

# Recomendaciones para el descarte de productos de CPH/linfocitos criopreservados: consenso del Grupo Argentino de Trasplante de Médula Ósea (GATMO)

## Disposal of cryopreserved hematopoietic stem cells products: a consensus report from the Argentinian Group of Bone Marrow Transplantation (GATMO)

Basquiera AL<sup>1</sup>, Tisi Baña F<sup>1</sup>, Ferini GA<sup>1</sup>, Makiya ML<sup>1</sup>, Burgos Pratz L<sup>1</sup>, Milovic V<sup>2</sup>, Jaimovich G<sup>4</sup>, García JJ<sup>3</sup>, Arbelbide JA<sup>1</sup>, Abichain P<sup>3</sup>  
y miembros del GATMO

<sup>1</sup>Hospital Italiano de Buenos Aires. Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires.

<sup>2</sup>Hospital Alemán

<sup>3</sup>Hospital Privado Universitario de Córdoba

<sup>4</sup>Fundación Favaloro

ana.basquiera@hospitalitaliano.org.ar

Fecha recepción: 19/11/2019

Fecha aprobación: 31/3/2020



ARTÍCULO  
DE REVISIÓN

HEMATOLOGÍA  
Volumen 24 N° 1: 54-58  
Enero - Abril 2020

**Palabras claves:** células progenitoras hematopoyéticas, descarte, criopreservación.

**Keywords:** hematopoietic stem cells, disposal, cryopreservation.

### Introducción

El procedimiento de criopreservación y almacenamiento (CyA) de las células progenitoras hematopoyéticas (CPH) es requerido con frecuencia para la realización de un trasplante de CPH autólogo y en algunas ocasiones se requiere la CyA de productos celulares alogénicos (CPH o linfocitos). El almacenamiento de estos productos celulares tiene una validez definida por el medio en el que se almacena, la utilidad clínica del producto y las condiciones de seguridad del producto que fue almacenado<sup>(1)</sup>. El descarte de estos productos almacenados tiene no sólo consideraciones técnicas sino también éticas derivadas del potencial terapéutico de estas células

y de la información genética contenida en ellos<sup>(2)</sup>.

La CyA de productos autólogos para trasplante es un problema para muchos países, ya que conlleva un costo y utilización de recursos muy alta<sup>(3)</sup>. Los estándares FACT-JACIE dejan a consideración de los centros el tiempo de CyA<sup>(4)</sup>. En la experiencia francesa, se utilizan menos del 1% de los productos autólogos CyA más de allá de 5 años<sup>(5)</sup>. Estos autores establecen entonces que, superado los 5 años de CyA de estos productos, la decisión de continuar dicha conservación será evaluada por el equipo médico a cargo (ver punto 4.4.3 de la guía del SFGM-TC)<sup>(5)</sup>. Por otro lado, para productos CyA en nitró-

geno, si bien hay reportes de criopreservación por más de 10 años, son casos aislados<sup>(6)</sup>. Para aquellos productos CyA en *freezer* mecánico, la experiencia con este método y el tiempo de CyA informado en la literatura es variable<sup>(7)</sup>.

Se debería considerar la criopreservación de un producto alogénico cuando se prevé que el donante no va a estar disponible para infusiones de linfocitos en el caso de ser necesario o en el caso de productos no relacionados con exceso de células colectadas. Otra circunstancia de criopreservación de un producto alogénico es la necesidad de realizar tal procedimiento antes del inicio del acondicionamiento (ej. disponibilidad del donante). Dado que el producto alogénico podría ser descartado en caso de que se obtenga más producto del necesario y que un donante alogénico tiene un potencial de disponibilidad para futuras donaciones de linfocitos, no hay tiempos sugeridos para dichos productos. Finalmente, datos publicados muestran que prácticamente no se utilizan productos alogénicos más allá de 238 días de almacenamiento<sup>(8)</sup>.

Por lo anteriormente mencionado, resulta fundamental entonces establecer pautas para descartar dichos productos, que tienen que ser informadas al donante previo al procedimiento de CyA.

El objetivo del presente documento es establecer recomendaciones para el descarte de productos celulares criopreservados en el contexto del trasplante de CPH, ya sea autólogo o alogénico, que serán adaptadas a la modalidad de criopreservación de cada institución y considerarán regulaciones nacionales vigentes y normativas bioéticas.

Para el desarrollo de la presente guía se revisó la literatura internacional disponible sobre el tema y las normativas nacionales vigentes sobre productos biológicos y CPH, investigación en seres humanos, derechos de los pacientes y ley de protección de datos personales<sup>(9-16)</sup>.

### **Consideraciones del producto de terapia celular**

Los productos celulares CyA considerados en el presente documento tienen como finalidad ser utilizados para un paciente en particular, en el contexto del procedimiento de trasplante de CPH autólogo o alogénico según corresponda. Por tal motivo, todas las consideraciones clínicas y de laboratorio sobre la utilidad de productos de CPH CyA están dirigidas al paciente para el cual dicho producto fue colecta-

do<sup>(1)</sup>. Bajo ninguna circunstancia el producto CyA debe ser utilizado para otro paciente.

### ***Criterios de validez del producto celular CyA por método de almacenamiento***

Actualmente hay dos métodos disponibles de almacenamiento de productos criopreservados: en nitrógeno líquido, sea en la fase líquida o en la fase gaseosa, o en un congelador mecánico a temperatura menor a -70°C.

### ***Criterios de utilidad clínica del producto celular CyA***

Un producto celular obtenido para trasplante autólogo de CPH y CyA tendrá utilidad clínica para el paciente para el cual fue colectado si:

- El paciente mantiene los criterios de elegibilidad para trasplante de acuerdo a lo estipulado por cada equipo clínico de trasplante: edad, comorbilidades, estado de la enfermedad de base, etc.
- El paciente no ha fallecido.
- El producto tiene una celularidad apropiada para trasplante.

Un producto de CPH y/o linfocitos obtenido para trasplante alogénico de CPH de un donante alogénico y CyA tendrá utilidad clínica para el receptor para el cual fue colectado si:

- El trasplante no alcanzó el año desde la fecha de almacenamiento pudiendo ser de utilidad para terapia inmunológica o ante pérdida del injerto.

### ***Criterios de seguridad del almacenamiento***

Se considerará que la seguridad del producto celular CyA podrá verse afectada en caso de:

- Contaminación bacteriana: en el caso de que los cultivos obtenidos al momento de la criopreservación resultaran positivos, los equipos clínicos y Elaborador de Productos Celulares (EPC) determinarán la necesidad de descarte de dichos productos de acuerdo al tipo de germen, políticas infectológicas locales, etc., y habiendo procurado obtener otro producto.
- Otras situaciones que puedan afectar la seguridad del producto, como daño irreversible, descongelación accidental, fallo en la identificación, etc. Dichas situaciones serán detalladas por cada institución de acuerdo a la modalidad y procedimiento local de CyA.

### **Utilidad del producto a descartar para control de calidad y/o investigación**

En algunas circunstancias un producto celular de CPH o linfocitos que va a ser descartado puede brindar información sobre calidad del procedimiento o podría servir para investigación éticamente aprobada. Esta situación podrá ser contemplada previo al descarte, pero deberá haber sido consentida por el donante ya sea autólogo o alogénico.

### **Consideraciones éticas**

#### **Generalidades**

En el desarrollo de las recomendaciones para el descarte se han tenido en cuenta principios bioéticos de autonomía, beneficencia y justicia. Se le explicará al donante (autólogo o alogénico) las situaciones por las cuales el producto puede ser descartado y estas condiciones serán resumidas en el consentimiento informado que firmará previo a la colecta de CPH/linfocitos. La utilidad terapéutica del producto CyA será la principal consideración al momento de considerar el descarte del producto, por tal motivo, independiente de la toma del consentimiento informado, se recomienda que los equipos EPC y clínico de trasplante evalúen la situación conjuntamente previo al descarte del producto, para verificar la utilidad clínica del mismo. Previo a la destrucción de una muestra biológica puede considerarse su uso si la misma pudiera contribuir al beneficio del progreso científico en términos de mejora de calidad o investigación éticamente aprobada; dicha consideración deberá quedar establecida en el consentimiento que el paciente firmará previo a la colecta de CPH/linfocitos y será opcional<sup>(1)</sup>.

#### **Consentimiento Informado**

El donante autólogo o alogénico, o su tutor cuando correspondiere, dará su consentimiento para un potencial descarte.

Dicho consentimiento establecerá:

- *Que el producto CyA sólo será utilizado para el paciente para el cual fue colectado y sólo en contexto del trasplante de CPH o necesidad de inmunoterapia posterior al trasplante de CPH en el caso del alogénico.*
- *Que el producto autólogo podrá ser descartado en las siguientes situaciones:*
  - Pasado los 5 años para productos CyA en nitrógeno.

- Pasado los 2 años para productos CyA en freezer.
- Cuando el equipo de clínico de trasplante tenga la certeza de fallecimiento del paciente o el equipo EPC obtenga la información de otras fuentes fehacientes.
- Cuando el equipo clínico de trasplante haya definido la no elegibilidad irreversible para trasplante.
- Cuando el equipo clínico de trasplante defina que el producto CyA tiene una celularidad insuficiente para ser utilizada y la continuidad de su almacenamiento no otorgará beneficio alguno al paciente.
- Cuando el equipo del EPC considere que las condiciones de almacenamiento y/o identificación del producto pudieran poner en riesgo la seguridad del producto.
- Cuando el donante autólogo retire el consentimiento para CyA.
- *Que el producto alogénico podrá ser descartado en las siguientes situaciones clínicas:*
  - Luego de un año de transcurrido el trasplante alogénico para el cual el producto fue colectado y se haya documentado reconstitución hematológica sostenida.
  - Cuando el equipo de trasplante tenga la certeza de fallecimiento del paciente.
- *Que una vez decidido el descarte, el producto a descartar podrá ser utilizado para fines de control de calidad y/o investigación éticamente aprobada siempre y cuando el donante haya dado su consentimiento y bajo la normativa de protección de datos personales vigente.*

### **Implementación del procedimiento en cada institución**

En base al presente documento, cada institución deberá establecer el procedimiento más apropiado de acuerdo a la política local de calidad establecida. Dicho procedimiento deberá considerar que:

- El consentimiento para CyA se tomará previo a iniciar la colecta de CPH.
- El descarte de material CyA que se encuentre contemplado en alguna de las situaciones anteriormente mencionadas requerirá la anuencia tanto del equipo clínico como del equipo de EPC. En el caso del descarte por validez, el equipo del EPC informará al equipo clínico de trasplante y

el descarte se realizará luego de la anuencia de este último. En las demás situaciones, el procedimiento sucederá a la inversa. Cada institución establecerá la mejor forma de implementar dicha comunicación.

- En caso de que el donante retire el consentimiento para CyA deberá firmar un documento donde se deja constancia de esta situación, que servirá como justificativo para el descarte.

### Productos de CPH CyA previo al desarrollo de la presente política

- En el caso de productos de CPH destinados a trasplante CyA previo a la implementación de la presente guía y que fueron almacenados por lar-

gos períodos de tiempo, si no se dispone de consentimiento informado y el donante no puede ser contactado, el producto podrá ser descartado de acuerdo a los procedimientos de descarte de material biológico de cada institución<sup>(1)</sup>.

### Conclusiones

La práctica de CyA de productos de CPH a largo plazo lleva a considerables costos<sup>(17)</sup> y espacio para el almacenamiento. Es conocido que la mayoría de los productos almacenados por tiempo prolongado no se utilizarán, por lo que establecer una política homogénea en nuestro país es fundamental. La implementación de la misma a nivel institucional deberá adaptarse a los requerimientos locales.

**Conflictos de interés:** los autores declaran no poseer conflictos de interés.

### Bibliografía

1. Petrini C. An ethical framework for the disposal of autologous stem cells. *Drug Metabol Drug Interact.* 2013;28:5-12.
2. Brand A, Lal JA. European best practice guidelines for quality assurance, provision and use of genome-based information and technologies: the 2012 declaration of Rome. *Drug Metab Drug Interact* 2012;27:177-82.
3. Perseghin P, Marchetti M, Pierelli L et al; Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo; Centro Nazionale Trapianti. A policy for the disposal of autologous hematopoietic progenitor cells: report from an Italian consensus panel. *Transfusion.* 2014;54:2353-60.
4. <http://www.jacie.org/7th-edition>. Acceso 20 de mayo de 2018.
5. Calmes B, Boulanger F, Baudaux E et al. Modalite's de conservation et de destruction des produits cellulaires cryopréservés: recommandations de la SF-GM-TC. *Pathologie Biologie.* 2014;62: 221-225.
6. Donnenberg AD, Koch EK, Griffin DL et al. Viability of cryopreserved BM progenitor cells stored for more than a decade. *Cytotherapy.* 2002;4:157-163.
7. Detry G, Calvet L, Straetmans N et al. Impact of uncontrolled freezing and long-term storage of peripheral blood stem cells at -80 °C on haematopoietic recovery after autologous transplantation. Report from two centres. *Bone Marrow Transplantation.* 2014;49, 780-5.
8. Kim HD, Jamal N, Saragosa R et al. Similar Outcomes of Cryopreserved Allogeneic Peripheral Stem Cell Transplants (PBSCT) Compared to Fresh Allografts. *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 2007;13:1233-43.
9. Ley 25.326 referente a la Protección de Datos Personales. Disponible en [http://www.jus.gob.ar/media/33481/ley\\_25326.pdf](http://www.jus.gob.ar/media/33481/ley_25326.pdf). Acceso 04 de septiembre de 2017.
10. Ley 26529 de Derechos de los pacientes en relación con los profesionales e instituciones de salud y su modificatoria Ley 26742. Disponible en <http://www.legisla.gov.ar/atlas/categorias/derechos.html>. Acceso 04 de septiembre de 2017.
11. Resolución INCUCAI 119/2012. NORMAS PARA LAS BUENAS PRÁCTICAS DE ELABORACIÓN Y LABORATORIO PARA PREPARACIONES CELULARES. Disponible en [http://www.incucai.gov.ar/files/docs-incucai/Legislacion/03-ResIncucai/Normativas-de-CPH/03-res\\_incucai\\_119\\_12.pdf](http://www.incucai.gov.ar/files/docs-incucai/Legislacion/03-ResIncucai/Normativas-de-CPH/03-res_incucai_119_12.pdf). Acceso 04 de septiembre de 2017.
12. Almeida ID, Schmalfuss T, Röhsig LM, Goldani LZ. Autologous transplant: microbial contamination of hematopoietic stem cell products. *Braz J Infect Dis.* 2012;16:345-50.
13. Ministry of Health of Malaysia. National standards for stem cell transplantation: collection, processing, stor-

- age and infusion of haemopoietic stem cells and therapeutic cells. 2012. Disponible en: [www.moh.gov.my/images/gallery/orga/National%20Standards%20for%20Stem%20Cell%20Transplantation%20-%20Collection,%20Processing%20and%20Infusion%20of%20HSC%20and%20Therapeutic%20Cell.pdf](http://www.moh.gov.my/images/gallery/orga/National%20Standards%20for%20Stem%20Cell%20Transplantation%20-%20Collection,%20Processing%20and%20Infusion%20of%20HSC%20and%20Therapeutic%20Cell.pdf). Acceso 04 de septiembre de 2017.
14. Booth GS, Gehrie EA, Jagasia MH, Shaw BE, Savani BN. When Can You Discard Stem Cells? *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21:2033.
  15. NHS Foundation Trust. Haematopoietic Stem Cell Harvesting and Subsequent Storage. Disponible en <http://www.icid.salisbury.nhs.uk/ClinicalManagement/Haematology/Pages/StemCellHarvesting.aspx#appendix2>. Acceso 04 de septiembre de 2017.
  16. Holbro A, Baldomero H, Lanza F et al. Handling, processing and disposal of stem cell products in Europe: A survey by the cellular therapy and immunobiology working party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Cytotherapy.* 2018;20(3):453-460.
  17. Kriegsmann K, Wack M, Pavel P et al. Collection, Cryostorage, Transplantation, and Disposal of Hematopoietic Stem Cell Products. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25:382-390.



**Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa):** No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.