartílago articular y puede afectar a cualquier articulación del cuerpo causando inflamación, dolor y deformidad en grado variable, como se muestra en la figura 12; en muchas ocasiones progresa lentamente, no precisa tratamiento o puede controlarse bien mediante medicación o fisioterapia, en otra causa dolor e importante dificultad al andar y precisa incluso la implantación de una prótesis<sup>42</sup>.

El tratamiento de artrosis de rodilla con células madre mesenquimales ha obtenido importante alivio del dolor y de la dificultad al caminar en más del 90 % de los pacientes con artrosis avanzada tratados. La mejoría del dolor y la incapacidad funcional se experimenta entre 1 y 3 meses después de efectuado el tratamiento y sigue una mejoría progresiva tanto al cabo del primer como del segundo año.

Mediante un procedimiento de Resonancia Magnética llamado Cartigram se ha constatado que el tratamiento de artrosis de rodilla con células madre mesenquimales tiene la capacidad de detener la progresiva pérdida de cartílago y producir un efecto regenerativo<sup>42</sup>.

Estos resultados se obtuvieron en 25 pacientes incluidos en dos ensayos clínicos aprobados y controlados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Los resultados del primer ensayo clínico se publicaron en la revista científica "Transplantation" y del segundo ensayo en la revista "The Knee".

Posteriormente desarrollamos un ensayo multicéntrico con el Hospital Clínico de Valladolid en el que se demostró seguridad de uso del tratamiento de 15 pacientes con células alogénicas (trasplantadas de un donante) y también la significativa superior eficacia frente al medicamento control que fue el ácido hialurónico. Los resultados también fueron publicados en la revista "Transplantation"; órgano de comunicación de la Sociedad Norteamericana de Trasplantes<sup>42</sup>.

Ante la ausencia de complicaciones y la excelente eficacia observada, la AEMPS puede autorizar al ITRT a seguir realizando tratamientos personalizados, bajo la forma administrativa de "tratamiento de uso compasivo". También permite al equipo investigador aplicar el tratamiento en otras articulaciones: cadera, tobillo, pies, hombro, codo, muñeca y articulaciones de las manos ya que el concepto terapéutico es el mismo que en la rodilla. Los resultados difieren en algunos aspectos pero siguen el mismo patrón de mejoría de dolor y signos de regeneración que la rodilla.

Hasta el mes de mayo del 2016 según los datos estadísticos del ITRT se han tratado más de 600 pacientes que son seguidos por el ITRT con la misma metodología del ensayo clínico, mediante visitas de control, cuestionarios de salud y resonancia magnética Cartigram<sup>42</sup>.

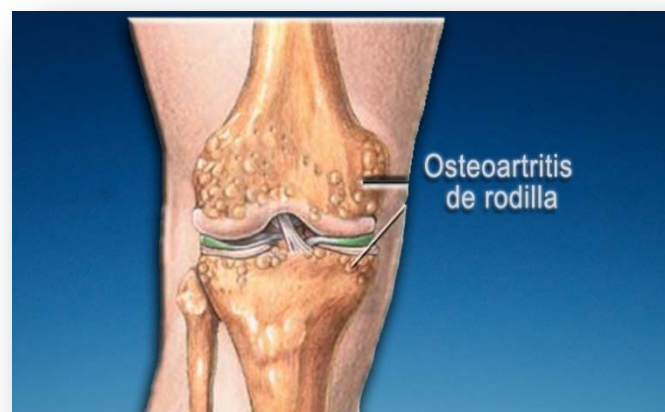


Figura 12. Imagen de osteoartritis de rodilla.  
Fuente: Ochoa, M, (2016)<sup>91</sup>.

### 3.3.2 Tratamiento de la osteonecrosis de la cabeza del fémur

El tratamiento de la osteonecrosis de la cabeza de fémur suele afectar a hombres de entre 40 y 60 años. En la mitad de los casos la afectación es bilateral y en muchas ocasiones se desconoce su causa. En la figura 13 se muestra como se deforma el hueso por la pérdida del riego sanguíneo; esta afección puede resolverse sin dejar secuelas, pero la mayoría de afectados evolucionan hacia la artrosis de cadera y precisan la implantación de una prótesis total.



Figura 13. Necrosis de cadera.  
Fuente: Ochoa, M, (2016)<sup>91</sup>.

El Instituto de Terapia Regenerativa Tissular (ITRT) desarrolló en 2007 un ensayo clínico piloto destinado a valorar la eficacia de los injertos constituidos por células progenitoras de médula ósea expandidas con el birreactor *Aastrom Replicell*. La evolución fue satisfactoria en 8 de cada 9 casos, disminuyendo la progresión habitual del proceso y evitando la necesidad de implantación protésica tras un seguimiento de 5 años. El tratamiento de la osteonecrosis consiste en trazar un túnel hasta la zona necrótica a través del cuello femoral bajo control de visión por Rayos X y allí implantar el bioinjerto formado por 40 millones de células madre incluidas en gránulos de material cálcico<sup>43</sup>.

### 3.3.3 Tratamiento de la discopatía lumbar

El Instituto de Terapia Regenerativa Tisular (ITRT), pionero en la investigación clínica y el tratamiento con células madre, ha constatado el uso apto de las células madre adultas en el tratamiento de determinadas alteraciones degenerativas del disco intervertebral, conocidas como “discopatías lumbares”, como se muestra en la figura 14; causantes de dolor lumbar crónico. El tratamiento puede realizarse en pacientes que presenten lumbalgia crónica atribuible a la degeneración del disco lumbar.

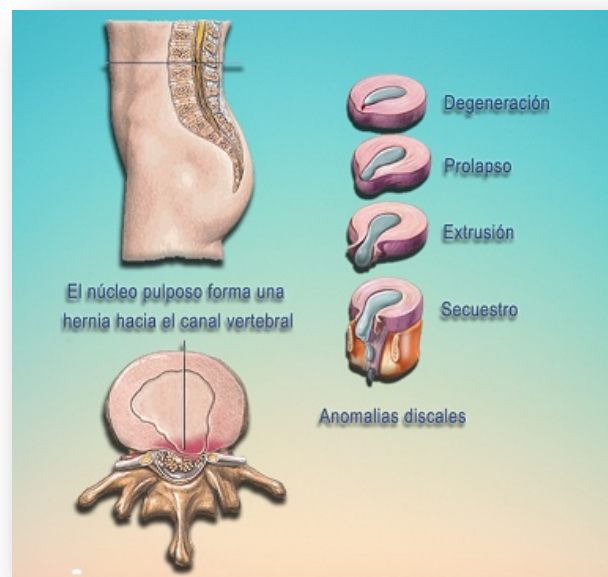


Figura 14. . Discopatía lumbar o hernia de disco

Fuente: Ochoa, M, (2016)<sup>91</sup>.

En los casos que se consideran adecuados para efectuar el tratamiento se solicita la autorización personalizada de tratamiento a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

El primer paso es la obtención de médula ósea del hueso de la pelvis del mismo paciente. La muestra es remitida al laboratorio de terapia celular del Instituto de Biología Genética Molecular de Valladolid (IBGM), debidamente acreditado para la producción de células madre para uso humano. Durante 3 semanas se efectúa la

selección y cultivo de las células madre hasta obtener una cantidad de unos 20 millones. El producto celular resultante es el que se inoculara por vía percutánea bajo control radioscópico en el disco vertebral afectado. El procedimiento de obtención celular y el de aplicación se realizan en quirófano bajo sedación ligera y anestesia local. No es necesario ingreso hospitalario.

La valoración de la eficacia, comparándola con las actuales soluciones quirúrgicas, puede considerarse similar o incluso superior, siempre y cuando el caso planteado se encuentre bien indicado, con la ventaja de que se trata de una intervención no invasiva, simple y conservadora que preserva la biomecánica de la columna vertebral y no impide futuras terapias en caso de resultar inefectiva.

Actualmente la AEMPS autoriza regularmente a los investigadores del ITRT a seguir practicando esta terapia celular en casos seleccionados y siempre bajo su control<sup>44</sup>.

### **3.4 Uso preclínico de las células madre derivadas de adipocitos**

Como se ha comentado en el presente trabajo, a lo largo de los últimos años se han realizado numerosos estudios preclínicos que confirman la utilidad de las CM derivadas de la grasa en la regeneración de determinados tejidos, incluso sin aplicarlas en animales de experimentación. Mizuno demostró la regeneración in vitro del tejido adiposo mediante ASCS con técnicas de inmunofluorescencia, después de 8 semanas<sup>45</sup>.

En extremidades isquémicas de ratas, la administración tanto intramuscular como endovenosa de ASCS aumentó la vascularización. Este hecho se produjo tanto por la diferenciación de las mismas en células endoteliales, como por su secreción de factores de crecimiento<sup>46</sup>. Como se sabe, en estudios realizados en colgajos, la necrosis originada por un inadecuado aporte sanguíneo es una complicación común. La población de CM en el tejido adiposo posee un potencial angiogénico elevado, lo que podría contribuir en el tratamiento preventivo y efectivo de los colgajos. En este

sentido, se han desarrollado trabajos con ratones en los que se prueba que mejora la viabilidad de colgajos randomizados de piel. Además, hay autores que han constatado que el mecanismo de prevención de la necrosis podría deberse a la diferenciación directa de las CM derivadas de tejido adiposo en células endoteliales o por un efecto indirecto debido a la liberación de factores de crecimiento angiogénico, al igual que en las extremidades isquémicas<sup>47</sup>. También se ha probado su eficacia en la cicatrización de úlceras mediante aplicación tópica, así como en úlceras en ratones diabéticos<sup>48</sup>.

### **3.4.1 Aplicaciones clínicas y estudios en marcha de las células madre del tejido adiposo**

Al contrario que en los estudios preclínicos la investigación en humanos con las ASCs ha sido menos explorada, aunque en los últimos años están surgiendo ensayos clínicos cuyos resultados habrá que evaluar en el futuro detenidamente. Es el caso del uso de las CM en cirugía plástica, sin evidencia científica, ni datos rigurosamente contrastados mediante estudios serios<sup>32</sup>.

Las CM se han empleado inicialmente para estimular la reparación ósea en defectos importantes de cráneo y en la curación de fístulas crónicas en pacientes con la enfermedad de Crohn (Estudio clínico en fase I en pacientes con fístulas que no respondían a tratamientos médicos. La curación completa se logró en el 75% de los casos)<sup>49</sup>.

En el estudio PRECISE (ensayo clínico patrocinado por la empresa privada Cytori) que se ha desarrollado en el Hospital Gregorio Marañón en Madrid (España), mediante colaboración de los Servicios de Cardiología y Cirugía Plástica junto con el Centro Hospitalario Thoraxcenter de Róterdam (Holanda), supone una esperanza en el uso de estas células para mejorar el rendimiento funcional en pacientes con infarto crónico de miocardio. Se trata de un estudio que comenzó en el año 2007, prospectivo, doble ciego, randomizado, que incluyó 36 pacientes. Los primeros resultados se han

presentado en el 7th International Symposium on Stem Cell Therapy and Cardiovascular Innovations celebrado en Mayo de 2010. En este ensayo clínico, se extrajeron CM procedentes del tejido adiposo, que fueron inyectadas en el espesor del miocardio infartado. Mediante un mapeo de diferencia de potenciales con la técnica NOGA, se identificó con exactitud la zona infartada del corazón, de manera que, mediante cateterismo, se realizaron inyecciones intramiocárdicas de las CM procedentes de la grasa. Estas células inyectadas se encontraban en suspensión y eran células frescas, que no habían recibido ningún pase o expansión. En dicho Simposium se presentaron resultados que demuestran la mejoría de la calidad de vida de estos pacientes tratados<sup>32</sup>.

La transferencia de ASCs combinadas con grasa libre ha desempeñado un papel importante en el mantenimiento del volumen de grasa inyectada<sup>33</sup>. Estas células también se están aplicando en Cirugía Plástica para promover el mantenimiento del tejido graso autólogo trasplantado para aumentar el volumen mamario en pacientes sometidas a cuadrantectomía mamaria, mediante una tecnología similar a la empleada en el estudio PRECISE. Aunque existe un precedente en Japón, donde se realizó un estudio para regenerar tejido mamario después de resección parcial de la mama, no existen resultados publicados a largo plazo, por lo que el primer ensayo clínico multicéntrico a nivel mundial es el que se está llevando a cabo en Europa (Estudio RESTORE). Quizá en el futuro este tipo de técnica podría ser un accesorio importante en los procesos de reconstrucción mamaria<sup>32</sup>.

Pero como ya se ha comentado, todavía hay que esperar a contrastar los resultados que se obtengan a largo plazo de los diferentes estudios que se están llevando a cabo en la actualidad.

La investigación RESTORE en España se ha realizado en primer lugar en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Actualmente en la Fundación Instituto Valenciano de Oncología FIVO, junto con otros cinco centros europeos localizados en Reino Unido, Italia, Bélgica y Francia. En este último país se centralizan las pruebas de



imagen realizadas en las pacientes, sobre las que se evaluará la seguridad y la eficacia del tratamiento. Se trata de un estudio de fase IV en el que se practican rellenos de cuadrantectomías mamarias con grasa autóloga enriquecida con CM de origen mesenquimal procedentes de la grasa abdominal<sup>32</sup>.

Existen trabajos que tienen por objetivo aumentar el volumen de la mama mediante inyección de grasa autóloga (en la que se incluye una cantidad suficiente de células madre mesenquimales). Estas células se diferencian espontáneamente en preadipocitos y, posteriormente, se convierten en adipocitos que compensan el volumen perdido. Los autores de este estudio concluyen que el tejido graso inyectado tiene el mismo potencial de acción que las células adultas pluripotenciales, pero no cuantifican de modo alguno la cantidad de CM que ejercen esta acción. Por ello es conveniente ser prudentes a la hora de hablar de la inyección de grasa en la mama y no utilizar gratuitamente el término “células madre”. Además, otros autores han publicado los efectos adversos producidos al emplear estas técnicas, puesto que no se garantiza una correcta vascularización de la grasa injertada<sup>50</sup>.

Otras de las áreas en la que se aplica esta técnica es en la cosmética y la reconstrucción, especialmente en los defectos postraumáticos de cara y cuerpo y desordenes involutivos tipo atrofia hemifacial, entre otros. Sin embargo, en estos casos se recomienda variar la estrategia de relleno con grasa autóloga mediante un enriquecimiento de la propia grasa con células adiposas progenitoras. Los resultados preliminares sugieren que este tratamiento es efectivo y seguro<sup>51</sup>.

No obstante, el uso de CM en cirugía reconstructiva no está exento de problemas éticos y legales. Sabemos que existe un tipo de células llamadas “Tumor Initiating Cell o Cancer Stem Cells (CSC)” cuya presencia está demostrada en algunas líneas celulares de cáncer de mama. Según esta hipótesis, ciertos tumores estarían producidos por células cuyas propiedades coinciden con las de las CM: autorrenovación, teratogenicidad y diferenciación multilinear, lo cual podría explicar la heterogenicidad del cáncer de mama<sup>52</sup>.

Sin embargo, dado que no se conoce con profundidad la interacción que las CSC pueden tener sobre las ASCs, es importante destacar que su uso ha de ser siempre controlado, procurando que las actuaciones sobre los pacientes estén dentro de ensayos clínicos, puesto que es la manera más efectiva y legal de obtener resultados fiables y reproducibles. Por ello, es importante controlar sus posibles efectos adversos y, en caso de que se produzcan, comunicarlo de inmediato a las autoridades sanitarias<sup>32</sup>.

### **3.5 Terapia celular consolidada. Trasplante de condrocitos, queratinocitos y células de limbo corneal**

En la actualidad solo podemos hablar de tres tipos de terapia celular en los que sus beneficios clínicos hayan sido demostrados fehacientemente, con lo que su utilización se ha consolidado en la clínica diaria de los hospitales españoles:

- El trasplante de queratinocitos autólogos: se realiza desde hace una década. Se cultivan en el Banco de Tejidos del Centro de Sangre y Tejidos de Asturias, y se envían después para su implante a las principales unidades de quemados de España<sup>53</sup>.  
El método se basa en el cultivo de una lámina autóloga de piel de 2 x 2 cm<sup>2</sup> durante tres semanas aproximadamente, al cabo de las cuales se obtiene la cantidad de piel necesaria para el tratamiento del paciente<sup>53</sup>.
- El trasplante de condrocitos autólogos: son cultivados también desde hace una década, fundamentalmente en el Hospital Juan Canalejo de A Coruña y en el Banco de Tejidos de Asturias. De una manera similar a la anterior, se toma una biopsia condral del paciente y, tras su cultivo y multiplicación, se envía para su implante al hospital trasplantador. El número total de procedimientos al año está por encima de 60 y cubre satisfactoriamente las necesidades del sistema nacional de salud<sup>52</sup>.
- El procedimiento para el acondicionamiento y mejora de las córneas para determinados trasplantes: esta técnica emplea tanto el cultivo del limbo corneal

como la membrana amniótica u otro tipo de mucosas. Los resultados son excelentes en un gran porcentaje de los casos y se utilizan rutinariamente en muchos hospitales de la red pública<sup>53</sup>.

### **3.6 Progresos en investigaciones para el tratamiento de enfermedades que afectan al aparato cardiocirculatorio**

Las enfermedades cardiovasculares atacan a un gran número de personas en el mundo; las SC permiten vislumbrar nuevas opciones de tratamiento para estas dolencias, sean ocasionadas por infartos agudos de miocardio (AMI) o por enfermedades crónicas de las arterias coronarias. Se han realizado pruebas prometedoras con el suministro de células madre de medula ósea (BMSC) por vía de la arteria coronaria, o implantadas directamente en el músculo del corazón, durante cirugía de bypass coronario. La mejoría posterior al tratamiento podría ser resultado de la transdiferenciación de la BMSC o por el efecto reparador de citoquinas en las células circundantes, producidas por las células injertadas, o que éstas atraigan a SC cardíacas endógenas<sup>54</sup>.

La creencia de que el corazón no tiene la capacidad de repararse a sí mismo está ahora descartándose. Varios ensayos clínicos con trasplante de SC han demostrado el efecto beneficioso de esta terapia en una enfermedad del corazón, con una regeneración visible. Es necesario un mayor conocimiento de los procesos de: migración celular, proliferación, fusión celular, así como de los efectos de las hormonas de crecimiento y otras señales químicas liberadas en el proceso de regeneración de tejido cardíaco, por acción de SC<sup>54</sup>.

Las BMSC son capaces de dividirse y transformarse en varios tipos de células cardíacas funcionales, dependiendo de su entorno, así, por ejemplo, células endoteliales, células musculares lisas y cardiomiocitos, aunque este efecto sólo se ha constatado en poca cantidad. La aplicación terapéutica de SC provee beneficios también por la liberación

de citoquinas intracelulares y factores de crecimiento, que actúan previniendo la "apoptosis", muerte celular, de las células cardíacas en la zona fronteriza del infarto. Además, a través de la aplicación local de SC se puede lograr una alta concentración de citoquinas derivadas de SC en la zona infartada. Las citoquinas producen la migración de las SC cardíacas endógenas de sus nichos en el corazón, por ejemplo, de la aurícula y el ápex del ventrículo izquierdo, a las áreas dañadas de miocardio <sup>54</sup>.

Las SC derivadas del músculo cardíaco y de células endoteliales reducen los síntomas clínicos, tales como angina de pecho y disnea, respiración difícil o laboriosa, y permiten aumentar la actividad diaria, y la calidad de vida en las personas con enfermedades cardíacas. El crecimiento del músculo del corazón, por la estimulación farmacéutica de células madre endógenas cardíacas residentes (eCSC), puede ofrecer una alternativa no invasiva para la reparación de miocardio. La movilización inducida por citoquinas de las BMSC puede ofrecer una técnica alternativa para la regeneración de miocardio, pero la posibilidad de un estrechamiento coronario relevante pesa contra este tipo de acción <sup>54</sup>.

Para el tratamiento de enfermedades cardíacas es importante evaluar tres aspectos diferentes de la aplicación de SC para lograr la regeneración de miocardio: (I) diferentes vías de aplicación para el trasplante de BMSC autóloga, preferiblemente por la técnica intracoronaria, (II) estímulo de la miogénesis y la vasculogénesis a partir de SC cardíacas endógenas residentes en el mismo corazón, y (III) movilización de las eCSC por citoquinas producidas por BMSC <sup>54</sup>.

El miocardio adulto alberga una población de eCSC, que se encuentra en los llamados nichos en el corazón. La manipulación de estas células in situ y ex vivo ha abierto nuevas vías terapéuticas para la regeneración miocárdica, tanto anatómica como funcional. El envejecimiento y la senescencia de las eCSC determinan su función y capacidad de regeneración <sup>55</sup>. Ensayos clínicos han demostrado una mejora de la función cardíaca luego de trasplantes de células derivadas de la médula ósea (BMDC), pese a que no exista una plena consistencia de resultados en diferentes ensayos. El

mecanismo subyacente por el cual las BMDC promueven la regeneración sigue siendo estudiado, aunque se acepta que secretan factores de crecimiento y citoquinas, que contribuyen positivamente a la regeneración local, actuando principalmente por acción paracrina, que a su vez estimula los procesos de angiogénesis, mejora la supervivencia de los miocitos, disminuye la apoptosis y la fibrosis. También produce una activación de eCSC, con la consecuente formación de miocitos. Se ha demostrado que las MSC exudan una amplia gama de citoquinas, quimiocinas y factores de crecimiento, que pueden estar implicados en la reparación cardíaca. Los estudios también han demostrado que los factores paracrinos asociados BMDC son capaces de estimular efectos cardioprotectores a través de la regulación de micro RNA (miRNA) cardíacos. Además, se ha encontrado que medios condicionados por BMDC mejoran la función cardíaca en ratas post-IM. Mientras el debate científico continúa sobre el modo de acción de las BMDC, los estudios experimentales han puesto de manifiesto, su potencial como fuente de células autólogas con aplicación terapéutica debido a su accesibilidad, facilidad de propagación y la capacidad de reparación <sup>55</sup>.

### **3.7 Progresos en investigaciones para el tratamiento de enfermedades que afectan al sistema tegumentario.**

Recientemente se ha hecho un progreso excepcional en la comprensión de cómo las células madre epiteliales se transforman en tejidos como la piel. Un tipo de ASC de la epidermis, conocido como "holoclone", ha mostrado ser una gran promesa terapéutica. En primer lugar, los holoclonos son multipotentes es decir, pueden (re)generar todos los tipos de células de su tejido de origen. Además, son capaces de restaurar permanentemente el epitelio cuando se injertan en pacientes con daños o defectos epiteliales masivos. Esto es, en parte, un producto de sus fenomenales propiedades de auto-renovación y de su resiliencia. Holoclonos humanos pueden ser recuperados de la piel y regenerados años después del injerto inicial. Estas células muy especiales pueden resistir el proceso normal de acortamiento cromosómico que conduce al envejecimiento en las células normales, y tienen una enorme capacidad

proliferativa. Un solo holoclone puede multiplicarse para producir el área total de superficie de la piel de un ser humano <sup>56</sup>.

Adicionalmente, cuando se cultivan queratinocitos humanos pueden producir epitelio estratificado, con características de la piel real. Se ha empleado trasplante de cultivos de queratocitos autólogos para regenerar epidermis funcional en pacientes con quemaduras graves; esta piel regenerada es permanente. Se han realizado seguimientos de veinte años de duración, lo que equivale a 200 ciclos de renovación, dado que la piel se renueva mensualmente <sup>56</sup>. Pacientes con vitiligo han sido tratados con éxito con sus propios melanocitos cultivados en laboratorio, en éstos los melanocitos injertados persisten durante al menos siete años. Los melanocitos humanos normales crecen y se dividen mal en cultivo, pero cuando crecen junto con queratinocitos producen cantidades suficientes para transferirlos a las grandes áreas afectadas por el vitiligo. Por lo tanto, éstos juegan un papel accesorio indispensable en la restauración de la pigmentación <sup>56</sup>.

### **3.8 Progresos en investigaciones para el tratamiento de enfermedades que afectan al Sistema Endocrino.**

Las enfermedades que afectan a las glándulas de secreción interna provocan complicaciones de salud graves y habitualmente deben recibir tratamientos de por vida. Por todo esto, revierte un gran interés el poder regenerar las glándulas para que pueda restablecer una adecuada homeostasis. Una de las principales enfermedades que afectan a estos órganos es la Diabetes, la cual cada día afecta a mayor número de personas.

La terapia de reemplazo celular es un enfoque atractivo para el tratamiento y la cura de diabetes. El uso de SC para la generación de células- $\beta$  productoras de insulina es de gran interés, pero seguirá siendo solo una posibilidad hasta que podamos asegurar que las células puedan ser producidas de manera eficiente y reproducible, in vitro o in vivo,

y permanezcan estables y totalmente funcionales. La investigación en curso con SC, y en particular relacionado con la diferenciación in vitro de ESC, es alentadora, aunque aún distante. Tomando en cuenta las interacciones de las diferentes células endocrinas del páncreas y la regulación muy fina de la secreción hormonal en respuesta a las variaciones en los niveles de azúcar en la sangre, una pregunta importante es si la generación de células- $\beta$  que producen insulina es suficiente para garantizar la homeostasis de la glucosa, o si se deberá crear islotes completamente integrados que contengan todas las células endocrinas pancreáticas. Una cuestión igualmente importante para curar la diabetes es el rechazo inmunológico. Hay que considerar que la causa primaria de la diabetes tipo 1 es la reacción autoinmune. Por lo tanto, el éxito futuro de las terapias basadas en células no debe olvidar el problema de cómo proteger las nuevas células- $\beta$  de la destrucción inmunológica, sea autoinmune o alloinmune<sup>57</sup>.

Asimismo, se ha logrado recientemente la generación de ESC específicas a partir de células somáticas de pacientes diabéticos, es decir, células pluripotentes inducidas (iPSC). Por lo tanto, la generación de las células- $\beta$  funcionales de ESC humanas representa un enfoque muy prometedor para tratar la diabetes. Varios estudios informaron la generación de células- $\beta$  del páncreas de las ESC e iPSC. Sin embargo, una serie de obstáculos se presentan para la generación de las células- $\beta$  del páncreas totalmente funcionales<sup>58</sup>.

#### **4 Terapia celular de eficacia clínica no demostrada en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas**

Todo lo que se ha escrito sobre las posibilidades que tienen las células madre en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas como la Enfermedad de Parkinson, la Esclerosis Lateral Amiotrófica o la Enfermedad de Alzheimer no pasa de ser una mera declaración de buenas intenciones<sup>53</sup>.

Además, no parece muy adecuado colocar todas estas enfermedades dentro de la misma categoría, dándoles las mismas posibilidades de tratamiento, por lo diversas y diferentes que son tanto sus etiologías, como sus presentaciones y áreas de actuación.

Mientras que en la enfermedad de Parkinson, por ejemplo, la curación sería encontrar y trasplantar en el área de la sustancia nigra, células madre diferenciadas en células secretoras de dopamina, en la enfermedad de Alzheimer las lesiones son más generalizadas, debidas en gran parte al depósito anómalo de proteínas tau y beta-amieloide, y sería cuando menos complicado conseguir eliminar estos depósitos por medio del trasplante de células madre<sup>53</sup>.

Por otra parte se están ensayando técnicas alternativas al trasplante, para la curación del Alzheimer, por ejemplo, que tienen que ver también con las células madre, aunque no se espera su aplicación clínica a medio plazo<sup>53</sup>.

Otros procedimientos de terapia celular sin eficacia clínica demostrada son, por ejemplo, los estudios experimentales que se han realizado sobre la recuperación funcional de la sección medular con células procedentes del bulbo olfatorio o células madre de otra fuente (médula ósea o grasa). Sin embargo, en este caso parece que no está cercana la posibilidad de un tratamiento efectivo para los pacientes con sección aguda de la médula espinal<sup>53</sup>.

A continuación, antes de comenzar el siguiente capítulo abordaremos algunas de las recomendaciones realizadas por la AEMPS sobre los tratamientos con células madre de origen humano y de origen vegetal.

## **5 Advertencias y recomendaciones de la AEMPS sobre los tratamientos con células madre de origen humano**

La Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS) tiene conocimiento de la oferta directa a ciudadanos y pacientes de diferentes tratamientos



La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) tiene conocimiento de la oferta directa a ciudadanos y pacientes de diferentes tratamientos basados en la manipulación de células madre y postulados para un amplio espectro de enfermedades, en general enfermedades graves y crónicas. Todas las agencias nacionales europeas comparten la preocupación por este hecho y ello ha llevado a que la Agencia Europea del Medicamento (EMA) haga pública una nota (Concerns over un regulated medicinal products containing stem cells, EMA/763463/2009) en la que se alerta de la oferta a pacientes de medicamentos con células madre no regulados<sup>59</sup>.

La AEMPS quiere trasladar esta preocupación a la población y hacer públicas las siguientes consideraciones para permitir una mejor valoración a la hora de considerar tales prácticas:

- Con la excepción de los trasplantes de precursores hematopoyéticos, las terapias con células madre utilizadas para el tratamiento de cualquier tipo de enfermedad son consideradas como medicamentos y, por tanto, su desarrollo, autorización y utilización debe realizarse de acuerdo con las normas establecidas para el resto de los medicamentos<sup>59</sup>.
- Hasta la fecha, no hay ningún medicamento basado en células madre que haya recibido la autorización para su comercialización en España o en la Unión Europea, por lo que la oferta de dichos tratamientos (fuera de las modalidades descritas en el presente trabajo) es ilegal<sup>59</sup>.
- Al igual que ocurre con otros medicamentos, existen modalidades por las que se puede acceder a un tratamiento con células madre antes de la autorización para su comercialización. Estas modalidades son la participación en ensayos clínicos o el acceso a través de un uso compasivo, ambas en el marco de actividades ofertadas por médicos especialistas y centros debidamente acreditados y reguladas por la AEMPS<sup>59</sup>.

- Como aspecto específico de los medicamentos de terapias avanzadas (entre los que se incluyen los tratamientos con células madre), existe la posibilidad también de utilización en el marco de lo que se conoce como “cláusula de exclusión de hospitales”, a través de la cual es posible el acceso a un tratamiento individualizado con este tipo de terapias. Se trata también de una actividad regulada por la AEMPS y para la que no existe en la actualidad ninguna autorización de uso de células madre<sup>59</sup>.
- La utilización de medicamentos basados en células madre fuera de las modalidades enunciadas en los puntos anteriores no está autorizada y carece de garantías de calidad, eficacia y seguridad<sup>59</sup>.
- Por ello, la AEMPS quiere alertar a la sociedad en general, a las asociaciones de pacientes y a los profesionales sanitarios sobre los riesgos de estas prácticas fuera del marco regulado por la AEMPS y la EMA. Desde la AEMPS se hace frente de modo directo a los ofrecimientos que por vía electrónica alcanzan a la población ofertando este tipo de terapias de forma ilegal<sup>59</sup>.
- La AEMPS recomienda que aquellos pacientes que crean que pueden beneficiarse de un tratamiento de este tipo acudan a su médico para discutir las diferentes modalidades de acceso a este tipo de medicamentos. En España existen grupos que desarrollan este tipo de terapias en el marco de cualquiera de las modalidades reguladas con la más alta calidad y seguridad para los pacientes<sup>59</sup>.
- La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios quiere advertir sobre la posible confusión en la que se pueda caer ante la utilización profusa de términos relacionados con las terapias basadas en células madre para situaciones tan dispares como el tratamiento de enfermedades o el uso de cosméticos<sup>59</sup>.

- Los tratamientos basados en el uso de células madre humanas constituyen una novedosa y prometedora alternativa terapéutica para algunas enfermedades. España se encuentra en la primera línea de la investigación con este tipo de tratamientos que son desarrollados y evaluados con el mayor rigor científico.
- Sin embargo, la oferta directa a ciudadanos y pacientes de distintas terapias basadas en la manipulación de células madre de diferentes orígenes y postuladas para el tratamiento de las más variadas enfermedades y condiciones clínicas está contribuyendo a generar cierta confusión en la sociedad<sup>59</sup>.
- Por este motivo, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) quiere hacer algunas aclaraciones sobre dichos tratamientos y su alcance actual, así como advertir a la sociedad de la utilización premeditada de determinada terminología médica en situaciones que nada tienen que ver con el tratamiento de enfermedades humanas<sup>59</sup>.

#### ***Tratamientos con células madre de origen humano***

- Con la excepción de los trasplantes de precursores hematopoyéticos, las terapias con células madre utilizadas para el tratamiento de cualquier tipo de enfermedad son consideradas medicamentos y, por tanto, su desarrollo, autorización y utilización debe realizarse de acuerdo con las normas específicas establecidas para este tipo de medicamentos en Europa y España<sup>34</sup>.
- Hasta la fecha, no hay ningún medicamento basado en células madre que esté comercializado en España, por lo que la oferta de dichos tratamientos –fuera de las tres excepciones que se comentan más abajo y de los ensayos clínicos o el uso compasivo autorizados por la AEMPS es ilegal<sup>34</sup>.

- El implante de condrocitos autólogos, el implante de queratinocitos para tratamiento de quemados y el tratamiento de lesiones corneales con células troncales limbocorneales son productos que en su día no estaban considerados como medicamentos y quedaron posteriormente incluidos por la legislación europea como tales. Estos productos, de los cuáles sólo en el caso de las lesiones corneales se usan células madre ya que en los otros dos se usan células diferenciadas, pueden encontrarse en situación de uso en la práctica clínica de centros vinculados al Sistema Nacional de Salud. Por ello, constituyen una excepción como también lo será la utilización de estas terapias en el marco de lo que se conoce como “cláusula de exclusión de hospitales” recogida en la normativa europea y nacional, a través de la cual será posible el acceso a un tratamiento individualizado con este tipo de terapias<sup>34</sup>.
- La utilización de medicamentos basados en células madre fuera de las modalidades enunciadas en los puntos anteriores no está autorizada y carece de garantías de calidad, eficacia y seguridad<sup>34</sup>.
- En el caso particular de los cosméticos, hay que señalar que, de acuerdo con la reglamentación, estos productos no pueden contener derivados de origen humano, por lo que la utilización de células madre humanas en productos comercializados como cosméticos es ilegal<sup>34</sup>.
- Los productos a base de células madre humanas utilizados en tratamientos con finalidades estéticas, también tienen la consideración de medicamento, por lo que les resultan de aplicación los mismos principios que al resto de tratamientos basados en células madre. Es decir, deberían demostrar su calidad, seguridad y eficacia en ensayos clínicos adecuados que permitieran al ciudadano saber los efectos y posibles riesgos de su utilización. Hasta la fecha no se ha autorizado ningún medicamento de este tipo con fines estéticos, por lo que su presencia en el mercado se considera igualmente ilegal<sup>34</sup>.

## 6 Recomendaciones de la AEMPS sobre los tratamientos con células madre de otros orígenes

- Los tratamientos que se basan en células madre de origen vegetal no tienen ninguna relación con las células madre de origen humano y no se ha demostrado que posean ninguna utilidad en el tratamiento de enfermedades. No obstante, si así se postulara, sus efectos deberían “ser probados” en ensayos clínicos adecuados y les resultaría de aplicación todo lo expresado en los párrafos anteriores<sup>34</sup>.
- La utilización de este tipo de células en cosméticos u otro tipo de productos para tratamientos estéticos no está relacionada con la prevención, tratamiento o diagnóstico de las enfermedades humanas. La utilización de la misma terminología busca, en muchas ocasiones, aprovechar el aspecto novedoso de las terapias con células madre para trasladarlo a otros ámbitos ajenos al contexto médico<sup>34</sup>.
- La AEMPS recomienda informarse bien antes de iniciar cualquier tipo de tratamiento basado en el uso de células madre.
- La AEMPS advierte a la sociedad en general, a las asociaciones de pacientes y a los profesionales sanitarios sobre la posible confusión en la que se puede caer ante la utilización indiscriminada de términos que pueden parecer sinónimos y no lo son. Igualmente quiere advertir de los riesgos de estas prácticas fuera del marco regulado por la AEMPS y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA)<sup>34</sup>.
- La AEMPS recomienda que aquellos pacientes que crean que pueden beneficiarse de un tratamiento de este tipo acudan a su médico para discutir las diferentes modalidades de acceso a este tipo de medicamentos<sup>34</sup>.

- En España existen grupos que desarrollan este tipo de terapias en el marco de las modalidades reguladas con la más alta calidad y seguridad para los pacientes<sup>34</sup>.
- A pesar de las advertencias expuestas en el presente apartado, se aprecia en diversos medios de comunicación y en las redes sociales, publicidad, etc. informaciones orientadas a la promoción de tratamientos con células madre que no cumplen los trámites establecidos en el ordenamiento legal vigente.

## **Parte III**

### ***Reuniones de las principales organizaciones relacionadas con la terapia celular a escala internacional***





## 1. Introducción

Una vez definidos los conceptos básicos y aplicaciones de las células madre, se dedicará el presente apartado a describir brevemente las principales organizaciones relacionadas con la terapia celular, precursoras de innegables avances en el área. Sin lugar a dudas, estos organismos han espolcado (y asesorado) a los gobiernos para que introdujeran en sus legislaciones normativas relacionadas con la donación y trasplante de órganos, tejidos y células. Entre ellos, destaca la Organización Nacional de Trasplantes (ONT), la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Red/Consejo Iberoamericano de Donación y Trasplante (RCIDT). Al describir sus aportaciones nos centraremos en abordar aquellos aspectos relacionados con la terapia celular, objeto de este estudio. Todos estos grupos de trabajo han prestado una gran ayuda al avance científico, político y social de un área en constante evolución que precisa de profesionales y expertos para darle un cauce adecuado.

## 2. Organización Nacional de Trasplantes (ONT)

La Organización Nacional de Trasplantes (ONT), creada en España en 1980, es un organismo coordinador de carácter técnico, perteneciente al Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Siguiendo los principios de cooperación, eficacia y solidaridad, tiene como finalidad la coordinación de las actividades de donación, extracción, preservación, distribución, intercambio y trasplante de órganos, tejidos y células en el conjunto del sistema sanitario español, para hacer posible la realización del máximo número de trasplantes con el fin de mejorar la calidad de vida de los pacientes, posibilitando que un órgano vaya destinado a aquella persona que lo necesita, con independencia de su posición social y económica, credo, raza o religión<sup>60</sup>.

Según los datos de la ONT, a la fecha del 15 de 2016, la cifra total de trasplantes de órganos efectuados en España es de 100.116. De ellos, el 3,7% son infantiles (3689).

En cuanto a su distribución por órganos, 62967 son renales, 23881 hepáticos, 7616 cardíacos, 3824 pulmonares, 1703 pancreáticos y 125 intestinales. A ello, se suman los más de 400.000 trasplantes de tejidos y de células realizados también en España, actividad que eleva a más de medio millón las personas que se han beneficiado del sistema español de trasplante<sup>61</sup>.

España con una tasa de 39,7 donantes por millón de población, es el país donde los ciudadanos que necesiten de un trasplante tienen más posibilidad de acceder a este tipo de terapéuticas<sup>61</sup>.

Su principal función es actuar de puente entre las autoridades sanitarias locales, nacionales, europeas e iberoamericanas (a través de la RCIDT), por un lado, y los profesionales sanitarios, los agentes sociales implicados en la donación y el trasplante y la población general, por otro.

Para llevar a cabo esta función la ONT desarrolla, entre otras, las siguientes actividades: gestión de las alarmas de donación, mantenimiento y actualización de las listas de espera, cooperación en intercambios renales, colaboración en la coordinación de entrada y salida de órganos, registro de donantes, receptores y trasplantes de órganos, tejidos y progenitores hematopoyéticos, así como la recepción de solicitudes de subvenciones, recogida de datos sobre la actividad extractora y trasplantadora, información en general y cursos de formación continuada y de postgrado a los profesionales del trasplante<sup>60</sup>.

Además, la ONT colabora con otras entidades nacionales e internacionales y publica periódicamente revistas electrónicas llamadas: Newsletter transplant que es el órgano de expresión de la comisión de trasplante del consejo de Europa y Nesletter Iberoamerica para los países de américa latina, así como, libros y monografías que se pueden encontrar en su página Web en el apartado de publicaciones.

Uno de los principales hitos que marcan la historia de la ONT es que, por primera vez, en 2007 puso en marcha el Registro Mundial de Trasplantes, diseñado y desarrollado

en colaboración con la Organización Mundial de la Salud, y cuya sede está en España. Este Registro es la plataforma de información pública más completa en materia de trasplantes, procedente de 98 países y concerniente a más de 5.000 millones de personas, lo que supone el 82% de la población mundial. Además, en Iberoamérica, ha impulsado la creación de la RCIDT y puso en marcha en 2010 el programa “Alianza”, que ha permitido formar en España a más de 200 profesionales latinoamericanos como coordinadores de trasplantes<sup>60</sup>.

Gracias a la intensa actividad realizada en los últimos años por esta organización, España se mantiene a la cabeza en la tasa de donaciones, con una tasa de 39,7 donantes por millón de población, es el país donde los ciudadanos que necesiten de un trasplante tienen más posibilidad de acceder a este tipo de terapéuticas<sup>61</sup>.

La OMS también ha reconocido su labor, instando a los países de todo el mundo a poner en marcha el llamado “modelo español de trasplantes” para conseguir que este tipo de prácticas lleguen a todos aquellos ciudadanos que lo necesiten, y como forma de luchar contra la venta de órganos y contra el denominado turismo de trasplantes<sup>60</sup>.

En este sentido, la Unión Europea aprobó en 2010 una Directiva que instaba a sus Estados miembros a crear organismos nacionales con las mismas funciones que la ONT<sup>60</sup>.

### **3. Organización Mundial de la Salud (OMS)**

La OMS es la autoridad directiva y coordinadora de la acción sanitaria en el sistema de las Naciones Unidas. Por ello, es la responsable de desempeñar una función de liderazgo en los asuntos sanitarios mundiales, configurar la agenda de las investigaciones en salud, establecer normas, articular opciones de política basadas en la evidencia, prestar apoyo técnico a los países y vigilar las tendencias sanitarias mundiales<sup>62</sup>.

La primera reunión de la OMS tuvo lugar en Ginebra en 1948. En la actualidad, sus 194 Estados miembros gobiernan la organización a través de la Asamblea Mundial de la Salud.

La última razón de ser de la OMS es que en la actualidad la salud es una responsabilidad compartida que exige el acceso equitativo a la atención sanitaria y la defensa colectiva frente a amenazas transnacionales<sup>63</sup>.

Inicialmente esta responsabilidad fue ejercida por el Consejo Económico y Social de las Naciones Unidas, que impulsó la redacción de los primeros estatutos de la OMS.

Tras asumir la Asamblea de la Salud esta tarea vio la necesidad de establecer normas a escala internacional sobre el comercio de órganos y trasplantes.

En 1991, en su resolución WHA44.25, la 44ª Asamblea Mundial de la Salud aprobó los Principios Rectores sobre Trasplante de Órganos Humanos<sup>64</sup>.

Los Principios Rectores fueron el resultado de un proceso iniciado en 1987, cuando la Asamblea de la Salud manifestó por vez primera su preocupación por el comercio de órganos humanos (resolución WHA40.13). Dos años más tarde, la Asamblea de la Salud pidió a los Estados Miembros que tomaran medidas apropiadas para evitar la compra y venta de órganos humanos para trasplante (resolución WHA42.5)<sup>64</sup>.

A lo largo de los últimos 17 años, los Principios Rectores han influido en la legislación de más de 50 Estados Miembros, así como en los códigos y prácticas profesionales. En 2004, teniendo en cuenta los avances médicos y científicos en materia de trasplantes, así como la evolución de las prácticas y percepciones en relación con los trasplantes de órganos y tejidos<sup>64</sup>.

La 57ª Asamblea Mundial de la Salud, en su resolución WHA57.18, pidió al Director General que, entre otras cosas, siguiera «examinando y recabando datos a escala mundial sobre las prácticas y la seguridad, calidad, eficacia y epidemiología de los trasplantes alogénicos, y sobre las cuestiones éticas conexas, en particular la donación

entre vivos, con el fin de actualizar los Principios Rectores sobre Trasplante de Órganos Humanos»<sup>64</sup>.

Por consiguiente, la Secretaría ha revisado y reformulado los Principios Rectores, así como las observaciones a dichos principios, para abordar las prácticas que se han identificado con posterioridad a 1991. Los Principios Rectores revisados proporcionan un marco de apoyo a los avances en el trasplante de células, tejidos y órganos que permitirá obtener el máximo beneficio de los trasplantes, atendiendo las necesidades de los receptores, protegiendo a los donantes y garantizando la dignidad de todos los implicados<sup>64</sup>.

De este modo, la OMS, ha sido clave a la hora de regular el trasplante de células, tejidos y órganos humanos. Su Consejo Ejecutivo estableció que solo podrá efectuarse de conformidad con los citados Principios Rectores (Anexo 1). En adelante, se describen brevemente.

**Principio Rector 1:** Podrán extraerse células, tejidos y órganos del cuerpo de personas fallecidas para fines de trasplante si: a) se obtiene el consentimiento exigido por ley; y b) no hay razones para pensar que la persona fallecida se oponía a esa extracción.

**Principio Rector 2:** Los médicos que hayan determinado la muerte de un donante potencial no deberán participar directamente en la extracción de células, tejidos u órganos de ese donante.

**Principio Rector 3:** Las donaciones de personas fallecidas deberán desarrollarse hasta alcanzar su máximo potencial terapéutico, pero los adultos vivos podrán donar órganos de conformidad con la reglamentación nacional. En general, los donantes vivos deberán estar relacionados genética, legal o emocionalmente con los receptores.

**Principio Rector 4:** No deberán extraerse células, tejidos ni órganos del cuerpo de un menor vivo para fines de trasplante, excepto en las raras ocasiones autorizadas por las

legislaciones nacionales. Deberán adoptarse medidas específicas para proteger a los menores.

**Principio Rector 5:** Las células, tejidos y órganos deberán ser objeto de donación a título exclusivamente gratuito, sin ningún pago monetario u otra recompensa de valor monetario. Deberá prohibirse la compra o la oferta de compra, de células, tejidos u órganos para fines de trasplante, así como su venta por personas vivas o por los allegados de personas fallecidas.

**Principio Rector 6:** Se permitirá la promoción de la donación altruista de células, tejidos u órganos humanos mediante publicidad o llamamiento público, de conformidad con la reglamentación nacional. Deberá prohibirse toda publicidad sobre la necesidad o la disponibilidad de células, tejidos u órganos cuyo fin sea ofrecer un pago a individuos.

**Principio Rector 7:** Los médicos y demás profesionales de la salud no deberán participar en procedimientos de trasplante, ni los aseguradores sanitarios u otras entidades pagadoras deberán cubrir esos procedimientos, si las células, tejidos u órganos en cuestión se han obtenido mediante explotación o coacción del donante.

**Principio Rector 8:** Los centros y profesionales de la salud que participen en procedimientos de obtención y trasplante de células, tejidos u órganos no deberán percibir una remuneración superior a los honorarios que estaría justificado recibir por los servicios prestados.

**Principio Rector 9:** La asignación de órganos, células y tejidos deberá regirse por criterios clínicos y normas éticas, y no atendiendo a consideraciones económicas o de otra índole.

**Principio Rector 10:** Es imprescindible aplicar procedimientos de alta calidad, seguros y eficaces tanto a los donantes como a los receptores. Los resultados a largo plazo de la donación y trasplante de células, tejidos y órganos deberán evaluarse tanto en el

donante vivo como en el receptor, con el fin de documentar los efectos beneficiosos y nocivos.

**Principio Rector 11:** La organización y ejecución de las actividades de donación y trasplante, así como sus resultados clínicos, deben ser transparentes y abiertos a inspección, pero garantizando siempre la protección del anonimato personal y la privacidad de los donantes y receptores.

#### **4. Organización Panamericana de la Salud (OPS)**

La Organización Panamericana de la Salud (OPS), fundada en 1902, es la agencia de salud pública internacional más antigua del mundo. Brinda cooperación técnica y moviliza asociaciones para mejorar la salud y la calidad de vida en los países iberoamericanos. La OPS es el organismo especializado en salud del Sistema Interamericano y actúa como oficina regional en América latina de la OMS. Junto con la OMS, la OPS es miembro del sistema de las Naciones Unidas<sup>65</sup>.

Entre sus muchos y destacados méritos se cuenta el proyecto de estudio sobre la legislación en 19 países publicado en 2013 denominado "Legislación sobre donación y trasplante de órganos, tejidos y células. Compilación y análisis comparado"<sup>88</sup>. que recoge la normativa vigente hasta 2011. En el informe se establece una comparativa entre esos países y se resumen los decretos, normas, reformas y principios sobre la donación entre vivos.

#### **5. Observatorio Mundial de Donación y Trasplante (GODT)**

El Observatorio Mundial de Donación y Trasplante es una base de datos mundial sobre la donación y el trasplante de células, tejidos y órganos, creada como uno de los objetivos primordiales del acuerdo suscrito entre la OMS y la ONT, mencionado en

apartados anteriores. Se trata de una red internacional compuesta por autoridades de salud y personas designadas oficialmente (puntos focales), encargadas de remitir la información necesaria a la base de datos<sup>66</sup>.

Además, la ONT se convirtió en 2008 en un centro colaborador (redesignado en 2012) para proporcionar el apoyo técnico necesario para desarrollar y mantener el programa de colaboración. En concreto, las principales actividades de la ONT como centro colaborador de la OMS al respecto son las siguientes:

- Mantenimiento de la página web del Observatorio Mundial de Donación y Trasplante.
- Gestión y análisis de datos<sup>66</sup>.

Sus objetivos específicos, por otra parte, son los siguientes:

- Ser una fuente de información a escala internacional de diversos aspectos relacionados con la donación y el trasplante de órganos, células y tejidos, dirigido a profesionales y público en general.
- Ofrecer una herramienta de trabajo, intercambio de información y de referencia para los profesionales implicados, promoviendo la cooperación internacional a través de la web.
- Facilitar el establecimiento de una red de contactos estables en el ámbito de los trasplantes entre representantes de las autoridades sanitarias de los Estados miembros de la OMS.
- Recoger, analizar y difundir la información sobre aspectos legislativos y organizativos relacionados con los trasplantes y datos anuales de los países con actividad trasplantadora a través del Registro Mundial de Trasplantes, empleando como fuente de provisión de datos a las Autoridades Nacionales Sanitarias<sup>67</sup>.



## 6. Red/Consejo Iberoamericano de Donación y Trasplante (RCIDT)

El origen de RCIDT se encuentra en el año 2005, en la conferencia “Programa de Cooperación Española de los Ministerios Españoles de Sanidad y Asuntos Exteriores”, celebrada en Cartagena de Indias. Se hacía necesario sentar las bases para el estudio y mejora de la realidad latinoamericana en cuanto a la donación y el trasplante. Así, gracias a la ONT, y con el apoyo de los profesionales latinoamericanos del Grupo Punta Cana, se celebró una reunión preparatoria para la futura constitución de un foro de encuentro iberoamericano dedicado al tema. A ella asistieron expertos designados oficialmente por sus gobiernos. Durante esta reunión se presentó un borrador de estatutos y sistema organizativo de la futura RCIDT, que fue discutido y consensuado por todos los integrantes para su presentación y aprobación en la VII Conferencia Iberoamericana de Ministras y Ministros de Salud, celebrada en Granada ese mismo año. La denominada “Declaración de Granada” recogía la aprobación del nacimiento de la RCIDT y asignaba su Secretaría Permanente a la ONT española. Un mes más tarde, en octubre de 2005, en la XV Cumbre Iberoamericana de Jefes de Estado y de Gobierno, celebrada en Salamanca, se ratificó la propuesta para su creación<sup>68</sup>.

La Red se creó con el objetivo de ser el punto de encuentro para diferentes iniciativas, tanto públicas como privadas, en el ámbito de los programas de donación y trasplantes, y en el seno de los países iberoamericanos. Según la propia RCIDT, su principal interés es “desarrollar y mejorar la cooperación entre los participantes en aspectos organizativos y legislativos, formación de profesionales, y aspectos éticos y sociales relacionados con la donación y trasplante de órganos, tejidos y células”<sup>68</sup>.

En cuanto a su organización<sup>68</sup>, todos los países iberoamericanos están representados por un profesional de los trasplantes y/o los sistemas organizativos de donación y es designado por los respectivos ministerios de Salud. En concreto, la RCIDT está compuesta por representantes de los ministerios de Salud y/o de las organizaciones de donación y trasplantes de Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, Cuba, República Dominicana, Ecuador, El Salvador, España, Guatemala, Honduras, México,

Nicaragua, Panamá, Paraguay, Perú, Portugal, Uruguay y Venezuela, así como por la OPS. En ella están representados también la Sociedad de Trasplantes de América Latina y el Caribe (STALYC), la Sociedad Iberoamericana de Coordinadores y la Asociación Latinoamericana de Bancos de Tejidos (ALABAT).

El elemento central de esta red de cooperación es el Consejo que la rige, que sigue el modelo de la Comisión de Trasplantes del Consejo de Europa y está compuesto por delegados designados por los ministros de Salud de los países iberoamericanos, a los que se les suman los de España y Portugal. Además, cuenta con la colaboración de un delegado de la OPS y su secretaría técnica está radicada en España, en concreto, en la ONT<sup>68</sup>.

El Consejo permanente actúa promoviendo recomendaciones, documentos de consenso y operando como organismo con capacidad para reconocer actividades docentes o de otro tipo. Además, es un foro de desarrollo de actividades concretas (reuniones científicas o cursos) y programas específicos (intercambio, docencia y formación, investigación, etc.)<sup>68</sup>.

Asimismo, cabe destacar que la RCIDT ha fijado como sus prioridades las siguientes<sup>68</sup>:

- Programas de formación de profesionales en donación y trasplante.
- Definición de estándares y guías de práctica clínica.
- Análisis global de la situación de la donación y trasplantes en Iberoamérica.
- Definición de áreas de mejora y cooperación en gestión y organización.
- Políticas de comunicación e información.
- Definición de estrategias de mejora en la terapia inmunosupresora.
- Análisis de los aspectos económicos de la donación y el trasplante<sup>68</sup>.

Las reuniones acaecidas desde la aparición en 2005 de la RCIDT han sido de vital importancia, ya que han permitido reflexionar sobre la situación de la donación y el trasplante en el contexto iberoamericano y, en concreto, sobre las carencias y necesidades de cada uno de los países que lo conforman. Se pretende con ellas avanzar hacia un modelo lo más unívoco posible para evitar la mala praxis en el área.

Desde su creación han tenido lugar 15 reuniones en varios países miembros. Todas ellas han acabado con prácticas recomendaciones y con la aprobación de diversos documentos, que son publicados en la revista electrónica: *newsletter* "Trasplante Iberoamérica" que se publica en la página web de la ONT.

En cuanto a los resultados de cada reunión del RCIDT este trabajo solo tendrá en cuenta aquellos hitos relacionados con la terapia celular.

***I Reunión.*** Mar del Plata (Argentina), 15-17 de noviembre de 2005

En su primera reunión la RCIDT eligió a Rafael Matesanz, delegado de España y director de la ONT, como presidente del Consejo. Por su parte, Carlos Sorati, delegado del país anfitrión y presidente del Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante (INCUCAI), fue designado vicepresidente. Como principal resultado de este encuentro destaca la llamada "Declaración del Mar del Plata", que constituye un documento de referencia en cuanto a los principios y prioridades que deben regir los trabajos del Consejo.<sup>69</sup>

***II Reunión.*** Madrid (España), 27-29 de marzo de 2006

En esta reunión, se aprobaron diversos documentos de gran importancia:

- Recomendación sobre bancos autólogos de células de cordón umbilical.
- Propuesta de recomendación sobre funciones y responsabilidades de una organización nacional de donación y trasplante: "Los Estados miembro, a través de sus autoridades sanitarias, deben tener o poner en funcionamiento un sistema nacional integrado para la autorización, regulación, fiscalización, organización y monitorización de la donación y el trasplante de órganos, tejidos y células"<sup>70</sup>.
- Asimismo, las presentaciones que realizaron los expertos pusieron el énfasis en la calidad y seguridad en células y tejidos humanos de uso en personas.

**III Reunión.** Montevideo (Uruguay), 23-25 de octubre de 2006

Lo más relevante de esta reunión fue que se decidió seguir trabajando en la creación de una guía de calidad y seguridad en lo que se refiere a los tejidos y las células madre<sup>71</sup>.

**IV Reunión.** Punta Cana (República Dominicana), 23-25 de mayo de 2007

En este encuentro se concluyó que era necesario avanzar en la elaboración de los documentos planteados en reuniones anteriores aprovechando la plataforma informática de la RCIDT y, especialmente, en el documento de calidad y seguridad en la donación y el trasplante de tejidos y células<sup>72</sup>.

**V Reunión.** Santiago de Chile (Chile), 13-15 de noviembre de 2007

Tras la recomendación realizada en la cuarta reunión sobre la necesidad de cerrar la redacción de los textos planteados en los distintos encuentros, finalmente, se aprobó el documento sobre calidad y seguridad en el trasplante de células y tejidos. Este texto pretende ser un instrumento de referencia, flexible y adaptable para países que tengan legislación al respecto, y también para aquellos que comenzaban a legislar en este ámbito. Además, está centrado en las previsiones que realizó la Unión Europea en la Directiva Común, en el Real Decreto español, en los estándares de la Asociación Europea de Bancos de Tejidos (AEBT), en la Asociación Americana de Bancos de Tejidos (AABT) y en la guía del Consejo de Europa.

El documento recoge los siguientes ítems: definición de términos, aspectos éticos, requisitos para la donación, evaluación del donante, requisitos para la obtención, autorización de centros y unidades, bancos y otros establecimientos de tejidos y células, requisitos mínimos de procesamiento, preservación y manipulación, requisitos de las unidades implantadoras, papel de las autoridades sanitarias, trazabilidad y biovigilancia<sup>73</sup>.

**VI Reunión.** La Habana (Cuba). 26, 27 y 28 de mayo de 2008

En este encuentro se aprobó el documento de consideraciones bioéticas sobre la donación y el trasplante de órganos, tejidos y células, que se ha venido discutiendo y trabajando desde la II reunión del Consejo (Madrid, 2006), y que recoge la postura de la RCIDT frente a temas de gran relevancia en Iberoamérica como son la donación en vivo y la oposición total al comercio y turismo de trasplantes. El texto sigue los principios rectores de la Organización Mundial de la Salud (OMS) al respecto, así como las guías y recomendaciones de la Sociedad de trasplante (TTS).

Los cambios más relevantes que introduce son los siguientes:

- Proporcionar un marco de apoyo a los avances.
- Pedir que se prohíba el pago o cobro en esta materia, así como cualquier otro trato comercial. Este punto no afecta a ciertos pagos legítimos como son el reembolso de gastos, las pérdidas o la recuperación de costos generados.
- Prestar especial atención a la protección de menores y otras personas vulnerables frente a la coacción y a la inducción<sup>74</sup>.

**VII Reunión.** México DF. (México). 16, 17 y 18 de noviembre de 2008

La cuestión más importante planteada en esta reunión fue la elaboración de una guía sobre la situación de la terapia celular diferenciada<sup>75</sup>.

**VIII Reunión.** Bogotá (Colombia). 28 y 29 de octubre de 2009

En este encuentro se aprobó el documento sobre terapia celular con algunas modificaciones<sup>76</sup>.

**IX Reunión.** Lima (Perú). 15, 16 y 17 de junio de 2010

En esta reunión se presentó el documento “La Gerencia Estratégica y el Desarrollo Institucional de la Donación y el Trasplante de Órganos, Tejidos y Células”<sup>71</sup>, que sirvió como borrador inicial para desarrollar una recomendación sobre nuevos modelos de gestión y análisis de escenarios. Se trataba de unificar criterios en los países que se encontraban en aquel momento en fase de desarrollo de sus organismos y redes de donación y trasplantes. Finalmente, se decidió distribuir el documento para formular una propuesta más avanzada en la siguiente reunión<sup>77</sup>.

**X Reunión.** Cartagena de Indias (Colombia). 23 y 24 de marzo de 2011

En esta reunión se discutió sobre la gerencia estratégica y el desarrollo institucional de la donación y el trasplante de órganos, tejidos y células. Al respecto, se presentó una encuesta contestada por 13 países<sup>78</sup>. Se acordó que, una vez la cumplimentaran todos los países, se elaboraría un informe con recomendaciones sobre el desarrollo de las organizaciones de trasplantes, en línea con la recomendación aprobada en las primeras reuniones de la RCIDT sobre cómo debe ser una organización de trasplantes. Asimismo, también se abordó el funcionamiento del registro iberoamericano de actividad de donación y trasplantes, ya iniciado a través de la página web del Grupo Punta Cana. Gracias a este registro se conoció por primera vez la actividad de donación y trasplante de órganos sólidos de los países latinoamericanos de manera conjunta. Desde el año 2004, esta actividad se incluye en el registro oficial de actividad de donación y trasplante del Consejo de Europa, y en su publicación oficial, *Transplant Newsletter*, gestionados ambos por la OMS<sup>78</sup>.

**XI Reunión.** Buenos Aires (Argentina). 1 y 2 de diciembre de 2011

En esta reunión se hizo mención, entre otros temas, a la necesidad de ahondar en la cooperación internacional, es decir, en la importancia de establecer cauces de comunicación sólidos entre el Consejo Iberoamericano y la comisión

intergubernamental de donación y trasplante del Mercado Común del Sur (Mercosur), grupo que ha contribuido a destacar en la agenda sanitaria regional la temática y a reforzar lo que desde el Consejo se venía haciendo. Precisamente desde esa comisión se auspició la decisión por parte de los distintos ministros de desarrollar el Donasur<sup>79</sup>.

DONASUR es el registro oficial de la actividad de Donación y Trasplante del conjunto de países que integran la red Mercosur: Argentina, Brasil, Paraguay, Uruguay, Chile, Perú, Venezuela, Bolivia, Colombia y Ecuador. La conformación de este órgano regional facilita que sus miembros compartan información, conocimientos y tecnología a través de un portal especializado, que está en línea en español, inglés y portugués<sup>80</sup>.

El Registro, creado por el Acuerdo N° 11/10 de la Reunión de Ministros de Salud del MERCOSUR, se instrumenta en una plataforma web multilingüaje que permite la gestión informatizada de los datos de donación y trasplante de órganos, tejidos y células, y el acceso a reportes numéricos de monitoreo y evaluación. Cuenta con un componente de recolección propio con reglas estrictas de validación que garantizan la consistencia e integridad de los datos<sup>80</sup>.

La información recolectada es la base para la conformación de los registros, que se componen de datos individuales por cada donante, receptor o potencial receptor. Las cifras contenidas en ellos son actualizadas en forma directa por los representantes de los países mediante herramientas que automatizan y facilitan la tarea, y están respaldadas por los sistemas de gestión locales<sup>80</sup>.

**XII Reunión.** Quito (Ecuador). 24, 25 y 26 de octubre de 2012

La XII reunión de la RCIDT representa el encuentro más importante desde el punto de vista de la presente investigación debido a que en ella se publicó la famosa **“Declaración de Quito sobre Terapias Celulares sin Evidencia Demostrada”**<sup>81</sup>

A continuación se mencionarán los puntos más importantes de esta declaración (Anexo 2):

- Rechazo al turismo de trasplante en Latinoamérica y toma de medidas para controlar y sancionar la promoción y publicidad.
- Adoptar medidas frente al turismo de trasplantes, venta y tráfico internacional de material humano para trasplante.
- Generar un marco político para la donación y el trasplante de órganos, tejidos y células humanas;
- Controlar el avance de la publicidad engañosa.
- Incrementar los mecanismos de regulación para controlar la terapia celular y, más concretamente, el incremento del fraude y el turismo de trasplante con células madre.
- Realizar un esfuerzo para establecer y mantener adecuadamente los sistemas nacionales de donación y trasplantes basados en la confianza y en la donación altruista.

La Declaración de Quito adquirió una enorme relevancia cuando los países miembros se posicionaron a favor, de los objetivos antes expuestos.

**XIII Reunión.** Ciudad de Panamá (Panamá). 14 y 15 de noviembre del 2013

El encuentro contó con la presencia de autoridades sanitarias de la OPS y de los representantes de los organismos de procuración de 20 países de Iberoamérica.

Durante la reunión se presentaron informes de la situación de la donación y el trasplante de órganos, tejidos y células en cada uno de los países participantes.



El presidente de la RICDT, Rafael Matesanz, comentó en su discurso que la OMS estaba en disposición de presentar numerosas acciones positivas, tales como el establecimiento del Observatorio Global de Donación y Trasplante (empleando para ello el sitio web <http://www.transplant-observatory.org>). Gracias a la web se dispone de un foro oficial con los datos de donación y trasplante de todo el mundo<sup>82</sup>.

Además, indicó la indispensable labor que estaba realizando la RICDT, que había conseguido un fructífero desarrollo de la donación y el trasplante de órganos, tejidos y células en un ámbito que abarca más de 500 millones de personas.

En esta reunión se presentó una encuesta realizada entre algunos países miembros de la RICDT sobre la protocolización de la entrada de productos derivados de células y tejidos. Fue una encuesta semiestructurada cuyo objetivo era conocer el estado de la cuestión en la Región en lo que se refiere a la normativa y regulatoria de los productos derivados de tejidos y células humanas, también llamados productos bioterapéuticos, y si estaban siendo catalogados como “medicamentos biológicos”.

Al respecto, Rafael Matesanz, indicó que existía una serie de productos que poseían diversas clasificaciones según el país. Matesanz añadió que en lo que respecta a los órganos y tejidos, nadie discutía dónde se encontraban. Sin embargo, en el caso de las células, las ideas no estaban tan claras, a excepción de los progenitores hematopoyéticos. De este modo, la tendencia en la Unión Europea y en la FDA americana es considerar las células madre como un medicamento, lo que tiene implicaciones de todo tipo: quién las regula, las controla y emplea en ensayos clínicos, principalmente. Además, señaló que existe una serie de productos intermedios que entran dentro del epígrafe de “ingeniería tisular” en los que se entremezclan células, células madre, con polímeros, con sustancias inertes, etc. En este caso, también se producen diversidad de criterios, aunque generalmente son las agencias del medicamento las que se hacen cargo de ellos. Así, cada país tiene capacidad y autoridad para situarlos donde mejor crean oportuno<sup>82</sup>.

Todos estos productos tienen en común que proceden del ser humano, incluida la sangre. Por ello, algunos países han creado agencias que engloban sangre, células tejidos y órganos, como es el caso de Francia con la Agencia de la Biomedicina<sup>75</sup>. Sin embargo, es difícil conocer la situación que se produce en cada país con los citados productos “frontera”. En España, por ejemplo, se discutió mucho al respecto y, ni siquiera un organismo del peso de la ONT ha asumido su control, que son competencia directa de la Agencia del Medicamento. A respecto, la ONT se limita a redactar informes técnicos<sup>82</sup>.

Asimismo, Rafael Matesanz recomendó acabar el informe para, después, plantear cuál es la situación real en la Región, exponiendo a los responsables de cada país las ventajas e inconvenientes de que se responsabilicen a través de organismos apropiados de estos temas ya que, como ocurre en la Unión Europea (y pese a esto, existen ciertas desavenencias), en Iberoamérica no existe un organismo supranacional que coordine estas cuestiones<sup>82</sup>.

Finalmente, Matesanz destacó la madurez demostrada por los países y las sociedades científicas participantes en las 13 reuniones ocurridas hasta esa fecha y el grado de cooperación existente entre ellas<sup>82</sup>.

#### **XIV Reunión.** Brasilia (Brasil). 11, 12 y 13 de noviembre de 2014

El encuentro contó con la participación de representantes de la Organización Panamericana de la Salud y de los organismos de donación y trasplante de 20 países iberoamericanos, así como de las delegaciones de la STALYC, la Sociedad Iberoamericana de Coordinadores de Trasplante (Grupo Punta Cana), la ALBAT y la TTS.

Asimismo, durante esta cita se presentaron informes sobre la situación actual de la donación y el trasplante en cada uno de los países, además de un informe de la OMS y el Observatorio Mundial de Trasplantes OMS-ONT.

Otro de los hitos que se planteó fue la adhesión al documento presentado por el Consejo de Europa sobre la lucha contra el turismo de trasplante de órganos, tejidos y células.

También se abordó la necesidad de la inclusión de los trasplantes en los mínimos no negociables de “cobertura universal” dentro de la estrategia Regional de Acceso Universal<sup>83</sup>.

Además, se evaluó el informe preliminar del estudio realizado sobre la situación de la enfermedad renal en Iberoamérica y se revisaron los programas de calidad en la donación de órganos y células madres<sup>83</sup>.

Argentina, como país “presidente pro tempore” presentó un informe del Registro Mercosur de Donación y Trasplante de Órganos (DONASUR), desde su creación hasta su situación actual<sup>83</sup>.

#### **XV Reunión.** 2015 La Asunción (Paraguay), 3,4 y 5 de noviembre de 2015

En esta reunión no se abordó el tema de la terapia celular. Sin embargo, resultó provechosa porque se creó un grupo de trabajo para la elaboración de un documento de protocolización de la entrada de productos derivados de células y tejidos, que se presentará en la próxima reunión de la RICDT en 2016<sup>84</sup>.

Entre los grandes logros de la RICDT también se cuenta el apoyo a la creación de diversas sociedades científicas, con las que colabora de forma continuada: La Sociedad de Trasplantes de América Latina y el Caribe (STALC), La Sociedad Iberoamericana de Coordinadores de Trasplante (SICT)-Grupo Punta Cana, La Sociedad Europea de

Coordinadores de Trasplante, The Transplantation Society (TTS), The European Society of Organ Transplantation (ESOT), El Comité de Terapias Avanzadas (CAT) y la Internacional Society for Stem Cell Research (ISSCR).

## **Parte IV**

### ***Investigación sobre la normativa vigente***



## 1. Hipótesis

La terapia celular es un tema de máxima actualidad, no solo en ambientes académicos, sino también en la sociedad y los medios de comunicación. Existe un gran interés por desarrollar nuevas aplicaciones terapéuticas. Al mismo tiempo la información transmitida a los potenciales pacientes y a la población general, es ambigua e incompleta. Muchas plataformas que manejan terapias celulares no exponen con claridad las características de los tratamientos que ofrecen, y tampoco, los fundamentos científicos de los mismos.

Aunque la situación en Iberoamérica y Europa es diferente, hay muchos aspectos en común, relacionados con las terapias celulares. La regulación legal de estos tratamientos no es específica de los mismos y se ha tenido que adaptar a lo establecido para regular otras terapias. En Europa parece que existe un mayor afán por aplicar una normativa legal específica, mientras que la reglamentación legal de los países miembros de la RCIDT es más general.

Los avances que en los últimos años se han producido en la terapia celular no han ido acompañados de la consiguiente normativa que regule su adaptación a las aplicaciones prácticas. Esto es un importante problema para pacientes y consumidores. No obstante, parece que la legislación europea es más reciente y trata de acoplarse al ritmo de la investigación científica mientras que, en los países de la RCIDT, hay poca legislación actualizada.

Otro de los aspectos en conflicto son las discrepancias entre los términos que se utilizan en la redacción de las normas tanto entre las distintas zonas analizadas como para designar conceptos específicos. Así, los términos utilizados por los legisladores para delimitar los objetivos de las normas no siempre coinciden con los conceptos que se tratan en su desarrollo interior. Además, los términos utilizados en las normativas de los

países de la RCIDT no siempre son los mismos que los usados en las regulaciones europeas.

Sería conveniente que las normas incluyeran un glosario médico de términos, que permita conocer con precisión los conceptos a los que se refieren sus textos. En algunos casos donde estos glosarios existen, los vocablos no están definidos de forma unívoca en todos los territorios estudiados, existiendo discrepancias entre las definiciones adoptadas en Europa y en Iberoamérica.

Dada la ausencia de una regulación específica para el tema en muchos países, las normas legales vigentes en los diferentes lugares no contemplan las aplicaciones de la terapia celular con tratamientos definidos. Además, en las naciones analizadas en el estudio, hay una escasa atención a las consideraciones bioéticas y publicitarias con respecto a los tratamientos celulares.

## **2. Objetivos**

### **2.1 Objetivo general**

Buscar similitudes en la normativa de los países miembros de la Unión Europea y de los pertenecientes a la RCIDT, para realizar propuestas de unificación de la legislación referente a la investigación y aplicación de la terapia celular. Esta mejora podría promover un mayor desarrollo de las técnicas de terapia celular, al adecuarse los estudios y productos a una regulación parecida.

### **2.2 Objetivos específicos**

1. Diagnosticar la situación actual a través de la realización de una compilación de las normas nacionales e internacionales aplicables para regular el uso de la terapia celular en los territorios definidos en el estudio.



2. Investigar la utilización de los conceptos específicos de la terapia celular en la normativa que rige su investigación y aplicación entre los países miembros de la Red/Consejo Iberoamericano de Donación y trasplantes (RCIDT) y en la Unión Europea.
3. Conocer los términos relacionados con la biología celular utilizados en las regulaciones que rigen el uso de la terapia celular en las zonas geográficas analizadas; así como estudiar el contexto, la significación y las diferencias de uso de dichos términos.
4. Indagar la atención que se presta, en la normativa que regula la terapia celular, a la bioética, a la publicidad y a la validez de las técnicas aplicadas en los ámbitos geográficos del estudio.
5. Evaluar el funcionamiento actual de la base de datos mundial de donación y trasplante de células, tejidos y órganos creada por el acuerdo de colaboración entre la ONT y la OMS en 2007, la cual se encuentra disponible a través del sitio web (GODT) Observatorio global de donación y trasplante.

### **3. Justificación**

La terapia celular es un campo de reciente desarrollo con un amplio potencial a medio y largo plazo. La diversidad de regulaciones en los diversos países tanto de la Unión Europea como de aquellos de Iberoamérica, que junto a España forman la RCDIT, dificulta la evaluación de las terapias. A estos aspectos se une la ausencia de código ético en la publicidad comercial de muchos productos de terapia celular, por lo que es posible que los pacientes y/o consumidores reciban un producto ineficaz, fraudulento o incluso perjudicial.

## 4. Material y método

La investigación posee un enfoque mixto (cuantitativo y cualitativo) en vista de que tiene variables de estudio de análisis por ende es cualitativo y variables de estudio estadístico por ende es cuantitativo, lo que implica tener un enfoque mixto en cuanto al desarrollo y conclusiones de la investigación.

El tipo de investigación es descriptivo porque se describen procesos y análisis dentro de la investigación, el diseño es de campo no experimental (transaccional) porque implica el desarrollo de un proyecto factible la cual se aplica a una misma población sin repetir la muestra.

### 4.1 Campo de estudio

En la presente investigación se ha tomado a España como país de referencia teniendo en cuenta dos consideraciones:

1. España es miembro de la Unión Europea y también pertenece a la RCIDT.
2. La Organización Nacional de Trasplantes de España es una entidad de gran prestigio y relevancia internacional.

Partiendo de estas premisas, para determinar las normas que se iban a incluir en el estudio se establecieron unos criterios de selección según el ámbito territorial:

1. Para la Unión Europea se han tomado las medidas reguladoras aprobadas por la UE dado que posee capacidad normativa sobre sus Estados miembros<sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup> Los países miembros de la Unión Europea cuando se realiza este estudio son Alemania, Austria, Bélgica, Bulgaria, Chipre, Dinamarca, Eslovaquia, Eslovenia, España, Estonia, Finlandia, Francia, Grecia, Hungría, Irlanda, Italia, Letonia, Lituania, Luxemburgo, Malta, Países Bajos, Polonia, Portugal, Reino Unido, República Checa, Rumanía y Suecia.

2. Para los Estados miembros de la RCIDT<sup>2</sup> se ha utilizado la legislación propia de cada uno de los países, así como algunos documentos de la RCIDT.
3. Para España: al tomarse como país de referencia, se ha incluido en el estudio su propia normativa.

También se han considerado otras normas procedentes de la Organización Mundial de la Salud (OMS) que afectan a todos los países, independientemente de su localización geográfica.

Respecto a la materia que se iba a analizar, se centró en las normativas de las zonas seleccionadas que hicieran referencia específica a la terapia celular o, en su caso, en aquellas normas que, aun no siendo exclusivamente redactadas para regularla, fueran las que se le aplican a esta materia por no existir en el país otro texto más específico.

#### **4.2 Material utilizado**

Con el fin de alcanzar los objetivos trazados, se realizó una revisión de la legislación existente sobre la materia en el ámbito territorial del estudio entre 1980 y junio de 2015. Se planificaron dos tipos de búsquedas de la normativa:

- En las páginas web oficiales de los Estados y organismos internacionales considerados (UE, RCIDT y OMS).
- En las páginas web de otras organizaciones relacionadas con la temática abordada: la Organización Nacional de Trasplantes Española, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, la Agencia Europea de Medicamentos y Productos Sanitarios, el Boletín Oficial del Estado (BOE), el Grupo Punta Cana, la Sociedad Internacional para la Investigación con Células Madre, la Red Tercer y el Instituto de Terapia Regenerativa Tisular del Hospital Quirón.

---

<sup>2</sup> Los países que forman parte de la RCIDT son Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, Cuba, Ecuador, El Salvador, España, Guatemala, Honduras, México, Nicaragua, Panamá, Paraguay, Perú, República Dominicana, Uruguay y Venezuela.

También se tomó como referencia para realizar las búsquedas de la legislación el estudio que en 2013 publicó la Organización Panamericana de la Salud bajo el título “Legislación sobre donación y trasplante de órganos, tejidos y células: compilación y análisis comparado”<sup>85</sup>.

Las normas que finalmente se han considerado para realizar el estudio se recogen en la tabla 1.

Tabla 1. Normativa del estudio.

Procedencia		Normas
<b>RCIDT</b>	Argentina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ley 24.193. Ley de Trasplante de Órganos y Tejidos (1993). Texto actualizado por Ley 26.066.</li> <li>• Ley 26.066. Ley de Trasplante de Órganos y Tejidos (2005). Modificación de la Ley 24.193.</li> </ul>
	Bolivia	Ley nº 1.716. Ley de donación y trasplante de órganos, células y tejidos del 5 de noviembre de 1996.
	Brasil	Decreto 2.268 de 30 de junio de 1997. Regula la Ley Nº 9.434, de 4 de febrero de 1997, que prevé la extracción de órganos, tejidos y partes del cuerpo para el trasplante y la orden de tratamiento, entre otras disposiciones.
	Chile	Reglamento de la Ley nº 19.451, que establece normas sobre trasplantes y donación de órganos. Dto. nº 656, de 1996.
	Colombia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Decreto nº 2493 de 2004 (Agosto 4) por el cual se reglamentan parcialmente las leyes 9ª de 1979 y 73 de 1988, en relación con los componentes anatómicos.</li> <li>• Ley nº 919 de 22 de diciembre de 2004 por medio de la cual se prohíbe la comercialización de componentes anatómicos humanos para trasplante y se tipifica como delito su tráfico.</li> <li>• Decreto Oficial Nº 46.154 de 17 de enero de 2006. Manual de Buenas Prácticas para Bancos de Tejidos y de Médula Ósea y se dictan otras disposiciones.</li> </ul>
	Costa Rica	Nº 7409, la Asamblea Legislativa de la República de Costa Rica decreta: autorización para trasplantar órganos y materiales anatómicos humanos (1994).
	Cuba	Reglamento de la Ley de la Salud Pública. Gaceta Oficial de la República de Cuba, Edición ordinaria, La Habana, lunes 22 de febrero de 1988, año LXXXVI.
	Ecuador	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ley Orgánica de Donación y Trasplante de Órganos, Tejidos y Células, Publicada en el Registro Oficial Nº 398 del 4 de marzo de 2011.</li> <li>• Reglamento General a la Ley Orgánica de Donación y Trasplantes de Órganos,</li> </ul>

		Tejidos y Células. Registro Oficial N° 745 – viernes 13 de julio de 2012.
	El Salvador	Decreto n° 291. Ley de Trasplantes de Órganos y Tejidos (2001).
	Guatemala	Decreto n° 91-96. Ley para la disposición de órganos y tejidos humanos (1996).
	Honduras	Decreto n° 131. Ley de trasplante y extracción de órganos y tejidos humanos (1982).
	México	Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Trasplantes. Nuevo Reglamento publicado en el Diario Oficial de la Federación el 26 de marzo de 2014.
	Nicaragua	Ley de Donación y Trasplante de Órganos, Tejidos y Células para seres humanos (2013).
	Panamá	Ley n° 3 de 8 de febrero de 2010. Ley General de trasplantes de componentes anatómicos.
	Paraguay	Ley n° 1.246 de Trasplantes de Órganos y Tejidos Anatómicos Humanos (1998).
	Perú	Ley n° 28.189. Ley General de donación y trasplante de órganos y/o tejidos humanos (2004).
	República Dominicana	Ley de Donación de Órganos y Tejidos Humanos.
	Uruguay	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ley N° 17.668, Trasplantes de órganos y tejidos, modificación de la ley N° 14.005 (2003).</li> <li>• Decreto 160/006 por el que se establecen normas de control, calidad y seguridad para el trasplante de las células y tejidos humanos (2006).</li> <li>• Ley N° 18.968, Donación y Trasplante de Células, Órganos y Tejidos, modificación de la ley n° 14.005 (2012).</li> </ul>
	Venezuela	Gaceta Oficial N° 39.808 del 25 de noviembre de 2011. Ley sobre donación y trasplante de órganos, tejidos y células en seres humanos.
	RCIDT	Declaración de Quito sobre Terapias celulares sin evidencia demostrada, 2012.
	<b>UNIÓN EUROPEA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Directiva 2004/23/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004 relativa al establecimiento de normas de calidad y de seguridad para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos.</li> <li>• Directiva 2009/120/CE de la Comisión de 14 de septiembre de 2009 que modifica la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano, en lo que se refiere a los medicamentos de terapia avanzada.</li> <li>• Directiva 2015/565 de la Comisión de 8 de abril de 2015 por la que se modifica la Directiva 2006/86/CE en lo relativo a determinados requisitos técnicos para la codificación de células y tejidos humanos.</li> <li>• Directiva 2015/566 de la Comisión de 8 de abril de 2015 por la que se aplica la</li> </ul>

	Directiva 2004/23/CE en lo que se refiere a los procedimientos de verificación de la equivalencia de las normas de calidad y seguridad de las células y los tejidos importados.
<b>ESPAÑA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica.</li> <li>• Real Decreto 1825/2009, de 27 de noviembre, por el que se aprueba el Estatuto de la Organización Nacional de Trasplantes.</li> <li>• Orden SAS/1144/2010, de 3 de mayo, por la que se modifica el Anexo I del Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por la que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente, en lo que se refiere a medicamentos de terapia avanzada.</li> <li>• Orden SSI/2512/2013, de 18 de diciembre, por la que se regula el procedimiento de autorización para la realización de actividades de promoción y publicidad de la donación de células y tejidos humanos.</li> <li>• Real Decreto 477/2014, de 13 de junio, por el que se regula la autorización de medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial.</li> <li>• Real Decreto-ley 9/2014, de 4 de julio, por el que se establecen las normas de calidad y seguridad para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos y se aprueban las normas de coordinación y funcionamiento para su uso en humanos.</li> </ul>
<b>OMS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Declaración de Estambul sobre el tráfico de órganos y el turismo de trasplantes, 2008.</li> <li>• Principios rectores de la OMS sobre trasplante de células, tejidos y órganos humanos, 2010.</li> </ul>

### 4.3 Variables

Con el propósito de analizar los documentos seleccionados se planteó realizar una búsqueda de términos en las normas. Para ello, se ha realizado un protocolo de codificación con 57 variables que se pueden agrupar en cuatro categorías:

- a) Caracterización de las normas: contiene seis ítems que recogen la procedencia de las normas, su tipología y si incluyen definiciones de los términos que en ellas se utilizan.
- b) Objetivo de la regulación: considerando que las normas pueden ser relativas principalmente a componentes anatómicos, órganos, tejidos y células, en

cada una de estas áreas se incluyen ítems que abarcan la existencia de vocablos en la regulación referidos a los trasplantes, donaciones, bancos u otros aspectos relevantes. Se han incluido ocho ítems referentes a componentes anatómicos, ocho ítems referidos a órganos, nueve ítems referentes a tejidos y 17 ítems referidos a células.

- c) Tratamientos médicos: contiene cinco ítems sobre la existencia en las normas de términos concernientes a tratamientos con células madre.
- d) Ámbito de aplicación, consideraciones éticas y publicitarias: contiene cuatro ítems relativos a la aplicación de la norma en técnicas validadas o en proceso de investigación, la existencia de vocablos relacionados con la ética, la publicidad engañosa y la publicidad para la donación y trasplantes.

Las variables que se han seleccionado para realizar el presente estudio son las siguientes:

- Título de la norma: variable que recoge la denominación con la que se conoce la norma.
- País: variable nominal que recoge el país que ha elaborado la norma.
- Año: variable cuantitativa que recoge el año en que se redactó la norma.
- Objeto de la norma: variable nominal que recoge el objeto que se regula en la norma en función de los términos indicados en su título; puede tomar cinco valores: 0=Órganos, 1=Tejidos, 2=Células, 3=Componentes anatómicos y 4=Otros.
- Tipo de norma: variable nominal que recoge la tipología que tiene la norma según su jerarquía; puede tomar cuatro valores: 0= norma de ley (ley, decreto-ley, decreto legislativo); 1=norma reglamentaria (decreto, real

decreto, reglamento, orden ministerial); 2=directiva europea y 3= norma de organismos internacionales.

- Definiciones: variable nominal que recoge si en la norma se incluyen glosarios de definiciones de los términos que en ella se utilizan; puede tomar dos valores: 0=No y 1=Sí.
- Componentes anatómicos: variable nominal que recoge la existencia del término “componentes anatómicos” o similar (material anatómico, material humano...) en la norma; puede tomar dos valores: 0=No y 1=Sí.
- Existe definición de componentes anatómicos: variable nominal que recoge si la norma contiene la definición de “componentes anatómicos” en su glosario; puede tomar dos valores: 0=No y 1=Sí.
- Definición de componentes anatómicos: variable que recoge el contenido de la definición de “componentes anatómicos” incluida en el glosario de la norma. Banco de componentes anatómicos: variable nominal que recoge la existencia del término “banco de componentes anatómicos” o similar en la norma; puede tomar dos valores: 0=No y 1=Sí.
- Trasplante de componentes anatómicos: variable nominal que recoge la existencia del término “trasplante de componentes anatómicos” o similares en la norma; puede tomar dos valores: 0=No y 1=Sí.
- Donación de componentes anatómicos: variable nominal que recoge la existencia del término “donación” relativo a componentes anatómicos o similares en la norma; puede tomar dos valores: 0=No y 1=Sí.
- Transporte de componentes anatómicos: variable nominal que recoge la existencia del término “transporte de componentes anatómicos” o similares en la norma; puede tomar dos valores: 0=No y 1=Sí.



- Distribución de componentes anatómicos: variable nominal que recoge la existencia del término “distribución de componentes anatómicos” o similares en la norma; puede tomar dos valores: 0=No y 1=Sí.
- Órgano: variable nominal que recoge la existencia del término “órgano” en la norma; puede tomar dos valores: 0=No y 1=Sí.
- Existe definición de órgano: variable nominal que recoge si la norma contiene la definición de “órgano” en su glosario; puede tomar dos valores: 0=No y 1=Sí.
- Definición de órgano: variable que recoge el contenido de la definición de “órgano” incluida en el glosario de la norma.
- Banco de órganos: variable nominal que recoge la existencia del término “banco de órganos” o similar en la norma; puede tomar dos valores: 0=No y 1=Sí.
- Trasplante de órganos: variable nominal que recoge la existencia del término “trasplante de órganos” o similar en la norma; puede tomar dos valores: 0=No y 1=Sí.
- Donación de órganos: variable nominal que recoge la existencia del término “donación de órganos” o similares en la norma; puede tomar dos valores: 0=No y 1=Sí.
- Transporte de órganos: variable nominal que recoge la existencia del término “transporte de órganos” o similares en la norma; puede tomar dos valores: 0=No y 1=Sí.
- Distribución de órganos: variable nominal que recoge la existencia del término “distribución de órganos” o similares en la norma; puede tomar dos valores: 0=No y 1=Sí.

- Tejido: variable nominal que recoge la existencia del término “tejido” en la norma; puede tomar dos valores: 0=No y 1=Sí.
- Existe definición de tejido: variable nominal que recoge si la norma contiene la definición de “tejido” en su glosario; puede tomar dos valores: 0=No y 1=Sí.
- Definición de tejido: variable que recoge el contenido de la definición de “tejido” incluida en el glosario de la norma.
- Banco de tejidos: variable nominal que recoge la existencia del término “banco de tejidos” o similar en la norma; puede tomar dos valores: 0=No y 1=Sí.
- Trasplante de tejidos: variable nominal que recoge la existencia del término “trasplante de tejidos” o similar en la norma; puede tomar dos valores: 0=No y 1=Sí.
- Donación de tejidos: variable nominal que recoge la existencia del término “donación de tejidos” o similares en la norma; puede tomar dos valores: 0=No y 1=Sí.
- Transporte de tejidos: variable nominal que recoge la existencia del término “transporte de tejidos” o similares en la norma; puede tomar dos valores: 0=No y 1=Sí.
- Distribución de tejidos: variable nominal que recoge la existencia del término “distribución de tejidos” o similares en la norma; puede tomar dos valores: 0=No y 1=Sí.
- Trazabilidad de tejidos: variable nominal que recoge la existencia de referencias al término “trazabilidad” de los tejidos en la norma; puede tomar dos valores: 0=No y 1=Sí.

- Célula: variable nominal que recoge la existencia del término “célula” en la norma; puede tomar dos valores: 0=No y 1=Sí.
- Existe definición de célula: variable nominal que recoge si la norma contiene la definición de “célula” en su glosario; puede tomar dos valores: 0=No y 1=Sí.
- Definición de célula: variable que recoge el contenido de la definición de “célula” incluida en el glosario de la norma.
- Células madre: variable nominal que recoge la existencia del término “células madre” u otro similar en la norma; puede tomar dos valores: 0=No y 1=Sí.
- Célula progenitora hematopoyética: variable nominal que recoge la existencia del término “célula progenitora hematopoyética” o similares en la norma; puede tomar dos valores: 0=No y 1=Sí.
- Banco de células: variable nominal que recoge la existencia del término “banco de células” o similar en la norma; puede tomar dos valores: 0=No y 1=Sí.
- Trasplante de células: variable nominal que recoge la existencia del término “trasplante de células” o similar en la norma; puede tomar dos valores: 0=No y 1=Sí.
- Trasplante de células madre: variable nominal que recoge la existencia del término “trasplante células madre” o similar en la norma; puede tomar dos valores: 0=No y 1=Sí.
- Donación de células: variable nominal que recoge la existencia del término “donación de células” o similares en la norma; puede tomar dos valores: 0=No y 1=Sí.

- Transporte de células: variable nominal que recoge la existencia del término “transporte de células” o similares en la norma; puede tomar dos valores: 0=No y 1=Sí.
- Distribución de células: variable nominal que recoge la existencia del término “distribución de células” o similares en la norma; puede tomar dos valores: 0=No y 1=Sí.
- Obtención de células: variable nominal que recoge la existencia del término “obtención de células” o similares en la norma; puede tomar dos valores: 0=No y 1=Sí.
- Evaluación de células: variable nominal que recoge la existencia del término “evaluación de células” o similares en la norma; puede tomar dos valores: 0=No y 1=Sí.
- Preservación de células: variable nominal que recoge la existencia del término “preservación de células” o similares en la norma; puede tomar dos valores: 0=No y 1=Sí.
- Importación de células: variable nominal que recoge la existencia del término “importación de células” o similares en la norma; puede tomar dos valores: 0=No y 1=Sí.
- Exportación de células: variable nominal que recoge la existencia del término “exportación de células” o similares en la norma; puede tomar dos valores: 0=No y 1=Sí.
- Trazabilidad de células: variable nominal que recoge la existencia de referencias al término “trazabilidad” de las células en la norma; puede tomar dos valores: 0=No y 1=Sí.

- Terapia celular: variable nominal que recoge la existencia del término “terapia celular” o similares en la norma; puede tomar dos valores: 0=No y 1=Sí.
- Leucemia: variable nominal que recoge la existencia del término “leucemia” en la norma; puede tomar dos valores: 0=No y 1=Sí.
- Médula ósea: variable nominal que recoge la existencia del término “médula ósea” en la norma; puede tomar dos valores: 0=No y 1=Sí.
- Enfermedades neurodegenerativas: variable nominal que recoge la existencia del término “enfermedades neurodegenerativas” o similares en la norma; puede tomar dos valores: 0=No y 1=Sí.
- Regeneración de tejidos: variable nominal que recoge la existencia del término “regeneración de tejidos” o “ingeniería tisular” en la norma; puede tomar dos valores: 0=No y 1=Sí.
- Aplicaciones terapéuticas comprobadas: variable nominal que recoge si en la texto se especifica el tipo de técnicas a las que se aplica la norma (si es de aplicación en técnicas ya validadas o en las que están en proceso de investigación); puede tomar cuatro valores: 0=Técnicas validadas, 1=Técnicas en proceso de investigación, 2=Ambas técnicas y 3=Ninguna.
- Ética: variable nominal que recoge la existencia del término “ética” o similares (“buenas prácticas”...) en la norma; puede tomar dos valores: 0=No y 1=Sí.
- Publicidad engañosa: variable nominal que recoge la existencia del término “publicidad engañosa” o similares en la norma; puede tomar dos valores: 0=No y 1=Sí.

- Publicidad para donación y trasplantes: variable nominal que recoge la existencia de referencias en la norma relativas a la regulación de la publicidad para favorecer las donaciones y trasplantes; puede tomar dos valores: 0=No y 1=Sí.

#### **4.4 Instrumentos**

Para la recogida de los datos se diseñó una ficha que contenía todas las variables que se han definido en esta investigación (Tabla 2). Esta ficha ha sido cumplimentada para cada una de las normas del estudio después de analizarlas detalladamente.

En las búsquedas realizadas, no se han considerado los casos en los que los términos a buscar forman parte solo del título de alguna norma, excepto cuando las variables también se han tratado en el texto de la norma.

Tabla 2. Ficha de recogida de datos

Nº ficha \_\_\_\_\_

**ESTUDIO SOBRE LA NORMATIVA DE LA TERAPIA CELULAR**

**A. CARACTERIZACIÓN DE LAS NORMAS**

- Título  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_
- País \_\_\_\_\_
- Año \_\_\_\_\_
- Objeto:  Órgano  Tejido  
 Célula  Componentes anatómicos  
 Otros Especificar: \_\_\_\_\_
- Tipo:  Norma de ley  Norma reglamentaria  
 Directiva europea  Norma de Organismo internacional
- Definiciones:  No  Sí

**B. CONCEPTUALIZACIÓN**

- Componentes anatómicos:  No  Sí

○ ¿Define el término?  No  Sí

○ Lo define como: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

▪ Trasplante de componentes anatómicos:  No  Sí

▪ Donación de componentes anatómicos:  No  Sí

▪ Transporte de componentes anatómicos:  No  Sí

▪ Distribución de componentes anatómicos:  No  Sí

▪ Órgano:  No  Sí

○ ¿Define el término?  No  Sí

○ Lo define como: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

▪ Banco de órganos:  No  Sí

▪ Trasplante de órganos:  No  Sí

▪ Donación de órganos:  No  Sí

▪ Transporte de órganos:  No  Sí

▪ Distribución de órganos:  No  Sí

▪ Tejido:  No  Sí

○ ¿Define el término?  No  Sí

○ Lo define como: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_



- Banco de tejidos:  No  Sí
- Trasplante de tejidos:  No  Sí
- Donación de tejidos:  No  Sí
- Transporte de tejidos:  No  Sí
- Distribución de tejidos:  No  Sí
- Trazabilidad de tejidos:  No  Sí
- Célula:  No  Sí
  - ¿Define el término?  No  Sí
  - Lo define como: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
- Células madre:  No  Sí
- Célula progenitora hematopoyética:  No  Sí
- Banco de células:  No  Sí
- Trasplante de células:  No  Sí
- Trasplante de células madre:  No  Sí
- Donación de células:  No  Sí
- Transporte de células:  No  Sí
- Distribución de células:  No  Sí
- Obtención de células:  No  Sí
- Evaluación de células:  No  Sí
- Preservación de células:  No  Sí
- Importación de células:  No  Sí
- Exportación de células:  No  Sí

- Trazabilidad de células:  No  Sí

### C. TRATAMIENTOS MÉDICOS

- Terapia celular:  No  Sí
- Leucemia:  No  Sí
- Médula ósea:  No  Sí
- Enfermedades neurodegenerativas:  No  Sí
- Regeneración de tejidos:  No  Sí

### D. ÉTICA

- Aplicaciones terapéuticas comprobadas:
  - Técnicas validadas  Técnicas en proceso de investigación
  - Ambas técnicas  Ninguna
- Ética:  No  Sí
- Publicidad engañosa:  No  Sí
- Publicidad para donación y trasplantes:  No  Sí

## 4.5 Análisis de datos

El estudio que se ha realizado ha consistido en un análisis de tipo descriptivo de las variables seleccionadas a través del cálculo de frecuencias, de tablas de contingencia y de diversos tipos de gráficos y figuras. También se ha realizado un análisis del contenido de las definiciones de algunos de los términos analizados.

El análisis de los datos se ha realizado con el paquete estadístico SPSS, versión 20.0 bajo la técnica “análisis de contenido”.

## 5. Resultados

### 5.1 Caracterización de las normas

En la investigación se han considerado 38 normativas relacionadas con el objeto de estudio, de las cuales el 68,4% pertenecen al ámbito de la RCIDT, el 15,8% son regulaciones españolas, el 10,5% proceden de la UE y el 5,3% de organismos internacionales (OMS) (Figura 15).

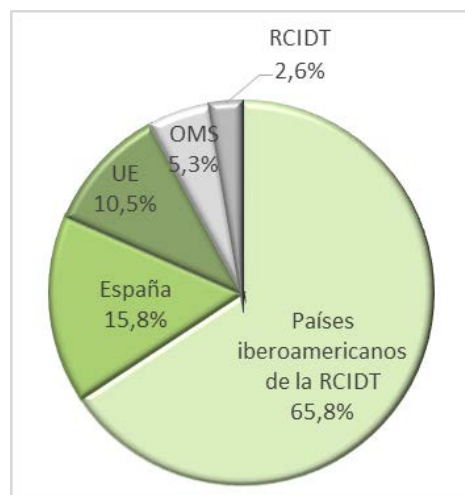


Figura 15. Procedencia de las normas

Especificando el país u organización de procedencia de la normativa, España, como nación de referencia que es en este campo, es el Estado del que más legislación se ha encontrado para realizar el presente estudio, concretamente seis normas. A continuación se encuentran la UE (con cuatro normas), seguida de Colombia y Uruguay (con tres normas cada uno), y de Argentina, Ecuador y la OMS (con dos normas cada uno). En el resto de países u organismos se ha encontrado una norma en cada uno de ellos (Tabla 3).

Tabla 3. Normas de cada país u organización.

Países u organismos de procedencia	Normas	
	n	%
España	6	15,8
UE	4	10,5
Colombia	3	7,9
Uruguay	3	7,9
Argentina	2	5,3
Ecuador	2	5,3
OMS	2	5,3
Bolivia	1	2,6
Brasil	1	2,6
Chile	1	2,6
Costa Rica	1	2,6
Cuba	1	2,6
El Salvador	1	2,6
Guatemala	1	2,6
Honduras	1	2,6
México	1	2,6
Nicaragua	1	2,6
Panamá	1	2,6
Paraguay	1	2,6
Perú	1	2,6
República Dominicana	1	2,6
Venezuela	1	2,6
RCIDT	1	2,6

Por otra parte, cabe señalar que parece haber una lenta adaptación de la legislación que se aplica en el área a los avances que en los últimos años se están produciendo, ya que una parte importante de la legislación analizada tiene cierto tiempo. Así, la regulación más antigua de todas las analizadas procede de Honduras y es del año 1982 (Figura 16)<sup>3</sup>.

<sup>3</sup> En el caso de Argentina se ha utilizado en el estudio una ley de 1993 y una modificación de parte de esa ley de 2005; se ha considerado el año 2005 como año de referencia para tratar la antigüedad de la ley.

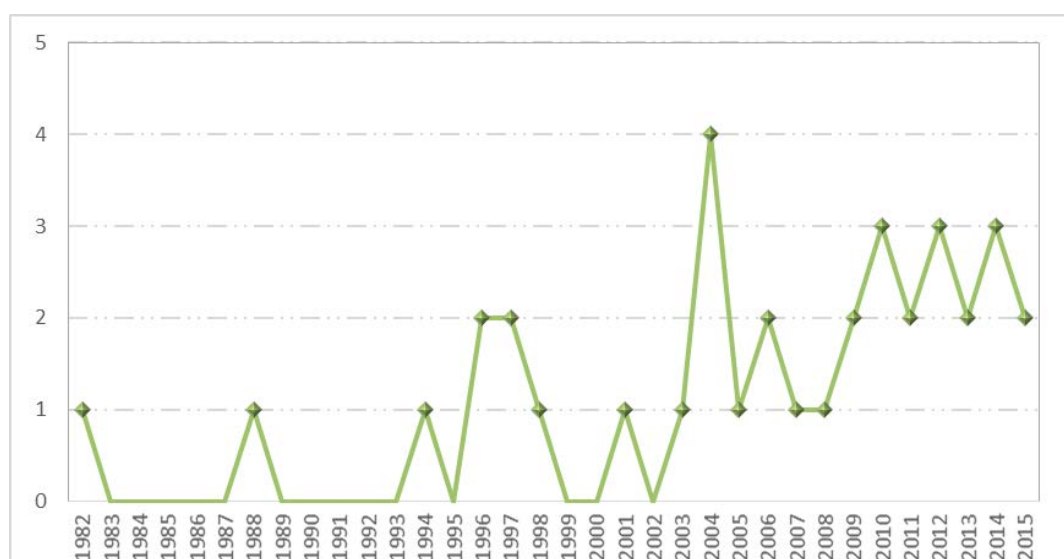


Figura 16. Años de elaboración de las normas del estudio.

Si se analiza el tiempo que tienen las normas según su lugar de procedencia, se pone de manifiesto que hay un retraso claro en el proceso de elaboración legislativa de Iberoamérica respecto a la producción normativa que se ha realizado en España, en la Unión Europea y en los organismos internacionales. En la figura 17 se observa que mientras que en Iberoamérica casi el 70% de la regulación es anterior a 2007, en las demás procedencias el 91,6% de las normas se elaboraron del 2007 en adelante.

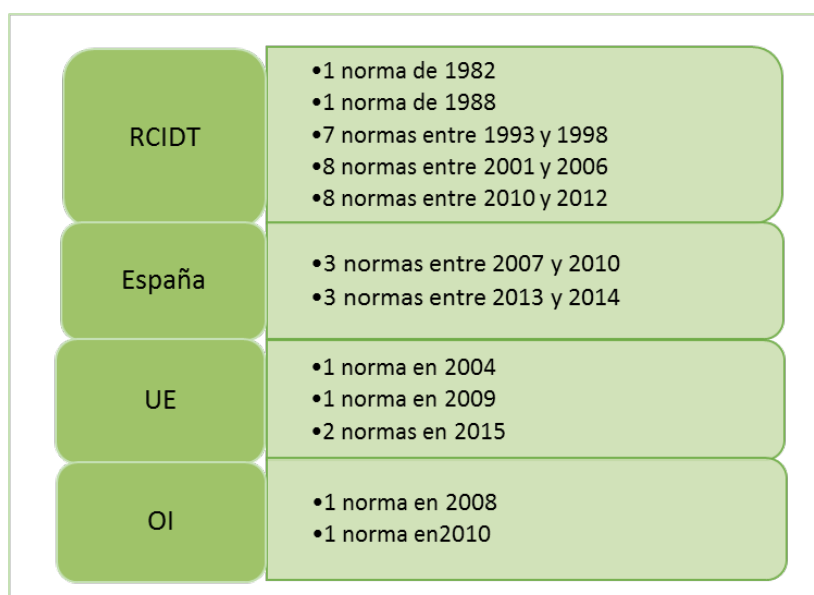


Figura 17. Años en que se elaboran las normas según su procedencia.

Cuando se regula en este ámbito, a escala estatal, se hace mayoritariamente a través de textos con rango de ley (en el 61,3% de los casos) y en menor medida con normas de tipo reglamentario (en el 38,7% de los casos). Aunque hay que señalar que mientras que en Iberoamérica predomina la regulación a través de normas de jerarquía superior como son las leyes (el 68% de las normas iberoamericanas tienen rango de ley y el 32% tienen rango de reglamento), en España esa proporción se invierte ya que se ha regulado más a través de normas con rango de reglamento (el 33,3% son textos con rango de ley y el 66,7% tienen rango de reglamentos).

## 5.2 Objetivos de la regulación

La normativa analizada en la investigación está destinada principalmente a regular sobre cuatro objetivos: los componentes anatómicos, los órganos, los tejidos y las células.

Si analizamos cada uno de esos objetivos marcados en el título en función de la zona geográfica de la que procede la norma, se observa que existen diferencias entre ellos ya que (Tabla 4):

- Sólo los países de la RCIDT se han ocupado de regular sobre *componentes anatómicos*.
- Todas las normas de la OMS y el 73,1% de las de los países de la RCIDT tomadas en el estudio regulan sobre *órganos*, mientras que el 16,7% de los textos españoles y ninguno de los de la UE se han ocupado de ese objeto.
- Tres cuartas partes de las normativas procedentes de Iberoamérica y la UE y la mitad de las españolas y de la OMS se han ocupado de regular sobre *tejidos*.
- El 75% de las directivas europeas, el 50% de las normas españolas y de la OMS y el 34,6% de las de los países de la RCIDT tienen como objetivo regular sobre *células*.

Tabla 4. Objetivo de las normas según la zona de procedencia.

	Países RCIDT		España		UE		OI	
	N	%	N	%	n	%	n	%
Tejidos	19	73,1	3	50,0	3	75,0	1	50,0
Órganos	19	73,1	1	16,7	0	0,0	2	100
Células	9	34,6	3	50,0	3	75,0	1	50,0
Comp. Anatómicos	4	15,4	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Otros	3	11,5	3	50,0	1	25,0	0	0,0

De la tabla 4 también se deduce que, por zonas geográficas, mientras que en los países de la RCIDT la normativa está elaborada principalmente para abarcar tejidos y órganos, en Europa la normativa que se aplica en la terapia celular se centra en tejidos y células.

Si los objetivos se analizan según la antigüedad de las normas vigentes, algunos de ellos presentan también relevantes diferencias de abordaje, antes y después de 2000, tal y como muestra la tabla 5. Así, mientras que los tejidos y componentes anatómicos continúan siendo objeto de regulación a lo largo de todo el periodo analizado, sobre los órganos ha disminuido la atención (pasando de ocuparse de ellos el 88,9% de las normas a hacerlo tan solo el 46,4% de ellas). De hecho, se han dedicado más a regular sobre células (pasando del 11,1% a ser objetivo del 53,6% de las normas):

Tabla 5. Objetivo de las normas según su antigüedad.

	Normas anteriores a 2000		Normas a partir de 2000	
	N	%	N	%
Tejidos	6	66,7	19	67,9
Órganos	8	88,9	13	46,4
Células	1	11,1	15	53,6
Comp. anatómicos	1	11,1	3	10,7
Otros	2	22,2	5	17,6

Pero en este apartado hemos tratado de profundizar en si el objetivo que tienen las normas, según se deduce de su título, coincidía plenamente con lo que se abordaba en su texto, ya que se pensaba que en ellas podía haber falta de precisión conceptual y de homogeneidad en la utilización de los términos. A continuación se ofrecen los resultados de las búsquedas en la redacción de los textos de los términos señalados como objetivos principales que tenían las normativas; también se ha intentado contextualizar el tratamiento de esos términos.

### Componentes anatómicos

En la redacción del 44,7% de las normas analizadas (en 17 textos) aparece el término “componentes anatómicos” o una acepción similar aunque, según el título que tienen las normativas, solo el 10,5% de todos los textos del estudio se ocupan de regular sobre ese concepto en concreto.

En este sentido, hay que señalar que del enunciado que se le asigna a las 17 normas que contienen el vocablo “componentes anatómicos”, se desprende que el 70,6% de regula sobre tejidos, el 70,6% sobre órganos, el 29,4% sobre células, el 23,5% sobre componentes anatómicos y un 17,6% sobre otros aspectos (como la salud pública, la medula ósea o diversas partes del cuerpo) Figura 18.

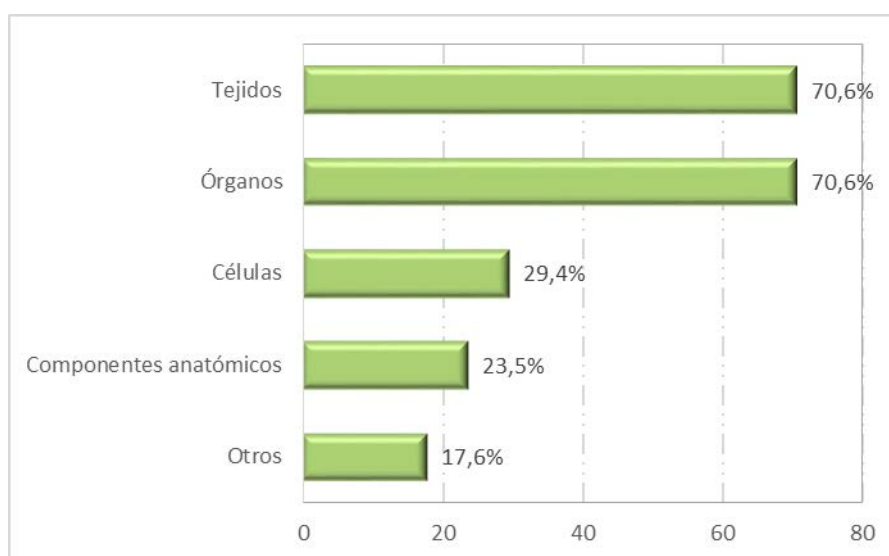


Figura 18. Objetivo de las normas con el término “componentes anatómicos”.



En cuanto a los contextos en los que se han encontrado las apariciones del término “componentes anatómicos” en la normativa analizada se ha observado lo siguiente:

- En el 64,7% de los textos se ha usado el concepto de “trasplante de componentes anatómicos”.
- En el 58,8% de los textos se ha encontrado el término de “donación de componentes anatómicos”.
- En el 29,4% de las normas se ha utilizado el término “banco de componentes anatómicos”.
- En el 23,5% de las normas se han usado los conceptos de “transporte de componentes anatómicos” y/o de “distribución de componentes anatómicos”.

Respecto a la existencia de definiciones del léxico médico en las normas, se ha detectado que el 47,1% de las normativas que contienen el término “componentes anatómicos” cuentan con un glosario (aunque hay un 17,6% de los textos que, a pesar de contener definiciones, no incluye la de “componentes anatómicos” en concreto). Lo que se ha podido constatar en el análisis del contenido es que la definición que se especifica en los textos del término “componentes anatómicos” es prácticamente la misma en todos ellos (Tabla 6).

Tabla 6. Definiciones de componentes anatómicos contenidos en las normas.

País	Definición de componentes anatómicos
Colombia	<p>Hay dos normas con este término:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• En una de las normas se definen como los órganos, tejidos, células y en general todas las partes vivas que constituyen el organismo humano.</li> <li>• Aunque en la otra norma existen definiciones, entre ellas no está definido el término “componentes anatómicos”.</li> </ul>

Ecuador	Son los órganos, tejidos y/o células, y en general, todas las partes que constituyen el organismo humano.
Guatemala	Aunque la norma contiene definiciones, entre ellas no está definido el término “componentes anatómicos”.
Nicaragua	Órganos, tejidos, células y en general todas las partes que constituyen un organismo.
Panamá	Órganos, tejidos, células y, en general, todas las partes que constituyen un organismo.
República Dominicana	Son los órganos, tejidos, células y en general todas las partes vivas que constituyen el organismo humano.
Venezuela	Aunque la norma contiene definiciones, entre ellas no está definido el término “componentes anatómicos”.

Es reseñable el hecho de que, aunque la definición que se da de “componentes anatómicos” es muy similar en todas las regulaciones y que éstas lo definen como un concepto general que engloba a órganos, tejidos y células y todas las partes del organismo, este vocablo se usa en leyes que, según su título, no se referían a todos esos conceptos.

Así, se destaca que en el 29,4% de las normas en las que se usa “componente anatómico”, tienen como objetivo regular sobre células.

De la misma forma hay que señalar que este término es más utilizado en Iberoamérica (ya que el 94,1% de las normas en las que aparece proceden de esa zona y el 5,9% restante de los textos provienen de organismos internacionales, concretamente de la OMS); y que además, no se ha encontrado el vocablo en ninguna normativa ni española ni europea.

Asimismo, se ha observado que este término ha mantenido su uso desde la primera vez que se encuentra en el reglamento cubano de 1988, hasta su última aparición, en una ley nicaragüense de 2013 (Figura 19).

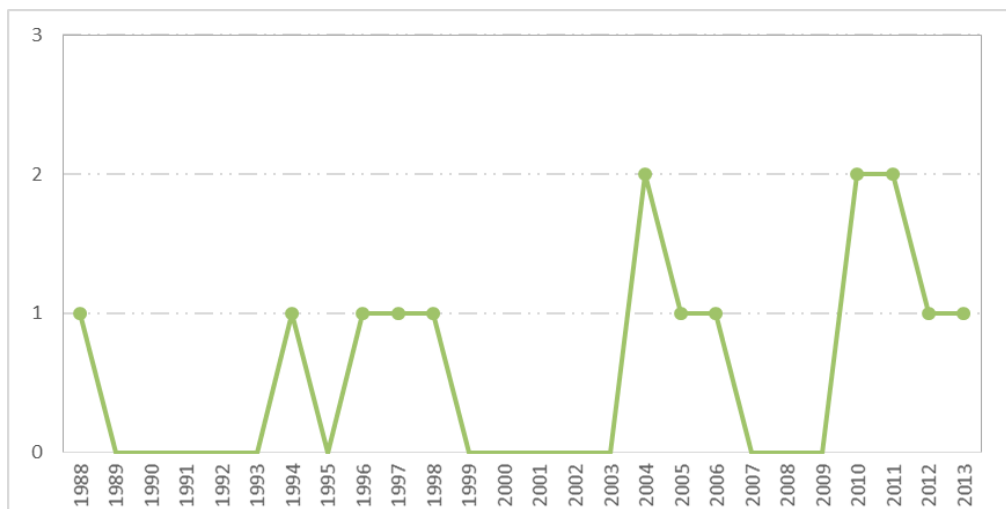


Figura 19. Año de las normas que contienen el término “componentes anatómicos”

### Órganos

En el 92,1% de las normativas del estudio (35 documentos) se encuentra el término “órganos” aunque, según el título que tienen las normas, solo el 57,9% se ocupa de legislar sobre ese concepto en concreto.

En ese sentido, en el enunciado que aparece en estos 35 documentos se observa que el 68,6% de ellos regulan sobre tejidos, el 62,9% dispone sobre órganos, el 40% se ocupa de las células, el 11,4% legisla sobre componentes anatómicos y un 17,1% trata de otros aspectos (como salud pública, medicamentos, investigación biomédica, medula ósea o partes del cuerpo) (Figura 20).

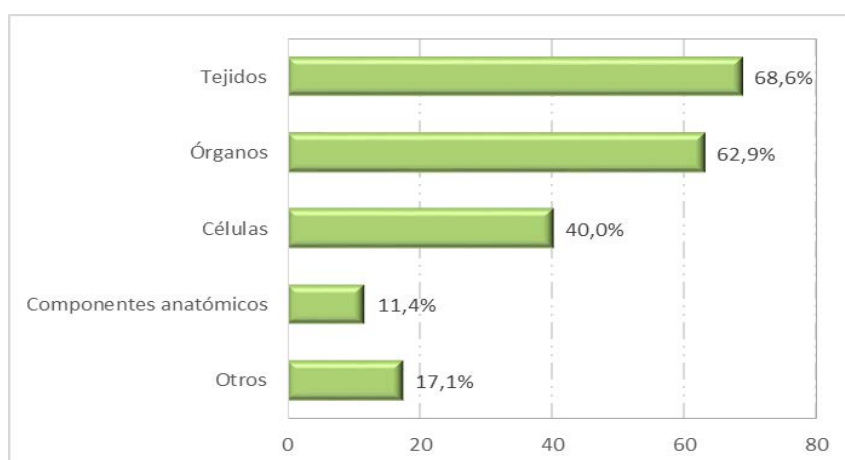


Figura 20. Objetivo de las normas con el término “órganos”.

Respecto a los contextos en los que se han encontrado las apariciones del término “órganos” en la normativa analizada se ha observado lo siguiente:

- En el 88,6% de los textos se ha encontrado el término “donación de órganos”.
- En el 82,9% de los textos se ha usado el concepto “trasplante de órganos”.
- En el 45,7% de los documentos se ha encontrado el término “distribución de órganos”.
- En el 37,1% de las normas se han usado los conceptos de “transporte de órganos”.
- En el 31,4% de las normas se ha utilizado el término “banco de órganos”.

Por otra parte, el 45,7% de las normativas que contienen el término “órganos” cuenta con un glosario de definiciones de vocablos (aunque hay un 17,1% de los textos que utilizan el término que, a pesar de que contienen definiciones, entre ellas no estaba incluida la de “órganos”). Además, en la revisión del contenido del vocablo se observa que se especifican básicamente dos definiciones distintas, tal y como se recoge en la tabla 7.

Tabla 7. Definiciones de órganos contenidas en las normas

País	Definición de órganos
Colombia	<p>Hay dos normas con este término:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• En una de las normas se define como la entidad morfológica compuesta por la agrupación de tejidos diferentes que concurren al desempeño de la misma función.</li> <li>• En la otra, aunque la norma contiene definiciones, entre ellas no está definido el término “órgano”.</li> </ul>
Ecuador	Una parte diferenciada y vital del cuerpo humano formada por diferentes tejidos, que mantiene su estructura, vascularización y capacidad para desarrollar funciones fisiológicas con un nivel de autonomía importante.
El Salvador	Es aquella parte diferenciable del cuerpo humano constituida por diversos tejidos que mantiene su estructura, vascularización y capacidad para desarrollar funciones fisiológicas con un grado importante de autonomía y suficiencia.

España	<p>Hay dos normas con este término:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• En una de las normas se define como una parte diferenciada y vital del cuerpo humano formada por diferentes tejidos, que mantiene su estructura, vascularización y capacidad para desarrollar funciones fisiológicas con un nivel de autonomía importante.</li> <li>• Aunque en la otra norma existen definiciones, entre ellas no está definido el término “órganos”</li> </ul>
Guatemala	Aunque la norma contiene definiciones, entre ellas no está definido el término “órgano”.
Nicaragua	Aquella parte diferenciable del cuerpo humano constituida por diversos tejidos que mantiene su estructura, vascularización y capacidad para desarrollar funciones fisiológicas con un grado importante de autonomía y suficiencia. Son órganos: los riñones, el corazón, los pulmones, el hígado, el páncreas, el intestino y cuantos otros con similar criterio puedan ser extraídos y trasplantados de acuerdo con los avances científico-técnicos.
México	Aunque la norma contiene definiciones, entre ellas no está definido el término “órgano”.
OMS	Aunque la norma contiene definiciones, entre ellas no está definido el término “órgano”.
Panamá	Parte diferenciable del cuerpo humano constituida por diversos tejidos que mantiene su estructura, vascularización y capacidad para desarrollar funciones fisiológicas con un grado importante de autonomía y suficiencia.
República Dominicana	Entidad morfológica compuesta por la agrupación de tejidos diferentes que concurren al desempeño de la misma función.
UE	<p>Hay dos normas con este término:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• En una de las normas se define como una parte diferenciada y vital del cuerpo humano formada por diferentes tejidos, que mantiene su estructura, vascularización y capacidad para desarrollar funciones fisiológicas con un nivel de autonomía importante.</li> <li>• Aunque en la otra norma existen definiciones, entre ellas no está definido el término “órganos”</li> </ul>
Uruguay	Una parte diferenciada y vital del cuerpo humano, formada por diferentes tejidos, que mantiene su estructura, vascularización y capacidad para desarrollar funciones fisiológicas con un nivel de autonomía importante.
Venezuela	Entidad morfológica compuesta por la agrupación de tejidos diferentes que concurren al desempeño de la misma función.

Así, el concepto de órgano entendido de forma más general como “una entidad morfológica compuesta por la agrupación de tejidos diferentes que concurren al

desempeño de la misma función” se contempla solo en tres países iberoamericanos (Colombia, República Dominicana y Venezuela); mientras que la acepción más específica entendiéndolo como “una parte diferenciada y vital del cuerpo humano formada por diferentes tejidos, que mantiene su estructura, vascularización y capacidad para desarrollar funciones fisiológicas con un nivel de autonomía importante” se contempla en siete de la normas y se usa en todos los ámbitos geográficos analizados en el estudio.

Este término ha aparecido en la legislación del estudio desde el principio del periodo analizado (1982) hasta la actualidad (la última norma en la que se ha usado es en un Real Decreto Español de 2014) (Figura 23).

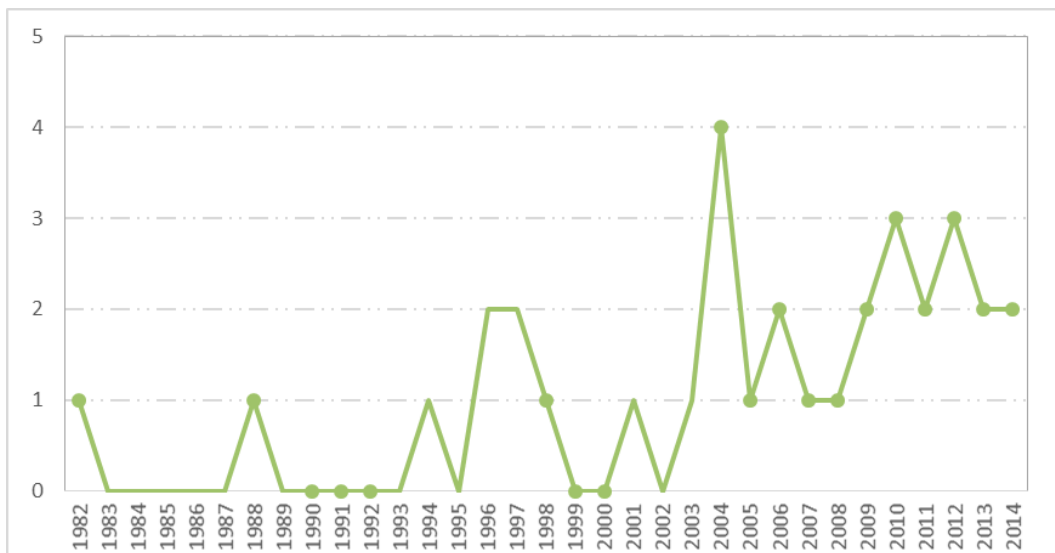


Figura 21. Año de las normas que contienen el término “órganos”

También hay que señalar que este término se ha utilizado en todas las normativas procedentes de Iberoamérica y de organismos internacionales, en el 83,3% de las españolas y en la mitad de las directivas europeas.

Tejidos

En la redacción de casi todas las normativas (el 94,7% de las normas analizadas, 36 textos) aparece el término “tejidos”. Sin embargo, según el título con el que se conocen

las normas, el 68,4% de todos los textos del estudio se ocupan de regular sobre ese concepto en concreto.

Así, en el título que aparece en estos 36 documentos se advierte que el 72,2% de ellos regula sobre tejidos, el 55,6% sobre órganos, el 44,4% de células, el 8,3% sobre componentes anatómicos y un 19,4% de los textos tratan de otros aspectos (como salud pública, medicamentos, investigación biomédica, medula ósea o partes del cuerpo) (Figura 22).

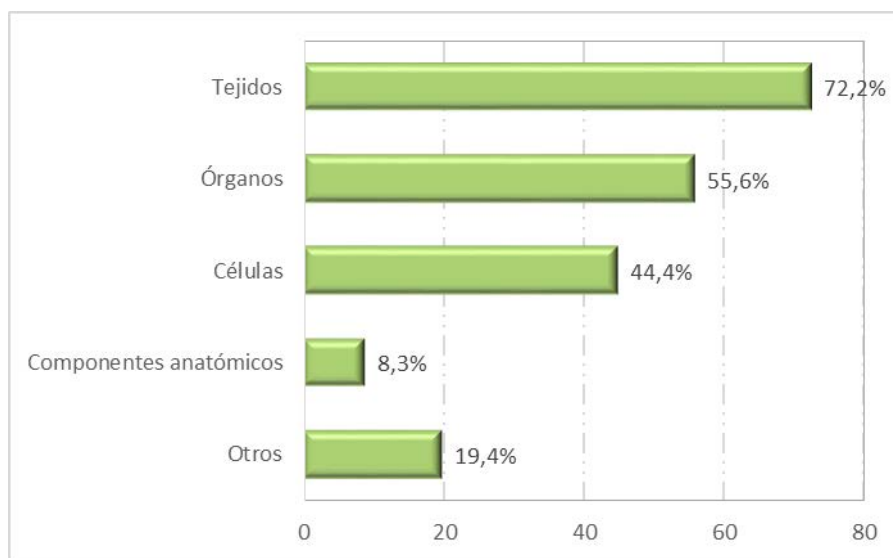


Figura 22. Objetivo de las normas con el término “tejidos”.

Respecto a los contextos en los que se han encontrado las apariciones del término “tejido” en la normativa analizada se ha observado que:

- En el 91,7% de los textos se ha encontrado el término de “donación de tejidos”.
- En el 86,1% de los textos se ha usado el concepto de “trasplante de tejidos”.
- En el 58,3% de las normas se ha usado el concepto de “transporte de tejidos”.

- En el 58,3% de las normas se ha utilizado el término “banco de tejidos”.
- En el 52,8% de los documentos se ha encontrado el término “distribución de tejidos”.
- En el 38,9% de los documentos se ha usado el concepto “trazabilidad de los tejidos”.

En cuanto a la existencia de glosarios en las normas, el 52,8% de las normativas que contienen el término “tejido” cuentan con un glosario (aunque hay un 22,2% de los textos que utilizan el término, a pesar de que contienen definiciones, entre ellas no estaba incluida la de “tejido”). En este caso, se han encontrado más diferencias entre las definiciones del vocablo que aportan los textos en cada país, tal y como se muestra en la tabla 8.

Tabla 8. Definición de tejidos en las normas

País	Definición de tejidos
Colombia	Hay dos normas con este término: <ul style="list-style-type: none"> <li>• En una de las normas se define como una entidad morfológica compuesta por la agrupación de células de la misma naturaleza y con una misma función.</li> <li>• En la otra, aunque la norma contiene definiciones, entre ellas no está definido el término “tejidos”.</li> </ul>
Ecuador	Toda parte constituyente del cuerpo humano formada por células unidas por algún tipo de tejido conectivo.
El Salvador	Organización de muchas células similares, que actúan juntas para realizar una función común.
España	Hay tres normas con este término: <ul style="list-style-type: none"> <li>• En una de las normas se define como toda parte constituyente del cuerpo humano formada por células unidas por algún tipo de tejido conectivo.</li> <li>• Aunque en otras dos normas existen definiciones, entre ellas no está definido el término tejidos.</li> </ul>
Guatemala	Aunque la norma contiene definiciones, entre ellas no está definido el término “tejidos”.
México	Entidad morfológica compuesta por la agrupación de células de la misma naturaleza, ordenadas con regularidad y que desempeñan una misma función.



Nicaragua	Conjunto de células especializadas que cumplen una función dentro de un órgano. Son tejidos entre otros: córneas, huesos, segmentos osteotendinosos, válvulas cardíacas, segmentos vasculares, piel y tejidos hemáticos.
OMS	Aunque la norma contiene definiciones, entre ellas no está definido el término “tejidos”.
Panamá	Aunque la norma contiene definiciones, entre ellas no está definido el término “tejidos”.
República Dominicana	Entidad morfológica compuesta por la agrupación de células de la misma naturaleza y con una misma función.
UE	Hay cuatro normas con este término: <ul style="list-style-type: none"> <li>• En dos de las normas se definen como todas las partes constituyentes del cuerpo humano formadas por células.</li> <li>• Aunque en otras dos normas existen definiciones, entre ellas no está definido el término tejidos.</li> </ul>
Uruguay	Todas las partes constituyentes del cuerpo humano formadas por células.
Venezuela	Entidad morfológica compuesta por la agrupación de células de la misma naturaleza y con una misma función.

Analizando el contenido de las definiciones, se observa que hay dos que son las que se utilizan en más normas. Por una parte, el concepto de “tejido”, entendido como “parte constituyente del cuerpo humano formado por células”, se contempla en cinco normas (Ecuador, España, dos directivas de la UE y en Uruguay), aunque en el caso de España y Ecuador se especifica que “las células han de estar unidas por algún tipo de tejido conjuntivo”; por otra parte, la acepción de “tejido”, entendido como “entidad morfológica compuesta por células de la misma naturaleza y con una misma función”, se contempla en cuatro de las normas iberoamericanas (Colombia, México, República Dominicana y Venezuela).

Este término, como aparece en el 94,7% de las normas, también se ha encontrado en la legislación del estudio durante todo el periodo analizado.

También hay que señalar que este término se ha utilizado en todas las normativas españolas, europeas y de organismos internacionales y en el 92,3% de los textos procedentes de Iberoamérica.

### Células

Las normas en cuya redacción aparece el término “célula” son el 71,1% de las regulaciones del estudio (27 textos). Sin embargo, si se analiza el título que se les ha asignado a las normas para saber cuál era el objetivo sobre el que van a legislar, el 42,1% de todos los textos del estudio se ocupan de regular sobre ese concepto en concreto.

Así, centrándonos en el título que aparece en esos 27 documentos que contienen el término “célula”, se observa que el 74,1% de ellos regula sobre tejidos, el 59,3% sobre células, el 48,1% sobre órganos, el 7,4% sobre componentes anatómicos y un 18,5% de ellos tratan otros aspectos (como medicamentos, investigación biomédica o medula ósea) (Figura 23).

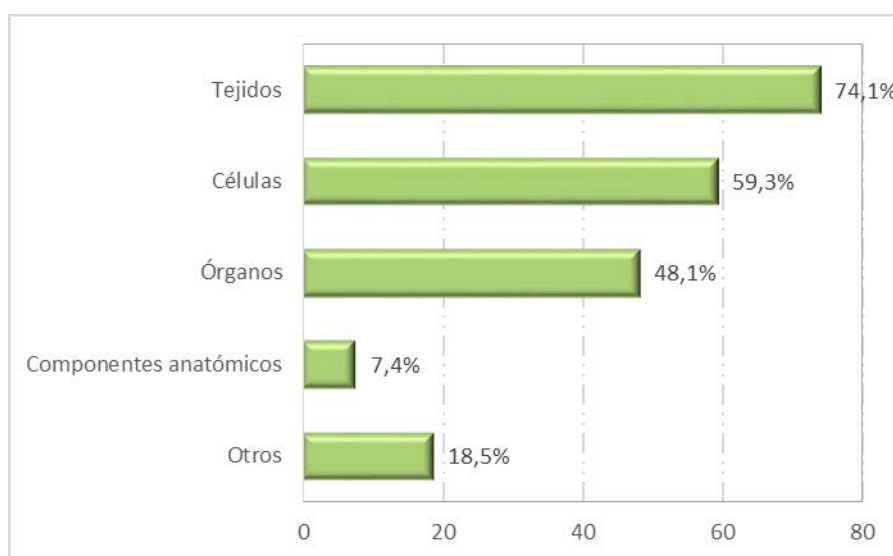


Figura 23. Objetivo de las normas con el término “célula”

Analizando los contextos en los que se han encontrado las apariciones del término “célula” en la normativa analizada que contiene el vocablo, se ha observado que:

- En el 74,1% de los textos se ha encontrado el término de “donación de células”.
- En el 63% de los textos se ha usado el término “obtención de células”.
- En el 59,3% de los textos se ha utilizado el concepto de “trasplante de células” y en el 11,1% el concepto “trasplante de células madre”.
- En el 55,6% de las normas se ha encontrado el término “células progenitoras hematopoyéticas” y en el 33,3% el término “células madre”.
- En el 51,9% de las normas se ha utilizado el término “preservación de células”.
- En el 51,9% de las normas se ha usado el término “distribución de células”.
- En el 51,9% de las normas se encuentra el término “trazabilidad de las células”.
- En el 48,1% de las normas se ha usado el concepto de “transporte de células”.
- En el 40,7% de las normas sea empleado el concepto de “evaluación de células”.
- En el 33,3% de los documentos se ha usado el término “importación de células” y en el 40,7% el término “exportación de células”.
- En el 22,2% de los documentos se ha utilizado el término “banco de células”.

En cuanto a la existencia de glosarios en las normas, el 63% de las normativas que contienen el término “célula” cuentan con un glosario de definiciones de vocablos. Hay que señalar que, en el caso de este término, en más de la mitad de los textos (concretamente, en el 58,8%) que utilizan el vocablo, a pesar de contener definiciones, entre ellas no estaba incluida la de “célula”. Las definiciones que se han encontrado de “célula” se recogen en la tabla 9.

Tabla 9. Definición de células en las normas

País	Definición de células
Colombia	En las dos normas colombianas que contienen el vocablo “célula”, aunque las normas contienen definiciones, entre ellas no está incluido el término células.
Ecuador	Es la unidad anatómica, funcional y genética de los seres vivos. Para fines de esta Ley se entenderá por células al conjunto de células individuales que no están unidas por ninguna forma de tejido conectivo.
El Salvador	Aunque la norma contiene definiciones, entre ellas no está definido el término “células”.
España	Hay tres normas con este término: <ul style="list-style-type: none"> <li>• En una de las normas se definen como las células individuales de origen humano o los grupos celulares de origen humano cuando no estén unidos por ninguna forma de tejido conectivo.</li> <li>• Aunque en otras dos normas existen definiciones, entre ellas no está definido el término “células”.</li> </ul>
México	Aunque la norma contiene definiciones, entre ellas no está definido el término “células”.
Nicaragua	Unidad morfológica y funcional del ser vivo.
Panamá	Cada uno de los elementos microscópicos constituidos por protoplasmas y dotados de vida propia que según la teoría celular son las unidades morfológicas y fisiológicas que componen el cuerpo de todo ser vivo.
República Dominicana	Aunque la norma contiene definiciones, entre ellas no está definido el término “células”.
UE	Hay cuatro normas con este término: <ul style="list-style-type: none"> <li>• En dos de las normas se definen como las células individuales de origen humano o una colección de células de origen humano cuando no estén unidas por ninguna forma de tejido conjuntivo.</li> <li>• Aunque en otras dos normas existen definiciones, entre ellas no está definido el término “células”.</li> </ul>
Uruguay	Son las células individuales de origen humano o una colección de células de origen humano cuando no estén unidas por ninguna forma de tejido conjuntivo.
Venezuela	Unidad morfológica y funcional del ser vivo.

El concepto de célula, entendida como “las células individuales de origen humano o una colección de células de origen humano cuando no estén unidas por ninguna forma de

tejido conjuntivo”, es el que se ha encontrado en más legislaciones, concretamente en las directivas de la UE, en la normativa española y en la de Uruguay.

Este término aparece en la legislación del estudio por primera vez en 1996, siendo en los últimos diez años cuando se ha encontrado en más normativas de las tomadas para la investigación (Figura 24).

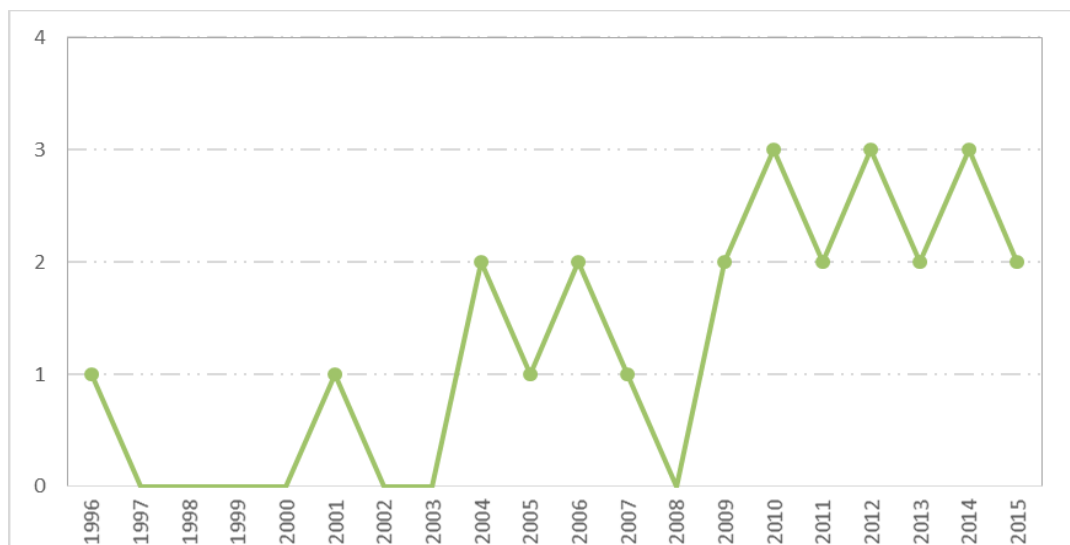


Figura 24. Año de las normas que contienen el término “célula”

Por último, hay que señalar que el término “célula” está presente en todas las directivas europeas, en todas las normas españolas, en el 61,5% de las normativas procedentes del ámbito de la RCIDT, y en la mitad de las regulaciones de la OMS.

**En resumen:**

⇒ El término **“componentes anatómicos”**

- Aparece en el 44,7% de las normas del estudio.
- Solo el 23,5% de las normas en las que está tienen por objeto, según su título, regular sobre componentes anatómicos, aunque,

en el 64,7% de estas normas se cita el trasplante de componentes anatómicos y en el 58,8% la donación de componentes anatómicos.

- Hay coincidencia en las definiciones que se dan del término.
- Se utiliza, a lo largo de todo el periodo analizado, principalmente en Iberoamérica.

⇒ El término **“órganos”**

- Aparece en el 92,1% de las normas del estudio.
- El 62,9% de las normas en las que está tienen por objeto regular sobre órganos, aunque en el 88,6% de estas normas se cita la donación de órganos y en el 82,9% el trasplante de órganos.
- Principalmente se emplean dos acepciones para definir el término.
- Se utiliza, a lo largo de todo el periodo analizado, en todas las normativas iberoamericanas y de organismos internacionales y en el 83,3% de las españolas.

⇒ El término **“tejidos”**:

- Se utiliza en el 94,7% de las normas del estudio.
- El 72,2% de las normas en que está tienen por objeto regular sobre tejidos, aunque en el 91,7% de estas normas se cita la donación de tejidos y en el 86,1% el trasplante de tejidos.
- Se emplean diferentes acepciones para definir el término.
- Se utiliza, a lo largo de todo el periodo analizado, en todas las normativas españolas, europeas e internacionales y en el 92,3% de las iberoamericanas.

⇒ El término **“células”**:

- Se utiliza en el 71,1% de las normas del estudio.

- El 59,3% de las normas en que está tienen por objeto, según su título, regular sobre células, aunque en el 74,1% de estas normas se cita la donación de células y en el 63% la obtención de células.
- En el 55,6% de las normas en que está se cita a las células progenitoras hematopoyéticas, en el 51,9% se cita la trazabilidad de las células, en el 33,3% a las células madre y en el 11,1% se nombra el trasplante de células madre.
- Más de la mitad de las normativas con glosarios no definen el término.
- Se utiliza principalmente en los últimos diez años en todas las normativas españolas y europeas y en el 61,5% de las iberoamericanas.

### 5.3 Tratamientos médicos

Los términos relacionados con procedimientos médicos que se han abordado en la investigación han sido: terapias celulares, leucemia, tratamientos de medula ósea, enfermedades neurodegenerativas e ingeniería tisular. En el 71% de las normativas analizadas se ha tratado específicamente alguno de estos métodos concernientes a tratamientos con células madre; concretamente, en el 44,7% de los textos se han encontrado referencias a un tratamiento, en el 21% a dos de los tratamientos y en el 5,3% de los textos a tres de los tratamientos abordados.

Teniendo en cuenta la zona de procedencia de la regulación, en el 83,3% de las normas españolas, en el 75% de las europeas, en el 73,1% de las procedentes de Iberoamérica y en ninguna de las normativas de organismos internacionales se han abordado los tratamientos con células madre que se han considerado en el estudio (Figura 25).

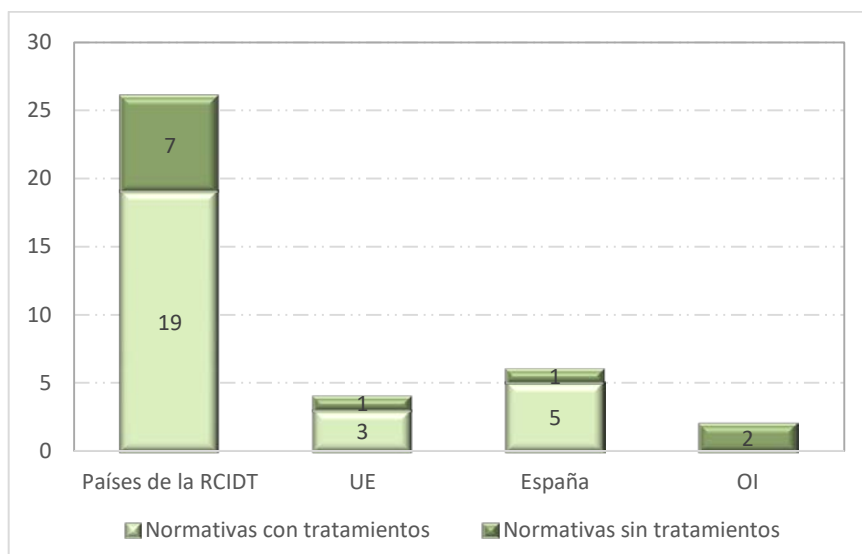


Figura 25. Normativas que recogen tratamientos con células madre por zonas.

Si se tiene en cuenta el año de elaboración de las normas, desde el año 2000 casi se ha duplicado la proporción de normativas publicadas que incluyen en sus regulaciones alguno de los tratamientos con células madre considerados en el estudio (pasando de ser el 44,4% antes de 2000 a ser el 78,6% a partir de 2000) (Tabla 10).

Tabla 10. Normativas que recogen tratamientos con células madre por años.

	Normas anteriores a 2000		Normas a partir de 2000	
	n	%	N	%
Con tratamientos	4	44,4	22	78,6
Sin tratamientos	5	55,6	6	21,4

Si se especifica cuál ha sido el tratamiento que han regulado los documentos, en la figura 28 se observa que los tratamientos con médula ósea se recogen en la mitad de las normas analizadas, las terapias celulares en el 26,3% de ellas, los tratamientos de regeneración de tejidos o ingeniería tisular en el 18,4%, los procedimientos contra la



leucemia en el 5,3% y los que combaten las enfermedades neurodegenerativas en el 2,6% de las normas (Figura 28).

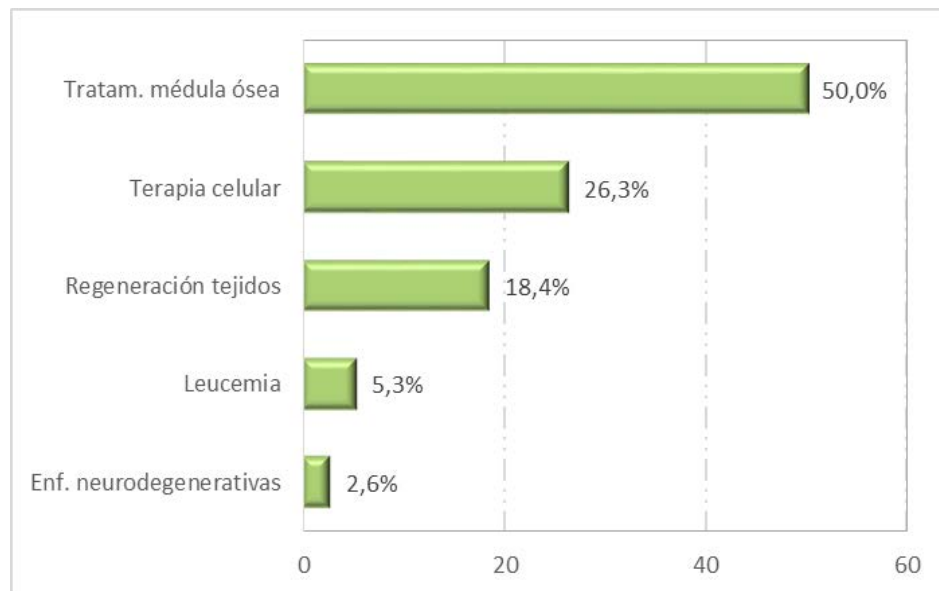


Figura 26. Tratamientos recogidos en la normativa.

#### 5.4 Ámbito de aplicación, consideraciones éticas y publicitarias

En este apartado se ha analizado si en las normativas se especificaba acerca de si las actuaciones médicas se tenían que realizar por procedimientos cuya validez está comprobada o si eran aplicables a técnicas en proceso de investigación. En un 65,8% de las regulaciones del estudio, se puntualiza alguno de estos dos aspectos. Si se tiene en cuenta la zona de procedencia de la norma, en la zona europea este punto se detalla más que en la regulación de Iberoamérica (Se recoge en un 83,3% de las normas españolas y en el 75% de las directivas europeas frente al 57,7% en las normativas de los países de la RCIDT) (Tabla 11).

Tabla 11. Normas que contienen especificaciones sobre aplicaciones validadas o en investigación, según su lugar de procedencia.

	Se especifica en la norma		No se especifica en la norma	
	n	%	N	%
Países de la RCIDT	15	57,7	11	42,3
UE	3	75,0	1	25,0
España	5	83,3	1	16,7
OI	2	100	0	0,0

En cambio, si se considera el año en que se publica la norma, antes de 2000 no se especificaba que las técnicas estuvieran comprobadas o en investigación en el 55,6% de los textos analizados, pero a partir de 2000 se incluye esta observación en el 71,4% de los documentos (Tabla 12).

Tabla 12. Normas que contienen especificaciones sobre aplicaciones validadas o en investigación, según su año de elaboración.

	Normas anteriores a 2000		Normas a partir de 2000	
	n	%	N	%
Se especifica	4	44,4	20	71,4
No se especifica	5	55,6	8	28,6

Si se analiza exclusivamente uno de esos dos aspectos, si la norma aborda la regulación de técnicas en proceso de investigación, se observa que sólo en el 50% de los textos se ha considerado esta particularidad (sin que haya ninguna diferencia en este porcentaje en función del lugar de procedencia de la norma).

Respecto a las consideraciones éticas, en el 60.5% de las redacciones de las normas se

tienen en cuenta atenciones a las buenas prácticas. Hay que destacar que todas las normativas internacionales y el 61,5% de las iberoamericanas incluyen los aspectos bioéticos frente al 50% de las españolas y 25% de las europeas que los consideran. También se han observado más estas diferencias a partir de 2000; así, hasta 2000 lo recogen el 33,3% de las normas y de 2000 en adelante el 67,9% de ellas.

En cuanto al papel de la publicidad, se ha estudiado separadamente en función del efecto positivo o negativo que esa actividad puede tener en el área. Teniendo en cuenta el efecto positivo, se ha querido saber si las normas regulan sobre medidas publicitarias que favorezcan la donación o los trasplantes; por otra parte, y considerando el efecto negativo que pueda causar la publicidad, se ha analizado si la normativa protege ante promociones o publicitaciones engañosas que se vinculen con estas prácticas sanitarias estudiadas. Hay que señalar que, dada la fuerza y relevancia que tiene en la sociedad actual la publicidad, este tema está poco recogido en las regulaciones ya que menos de la mitad de las normas (el 47,4%) lo han plasmado en sus textos; en concreto, un 47,4% de las normas se han ocupado de tratar los efectos positivos de la publicidad y un 7,9% de regular sobre los efectos negativos considerados.

Atendiendo a la zona de procedencia de las normas, aunque las normas de la OMS sí que se han ocupado de este aspecto, sólo lo han incluido la mitad de las normas europeas e iberoamericanas y el 25% de las directivas europeas (Tabla 13).

Tabla 13. Tratamiento de la publicidad en las normas según su lugar de procedencia.

	Normas con regulación sobre publicidad		Normas sin regulación sobre publicidad	
	n	%	N	%
Países de la RCIDT	12	46,2	14	53,8
UE	1	25,0	3	75,0
España	3	50,0	3	50,0
OI	2	100	0	0,0

En concreto, sobre la publicidad engañosa solo se ha regulado en un tercio de los reglamentos españoles y en la Declaración de Quito de la RICDT.

Considerando la antigüedad de las normas, el 77,8% de las normas anteriores a 2000 no se ocupaban de regular sobre publicidad; a partir de ese año, el 53,6% de las normativas sí que la han incluido en sus textos (Tabla 14).

Tabla 14. Tratamiento de la publicidad en las normas según su antigüedad.

	Normas anteriores a 2000		Normas a partir de 2000	
	n	%	N	%
Normas con regulación sobre publicidad	2	22,2	15	53,6
Normas sin regulación sobre publicidad	7	77,8	13	46,4

En concreto, todas las referencias que aluden a publicidad engañosa se realizan a partir de 2000.

## 6 Discusión

Esta investigación dedicada al análisis del estado de la cuestión de la terapia celular, tuvo como propósito la compilación de la normativa que regula el área en los países de la RICDT y la Unión europea. De este modo luego de estudiar la terminología que se utiliza con el objetivo de conocer el tratamiento legislativo que tienen en esas zonas aspectos tan importantes como la inclusión (o no) de determinados términos (Terapia celular, célula, órgano, tejidos, componentes anatómicos, ingeniería tisular, publicidad engañosa, tratamientos con medula ósea, ética, el rango de la norma, la fecha de aprobación entre otros). Se procede a discutir a continuación los principales hallazgos del estudio:

La importancia y la validez que tienen los resultados obtenidos es que se tomaron en consideración las normativas más modernas de los países involucrados en el estudio en el periodo de tiempo 1980- 2015, momento en el cual las investigaciones y las aplicaciones clínicas de la terapia celular comenzaron a tener progresivamente con el avance de la ciencia y la tecnología resultados satisfactorios para el tratamiento de algunas patologías, es decir en los años anteriores no existía información relevante para este estudio por lo que se trata de una investigación actualizada con resultados confiables.

En cuanto al objetivo de la regulación, se pone de manifiesto la diversidad conceptual que se produce en la parte legislativa, lo que provoca una falta de homogeneidad en el lenguaje que se utiliza, lo que puede inducir a la ambigüedad en el momento de aplicar las normas. La figura 27 muestra que el 68,4% de las normas están destinadas, según su título, a regular sobre tejidos, el 57,9% se ocupan de regulación sobre órganos, el 42,1% sobre células, el 10,5% sobre componentes o materiales anatómicos y el 10,5% regula también sobre otros aspectos (salud pública en general, investigación biomédica, médula ósea, partes del cuerpo); sólo el 7,9% de los textos se encarga de regular específicamente sobre los medicamentos.

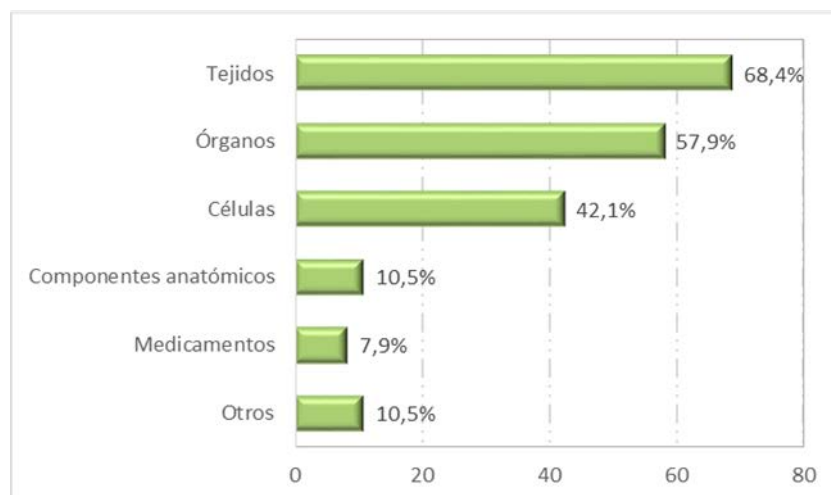


Figura 27. Objetivo de la regularización de la norma.

Cabe señalar que definir los objetos exactos a los que se refiere la legislación sería más sencillo de concretar, si los textos fueran acompañados de definiciones de los vocablos, dada la diversidad de términos similares y relacionados entre sí que se utilizan en las normas. Sin embargo, se ha observado que sólo en el 50% de las normas del estudio se incluye un glosario con definiciones detalladas de los conceptos que se utilizan.

Una de las principales propuestas para unificar la normativa por los datos obtenidos y como se suponía en la hipótesis es la inclusión de un glosario único de términos médicos sin discrepancias entre las distintas normativas, para establecer criterios uniformes con significados homogéneos en todas las legislaciones.

La legislación con la que se regula en la mayoría de los países de la RCIDT la terapia celular no está redactada para legislar sobre células. A esta situación puede contribuir el hecho de que la terapia celular es un campo de desarrollo reciente y las normativas iberoamericanas son más antiguas que las que se aplican en Europa, otra propuesta importante sería que se redactara una legislación específica para la terapia celular que este a la vanguardia con las nuevas investigaciones.

Entre los temas principales que deben figurar en la normativa se recomiendan tomar como modelo de referencia el Real Decreto-ley 9/2014 de 4 de julio, que pertenece a la normativa estudiada de España el cual es nuestro país de referencia por el que se establecen las normas de calidad y seguridad para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento y la distribución de células y tejidos humanos y se aprueban las normas de coordinación y funcionamiento para su uso en humanos ya que es una de las normativas en estudio de las más actualizadas (julio del 2014) y concretas en el tema de la terapia celular.

Es importante que los países que necesiten mejorar la legislación sobre donación y trasplante de órganos, tejidos y células promuevan su actualización. La legislación debe acompañar y permitir el avance tecnológico y científico regulado, en un marco de protección de los derechos humanos.

Este estudio pueden servir de referencia a investigaciones futuras de cómo han ido apareciendo a medida que pasan los años normativas más actualizadas sobre el tema de la investigación en este caso terapia celular, o sobre la inclusión o no de determinados términos, por lo que el método y la técnica utilizada podría ser válida y aplicable para investigaciones similares con las mismas o diferentes variables en un determinado país o en otros continentes y así poder observar el progreso o retraso en las mismas, tener datos estadísticos cuantitativos válidos y buscar sus oportunidades de mejora para así poder realizar las propuestas pertinentes.

## **7 Limitaciones del estudio**

Parte de las limitantes de la investigación es que no se puede hacer un análisis comparativo por separado de las leyes de cada uno de los países miembros de la UE, debido a la gran cantidad de los mismos que la integran, lo que ocasionó escoger solo las directivas de la UE, que son aplicables para todos ellos.

Por otra parte las leyes son más referentes al trasplante de órganos por lo que es difícil obtener información relevante y actualizada de la terapia celular.

El hecho de que hayan menos legislación de la RICDT versus la UE, puede deberse a un menor desarrollo de la técnica en esos países y quizás afecte directamente a la calidad de la legislación misma.

La definición en la terapia celular aparece en las normativas más recientes ya que derogan las anteriores con lo cual hay que ser consciente que adquiere así todo el protagonismo como pasa siempre, algunas legislaciones vienen como a sentar precedentes por lo que son más relevantes que otras.

### **Material descartado**

Todas las leyes y normativas de estos países anteriores a los años en estudio.

Todos los informes de la UE referentes a este tema, solo se dejaron las Directivas que son las que tienen carácter legislativo y aplicable en todos los países.

En cuanto al capítulo III de aplicaciones clínicas se descarta las que todavía no tienen evidencia científica demostrable y las que todavía están en investigación solo mencionamos las aprobadas para su uso clínico.

## **8 Conclusiones**

1. Existe legislación especializada en el ámbito de la Unión Europea sobre la terapia celular. En los países miembros de la RCDIT las normativas que regulan los tratamientos con células son más antiguas que las europeas. Solamente el 34,6% de las normas específicas iberoamericanas incluyen referencias a la terapia celular. La adaptación legislativa en el ámbito de los países de la RCIDT está siendo relativamente lenta en comparación con la europea.
2. Aunque en la mayoría de las normas hay alusiones a alguno de los tratamientos contemplados en el estudio vinculados a las células madre, son pocos los que se concretan en su contenido. Solo en el 18,4% de las normas se han encontrado referencias a la ingeniería de tejidos y en el 5,3% a la leucemia. En ninguno de los textos han aparecido todos los tratamientos contemplados en la investigación. También cabe señalar que no se producen apenas diferencias en el manejo que tienen los tratamientos según la zona en que se elabora la norma.
3. Los objetos a los que se dirige la regulación de las normas no coinciden con la terminología empleada en su redacción. Se ha detectado que el léxico con el que se redactan las leyes es poco conciso. Aunque solo el 10,5% de las normas tienen



por objeto regular de forma general sobre componentes anatómicos, este término aparece en cerca de la mitad de las normativas, habitualmente relacionado con otras significaciones. Se utiliza un concepto general con un sentido muy amplio para legislar sobre objetos concretos y más delimitados.

4. Existen diferencias de tipo geográfico en uso de los términos. La palabra “célula” se encuentra en todas las normas europeas, pero solo se ha localizado en el 61,5% de las del ámbito de la RCIDT. En cambio, el término “componentes anatómicos” solo se ha encontrado en normas del ámbito de la RCIDT.
5. A la confusión terminológica contribuye también la falta de normativas que contengan glosarios de vocabulario médico ya que solo la mitad de las normas lo incluyen y, cuando lo hacen, las definiciones conceptuales no siempre son las mismas.
6. Existe poca regulación sobre los procesos terapéuticos que están en investigación y escasa protección frente a la publicidad engañosa. Se ha detectado que hay normativas que no incluyen en su redacción una premisa fundamental, el respeto a las buenas prácticas o a la bioética.
7. Al investigar sobre el funcionamiento actual de la base de datos del Observatorio global de Donación y Trasplante (GODT), la cual contiene registrada la información relativa a la estructura organizativa, sistema legislativo y actividades relacionadas con la donación de órganos y procedimiento de trasplante de los 194 estados miembros de las seis regiones de la OMS: Africa (AFR), las Americas (AMR), Mediterraneo Oriental (EMR), Europa (EUR), Asia Sudoriental (SEAR) y el Pacifico Occidental (WPR), a través de un cuestionario actualizado en 2012 y que se distribuye anualmente a la red identificada de autoridades sanitarias, se observa que actualmente la información publicada es hasta el año 2014, por lo que todavía adolece de información actualizada, Por ello, sería conveniente que se actualice pronto y que las personas designadas oficialmente por cada país, a través de la red mundial de autoridades sanitarias, envíen la información necesaria a esta base de datos con la periodicidad pertinente para que, en un futuro, se pueda lograr el

objetivo por el que fue creado: proporcionar datos actualizados a escala mundial en lo relativos a las actividades internacionales en materia de donación y trasplante de órganos derivada de fuentes oficiales.

## **BIBLIOGRAFÍA**



## Referencias bibliográficas

1. Hernández R., P. Mecanismos de acción de las células madre adultas. Medicina regenerativa y células madre. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia versión On-line ene-abr. 2009 [Internet] Volumen 25 n.1 [Fecha de acceso 12 de enero del 2014].

Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892009000100002](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892009000100002)

2. Mason C, Dunnill P. A brief definition of regenerative medicine. Regen Med 2008; 3(1):1-5.

3. Reglamento (CE) Nº 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo sobre medicamentos de terapia avanzada. 13 de noviembre de 2007. [Fecha de acceso 20 de enero de 2014].

Disponible en:[http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg\\_2007\\_1394/reg\\_2007\\_1394\\_es.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2007_1394/reg_2007_1394_es.pdf)

4. AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios. Terapias Avanzadas. [Fecha de acceso 12 de Agosto de 2014]. Disponible en línea: [http://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/terapiasAvanzadas/preg-resp\\_TA.htm](http://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/terapiasAvanzadas/preg-resp_TA.htm)

5. BOJA. Boletín Oficial de la Junta de Andalucía. Ley por la que se regula la investigación en reprogramación celular con finalidad exclusivamente terapéutica. CA de Andalucía. Del 16 de marzo de 2007 [Fecha de acceso 12 de Agosto de 2014].

Disponible en línea: <http://www.juntadeandalucia.es/boja/2007/63/1>

6. Diccionario de medicina Océano Mosby. Edición en español. MMVII. Edición. Editorial Océano. pág. 239-240.

7. García-Olmo, D; Herreros-Marcos, D; Pascual-Miguelañez, I y Pascual-Martínez, M. Perspectivas para el uso clínico de las células madres. 2006  
Fecha de acceso 14 de marzo de 2016].  
Disponible en:  
<http://www.jano.es/ficheros/sumarios/1/0/1605/29/1v0n1605a13087767pdf001.pdf>
8. INH. Institutos Nacionales de Salud, Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE.UU. Información sobre células madres. 2015 [fecha de acceso 10 de julio de 2016]  
Disponible en: <http://stemcells.nih.gov/info/basics/pages/basics2.aspx>
9. Láñez Pareja E. Células madres y clonación terapéutica. Departamento de Microbiología e Instituto de Biotecnología de la Universidad de Granada. [Fecha de acceso 20 de Agosto de 2014].  
Disponible en:  
[http://www.ugr.es/~eianez/Biotecnologia/clonembrion.htm#\\_Toc3643836](http://www.ugr.es/~eianez/Biotecnologia/clonembrion.htm#_Toc3643836)
10. ISSCR. Sociedad Internacional para la Investigación de Células Madre. [Fecha de acceso 20 de Septiembre de 2014].  
Disponible en: <http://bitacoramedica.com/los-tipos-de-celulas-madre/>
11. Hernández R, P. y Dorticós B.,E. Medicina Regenerativa Células Madres Embrionarias y Adultas. Revista cubana de Hematología Inmunología y Hemoterapia, versión on-line ISSN 1561-2996. La Habana sep.-dic 2004; 20: (3) [Fecha de acceso 25 de Septiembre de 2014].  
Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892004000300001](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892004000300001)
12. Körbling M, Estrov Z. Adult stem cells for tissue repair A new therapeutic concept N Engl J Med 2003; 349 (6): 570-582.

13. Verfaillie CM, Pera MF, Lansdorp PM. Stem cells: Hype and reality. *Hematology* 2002; (1):369-391.
14. Koç ON, Lazarus HM. Mesenchymal stem cells: heading into the clinic. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27: (3) 235-239.
15. Prosper F, Verfaillie CM. Células madre adultas. *An Sist Sanit Navar* 2003; 26 (3):345-356.
16. Pecora AL. Progress in clinical application of use of progenitor cells expanded with hematopoietic growth factors. *Curr Opin Hematol* 2001; 8 (3): 142-148.
17. Woodbury, D., Reynolds, K., and Black, I. Adult Bone Marrow Stromal Stem Cells Express Germline, Ectodermal, Endodermal, and Mesodermal Genes Prior to Neurogenesis. *Journal of Neuroscience Research* 2002; 69: (6) 908–917.
18. Weissman IL, Anderson DJ, Gage F. Stem and progenitor cells: origins, phenotypes, lineage commitments and transdifferentiation. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2001; 17: 387-403.
19. Mayo M. Cellules souches: histoire d' une découverte. *Science Vie* 2001; 1010: 86-93.
20. Mato ME. Células madre: un nuevo concepto de medicina regenerativa. *Rev Cubana Endocrinol* 2004; 15 (2): [Fecha de acceso 25 de Octubre de 2014].  
Disponibile en: [http://bvs.sld.cu/revistas/end/vol15\\_2\\_04/end07204.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/end/vol15_2_04/end07204.htm).
21. Grant MB, May WS, Caballero S, et al. Adult hematopoietic stem cells provide functional hemangioblast activity during retinal neovascularization. *Nat Med.* 2002; 8 (6): 607-612
22. Wei G, Schubiger G, Harder F, Müller AM. Stem cell plasticity in mammals and transdetermination in *Drosophila*: common themes. *Stem Cells* 2000; 18 (6): 409-414.
23. Polli EE. Transplanting bone-marrow stem cells into the central nervous system. *Haematologica* 2000; 85 (10): 1009-1010.

24. Rosenthal N. Prometheus's vulture and the stem-cell promise. *N Engl J Med* 2003; 349: 267- 274
25. Jiang Y, Vaessen B, Lenvik T, Blackstad M, Reyes M, Verfaillie CM. Multipotent progenitor cells can be isolated from postnatal murine bone marrow, muscle, and brain. *Exp Hematol* 2002; 30 (8): 896-904.
26. Hernández Ramírez P. Instituto de Hematología e Inmunología, Aspectos éticos en el empleo de las células madre, Instituto de Hematología e Inmunología revista online. 2007; V. 23. [Fecha de acceso 05 de Diciembre de 2014].  
  
Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892007000200002](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892007000200002)
27. Ferrari G, Cusella-De Angelis G, Coletta M, et al.: "Muscle regeneration by bone marrow-derived myogenic progenitors". *Science* 1998; 279 (5356): 1528-1530.
28. Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, et al.: "Multi-lineage cells from human adipose tissue: implication for cell-based therapies". *Tissue Eng* 2001; 7 (2): 211-228.
29. Gimble JM: "Adipose tissue-derived therapeutics". *Expert Opin Biol Ther* 2003; 3 (5): 705-713.
30. Villaron EM, Almeida J, Lopez-Holgado N, et al.: "Mesenchymal Stem cells are present in peripheral blood and canengraft after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation". *Haematologica* 2004; 89 (12): 1421-1427.
31. Prunet- Marcassus B, Couisn B, Caton D. et al.: "From heterogeneity to plasticity in adipose tissues: Site specific differences". *Exp Cell Res* 2006; 312 (6): 727-736.
32. Lasso, J.M.; Cortina, E.; Goñi, E.; Arenas, L.; Nava, P.; Fernández, M.E.; Pérez Cano, R. Estado actual de las terapias con células madre derivadas de tejido adiposo en el ámbito de la Cirugía Plástica. *Cirugía Plástica Ibero-Latinoamericana*. v.36 n.3 Madrid jul.-sep. 2010. [Fecha de acceso 05 de Diciembre de 2014].  
  
Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/cpil/v36n3/original3.pdf>



33. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, et al.: Minimal critering for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy* 2006; 8 (4): 315-317.
34. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota Informativa: La agencia española de medicamentos y productos sanitarios adviertes sobre la posible confusión en la oferta de tratamientos con células madre. 22 de octubre de 2012. [Fecha de acceso 05 de Enero de 2015].  
Disponibile en:  
[http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/medllegales/2012/docs/AEMPS\\_10-2012.pdf](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/medllegales/2012/docs/AEMPS_10-2012.pdf)
35. Trasplante de médula ósea. Medlineplus Servicio de la Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU. INH. Instituto Nacional de Salud. [Fecha de acceso 05 de de 2015].  
Disponibile en: [medlineplus www.nlm.nih.gov/ medlineplus /spanish/ency/article/003009.htm](http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/003009.htm)
36. Ellers G, Bergstrand O, Ewerth S, Holmstrom B. Occurrence and outcome after primary treatment of anal fistulae in Crohn's disease. *Gut* 1980; 21 (6): 525-527.
37. Schwartz DA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2002; 122 (4): 875-880.
38. Sandborn WJ, Present DH, Isaacs KL, et al. Tacrolimus for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease: a randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2003; 125 (2): 380-388.
39. Taxonera C, García-Olmo D. Células madre en las fístulas perianales asociadas a la enfermedad de Crohn. *EII. Enfermedad Inflamatoria intestinal al día. Revista on-line* 2010; 9(2): 67-71. [Fecha de acceso 02 de Enero de 2015].  
Disponibile en: [http://www.eiialdia.com/ArticulosPDF/Vol9-2/1%20REVISIONES%209\\_2\\_1.pdf](http://www.eiialdia.com/ArticulosPDF/Vol9-2/1%20REVISIONES%209_2_1.pdf)

40. Nieto, M. Diario El país. Ciencia. Aprobado el primer tratamiento con células madres externas al paciente. Publicado el 11 de agosto de 2016. [Fecha de acceso 03 de noviembre de 2016]

Disponible en:

[http://elpais.com/elpais/2016/08/04/ciencia/1470329508\\_525691.html](http://elpais.com/elpais/2016/08/04/ciencia/1470329508_525691.html)

41. Pranex. J, Garcia-Olmo. D, Gert Van. A, et al. Expandidas células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo alogénicos (Cx601) para las fístulas perianales complejas en la enfermedad de Crohn: una fase 3, aleatorizado, doble ciego controlado. The Lancet 2016; 388, (10051): 1281-1290. [Fecha de acceso 03 de noviembre de 2016]

Disponible en:

[http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS01406736\(16\)31203-X.pdf](http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS01406736(16)31203-X.pdf)

42. Tratamiento de artrosis de Rodilla con células madres. ITRT. Instituto de Terapia Regenerativa Tissular del Hospital Quirón [Fecha de acceso 05 de marzo de 2016].

Disponible en: <http://www.itrt.es/tratamientos/tratamiento-de-artrosis-de-rodilla-con-celulas-madre>

43. Tratamiento de la Osteonecrosis de la cabeza del fémur. ITRT. Instituto de Terapia Regenerativa Tissular del Hospital Quirón [Fecha de acceso 05 de marzo de 2015].

Disponible en: <http://www.itrt.es/tratamientos/tratamiento-de-la-osteonecrosis-cabeza-de-femur-con-celulas-madre>

44. Tratamiento de la Discopatía Lumbar con células madre. ITRT. Instituto de Terapia Regenerativa Tissular del Hospital Quirón [Fecha de acceso 05 de marzo de 2015].

Disponible en: <http://www.itrt.es/tratamientos/tratamiento-de-la-discopatia-lumbar-con-celulas-madre>

45. Mizuno H.: "Adipose-derived Stem Cells for Tissue Repair and Regeneration: Ten Years of Research and a Literature Review". J Nippon Med Sch 2009; 76 (2): 56-66.

46. Rehman J, Traktuev D, Li J, et al.: "Secretion of angiogenic and antiapoptotic factors by human adipose stromal cells". *Circulation* 2004; 109 (10): 1292-1298.
47. Lu F, Mizuno H, Uysal AC, et al.: Improved viability of random pattern skin flaps through the use of adiposederived stem cells. *Plast Reconstr Surg* 2008; 121(1): 50-58.
48. Nambu M, Ishihara M, Nakamura S, et al.: Enhanced healing of mitomycin C-treated wounds in rats using inbred adipose tissue-derived stromal cells within an atelocollagen matrix. *Wound Repair Regen.* 2007; 15 (4): 505-510.
49. García Olmo D, García Arranz M, Herreros D. Expanded adipose-derived stem cells for the treatment of complex perianal fistula including Crohn's disease. *Expert Opin Biol Ther* 2008; 8 (9): 1417-1423.
50. Hyakusoku H, Ogawa R, Ono S, et al.: "Complications after autologous fat injection to the breast". *Plast Reconstr Surg* 2009; 123 (1): 360-370.
51. Yoshimura K, Suga H, Eto H.: "Adipose-derived stem/progenitor cells: roles in adipose tissue remodeling and potential use for soft tissue augmentation". *Regen Med* 2009; 4 (2): 265-273.
52. Charafe-Jauffret E, Monville F, Ginestier C, et al.: "Cancer stem cells in breast: current opinion and future challenges". *Pathobiology* 2008; 75 (2): 75-84. [Fecha de acceso 05 de Enero de 2015].  
  
Disponible en: <http://www.karger.com/Article/PDF/123845>
53. Otero J. La terapia celular. Trasplantes de tejidos y células. Organización Nacional de Trasplante. El modelo Español de Coordinación Trasplantes. 2da. Edición. Newsletter revista de la Organización Nacional de Trasplante .Grupo Aula Médica. Cap. 19.4. 2008; 335-414.
54. Brehm, M. y Strauer, B. Repairing the damaged heart: Stem cell research in acute heart attack and chronic coronary artery disease. *Stem Cell Research, Status*

Prospects Prerequisites, European Molecular Biology Organization (EMBO). 2008; 39–42. [Fecha de acceso: 09 de noviembre de 2016].

Disponible en:

[http://www.embo.org/documents/science\\_policy/stem\\_cell\\_research\\_2006.pdf](http://www.embo.org/documents/science_policy/stem_cell_research_2006.pdf)

[Fecha de consulta: 29 de noviembre de 2014].

55. Ellison, G., Smith, A., Waring, Ch., Henning, B., Burdina, A., Polydorou, J., Vicinanza, C., Lewis, F., Nadal-Ginard, B. y Torella, D. Adult Cardiac Stem Cells: Identity, Lotion and Potential. En: Turksen, Kursad, Adult Stem Cells, 2nd ed., New York, Humana Press, 2014; 47-96.

56. De Luca, M. Stem cell research in Epithelia. Stem Cell Research, Status Prospects Prerequisites, European Molecular Biology Organization (EMBO). 2006; 47–50. [Fecha de consulta: 09 de noviembre de 2016]

Disponible en:

[http://www.embo.org/documents/science\\_policy/stem\\_cell\\_research\\_2006.pdf](http://www.embo.org/documents/science_policy/stem_cell_research_2006.pdf)

57. Edlund, H. Stem cell research in pancreas. En: Status Prospects Prerequisites, European Molecular Biology Organization (EMBO), 2006; 55- 58. [Fecha de consulta: 09 de noviembre de 2016].

Disponible en:

[http://www.embo.org/documents/science\\_policy/stem\\_cell\\_research\\_2006.pdf](http://www.embo.org/documents/science_policy/stem_cell_research_2006.pdf)

58. Abdelalim, E. y Emara, M. Advances and challenges in the differentiation of pluripotent stem cells into pancreatic  $\beta$  cells. World Journal of Stem Cells. 2015; 7 (1):174-185. [Fecha de consulta: 04 de noviembre de 2016].

Disponible en: <http://www.wjgnet.com/1948-0210/ejournals/WJSCv7i1.pdf>

59. AEMPS. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Nota informativa. Advierte sobre la oferta de tratamientos no autorizados basados en el uso de células madres. 16 de abril de 2010. Fecha de acceso 14 de marzo de 2016].

Disponible en:

[https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/medillegales/2012/docs/AEMPS\\_10-2012.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/medillegales/2012/docs/AEMPS_10-2012.pdf)

60. Fundación Princesa de Asturias. The Transplantation Society y la Organización Nacional de Trasplantes (España). Premio Príncipe de Asturias de Cooperación Internacional 2010. [Fecha de acceso 05 de Abril de 2015].

Disponible en: <http://www.fpa.es/es/premios-princesa-de-asturias/premiados/2010-the-transplantation-society-y-la-organizacion-nacional-de-trasplantes-espana.html?texto=trayectoria>

61. MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD. Nota de prensa. España supera ya los 100.000 trasplantes de órganos. [Fecha de acceso 25 de febrero de 2016].

Disponible en: <http://www.ont.es/prensa/NotasDePrensa/24%20febrero%202016.-%20Espa%C3%B1a%20supera%20ya%20los%20100.000%20trasplantes%20de%20%C3%B3rganos.pdf>

62. OMG. Organización Mundial de la salud. [Fecha de acceso 04 de octubre de 2015].

Disponible en: <http://www.un.org/youthenvoy/es/2013/09/oms-organizacion-mundial-de-la-salud/>

63. OMS. Organización Mundial de la Salud. [Fecha de acceso 04 de octubre de 2015].

Disponible en: <http://www.who.int/about/es/>

64. OMS. Organización Mundial de la Salud. “Trasplante de órganos y tejidos humanos”. Consejo Ejecutivo EB123/5. 123ª reunión 18 de abril de 2008. Punto 5 del orden del día provisional. Informe de la Secretaría.[Fecha de acceso 10 de octubre de 2015].

Disponible en: [http://apps.who.int/gb/archive/pdf\\_files/EB123/B123\\_5-sp.pdf](http://apps.who.int/gb/archive/pdf_files/EB123/B123_5-sp.pdf)

65. OPS. Organización Panamericana de la Salud. [Fecha de acceso 10 de octubre de 2015].

Disponible en:

[http://www.paho.org/arg/index.php?option=com\\_content&view=article&id=184:acerca-ops](http://www.paho.org/arg/index.php?option=com_content&view=article&id=184:acerca-ops)

66. GODT. Global Observatory on Donation y Trasplantacion. [Fecha de acceso 01 de Febrero de 2016].

Disponible en: <http://www.transplant-observatory.org/Pages/AboutUs.aspx>.

67. Editor Rafael Matesanz, EL MODELO ESPAÑOL de Coordinación y Trasplantes. 2.da Edición. Capítulo 18: La traslación del modelo español a otros países: Acciones con la OMS: El observatorio mundial de donación y trasplantes Grupo Aula Médica, S.L, 2008; 286. [Fecha de acceso 11 de junio de 2015].

Disponible en: <http://www.ont.es/publicaciones/Documents/modeloespanol.pdf>

68. GODT. Global Observatory on Donation y Trasplantacion. RICDT. Red consejo iberoamericano de donación y trasplante. [Fecha de acceso 11 de Febrero de 2016].

Disponible en: <http://www.transplant-observatory.org/rcidt/Pages/default.aspx>

69. INFORME PARA LA XIII CONFERENCIA IBEROAMERICANA DE MINISTRAS Y MINISTROS DE SALUD. RED/CONSEJO IBEROAMERICANO DE DONACIÓN Y TRASPLANTE. (Pág. 11). [Fecha de acceso 02 de Febrero de 2016].

Disponible en:

<http://www.transplant-observatory.org/SiteCollectionDocuments/amrrepredspF.pdf>

70. INFORME PARA LA XIII CONFERENCIA IBEROAMERICANA DE MINISTRAS Y MINISTROS DE SALUD. RED/CONSEJO IBEROAMERICANO DE DONACIÓN Y TRASPLANTE. (Pág. 15)[Fecha de acceso 02 de Febrero de 2016].

Disponible en:

<http://www.transplant-observatory.org/SiteCollectionDocuments/amrrepredspF.pdf>

71. INFORME PARA LA XIII CONFERENCIA IBEROAMERICANA DE MINISTRAS Y MINISTROS DE SALUD. RED/CONSEJO IBEROAMERICANO DE DONACIÓN Y TRASPLANTE. (Pág. 19)[Fecha de acceso 02 de Febrero de 2016].

Disponible en:

<http://www.transplant-observatory.org/SiteCollectionDocuments/amrrepredspF.pdf>

72. INFORME PARA LA XIII CONFERENCIA IBEROAMERICANA DE MINISTRAS Y MINISTROS DE SALUD. RED/CONSEJO IBEROAMERICANO DE DONACIÓN Y TRASPLANTE. (Pág. 22)[Fecha de acceso 02 de Febrero de 2016].

Disponible en:

73. INFORME PARA LA XIII CONFERENCIA IBEROAMERICANA DE MINISTRAS Y MINISTROS DE SALUD. RED/CONSEJO IBEROAMERICANO DE DONACIÓN Y TRASPLANTE. (Pág. 30)[Fecha de acceso 02 de Febrero de 2016].

Disponible en:

<http://www.transplant-observatory.org/SiteCollectionDocuments/amrrepredspF.pdf>

74. INFORME PARA LA XIII CONFERENCIA IBEROAMERICANA DE MINISTRAS Y MINISTROS DE SALUD. RED/CONSEJO IBEROAMERICANO DE DONACIÓN Y TRASPLANTE. (Pág. 45)[Fecha de acceso 02 de Febrero de 2016].

Disponible en:

<http://www.transplant-observatory.org/SiteCollectionDocuments/amrrepredspF.pdf>

75. INFORME PARA LA XIII CONFERENCIA IBEROAMERICANA DE MINISTRAS Y MINISTROS DE SALUD. RED/CONSEJO IBEROAMERICANO DE DONACIÓN Y TRASPLANTE. (Pág. 57)[Fecha de acceso 02 de Febrero de 2016].

Disponible en:

<http://www.transplant-observatory.org/SiteCollectionDocuments/amrrepredspF.pdf>

76. INFORME PARA LA XIII CONFERENCIA IBEROAMERICANA DE MINISTRAS Y MINISTROS DE SALUD. RED/CONSEJO IBEROAMERICANO DE DONACIÓN Y TRASPLANTE. (Pág. 64)[Fecha de acceso 02 de Febrero de 2016].

Disponible en:

<http://www.transplant-observatory.org/SiteCollectionDocuments/amrrepredspF.pdf>

77. INFORME PARA LA XIII CONFERENCIA IBEROAMERICANA DE MINISTRAS Y MINISTROS DE SALUD. RED/CONSEJO IBEROAMERICANO DE DONACIÓN Y TRASPLANTE. (Pág. 69)[Fecha de acceso 02 de Febrero de 2016].

Disponible en:

<http://www.transplant-observatory.org/SiteCollectionDocuments/amrrepredspF.pdf>

78. INFORME PARA LA XIII CONFERENCIA IBEROAMERICANA DE MINISTRAS Y MINISTROS DE SALUD. RED/CONSEJO IBEROAMERICANO DE DONACIÓN Y TRASPLANTE. (Pág. 74)[Fecha de acceso 02 de Febrero de 2016].

Disponible en:

<http://www.transplant-observatory.org/SiteCollectionDocuments/amrrepredspF.pdf>

79. Fuente: ACTA DE LA UNDECIMA REUNIÓN DE LA RED / CONSEJO IBEROAMERICANO DE DONACIÓN Y TRASPLANTE. BUENOS AIRES (ARGENTINA) Buenos Aires, 1 y 2 de diciembre de 2011. [Fecha de acceso 02 de Febrero de 2016].

Disponible en:

<http://www.transplant-observatory.org/SiteCollectionDocuments/amrrepredsp11.pdf>

80. Donasur. Registro Mercosur de donación y trasplante [Fecha de acceso 04 de noviembre de 2016].

Disponible en: <https://www.donasur.net/#HomeUser>:

81. Newsletter. Red/Consejo iberoamericano de donación y trasplante. [Revista On-line] noviembre 2012; 6(1): 4-5[Fecha de acceso 12 de febrero de 2016].



Disponible en:

<http://www.ont.es/publicaciones/Documents/NEWSLET.%20IBEROAMERICA-2012,%20tercer%20pdf.pdf>

82. ACTA DE LA DECIMOTERCERA REUNIÓN DE LA RED / CONSEJO IBEROAMERICANO DE DONACIÓN Y TRASPLANTE. Ciudad de Panamá (Panamá), 14 y 15 de noviembre de 2013. [Fecha de acceso 28 de enero de 2016].

Disponible en: [http://www.mspbs.gov.py/inat/wp-content/uploads/2014/12/ACTA-XIII-REUNION-RCIDT-Panamá-2013\\_29102014.pdf](http://www.mspbs.gov.py/inat/wp-content/uploads/2014/12/ACTA-XIII-REUNION-RCIDT-Panamá-2013_29102014.pdf)

83. INCUCAI. Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante. Argentina [Fecha de acceso 19 de marzo de 2016].

Disponible en: <http://www.incucai.gov.ar/index.php/prensa/institucionales/285-xiv-reunion-de-la-red-consejo-iberoamericano-de-donacion-y-trasplante>

84. RICDT. Red/Consejo Iberoamericano de Donación y Trasplante. Resumen ejecutivo de la XV reunión de la RED/CONSEJO IBEROAMERICANO de donación y trasplante. Asunción (Paraguay), 3,4 y 5 de noviembre de 2015. Secretaria Permanente de la RICDT. Organización Nacional de Trasplante de España. (Pendiente por publicación).

85. OPS. Organización Panamericana de la Salud. Legislación sobre donación y trasplante de órganos, tejidos y células. Compilación y análisis comparado. [Fecha de acceso 04 de abril 2014]

Disponible en:

[http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_view&gid=21074&Itemid=](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=21074&Itemid=)

86. OMS. Organización Mundial de la Salud. Principios rectores de la OMS sobre trasplante de células, tejidos y órganos humanos. [Fecha de acceso 04 de febrero de 2016].

Disponible en: <http://www.who.int/transplantation/TxGP%2008-sp.pdf>

87. ONT. Organización Nacional de trasplante. Red/consejo iberoamericano de donación y trasplante. Declaración de Quito sobre Terapias Celulares sin evidencia demostrada. [Fecha de acceso 09 de febrero de 2016].

Disponible en: <http://www.ont.es/Documents/DeclaracionQuitospen.pdf>

88. Participantes en la Cumbre internacional sobre turismo de trasplantes y tráfico de órganos convocada por The Transplantation Society y la Sociedad Internacional de Nefrología en Estambul, Turquía. La Declaración de Estambul sobre el tráfico de órganos y el turismo de trasplantes. Turquía, del 30 de abril al 2 de mayo de 2008 [fecha de acceso 10 de febrero 2016].

Disponible en:

[http://www.declarationofistanbul.org/images/stories/translations/DOI\\_Spanish.pdf](http://www.declarationofistanbul.org/images/stories/translations/DOI_Spanish.pdf)

89. AEMPS. Agencia española de Medicamentos y productos Sanitarios. Directrices de la agencia española de medicamentos y productos sanitarios sobre la nomenclatura de las sustancias activas de los medicamentos en investigación de terapia avanzada que contengan células. [Fecha de acceso 04 de marzo de 2016].

Disponible en:

<https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/directrices-NSA-invest-terapia-celular.pdf>

90. AEMPS. Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Procedimiento para la solicitud de autorización de uso de medicamentos de terapia avanzada, según lo establecido en el real decreto 477/2014, de 13 de junio de 2014 por el que se regula la autorización de medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial. [Fecha de acceso 14 de marzo de 2016].

Disponible en:

<https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/terapiasAvanzadas/docs/procedimiento-solicitud-uso-medicamentos-TA.pdf>

91. Ochoa, M. (2016) Figuras Propias del autor.

## Webs institucionales

- Agencia Española de medicamentos y productos Sanitarios.
- Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/enlaces/home.htm>
- Agencia Europea de medicamentos y productos Sanitarios.
- Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/ema>.
- Boletines oficiales del Estado.
- Disponible en: <https://www.boe.es>.
- Observatorio Mundial de Donación y Trasplante.
- Disponible en: <http://www.Transplant.observatory.org/rcidt/>.
- Organización mundial de la Salud.
- <http://www.who.int/es/>
- Organización nacional de trasplante de órganos.
- Disponible en: <http://www.ont.es/Paginas/Home.aspx>
- Organización Panamericana de la Salud.
- Disponible en: <http://www.paho.org>
- Parlamento Europeo:
- Disponible en: <http://www.europarl.europa.eu/committees/es>
- Red/consejo iberoamericano de donación y trasplante.
- Disponible en: <http://www.transplant-observatory.org/rcidt/Pages>.
- Sociedad Internacional para la investigación con células madres.
- Disponible en: <http://www.isscr.org>.
- Red Tercer:
- Disponible en: <http://www.red-tercel.com>.
- Instituto de terapia Regenerativa Tisular del Hospital de Quirón.
- Disponible en <http://www.itrt.es>.



## **ANEXOS**



## ANEXO 1

### ***Principios Rectores de la OMS sobre el trasplante de células, tejidos y órganos humanos<sup>86</sup>***

#### Preámbulo

1. Como señaló el Director General en su informe presentado a la 79.<sup>a</sup> reunión del Consejo Ejecutivo,<sup>2</sup> el trasplante de órganos humanos empezó con una serie de estudios experimentales a comienzos del siglo XX. En ese informe se destacaban algunos de los principales adelantos clínicos y científicos registrados en ese campo desde que Alexis Carrel recibiera el Premio Nobel en 1912 por su labor de pionero. El trasplante quirúrgico de órganos humanos de donantes fallecidos o vivos a personas enfermas o moribundas empezó después de la Segunda Guerra Mundial. En los últimos 50 años, el trasplante de células, tejidos y órganos humanos se ha convertido en una práctica mundial que ha alargado la duración y mejorado enormemente la calidad de cientos de miles de vidas. Gracias a la constante mejora de la tecnología médica, sobre todo en relación con el rechazo de tejidos y órganos, se ha producido un aumento de la demanda de éstos, que siempre ha sido superior a la oferta, a pesar del notable aumento de la donación de órganos de personas fallecidas y del aumento de las donaciones de personas vivas en los últimos años.
2. La escasez de órganos disponibles no sólo ha llevado a muchos países a elaborar procedimientos y sistemas destinados a aumentar la oferta, sino que también ha estimulado el tráfico comercial de órganos humanos, sobre todo de donantes vivos no emparentados con los receptores. Las pruebas de la existencia de ese comercio, y del tráfico de seres humanos que lo acompaña, se

han hecho más evidentes en los últimos decenios. Además, la facilidad cada vez mayor para las comunicaciones y viajes internacionales ha llevado a muchos pacientes a viajar al extranjero para acudir a centros médicos que hacen publicidad de su capacidad para realizar trasplantes y suministrar órganos donados por una tarifa única que lo incluye todo.

3. La inquietud que suscita en la Asamblea de la Salud el comercio de órganos y la necesidad de establecer normas mundiales para los trasplantes quedaron reflejadas por primera vez en las resoluciones WHA40.13 y WHA42.5. Tras un proceso de consultas entablado por la Secretaría, la Asamblea de la Salud aprobó en su resolución WHA44.25 los Principios Rectores de la OMS sobre Trasplante de Órganos Humanos. A lo largo de los últimos 17 años, los Principios Rectores han tenido en todo el mundo gran influencia en los códigos y prácticas profesionales y en la legislación. Teniendo en cuenta los cambios que han sufrido las prácticas y las actitudes relativas al trasplante de órganos y tejidos, la 57.<sup>a</sup> Asamblea Mundial de la Salud, en su resolución WHA57.18, pidió al Director General que, entre otras cosas, “siguiera examinando y recabando datos a escala mundial sobre las prácticas y la seguridad, calidad, eficacia y epidemiología de los trasplantes alogénicos, y sobre las cuestiones éticas conexas, en particular la donación entre vivos, con el fin de actualizar los Principios Rectores sobre Trasplante de Órganos Humanos».

En su 123.<sup>a</sup> reunión, el 26 de mayo de 2008, el Consejo Ejecutivo tomó nota del proyecto de actualización de los Principios Rectores oficiales de la OMS sobre Trasplante de Células, Tejidos y Órganos Humanos que figura en el documento EB123/5. La presente versión, examinada por el Consejo en su 124.<sup>a</sup> reunión, refleja una modificación pedida por el Consejo en la 123.<sup>a</sup> reunión, en virtud de la cual, en el Principio Rector 4 se ha cambiado la palabra “raras” por “contadas”. Además, con respecto al Principio Rector 5, se ha aclarado que ciertos pagos son aceptables “siempre que el cuerpo humano y sus partes no



constituyan una fuente de beneficios económicos”, y también se ha aclarado la redacción de la última cláusula del Principio Rector 11. 2 Documento EB79/8.

4. La finalidad de los Principios Rectores siguientes es proporcionar un marco ordenado, ético y aceptable para la adquisición y trasplante de células, tejidos y órganos humanos con fines terapéuticos. Cada jurisdicción determinará los medios para poner en práctica los Principios Rectores. Éstos conservan los puntos fundamentales de la versión de 1991 al tiempo que incorporan nuevas disposiciones que responden a las tendencias actuales en el campo de los trasplantes, en particular el trasplante de órganos de donantes vivos y la utilización cada vez mayor de células y tejidos humanos. Los Principios Rectores no se aplican al trasplante de gametos, de tejido ovárico o testicular, ni de embriones con fines reproductivos, ni tampoco a la sangre ni a sus elementos constitutivos para fines de transfusión. La extracción de células, tejidos y órganos de personas fallecidas o vivas para fines de trasplante sólo podrá efectuarse de conformidad con los siguientes Principios Rectores.

Podrán extraerse células, tejidos y órganos del cuerpo de personas fallecidas para fines de trasplante si:

- a) Se obtiene el consentimiento exigido por la ley.
- b) No hay razones para pensar que la persona fallecida se oponía a esa extracción.
  - el principio 1, sobre consentimiento y legalidad;
  - el principio 3, sobre donación cadavérica y de vivo;
  - el principio 5, sobre donación altruista y prohibición del tráfico comercial de órganos o piezas anatómicas humanas;

- el principio 7, sobre obligaciones deontológicas de los médicos, los profesionales, las aseguradoras y las autoridades, respecto a la donación y el trasplante.

### **Comentario sobre el Principio Rector 1**

El consentimiento es la piedra angular ética de toda intervención médica. Compete a las autoridades nacionales definir, de conformidad con las normas éticas internacionales, el proceso de obtención y registro del consentimiento relativo a la donación de células, tejidos y órganos, el modo en que se organiza la obtención de órganos en su país y la función práctica del consentimiento como salvaguardia contra los abusos y las infracciones de la seguridad.

El consentimiento para la obtención de órganos y tejidos de personas fallecidas puede ser «expreso» o «presunto», lo que depende de las tradiciones sociales, médicas y culturales de cada país, como, por ejemplo, el modo en que las familias intervienen en la adopción de decisiones sobre la asistencia sanitaria en general. Tanto en un sistema como en el otro, no podrán extraerse células, tejidos u órganos del cuerpo de una persona fallecida en caso de que existan indicios válidos de que se oponía a ello.

En un régimen de consentimiento expreso podrán extraerse células, tejidos u órganos de una persona fallecida si ésta hubiera dado su consentimiento expreso en vida; dependiendo de la legislación nacional, ese consentimiento podrá efectuarse verbalmente o bien registrarse en una tarjeta de donante, en el permiso de conducir o el documento de identidad, o bien en el historial médico o en un registro de donantes. Si el fallecido no ha dado su consentimiento ni expresado claramente su oposición a la extracción de órganos, deberá obtenerse el permiso de una tercera persona designada legalmente, por lo general un miembro de la familia.

La alternativa, el sistema basado en el consentimiento presunto, permite extraer material del cuerpo de una persona fallecida para fines de trasplante y, en ciertos países, para realizar estudios anatómicos o investigaciones, a menos que la persona haya manifestado su oposición antes de fallecer, depositando el documento de objeción en una oficina determinada, o que una parte con conocimiento de causa notifique que el fallecido manifestó terminantemente su oposición a la donación. Dada la importancia del consentimiento desde el punto de vista ético, un sistema como éste deberá garantizar que la población esté plenamente informada acerca de la normativa y disponga de un medio fácil para manifestar su oposición a donar sus órganos.

Aunque en un sistema basado en el consentimiento presunto no se exige el consentimiento expreso antes de la extracción de las células, tejidos u órganos de una persona fallecida que no haya manifestado objeción en vida, los programas de obtención de órganos pueden mostrarse reacios a seguir adelante si los parientes se oponen personalmente a la donación; de manera análoga, en los sistemas basados en el consentimiento expreso, los programas también suelen tratar de obtener el permiso de la familia, incluso cuando el fallecido ha dado su consentimiento antes de morir.

Cuando la comprensión y la aceptación que la opinión pública tiene del proceso de donación de células, tejidos y órganos están profundamente arraigadas y exentas de ambigüedad, hay más probabilidades de que los programas se basen en el consentimiento expreso o presunto del fallecido, sin tratar de obtener el permiso adicional de los familiares. Incluso cuando no se solicita el permiso de los familiares, los programas de donantes tienen que revisar el historial médico y comportamental del fallecido con los miembros de la familia que lo conocían bien, puesto que una información exacta sobre el donante contribuye a aumentar la seguridad del trasplante.

En cuanto a la donación de tejidos, que entraña restricciones de tiempo algo menos acuciantes, se recomienda tratar siempre de obtener la aprobación de los parientes

más cercanos. Un aspecto importante que hay que tener en cuenta es la manera en que se restablecerá el aspecto del fallecido después de la extracción de los tejidos.

Los médicos que hayan determinado la muerte de un donante potencial no deberán participar directamente en la extracción de células, tejidos u órganos de ese donante ni en los procedimientos subsiguientes de trasplante, ni ocuparse de la asistencia a los receptores previstos de esas células, tejidos y órganos.

### **Comentario sobre el Principio Rector 2**

Este Principio tiene por objeto evitar el conflicto de intereses que podría originarse si el médico o los médicos que hubieran determinado la muerte de un posible donante fueran también los encargados de atender a otros pacientes cuyo bienestar dependiera de las células, tejidos u órganos trasplantados de ese donante. Las autoridades nacionales establecerán las normas jurídicas para determinar que la muerte se ha producido y especificarán cómo se formularán y aplicarán los criterios y el proceso para ello.

Las donaciones de personas fallecidas deberán desarrollarse hasta alcanzar su máximo potencial terapéutico, pero los adultos vivos podrán donar órganos de conformidad con la reglamentación nacional. En general, los donantes vivos deberán estar relacionados genética, legal o emocionalmente con los receptores. La donación de personas vivas es aceptable si se obtiene el consentimiento informado y voluntario del donante, se le garantiza la atención profesional, el seguimiento se organiza debidamente y se aplican y supervisan escrupulosamente los criterios de selección de los donantes. Los donantes vivos deberán ser informados de los riesgos, beneficios y consecuencias probables de la donación de una manera completa y comprensible; deberán ser legalmente competentes y capaces de sopesar la información y actuar voluntariamente, y deberán estar libres de toda coacción o influencia indebida.

### **Comentario sobre el Principio Rector 3**

Este Principio pone de relieve la importancia de adoptar las medidas jurídicas y logísticas necesarias para crear programas de donantes fallecidos allí donde no existan, así como de hacer que los programas existentes sean lo más eficaces y eficientes posible. Al tiempo que favorece el máximo grado de desarrollo de programas de trasplante que eviten los riesgos inherentes para los donantes vivos, este Principio también establece las condiciones básicas para la donación entre personas vivas. La existencia de una relación genética entre el donante y el receptor puede resultar ventajosa desde el punto de vista terapéutico y ofrecer garantías de que el donante esté motivado por una preocupación auténtica por el receptor, al igual que cuando hay una relación legal (como la existente entre cónyuges). Muchas donaciones altruistas tienen su origen también en donantes relacionados desde el punto de vista emocional, aunque puede ser difícil evaluar el grado de conexión alegado.

Las donaciones por parte de personas sin relación alguna han sido motivo de preocupación, aunque en algunos de esos casos es imposible avanzar ninguna objeción, como por ejemplo en el trasplante de células madre hematopoyéticas (cuando es aconsejable disponer de un grupo numeroso de donantes) o cuando se efectúa un intercambio de riñones porque no hay una buena inmunocompatibilidad de los donantes con los receptores con los que están relacionados. En el caso de las donaciones entre personas vivas, especialmente de donantes no emparentados, es preciso realizar una evaluación psicosocial para asegurar que el donante no actúe bajo coacción y evitar el comercialismo prohibido por el Principio Rector 5.

Las autoridades sanitarias nacionales deberán velar por que dicha evaluación corra a cargo de una parte independiente debidamente cualificada. Al determinar la motivación del donante y las expectativas del donante y el receptor con respecto a los resultados, esa evaluación podrá contribuir a identificar, y a evitar, donaciones forzadas o que sean, en realidad, transacciones retribuidas. Este Principio subraya la

necesidad de que la decisión sea auténtica y se tome con conocimiento de causa, para lo cual es necesario disponer de información completa, objetiva y localmente pertinente, y excluir a las personas vulnerables que sean incapaces de satisfacer los requisitos que comporta un consentimiento voluntario e informado.

Un consentimiento voluntario supone también la existencia de disposiciones adecuadas para poder retirar el consentimiento hasta el momento en que las intervenciones médicas en el receptor hayan llegado a un punto en que éste estuviera en serio peligro si el trasplante no siguiera su curso. Este aspecto deberá comunicarse en el momento de manifestar el consentimiento.

Por último, este Principio pone de relieve la importancia de proteger la salud de los donantes vivos durante el proceso de selección, donación y asistencia posterior necesaria, con el fin de velar por que el resto de la vida del donante no se vea afectada por las posibles consecuencias adversas de la donación. El donante y el receptor deberán recibir una atención equivalente, y las autoridades sanitarias son responsables en igual medida del bienestar de ambos.

No deberán extraerse células, tejidos ni órganos del cuerpo de un menor vivo para fines de trasplante, excepto en las contadas ocasiones autorizadas por las legislaciones nacionales. Deberán adoptarse medidas específicas para proteger a los menores, cuyo consentimiento se obtendrá, a ser posible, antes de la donación. Lo que es aplicable a los menores lo es asimismo a toda persona legalmente incapacitada.

#### **Comentario sobre el Principio Rector 4**

Este Principio establece una prohibición general de extraer a menores de edad células, tejidos u órganos para fines de trasplante. Las principales excepciones que podrán autorizarse son la donación familiar de células regenerativas (en caso de que no se disponga de un donante adulto terapéuticamente comparable) y los trasplantes

renales entre gemelos idénticos (cuando evitar la inmunodepresión representa para el receptor una ventaja suficiente para justificar la excepción, en ausencia de trastornos genéticos que pudieran afectar negativamente al donante en el futuro).

Aunque por lo general la autorización de los padres (o de uno de ellos) o del representante legal es suficiente para proceder a la extracción del órgano, pueden producirse conflictos de intereses cuando éstos también son responsables del bienestar del receptor previsto. En esos casos deberá solicitarse el examen y la aprobación de un organismo independiente, como un tribunal u otra autoridad competente.

En cualquier caso, la oposición de un menor a realizar una donación deberá prevalecer sobre el permiso otorgado por cualquier otra parte. El asesoramiento profesional a posibles donantes vivos con el fin de analizar y, de ser necesario, tratar de evitar cualquier presión en la decisión de donar reviste especial importancia en el caso de los donantes menores de edad.

Las células, tejidos y órganos deberán ser objeto de donación a título exclusivamente gratuito, sin ningún pago monetario u otra recompensa. Deberá prohibirse la compra, o la oferta de compra, de células, tejidos u órganos para fines de trasplante, así como su venta por personas vivas o por los allegados de personas fallecidas. La prohibición de vender o comprar células, tejidos y órganos no impide reembolsar los gastos razonables y verificables en que pudiera incurrir el donante, tales como la pérdida de ingresos o el pago de los costos de obtención, procesamiento, conservación y suministro de células, tejidos u órganos para trasplante.

### **Comentario sobre el Principio Rector 5**

El pago por células, tejidos y órganos tiende a aprovecharse injustamente de los grupos más pobres y vulnerables, socava la donación altruista y alienta el lucro

incontrolado y la trata de seres humanos. Esos pagos transmiten la idea de que algunas personas carecen de dignidad, de que son meros objetos que los demás pueden utilizar. Además de impedir el tráfico de material de origen humano, este Principio tiene por objeto afirmar el especial reconocimiento que merece la donación de material humano para salvar vidas o mejorar su calidad.

No obstante, también tiene en cuenta las circunstancias en que es habitual ofrecer a los donantes una prueba de gratitud a la que no pueda asignarse un valor en términos monetarios. La legislación nacional deberá garantizar que cualquier regalo o recompensa no sean, en realidad, formas encubiertas de pago por la donación de células, tejidos u órganos. Los incentivos en forma de “recompensa” con valor monetario que puedan transferirse a terceros no se diferencian de los pagos monetarios.

Aunque los peores abusos están relacionados con donantes de órganos vivos, también comportan peligro los casos en que se efectúan pagos por células, tejidos y órganos a los allegados de personas fallecidas, a vendedores o intermediarios, o bien a instituciones (como empresas de pompas fúnebres) que tienen a su cargo cadáveres.

Deberá prohibirse que partes como las mencionadas obtengan beneficios económicos. Este Principio admite compensar los costos que supone efectuar una donación (como los gastos médicos y los ingresos no percibidos por los donantes vivos) para que no tengan un efecto disuasorio sobre la donación. También acepta la necesidad de sufragar los costos legítimos de la obtención y de fomentar la seguridad, calidad y eficacia de los productos de células y tejidos y de los órganos humanos para trasplante, siempre que el cuerpo humano y sus partes no constituyan una fuente de beneficios económicos. Suscitan preocupación los incentivos que abarcan servicios esenciales que los donantes no podrían permitirse por otros medios, como la atención médica o la cobertura de un seguro de enfermedad.

El acceso al más alto nivel posible de salud es un derecho fundamental, no algo que se pueda adquirir a cambio de partes anatómicas. Sin embargo, es lícito que se les



ofrezcan a los donantes vivos evaluaciones médicas periódicas gratuitas relacionadas con la donación y un seguro de vida o por las complicaciones que puedan surgir a causa de la donación.

Las autoridades sanitarias deberán fomentar las donaciones motivadas por la necesidad del receptor y el bien de la comunidad. Toda medida encaminada a alentar las donaciones deberá respetar la dignidad del donante y promover el reconocimiento social de la naturaleza altruista de la donación de células, tejidos y órganos. En cualquier caso, las autoridades sanitarias deberán definir expresamente y de manera transparente toda la práctica destinada a fomentar la obtención de células, tejidos y órganos para fines de trasplante.

Los regímenes jurídicos nacionales deberán abordar todas las circunstancias particulares del país en cuestión, dado que los riesgos para los donantes y los receptores son variables. Cada jurisdicción determinará los detalles de las prohibiciones que utilizará y el método de aplicación, incluidas las sanciones, que podrán suponer la adopción de medidas conjuntas con otros países de la región. La prohibición de pagar por células, tejidos y órganos deberá aplicarse a todas las personas, incluidos los receptores de trasplantes que intenten sustraerse a la reglamentación nacional viajando a lugares en los que no se hagan respetar las prohibiciones relativas a la comercialización.

Se permitirá la promoción de la donación altruista de células, tejidos u órganos humanos mediante publicidad o llamamiento público, de conformidad con la reglamentación nacional. Deberá prohibirse toda publicidad sobre la necesidad o la disponibilidad de células, tejidos u órganos cuyo fin sea ofrecer un pago a individuos por sus células, tejidos u órganos, o a un pariente cercano en caso de que la persona haya fallecido, o bien recabar un pago por ellos. Deberán prohibirse asimismo los servicios de intermediación que entrañen el pago a esos individuos o a terceros.

### **Comentario sobre el Principio Rector 6**

Este Principio no afecta a la publicidad general ni a los llamamientos públicos para alentar la donación altruista de células, tejidos u órganos humanos, siempre que no subviertan los sistemas legalmente establecidos de asignación de órganos. Por el contrario, tiene por objeto prohibir la incitación comercial, consistente, por ejemplo, en proponer pagos a cambio de células, tejidos u órganos a personas, a parientes de personas fallecidas o a otras partes que estén en posesión de ellos (como las empresas de pompas fúnebres); los destinatarios de este Principio son tanto los agentes y otros intermediarios como los compradores directos.

Los médicos y demás profesionales de la salud no deberán participar en procedimientos de trasplante, ni los aseguradores sanitarios u otras entidades pagadoras deberán cubrir esos procedimientos, si las células, tejidos u órganos en cuestión se han obtenido mediante explotación o coacción del donante o del familiar más cercano de un donante fallecido, o bien si éstos han recibido una remuneración.

### **Comentario sobre el Principio Rector 7**

Los profesionales sanitarios sólo deberán realizar extracciones, procedimientos intermedios o implantaciones de células, tejidos u órganos cuando las donaciones no se remuneren y sean verdaderamente voluntarias. (En el caso de los donantes vivos, suele estar indicada una evaluación psicosocial del donante, tal como se describe en el Principio Rector 3).

El hecho de no cerciorarse de que la persona que ha manifestado su consentimiento a la donación no haya sido remunerada, obligada o explotada constituye una infracción de las obligaciones profesionales que deberá ser sancionada por las organizaciones profesionales correspondientes y por las autoridades gubernamentales encargadas de la reglamentación o de otorgar las licencias. Los médicos y los centros sanitarios

tampoco deberán derivar pacientes a centros de trasplante, situados en sus países o en otras naciones, que utilicen células, tejidos u órganos obtenidos por medio de pagos a los donantes, a sus familias o a otros vendedores o intermediarios, ni podrán solicitar ni aceptar pagos por hacerlo.

Se podrá prestar atención posterior al trasplante a los pacientes que hayan sido sometidos a trasplante en esos centros, pero los médicos que se nieguen a prestar esos cuidados no deberán afrontar sanciones profesionales por ese rechazo, siempre que deriven esos pacientes a otros centros. Los seguros de enfermedad y otros pagadores deberán esforzarse especialmente por observar normas éticas exigentes, negándose a pagar por trasplantes que violen los Principios Rectores.

Los centros y profesionales de la salud que participen en procedimientos de obtención y trasplante de células, tejidos u órganos no deberán percibir una remuneración superior a los honorarios que estaría justificado recibir por los servicios prestados.

### **Comentario sobre el Principio Rector 8**

Esta disposición refuerza los Principios Rectores 5 y 7, prohibiendo el lucro incontrolado en la obtención e implantación de células, tejidos y órganos. Las autoridades sanitarias deberán vigilar los honorarios aplicados a los servicios de trasplante con el fin de garantizar que no sean cargos encubiertos en pago de esas mismas células, tejidos u órganos. Todas las personas y centros implicados deberán rendir cuentas de todas las sumas recibidas por los servicios de trasplante.

El médico u otro profesional sanitario que tenga dudas sobre la pertinencia de unos honorarios deberá recabar la opinión del organismo disciplinario o encargado de emitir las licencias antes de proponer o percibir esos honorarios. Podrán utilizarse como referencia los honorarios que se apliquen por servicios parecidos.

La asignación de órganos, células y tejidos deberá regirse por criterios clínicos y normas éticas, y no atendiendo a consideraciones económicas o de otra índole. Las reglas de asignación, definidas por comités debidamente constituidos, deberán ser equitativas, justificadas externamente y transparentes.

### **Comentario sobre el Principio Rector 9**

Si las tasas de donación no cubren la demanda clínica, un comité formado por expertos en las especialidades médicas pertinentes, en bioética y en salud pública deberá definir los criterios de asignación a nivel nacional y subregional.

Ese carácter multidisciplinario es importante para garantizar que en la asignación se tengan en cuenta no sólo los factores médicos, sino también los valores comunitarios y las normas éticas de carácter general. Los criterios para distribuir las células, tejidos y órganos deberán ser conformes con los derechos humanos y, en particular, no deberán basarse en el sexo, raza, religión o condición económica del receptor.

Este Principio implica que el costo del trasplante y del seguimiento, incluido, si procede, del tratamiento inmunodepresor, deberá estar al alcance de todos los pacientes interesados, es decir, que ningún receptor deberá verse excluido únicamente por motivos económicos.

El concepto de transparencia no se aplica exclusivamente al proceso de asignación, sino que es fundamental en todos los aspectos del trasplante (tal como se analiza más adelante en el comentario sobre el Principio Rector 11).

Es imprescindible aplicar procedimientos de alta calidad, seguros y eficaces tanto a los donantes como a los receptores. Los resultados a largo plazo de la donación y el trasplante de células, tejidos y órganos deberán evaluarse tanto en el donante vivo como en el receptor, con el fin de documentar los efectos beneficiosos y nocivos.

Debe mantenerse y optimizarse constantemente el nivel de seguridad, eficacia y calidad de las células, tejidos y órganos humanos para trasplante, en cuanto producto sanitario de carácter excepcional. Para ello es preciso instituir sistemas de garantía de la calidad que abarquen la trazabilidad y la vigilancia, y que registren las reacciones y eventos adversos, tanto a nivel nacional como en relación con los productos humanos exportados.

### **Comentario sobre el Principio Rector 10**

Para optimizar los resultados del trasplante de células, tejidos y órganos es preciso aplicar un proceso reglado que englobe las intervenciones clínicas y los procedimientos ex vivo desde la selección del donante y durante todo el seguimiento a largo plazo. Bajo la supervisión de las autoridades sanitarias nacionales, los programas de trasplante deberán realizar un seguimiento tanto de los donantes como de los receptores para garantizar que ambos reciban los cuidados apropiados e información acerca del equipo de trasplante encargado de esos cuidados.

La evaluación de la información sobre los riesgos y los beneficios a largo plazo es esencial para el proceso de obtención del consentimiento y para equilibrar adecuadamente los intereses de los donantes y los receptores. Los beneficios para ambos tienen que compensar con creces los riesgos derivados de la donación y el trasplante. No deberán permitirse las donaciones en situaciones clínicas en las que no haya ninguna esperanza. Se alienta a los programas de donación y trasplante a que participen en registros nacionales y/o internacionales de trasplantes.

Cualquier desviación de los procesos aceptados que pudiera aumentar el riesgo para los receptores o los donantes, así como todas las consecuencias adversas de la donación o el trasplante, deberán ser notificadas y analizadas por las autoridades sanitarias responsables. El trasplante de material humano que no requiera tratamiento de mantenimiento podrá no necesitar un seguimiento activo a largo plazo, aunque deberá garantizarse la trazabilidad durante toda la vida prevista del donante y del

receptor. En aras de la plena trazabilidad es imprescindible disponer de medios convenidos internacionalmente para codificar las células y tejidos utilizados en los trasplantes.

La organización y ejecución de las actividades de donación y trasplante, así como sus resultados clínicos, deben ser transparentes y abiertos a inspección, pero garantizando siempre la protección del anonimato personal y la privacidad de los donantes y receptores.

### **Comentario sobre el Principio Rector 11**

La transparencia puede definirse en pocas palabras como el mantenimiento del acceso público a información global, actualizada periódicamente, sobre los procesos, y en particular la asignación, las actividades de trasplante y los resultados conseguidos tanto en el caso de los receptores como de los donantes vivos, así como la información sobre la organización, los presupuestos y la financiación. Dicha transparencia no es incompatible con el impedimento del acceso público a información que pudiera servir para identificar a los donantes o a los receptores, aunque sigue respetando la necesidad de trazabilidad reconocida en el Principio 10.

El objetivo del sistema deberá consistir no sólo en aumentar al máximo la cantidad de datos disponibles que permitan la realización de estudios académicos y la labor de supervisión gubernamental, sino también en identificar los riesgos, y facilitar su corrección, con el fin de reducir al mínimo los perjuicios acarreados a los donantes y a los receptores.

## ANEXO 2

### ***Declaración de Quito sobre Terapias Celulares sin Evidencia Demostrada XII Reunión de la RCIDT (Quito, Ecuador, 2012)*<sup>87</sup>.**

Preámbulo: Considerando la Declaración de Mar del Plata, la Recomendación del RCIDT sobre Terapia Celular y la Recomendación a las Autoridades Sanitarias de los Estados Miembros sobre políticas relacionadas a Terapias Celulares.

- Reiterando la Declaratoria de rechazo al turismo de trasplante en Latinoamérica del RCIDT la cual exhorta, entre otros aspectos, a tomar medidas para controlar y sancionar la promoción y publicidad de estas prácticas ilícitas.
- Recordando las resoluciones de la Asamblea Mundial de la Salud WHA57.18 y WHA63.22 sobre trasplante de órganos y tejidos humanos, las cuales establecen, entre otros aspectos, que se adopten medidas frente al turismo de trasplantes, venta y tráfico internacional de material humano para trasplante.
- Reiterando el compromiso de aplicar los Principios Rectores de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre Trasplante de Células, Tejidos y Órganos Humanos.
- Reconociendo el documento CD49/14 y la resolución CD49.R18, de la Organización Panamericana de la Salud (OPS). Sobre la eliminación de las enfermedades desatendidas y otras infecciones relacionadas con la pobreza.
- Marco de política para la donación y el trasplante de órganos, tejidos y células humanas;
- Conscientes del incremento alarmante en los últimos años de los fraudes existentes en el campo de la terapia celular sin evidencia científica demostrada,

con el consecuente riesgo en la seguridad de los pacientes y las repercusiones negativas en la sociedad.

- Considerando la creciente preocupación por la publicidad engañosa existente en varios Estados, incluyendo en los Estados Latinoamericanos, que ofrecen remedios milagrosos y presentan estas prácticas con células madre como terapias consolidadas aun cuando se encuentran en fase de investigación.
- Asumiendo la falta de mecanismos de regulación y control en Terapia Celular en muchos países de la región, y en consecuencia el incremento en el número de casos fraudulentos y la existencia de un turismo de trasplante con células madre que está tomando relevancia en los últimos años.
- Recordando que los Estados Iberoamericanos se encuentran realizando importantes esfuerzos para establecer y mantener adecuadamente sistemas nacionales de donación y trasplantes basados en la confianza y en la donación altruista.

Dicha declaración, adquiere una relevancia de primer orden, cuando los países miembros, manifiestan:

- 1.1. El rechazo rotundo a la oferta de tratamientos curativos con células madre cuya eficacia no haya sido demostrada y que no garantice la seguridad en los pacientes.
- 1.2. La condena a la adquisición de partes del cuerpo humano para trasplante donde exista explotación de las poblaciones más vulnerables, y en donde se busquen beneficios de tipo económico, incluyendo el tráfico de material humano derivado de estas prácticas y el turismo de trasplante celular.
- 1.3. El apoyo a la investigación científica ética y estrictamente regulada con células madre en seres humanos.



- 1.4. La necesidad de establecer mecanismos legales y administrativos en los Estados Miembros, con el objeto de regular la Terapia Celular y controlar que dichas prácticas se realicen siempre dentro de un marco legal, respetando la dignidad humana, y bajo la supervisión de las autoridades competentes, reconociendo los esfuerzos de los estados que están estableciendo medidas regulatorias.
- 1.5. El deseo de trabajar de manera conjunta con las autoridades competentes (Poder Judicial, incluyendo la Fiscalía General, Poder Ejecutivo, incluyendo la Policía Nacional y el Ministerio del Interior, Colegios Profesionales, Sociedad Civil en general, entre otros) con el objeto de luchar en cada Estado contra los delitos conexos al fraude con los tratamientos de células madre;
- 1.6. La necesidad de aunar esfuerzos a nivel supranacional para impedir que se establezcan en los Estados de la región redes internacionales delictivas, y mantener marcos legales armonizados con el objeto de regular dichas prácticas protegiendo tanto a los donantes como a los pacientes receptores y su dignidad;
- 1.7. Los Estados miembros de La Red/Consejo Iberoamericano de Donación y Trasplante deben tomar el liderazgo en dicho proceso a través de actividades concretas y por ello proponen:
  - a) No utilizar las células madre con fines terapéuticos mientras no se demuestre evidencia científica de su beneficio.
  - b) Establecer un marco jurídico en todos los Estados, que regule las actividades en esta materia.
  - c) Definir y delimitar dentro de las normativas la competencia sobre la Terapia Celular.

- d) Realizar las técnicas de Terapia Celular en centros o instalaciones previamente autorizadas por las autoridades sanitarias y que la supervisión, y vigilancia de las actividades en dichos centros tenga un adecuado control para evitar actividades fraudulentas.
- a) Realizar inspecciones oportunas cuando exista sospecha del uso de estas técnicas que se encuentren fuera del marco legal y la denuncia a través de los mecanismos competentes de aquellos casos que demuestren la práctica de actividades ilícitas.
- b) Alentar a los profesionales de la salud a notificar a las autoridades pertinentes sobre las prácticas ilícitas bajo su conocimiento, de conformidad con las capacidades y la legislación nacional.
- c) Adoptar normativas que regulen la Terapia Celular contemplando medidas sancionadoras, tales como el cierre de las clínicas fraudulentas y medidas en sede administrativa, penal o civil, contra los implicados.
- d) Fomentar las campañas informativas en diferentes medios de comunicación, con el objeto de presentar la evidencia científica actual en el uso de este tipo de terapias, así como del riesgo de publicidad engañosa.
- e) Establecer mecanismos por los cuales las autoridades sanitarias se vean en la obligación de ser transparentes acerca de las prácticas fraudulentas en terapia celular detectadas en el país, así como compartir con el resto de países del RCIDT buenas prácticas en la materia, las cuales contribuyan a fortalecer la cooperación multilateral en dicho campo.
- f) Comunicar a los miembros del RCIDT cualquier irregularidad que se detecte en el ámbito de cada país.
- g) Examinar periódicamente en los Estados miembros del RCIDT el estado de implementación de la presente Declaración.

Nada en esta Declaración podrá interpretarse en el sentido contrario a las disposiciones que los diversos Estados se encuentren realizando en función de las actividades descritas y del espíritu de la presente Declaración.

Evidentemente, a los propósitos investigativos en este caso particular, los ordinales b, c, e, g, e i, son de especial importancia, pues se concatenan con la intencionalidad del estudio, al permitir realizar la comparación del marco jurídico en todos los Estados, teniendo en cuenta dicho sistema regulatorio y la normativa de la competencia sobre la Terapia Celular. A su vez, practicar las labores de vigilancia necesaria que atenten contra dicha normativa en perjuicio de la salud del ser humano, contemplando medidas sancionadoras, contra los implicados, afinando los mecanismos necesarios para que las autoridades sanitarias sean obligatoriamente transparentes acerca de las prácticas fraudulentas en terapia celular que se detecten en los países miembros, enfrentando de manera decidida el turismo de terapia celular fraudulento, así como compartir todos los países del RCIDT las buenas prácticas que contribuyan a fortalecer la cooperación multilateral en tan importante campo de la investigación y ejercicio de la protección a la salud de los seres humanos.



## ANEXO 3

### ***Declaración de Estambul***<sup>88</sup>

#### **Introducción**

El trasplante de órganos, uno de los milagros médicos del siglo XX, ha alargado y mejorado la vida de cientos de miles de pacientes a nivel mundial. Los grandes avances científicos y clínicos de entregados profesionales de la salud, así como los numerosos actos de generosidad de los donantes de órganos y sus familias, han hecho que los trasplantes ya no sean solo una terapia que salva vidas sino también un brillante símbolo de solidaridad humana. Aun así, estos logros han estado manchados por numerosos informes sobre el tráfico con seres humanos que se utilizan para extraer órganos y sobre pacientes-turistas de países ricos que viajan al extranjero para comprar órganos a la gente con menos recursos. En 2004, la Organización Mundial de la Salud hizo un llamado a los Estados miembros para que “tomasen medidas para proteger a los grupos más pobres y vulnerables del turismo de trasplantes y la venta de tejidos y órganos, y abordasen el problema más amplio del tráfico internacional de tejidos y órganos humanos”.

Para tratar los urgentes y cada vez mayores problemas de la venta de órganos, el turismo de trasplantes y el tráfico de los donantes de órganos ante la escasez mundial de órganos, se celebró en Estambul, del 30 de abril al 2 de mayo.

#### **Resumen**

Para tratar de manera urgente los problemas cada vez mayores de turismo de trasplantes y tráfico de los donantes de órganos ante la escasez mundial de órganos para trasplante, un Comité Directivo convocado en Dubái en diciembre de 2007 por la

Sociedad de Trasplantes y la Sociedad Internacional de Nefrología, se hizo cargo del trabajo preparatorio para la reunión. El borrador de la declaración de dicho comité se divulgó y revisó de acuerdo con los comentarios formulados por más de 150 representantes convocados a esta reunión. La Declaración de Estambul se llevó a cabo del 30 de abril al 2 mayo de 2008; representa el consenso de los participantes, los cuales fueron seleccionados de acuerdo con las siguientes consideraciones: vínculos del país con la Sociedad de Trasplantes que representa prácticamente a todos los países con programas de trasplantes, representantes de sociedades internacionales y el Vaticano, personas con cargos directivos en nefrología y trasplantes, participantes en el ámbito de políticas públicas de trasplante de órganos, eticistas, antropólogos, sociólogos y especialistas en cuestiones jurídicas, de prestigio por sus publicaciones sobre la política y la práctica de los trasplantes.

de 2008, una Cumbre en la que se reunieron más de 150 representantes de organismos médicos y científicos de todo el mundo, oficiales de gobierno, científicos sociales y eticistas.

Un Comité Directivo, convocado en Dubái en diciembre de 2007 por la Sociedad de Trasplantes y la Sociedad Internacional de Nefrología, se hizo cargo del trabajo preparatorio para la reunión. El borrador de la declaración de dicho comité se divulgó ampliamente y revisó a continuación de acuerdo con los comentarios recibidos. En la Cumbre, el borrador revisado fue examinado por grupos de trabajo y finalizado en deliberaciones plenarias.

La presente Declaración representa el consenso de los participantes de la Cumbre. Todos los países necesitan un marco jurídico y profesional para administrar la donación de órganos y las actividades de trasplantes, así como un sistema normativo de supervisión transparente que garantice la seguridad del donante y del receptor y la aplicación de normas y prohibiciones sobre prácticas no éticas. Las prácticas no éticas son, en parte, una consecuencia no deseada de la escasez mundial de órganos para trasplantes. Por lo tanto, cada país debería luchar para garantizar la aplicación de

programas que prevengan la carencia de órganos y para ofrecer órganos que satisfagan las necesidades de trasplantes de sus residentes, a partir de donantes de su propia población o a través de la cooperación regional. El potencial terapéutico de la donación de órganos de personas fallecidas debería maximizarse no solo para los riñones sino también para otros órganos, según las necesidades de cada país. La lucha por iniciar o mejorar los trasplantes de donantes fallecidos es esencial para minimizar la carga de los donantes vivos. Los programas educativos son útiles para hacer frente a las barreras, ideas falsas y desconfianza, que impiden actualmente el desarrollo suficiente de la donación de órganos de personas fallecidas; para que los programas de trasplantes tengan éxito, también es esencial que exista una infraestructura de sistema sanitario pertinente.

El acceso a la asistencia sanitaria es un derecho humano, pero a menudo no una realidad. La proporción de cuidados a los donantes vivos antes, durante y después de la intervención tal y como se describe en los informes de foros internacionales organizados por la Sociedad de Trasplantes en Ámsterdam y Vancouver<sup>2-4</sup> no es menos importante que cuidar al receptor del trasplante. Un resultado positivo para un receptor nunca puede justificar el daño a un donante vivo; para que el trasplante con donante vivo se considere un éxito, tiene que salir bien para el receptor y para el donante.

La presente Declaración se basa en los principios de la Declaración Universal de los Derechos Humanos.<sup>5</sup> La amplia representación en la Cumbre de Estambul refleja la importancia de la colaboración internacional y el consenso mundial para mejorar las prácticas de donación y trasplantes. La Declaración se enviará a organizaciones profesionales pertinentes y a autoridades sanitarias de todos los países para su consideración. Las víctimas empobrecidas del tráfico de órganos y el turismo de trasplantes no deben ser el legado de los trasplantes, sino más bien una celebración del obsequio de la salud de una persona a otra.

## **Definiciones**

El *tráfico de órganos* es la obtención, transporte, transferencia, encubrimiento o recepción de personas vivas o fallecidas o sus órganos mediante una amenaza, uso de la fuerza u otras formas de coacción, secuestro, fraude, engaño o abuso de poder o de posición vulnerable; o la entrega o recepción de pagos o beneficios por parte un tercero para obtener el traspaso de control sobre el donante potencial, dirigido a la explotación mediante la extracción de órganos para trasplante.<sup>6</sup> La *comercialización de trasplantes* es una política o práctica en la que un órgano se trata como una mercancía, incluida la compra, venta o utilización para conseguir beneficios materiales.

El *viaje para trasplantes* es el traslado de órganos, donantes, receptores o profesionales del trasplante fuera de las fronteras jurisdiccionales, dirigido a realizar un trasplante. El viaje para trasplantes se convierte en “turismo de trasplantes” si implica el tráfico de órganos o la comercialización de trasplantes, o si los recursos (órganos, profesionales y centros de trasplantes) dedicados a suministrar trasplantes a pacientes de otro país debilitan la capacidad del país de ofrecer servicios de trasplantes a su propia población.

## **Principios**

1. Los gobiernos nacionales que trabajan en colaboración con organizaciones internacionales y no gubernamentales, deberían desarrollar e implementar programas integrales para la revisión, prevención y tratamiento de la insuficiencia orgánica, que incluyan:
  - a) El avance de la investigación clínica y científica básica.
  - b) Programas eficaces, basados en pautas internacionales, para tratar y mantener a pacientes con enfermedades terminales como programas de diálisis para pacientes con problemas renales, con el fin de minimizar la



morbilidad y la mortalidad, junto con programas de trasplantes para dichas enfermedades.

c) El trasplante de órganos como el mejor tratamiento de insuficiencias orgánicas para receptores adecuados desde el punto de vista médico.

2. Cada país o jurisdicción debería desarrollar e implementar legislación que regule la recuperación de órganos de donantes vivos y fallecidos y la práctica del trasplante, de acuerdo con la normativa internacional.

a) Se deberían desarrollar e implementar políticas y procedimientos para maximizar el número de órganos disponibles para trasplantes, de acuerdo con estos principios.

b) Las donaciones y los trasplantes requieren la supervisión y responsabilidad de las autoridades sanitarias de cada país para garantizar transparencia y seguridad.

c) Para la supervisión es necesario un registro nacional o regional que registre los trasplantes de donantes vivos y fallecidos.

d) Entre los componentes clave de programas eficaces se incluye la educación y la conciencia pública, la educación y formación de profesionales de la salud, y las responsabilidades definidas de todos los participantes en el sistema nacional de trasplantes y donación de órganos.

3. Los órganos para trasplantes deberían estar repartidos equitativamente en los países o jurisdicciones para los receptores adecuados, independientemente del sexo, el grupo étnico, la religión o la posición social o económica.

a) Las compensaciones económicas o ganancias materiales de cualquiera de las partes no deben afectar al cumplimiento de las reglas de distribución pertinentes.

4. Los cuidados médicos óptimos a corto y largo plazo deberían ser el objetivo principal de las políticas y programas de trasplantes para garantizar la salud de los donantes y los receptores.
  - a) Las compensaciones económicas o ganancias materiales de cualquiera de las partes no debe anular la importancia primaria del bienestar y salud de los donantes y receptores.
  
5. Las jurisdicciones, los países y las regiones deberían luchar por conseguir la autosuficiencia en la donación de órganos suministrando un número suficiente de órganos procedentes del país a los residentes que lo necesiten o a través de la cooperación regional.
  - a) La colaboración entre países no es incompatible con la autosuficiencia nacional, siempre y cuando la colaboración proteja a los vulnerables, promueva la igualdad entre la población de donantes y receptores y no incumpla estos principios.
  - b) El tratamiento de pacientes que no pertenecen al país o su jurisdicción se puede aceptar exclusivamente si no perjudica la capacidad de un país de ofrecer servicios de trasplantes a su propia población.
  
6. El tráfico de órganos y el turismo de trasplantes violan los principios de igualdad, justicia y respeto de la dignidad humana y deberían prohibirse. Puesto que los donantes con menos recursos económicos o más vulnerables son el blanco de la comercialización de trasplantes, se produce inexorablemente una injusticia y debería prohibirse.

En la Resolución 44.25, la Asamblea de la Organización Mundial de la Salud hizo un llamado a los países para evitar la compra y venta de órganos humanos para trasplantes.

- a) Entre las prohibiciones de estas prácticas se debería incluir la prohibición de todo tipo de anuncios (incluido el soporte electrónico e impreso), solicitudes o mediaciones que se dirijan a la comercialización de trasplantes, el tráfico de órganos o el turismo de trasplantes.
- b) Dichas prohibiciones también deberían penar las actuaciones como las revisiones médicas de donantes, órganos u órganos para trasplantes que ayuden, alienten o utilicen productos del tráfico de órganos o el turismo de trasplantes.
- c) Las prácticas que induzcan a los grupos o individuos vulnerables (como las personas analfabetas y con pocos recursos económicos, los inmigrantes indocumentados, los presos y los refugiados políticos o económicos) a ser donantes vivos, son incompatibles con el objetivo de combatir el tráfico de órganos y el turismo y la comercialización de trasplantes.

## **Propuestas**

De acuerdo con estos principios, los participantes en la Cumbre de Estambul sugieren las siguientes estrategias para aumentar el fondo de donantes y evitar el tráfico de órganos, la comercialización de trasplantes y el turismo de trasplantes, y para alentar los programas de trasplantes legítimos que salvan vidas.

*Para responder a la necesidad de una mayor donación de las personas fallecidas*

1. Los gobiernos, en colaboración con instituciones sanitarias, profesionales y organizaciones no gubernamentales, deberían tomar las medidas necesarias para aumentar la donación de órganos de personas fallecidas. Se debería luchar por eliminar los obstáculos y la falta de incentivos en la donación de órganos de fallecidos.

2. Los países que carezcan de un sistema establecido de donación o trasplante de órganos de fallecidos, deberían promulgar leyes nacionales que inicien la donación de órganos de fallecidos y crear una infraestructura de trasplantes, con el fin de aprovechar el potencial de donantes fallecidos de cada país.
3. En todos los países en los que se ha iniciado la donación de órganos de personas fallecidas, se debería maximizar el potencial terapéutico de la donación o trasplante del órgano.
4. Se anima a los países con programas establecidos para los trasplantes de donantes fallecidos a compartir la información, los conocimientos y la tecnología con países que quieran mejorar sus esfuerzos en la donación de órganos.

*Para garantizar la protección y seguridad de los donantes vivos y el reconocimiento adecuado de su heroica actuación al tiempo que se lucha contra el turismo de trasplantes, el tráfico de órganos y la comercialización de trasplantes.*

1. Los representantes del gobierno y los organismos de la sociedad civil deberían considerar el acto de la donación heroico y honroso como tal.
2. La determinación de si un donante vivo es apropiado desde el punto de vista psicosocial y médico debería guiarse por las recomendaciones de los Foros de Ámsterdam y Vancouver.<sup>2-4</sup>
  - a) Los mecanismos para el consentimiento informado deberían incorporar estipulaciones que evalúen la Declaración de Estambul, comprensión del donante, incluida la evaluación del impacto psicológico del proceso.
  - b) Todos los donantes deberían someterse a una evaluación psicosocial por parte de profesionales de la salud mental durante las revisiones.
3. El cuidado de los donantes de órganos, incluido el de las víctimas del tráfico de órganos, la comercialización de trasplantes y el turismo de trasplantes, es una

responsabilidad fundamental de todas las jurisdicciones que hayan permitido los trasplantes de órganos realizados con dichas prácticas.

4. Los sistemas y estructuras deberían garantizar la normalización, transparencia y responsabilidad del apoyo a la donación.
  - a) Se deberían establecer seguimientos y mecanismos para conseguir la transparencia del proceso.
  - b) Se debería obtener un consentimiento informado tanto para la donación como para los procesos de seguimiento.
5. El suministro de cuidados incluye las atenciones médicas y psicosociales durante la donación y para cualquier efecto a largo y corto plazo relacionado con la donación de órganos.
  - a) En las jurisdicciones y países que carecen de seguros médicos universales, el suministro de seguros médicos, de vida y de incapacidad relacionados con la donación es un requisito necesario para ofrecer cuidados al donante.
  - b) En aquellas jurisdicciones con seguros médicos universales, los servicios gubernamentales deberían garantizar que los donantes pueden acceder a los cuidados médicos adecuados relacionados con la donación.
  - c) La cobertura de los seguros de vida y/o médicos y las oportunidades laborales de las personas que donan órganos no deberían verse afectadas.
  - d) A todos los donantes se les debería ofrecer servicios psicosociales como un componente estándar de seguimiento.
  - e) En el caso de que falle un órgano del donante, éste debería recibir:
    - Atención médica de apoyo, incluida la diálisis para los que sufran insuficiencia renal.

- Prioridad en el acceso al trasplante, integrado en normas de reparto existentes según correspondan al trasplante de órganos de donantes vivos o fallecidos.
6. El reembolso integral de los gastos documentados reales de donar un órgano no constituye el pago de un órgano, sino más bien es parte de los costes legítimos para tratar al receptor.
- a) Dicho reembolso de costes normalmente lo realizaría la parte responsable de los gastos del tratamiento del receptor del trasplante (tales como un departamento de sanidad del gobierno o una compañía de seguros médicos).
  - b) Los gastos y costes pertinentes deberían calcularse y administrarse con una metodología transparente, de acuerdo con las normas nacionales.
  - c) El reembolso de los gastos aprobados se debería hacer directamente a la parte que ofrece el servicio (como al hospital que suministró la asistencia médica al donante).
  - d) El reembolso de la pérdida de ingresos y los gastos varios del donante debería administrarlos la agencia que se encargue del trasplante y no que los abone directamente el receptor al donante.
7. Los gastos justificados que pueden reembolsarse si se documentan incluyen:
- a) a) El gasto de cualquier evaluación médica y psicológica de los donantes vivos potenciales que no pueden donar (por ejemplo, por problemas médicos o inmunológicos descubiertos durante el proceso de evaluación).
  - b) b) Los gastos incurridos en la gestión y realización de las fases pre, peri y posoperatorias del proceso de donación (por ejemplo, llamadas telefónicas de larga distancia, viajes, alojamiento y gastos de manutención).
  - c) Los gastos médicos de la atención médica tras el alta del donante.

- d) La pérdida de ingresos relativa a la donación (de acuerdo con la normativa nacional).

### **Proceso y selección de los participantes**

La selección de los Participantes en la Cumbre Internacional sobre el Turismo de trasplantes y el Tráfico de Órganos y la organización de la reunión se llevaron a cabo de la siguiente forma:

#### *Comité Directivo*

Fue seleccionado por un Comité de Organización formado por Mona Alrukhami, Jeremy Chapman, Francis Delmonico, Mohamed Sayegh, Faissal Shaheen y Annika Tibell. El Comité Directivo estaba compuesto por la dirección de la Sociedad de Trasplantes, incluido el presidente electo y el presidente de su Comité de Ética, y la Sociedad Internacional de Nefrología, incluido el vicepresidente y las personas que forman parte del Consejo. En el Comité Directivo estaban representadas todas las regiones continentales del mundo con programas de trasplante. El Comité Directivo se encargó de redactar un borrador de Declaración para que lo estudiara un grupo diverso de participantes en la Cumbre de Estambul. Dicho Comité también era el responsable de crear una lista con los participantes que habrían de ser invitados a la reunión de la Cumbre.

#### *Selección de los participantes*

El Comité Directivo seleccionó a los participantes de la Cumbre de Estambul de acuerdo con las siguientes consideraciones:

- Los vínculos del país con la Sociedad de Trasplantes que representa prácticamente a todos los países con programas de trasplantes.
- Representantes de sociedades internacionales y el Vaticano.
- Personas con cargos directivos en nefrología y trasplantes.
- Participantes en el ámbito de políticas públicas del trasplante de órganos.
- Eticistas, antropólogos, sociólogos y especialistas en cuestiones jurídicas de prestigio por sus publicaciones sobre la política y la práctica de los trasplantes.
- No se preguntó a ninguna persona o grupo su opinión, prácticas o filosofía antes de la selección del Comité Directivo o de la Cumbre de Estambul. Después de que el Comité Directivo preparase y revisase el grupo de participantes propuesto, se envió una carta de invitación a la Cumbre de Estambul a cada uno de ellos, en la que se incluía lo siguiente:
  - La misión del Comité Directivo de preparar un borrador de Declaración para que fuese estudiado por todos los participantes de la Cumbre.
  - La programación y el formato de los grupos de trabajo de la Cumbre.
  - El procedimiento de selección de los participantes.
  - Los temas de los grupos de trabajo.
  - Una invitación a los participantes para que indicaran sus preferencias para el grupo de trabajo.
  - El propósito de comunicar un borrador y otros materiales antes de convocar la Cumbre.
  - Los objetivos de la Cumbre de crear una Declaración final que pueda ser consensuada y que trate los aspectos del tráfico de órganos, el turismo y la



comercialización de trasplantes y ofrezca los principios de prácticas y alternativas recomendadas para encarar la escasez de órganos.

- Una mención a los fondos ofrecidos por *Astellas Pharmaceuticals* para la Cumbre.
- El alojamiento en hotel y el viaje para todos los participantes invitados.

De los aproximadamente 170 invitados, 160 aceptaron participar y 152 pudieron asistir a la Cumbre de Estambul del 30 de abril al 2 de mayo de 2008. Para trabajar en la Declaración durante la Cumbre, se tuvo que dividir el borrador en diferentes partes y los invitados fueron asignados a un grupo de trabajo según su respuesta sobre los temas particulares en los que deseaban centrarse antes de la Cumbre y durante la misma.

### ***Preparación de la Declaración***

Se proporcionó el borrador de la Declaración preparado por el Comité Directivo a todos los participantes, con un margen amplio para valorarlo y tener una respuesta antes de la Cumbre. El Comité Directivo revisó los comentarios y sugerencias recibidos por adelantado y se los entregó a los líderes del grupo de trabajo correspondiente en la Cumbre (los líderes de los grupos de trabajo los seleccionó y asignó el Comité Directivo).

La reunión de la Cumbre se organizó de forma que en las sesiones iniciales, los grupos de trabajo pudieran considerar las respuestas escritas por los participantes recibidas antes de la Cumbre, así como los comentarios de cada uno de los miembros de los grupos de trabajo. Los grupos de trabajo elaboraron estas ideas como adiciones propuestas y revisiones del borrador. Cuando la Cumbre se volvió a reunir para la sesión plenaria, los directores de cada grupo de trabajo presentaron los resultados de su sesión inicial a todos los participantes de la Cumbre para poder debatirlos. Durante

este proceso de revisión, se mostró la redacción de cada sección de la Declaración en una pantalla a los participantes de la sesión plenaria y se modificó según sus comentarios antes de llegar a un acuerdo sobre cada punto.

El contenido de la Declaración se basa en el consenso que alcanzaron los participantes en la Cumbre durante las sesiones plenarias que tuvieron lugar el 1 y 2 de mayo de 2008. Inmediatamente después de la Cumbre se formó un grupo de estilo para tratar las cuestiones de puntuación, gramática, etcétera, y dejar constancia de la forma definitiva de la Declaración.

## ANEXO 4

### ***Red/Consejo Iberoamericano de Donación y Trasplante<sup>84</sup>***

#### ***Resumen Ejecutivo***

Tras la adopción del orden del día, se procedió a la presentación del informe de la Presidencia y posteriormente del informe de actividades realizadas en el año anterior, por parte de cada uno de los señores delegados representantes de los países miembros y de las Sociedades Científicas adheridas a la Red Consejo.

A continuación, se ha realizado el informe de la OMS, haciendo especial hincapié en la importancia de la adhesión de países Iberoamericanos a la Convención contra el Tráfico de Órganos y comunicando que se encuentra elaborando una Resolución que unifique todos los criterios relativos a los productos de origen humano y que será presentada en la Asamblea de 2017.

Respecto al Observatorio Mundial de Trasplantes OMS-ONT (GKT), en estos momentos nos encontramos en fase de búsqueda de financiación para el mantenimiento e incorporación de mejoras y novedades en la web del Observatorio.

Se planteó la renovación de los cargos de Presidente y Vicepresidente de la RCIDT que estatutariamente debían tener lugar en esta reunión, decidiendo los señores delegados, por unanimidad, que permaneciesen los actuales D. Rafael Matesanz (ESP) como Presidente y D. Carlos Soratti ( ARG) como Vicepresidente, por un nuevo periodo de dos años.

Se ha informado sobre las actividades de formación del Master Alianza 2015 y 2016 y otros programas formativos, consensuándose complementarlos con formación on-line, así como de las publicaciones internacionales sobre el RCIDT en Transplantation y en un Estudio Suizo. Argentina también presentó su amplia oferta formativa en la región. Se aprobaron para su publicación en el próximo número de la Newsletter

Iberoamericana, que se realizará por la Secretaría Permanente exclusivamente en formato electrónico, los documentos que más adelante se relacionan.

Se propusieron nuevas iniciativas de estudio, discusión y elaboración de informes y/o recomendaciones, aprobándose la constitución de los grupos de trabajo que se relacionan posteriormente.

Sin tener en firme ninguna candidatura para albergar la próxima reunión del RCIDT, se acuerda que el representante de Costa Rica inicie los trámites de consulta internos necesarios para su organización en 2016, comprometiéndose a contestar en firme lo antes posible. Argentina se ofrece como alternativa para hacerse cargo de la organización del evento junto con Brasil y Uruguay en Iguazú, y como tercera posibilidad se plantea Portugal si se consigue el apoyo económico a través de un acuerdo pendiente entre Brasil y OPS.

#### **PROPUESTAS Y DOCUMENTOS DISCUTIDOS Y/O APROBADOS**

- A propuesta de D. Carlos Soratti y con motivo del décimo aniversario del RCIDT se acuerda elaborar una Declaración que recoja los logros y también los desafíos pendientes de la RCIDT para publicarlos en la Newsletter.
- A propuesta de D. Hugo Espinoza se aprobó redactar una carta dirigida al Presidente de Paraguay, agradeciendo las atenciones y organización de la reunión y exhortando al Sr. Presidente a continuar su apoyo a la donación y el trasplante en su país.
- Se presentó, un estudio realizado en colaboración con la OPS sobre Registro Latinoamericano de Diálisis y Trasplantes y que presento la Dra. Elgueta del registro de la SLANH.

- El Dr. Matesanz, consulta opinión sobre la inclusión de la Fundación DTI como observadora en las reuniones del RCIDT, aprobándose por votación la no inclusión.
- Se presentó por parte de D. Carlos Soratti (ARG) el estudio sobre el Diagnóstico de la Enfermedad Renal Crónica en Iberoamérica, se acuerda trabajar en conjunto OPS, RCIDT y SLANH para recabar información sobre la ERC en Latinoamérica, para facilitarla a las autoridades sanitarias. Crear un grupo de trabajo con OPS, miembros de la RCIDT, fundamentalmente de Centroamérica, donde se tiene menos información, y sociedades científicas (SLANH) para poder realizar visitas a los países y dialogar oficialmente con las autoridades sanitarias, ofreciendo modelos de registro que se pueden implantar.
- Se aprobó la Recomendación sobre el papel y la formación de los profesionales sanitarios de cuidados críticos y urgencias en la donación de órganos de fallecidos que se publicará en la Newsletter Iberoamericana.
- Se decidió la modificación del documento sobre Listas de Espera para que sea una recomendación de referencia pero más genérica incluyendo una introducción. El Dr. Morales (DOM) lo enviará a la Secretaria Permanente para circularlos entre el resto de miembros para su aprobación y que sea publicado en la Newsletter.
- Se exponen presentaciones sobre el programa de trasplante renal cruzado y sobre el programa de trasplante renal para pacientes hiperinmunizados.

#### **GRUPOS DE TRABAJO ESTABLECIDOS:**

1. Protocolización de la entrada de productos derivados de células y tejidos.

Coordinador: Da. Milka Bengochea (URU)

Participantes: ALABAT, Ecuador, Perú, OPS y Brasil.

Tareas a realizar: Elaboración de un documento de mínimos que se presentara en la próxima reunión del RCIDT en 2016.

2. Elaboración de un documento como declaración conjunta dirigido a los responsables de los Gobiernos que resuma lo realizado por los países de la RCIDT, haciendo hincapié en los logros y necesidades para fortalecer el problema de la donación y el trasplante, fundamentalmente en relación con la ERC, como enfermedad no transmisible, en Iberoamérica, y que se publique en la Newsletter.

Coordinación : Argentina.

Participantes: OPS, Chile, Cuba, Costa Rica, Dominicana y Portugal.

3. Se propone desarrollar dos estudios de investigación a propuesta del representante de Dominicana.
  - a. Proyecto sobre Terapia intensiva
  - b. Aspectos organizativos

Como Secretario General de la Secretaría Permanente, y con el V.B. del Sr. Presidente, suscribo el presente Resumen Ejecutivo.

Fdo.: Eduardo Martín Escobar.

Visto Bueno, El Presidente

Fdo.: Rafael Matesanz Acedos.

## ANEXO 5

### ***Directrices de la Agencia Española de Medicamentos y Productos y Sanitarios sobre la nomenclatura de las sustancias activas de los medicamentos en investigación de terapia avanzada que contengan células<sup>89</sup>.***

Versión 2 Fecha de publicación: 4 de septiembre de 2013

La identificación de todo medicamento en investigación requiere indicar al menos un nombre para el medicamento y al menos un nombre para la sustancia activa. Dichos nombres deben utilizarse de forma coherente en todos los documentos del ensayo clínico, así como en toda la documentación relacionada con un uso compasivo. Por tanto, también en las posibles notificaciones de reacciones adversas y en las solicitudes de inspección de las instalaciones fabricantes se identificarán de manera inequívoca el medicamento y la sustancia activa. Además, dichos nombres deben utilizarse de forma coherente en todos los ensayos clínicos que se refieran a un mismo medicamento.

La supervisión tanto de la seguridad como de la eficacia de los medicamentos de terapia celular en los ensayos clínicos es esencial. Con el fin de poder evaluar la experiencia disponible con este tipo de medicamentos es necesaria una estandarización de los nombres de las sustancias activas en este tipo de medicamentos.

El objetivo de esta propuesta es fijar un estándar lo más sencillo y flexible posible para la denominación de los principios activos antes de disponer de una denominación oficial, de forma que en los ensayos clínicos referentes a productos de terapia celular con el mismo tipo de principio activo éste se identifique con el mismo nombre de forma que no haya confusión.

En el estándar propuesto se considera que cada nombre debe incluir una identificación genérica compuesta por siete atributos, para cada uno de los cuales hay una lista cerrada de términos que podrá actualizarse en el futuro en función de las necesidades. Además, se añade un atributo adicional en el que como texto libre podrían mencionarse subtipos celulares u otras especificidades del principio activo que el promotor considere de interés. Finalmente, otro atributo se reserva para describir la modificación genética de los productos de terapia génica que contengan células. Los términos propuestos se han seleccionado teniendo en cuenta la información solicitada en el apartado D del formulario de solicitud de autorización de un ensayo clínico vigente en la Unión Europea. Se dan ejemplos de posibles nombres de sustancias activas según esta propuesta.

Este esquema modular permitirá generar denominaciones transparentes y clarificadoras de los principios activos utilizados antes de disponer de una denominación oficial de la sustancia activa y facilitará las búsquedas en la base de datos de ensayos clínicos. El nombre de las sustancias activas de medicamentos de terapia celular se formará mediante el encadenamiento de términos correspondientes a los nueve atributos que se indican a continuación, siendo los dos últimos utilizables cuando corresponda:

1. Clase de producto: células, islotes, láminas.
2. Tipo de células: cardioblastos, condrocitos, dendríticas, endoteliales, epiteliales, eritrocitos<sup>1</sup>, fibroblastos, hematopoyéticas, hepatocitos, limbares, linfocitos B, linfocitos T, macrófagos, melanocitos, mesenquimales, mioblastos, miocitos, mononucleares, neurales, NK, osteoblastos, pancreáticas, placentarias, queratinocitos, queratocitos.
3. Estado de diferenciación: diferenciadas, troncales<sup>2</sup>.
4. Procedencia: adultas, embrionarias, fetales, iPS<sup>3</sup>.
5. Relación con el paciente: alogénicas, autólogas o xenogénicas.
6. Origen anatómico: cartílago, conjuntiva, cordón umbilical, córnea, limbo esclerocorneal, líquido amniótico, líquido sinovial, médula ósea, membrana



amniótica, mucosa, músculo, páncreas, periostio, piel, placenta, pulpa dental, sangre de cordón umbilical, sangre periférica, tejido adiposo.

7. Manipulación: expandidas, no expandidas.
8. Datos específicos: información en texto libre considerada de interés por el promotor: subtipo celular (ej. CD133, CD34), derivadas de células..., estimuladas con..., incubadas con..., seleccionadas por..., combinadas con (en el caso de un producto sanitario), etc.
9. Modificación genética: Infectadas con..., transfectadas con...

La categoría 1 sólo se usará cuando no esté incluida ya de por sí en el término de la categoría 2. Sin embargo, se usarán las categorías 1 y 2 juntas cuando sea necesario, p. ej., “célula mesenquimal”.

La categoría 3 se dejará en blanco si se trata de un conjunto de células en diversos estados de diferenciación (típicamente mezclas de células troncales y diferenciadas)<sup>4</sup>.

Las categorías 8 y 9 sólo se usarán cuando corresponda.

Las sugerencias en relación con estas listas de términos se enviarán mediante un mensaje a [aceaem@aemps.es](mailto:aceaem@aemps.es) y [dbiologicos@aemps.es](mailto:dbiologicos@aemps.es) indicando en el asunto “Nomenclatura de terapia celular”.

## **Ejemplos de nombres usando este esquema**

Células dendríticas diferenciadas adultas autólogas de sangre periférica expandidas pulsadas con...

Células mesenquimales troncales adultas autólogas de tejido adiposo expandidas combinadas con matriz...

Células hematopoyéticas troncales fetales alogénicas de sangre de cordón umbilical expandidas CD34+.

Condrocitos diferenciados adultos autólogos de cartílago expandidos.

Células limbares troncales alogénicas de limbo esclerocorneal expandidas sobre membrana amniótica.

Células NK diferenciadas adultas autólogas de sangre periférica expandidas estimuladas con...

Fibroblastos diferenciados adultos alogénicos de piel expandidos en matriz...

Mioblastos troncales adultos autólogos de músculo esquelético expandidos.

## **Anexo**

Durante el periodo de consultas del borrador de este documento surgieron dos temas de especial interés:

1. En ciertos productos no se tiene un tipo celular muy claramente definido, por lo que efectivamente se puede considerar que se trata de una población mixta, lo que podría dejar sin sentido la categoría 2. Nuestro criterio es que hay que definir un tipo celular como responsable del mecanismo de acción del medicamento (por muy hipotético que éste sea) y el resto de componentes celulares se deberían considerar como impurezas. No obstante, se podrían considerar dos o más tipos celulares como parte de producto, en cuyo caso, cada uno debería ser identificado individualmente siguiendo esta nomenclatura.
2. En algunos casos ciertos atributos pueden parecer redundantes, sin embargo, preferimos mantenerlos para facilitar su localización a la hora de realizar búsquedas. Por ejemplo, aunque en algún caso el origen anatómico sea obvio, se debe mantener esta categoría: en “hepatocitos de hígado” el origen anatómico “hígado” está implícito en “hepatocitos”. Sin embargo, mantenerlo permitirá recuperar un listado de medicamentos con células de “hígado”, sean hepatocitos u otros tipos celulares.

1 Este término se considerará sinónimo de “glóbulos rojos” o “hematíes”.

2 Este término se considerará sinónimo de células “madre”, “progenitores”, etc.

3 Este término se considerará sinónimo de células pluripotenciales inducidas.

4 Nueva recomendación en la versión 2 de estas directrices



## ANEXO 6

### **Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)**

*Procedimiento para la solicitud de autorización de uso de medicamentos de terapia avanzada, según lo establecido en el Real Decreto 477/2014, de 13 de junio de 2014 por el que se regula la autorización de medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial<sup>90</sup>*

Fecha de publicación: 9 de junio de 2015 Finalizado el plazo de comunicación de intención de presentar una solicitud de autorización de uso de terapias avanzadas de “uso consolidado” (15 de octubre de 2014), se abre el plazo para la solicitud de autorización según lo establecido en el Real Decreto 477/2014, de 13 de junio de 2014, por el que se regula la autorización de medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial. La solicitud de autorización de Uso se presentará a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y deberá contener toda la información especificada en el Capítulo II, Autorización de Uso de medicamentos de Terapia Avanzada, del Real Decreto 477/2014. La solicitud de autorización de Usos se presentará de forma electrónica en la AEMPS y estará compuesta de los siguientes elementos:

- a) Carta de solicitud.
- b) Formulario de solicitud.
- c) Expediente técnico: Expediente en formato electrónico NEES que incluirá la documentación técnica de soporte de la solicitud.

a) **Carta de solicitud**

La carta se anejará al envío de la documentación en las carpetas correspondientes del envío eCTD, no siendo necesario presentarla en soporte papel.

b) **Formulario de solicitud**

Se presentará a través de la base de datos RAEFAR, que es la base de datos de Registro de la AEMPS, para la cual se necesita disponer de Certificado Digital, usuario y contraseña autorizados estos últimos por la AEMPS. Se adjunta los links a las páginas de la AEMPS donde pueden solicitar el acceso a la aplicación informática RAEFAR:

<https://sede.aemps.gob.es/#solicitudAcceso>

<https://sede.aemps.gob.es/docs/formulario-acceso-Oficina-Virtual.pdf>

- c) **Expediente técnico (NEES)** Conjunto de carpetas y ficheros electrónicos con la documentación técnica necesaria para apoyar la solicitud. **La presentación a la AEMPS podrá hacerse de forma telemática o alternativamente se podrá hacer la entrega en Registro Presencial:** Se presentará en CD o DVD (elaborado conforme a la **Guía AEMPS v2.2**) en el registro de la agencia conjuntamente con los documentos descritos anteriormente (carta de presentación y formulario de solicitud en papel).

- i. Documento acreditativo de que el solicitante dispone de una persona cualificada responsable de la farmacovigilancia, así como de la infraestructura necesaria en España para informar sobre toda reacción adversa que se sospeche o que se produzca en España, o en un tercer país (letra ñ), del apartado 1 del artículo 5 del RD 477/2014.
- ii. El expediente de registro se deberá ajustar a la estructura de los apartados descritos en el formato CTD que es la estructura utilizada para la presentación de solicitudes de autorización de comercialización en la Unión Europea (UE). La información relativa al CTD está disponible en: Volume 2B: "Notice to Applicants. Medicinal products for human

use. Presentation and format of the dossier Common Technical Document (CTD)”.

[http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2/index_en.htm)

El expediente deberá incluir información en los apartados que sean relevantes para el tipo de producto y deberá contener toda la información de calidad, no clínica y clínica de la que disponga el solicitante para avalar dicha solicitud. Es importante hacer notar que para este tipo de solicitudes de autorización de uso de terapias avanzadas de “uso consolidado”, no todas las secciones son de aplicación, por lo que deberá seguirse como plantilla o guion solo para los apartados afectados. La información presentada deberá tener en cuenta los requisitos específicos recogidos en la Directiva 2009/120/CE y en otras directivas y directrices relevantes, especialmente en la Directriz sobre medicamentos basados en células humanas (EMEA/CHMP/410869/2006).

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000405.jsp&mid=WC0b01ac058002958a](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000405.jsp&mid=WC0b01ac058002958a) El solicitante podrá consultar la legislación relevante en la página web de terapias avanzadas de la AEMPS:

<http://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/terapiasAvanzadas/home.htm>

La presentación de la solicitud de Autorización de Uso de medicamentos de Terapia Avanzada se realizará en la AEMPS, en el plazo de 45 días desde la fecha de recepción del presente escrito.