



Poner: Puntos de encuentro: Criterios de Evaluación para Bancos de Células Troncales Hematopoyéticas

Nombre del Ponente: Dra. Bárbara Novelo



INTRODUCCIÓN:

Esta primera edición de los criterios fue realizada por la entidad mexicana de acreditación a.c. a través de la experiencia obtenida de su aplicación práctica en los procesos de evaluación y acreditación realizada por los miembros del grupo de trabajo de células troncales hematopoyéticas perteneciente al “Comité de Evaluación de Bancos de Sangre”.



1 OBJETIVO:

El objetivo de este documento es aclarar la interpretación de los requisitos de gestión y técnicos que se han detectado para la acreditación de bancos de células troncales hematopoyéticas (CTH). Es parte de los criterios que se deben utilizar en los procesos de evaluación y acreditación de los bancos de células troncales hematopoyéticas.



2 CAMPO DE APLICACIÓN Y ALCANCE:

Estos criterios de acreditación son aplicables a los procesos de selección, recolección, procesamiento, criopreservación, validación, distribución, disposición, seguimiento y destino final de células troncales hematopoyéticas.



3 TÉRMINOS Y DEFINICIONES

3.1 Evento adverso: Cualquier signo no deseado y desfavorable, síntoma, condición o anomalía asociados temporalmente con una intervención que puede o no tener una relación causal con esa intervención.

3.2 Reacción adversa: Una respuesta desfavorable y no intencional para el que existe evidencia suficiente para sugerir o demostrar la causalidad de esta a la infusión, al producto celular o al producto en si. Cualquier reacción adversa es un evento adverso.

3.3 Alogénico: Producto celular obtenido de donante genéticamente diferente del receptor pero de la misma especie.

3.4 Técnicas asépticas: Prácticas diseñadas para minimizar el riesgo de la contaminación microbiana de los productos celulares, reactivos, muestras, equipos, donantes y receptores.

3.5 Autólogo: Producto celular obtenido de un individuo para ser usado en el mismo.

3.6 Producto biológico no conforme: Producto que no cumple con las regulaciones aplicables, estándares o especificaciones establecidas.



3.7 Células Terapéuticas: Células nucleadas (medula ósea, sangre periférica y cordón umbilical), con la intención de uso como Células Troncales Hematopoyéticas.

3.8 Terapia celular: Empleo de células o sus productos con el objeto de tratar, palear o diagnosticar una enfermedad.

3.9 Medicina Regenerativa: Es un campo interdisciplinarios de investigación y aplicación clínica, el cual se centra en la reparación, sustitución o regeneración de las células, tejidos u órganos, para restaurar funciones biológicas alteradas por diversas causas incluyendo malformaciones genéticas, enfermedades o traumatismos. (Incluye: células troncales, moléculas solubles, ingeniería genética, ingeniería de tejidos y terapia celular avanzada)

3.10 Colecta: cualquier procedimiento que tenga por objeto la procuración e identificación de los productos para terapia celular, independientemente de la técnica y fuente de obtención (medula ósea, sangre periférica movilizada o cordón umbilical).



3.11 Centro de colecta: Instalación donde se colectan células troncales hematopoyéticas derivadas de médula ósea, sangre periférica movilizada o cordón umbilical.

3.12 Competencia: Capacidad de realizar satisfactoriamente una tarea específica de conformidad con los requisitos del sistema de calidad.

3.13 Contaminación: Presencia o introducción de agentes químicos, físicos y/o biológicos a un producto de terapia celular.

3.14 Puntos críticos de control: Todas las acciones durante el procesamiento de la preparación de células terapéuticas en que se aplican controles o evaluaciones para identificar cambios potenciales en la identidad, pureza, potencia o seguridad del producto y además para identificar si ha sido alterado u omitido en algún punto.

3.15 Designado: Personal facultado por el responsable sanitario en base a una matriz de competencia para asumir una responsabilidad específica.

3.16 Responsable Sanitario: Persona debidamente capacitada, responsable del proceso de disposición de CTH independientemente de su fuente de obtención y que cumple con los requisitos establecidos en la normatividad aplicable.



3.17 Donante: Persona que es fuente de las CTH para uso terapéutico o de investigación.

3.18 Injerto: Supervivencia de las células infundidas con o sin reconstitución de la hematopoyesis u otras funciones celulares a partir de células del donante y documentada por alguna técnica válida.

3.19 Expansión celular: cultivo in vitro de una o más poblaciones celulares con el objeto de incrementar su número.

3.20 Instalación: local donde se llevan a cabo las actividades contempladas en estos criterios.

3.21 Célula troncal hematopoyética: entidad morfológica inmadura e indiferenciada, capaz de autorreplicarse y de generar los distintos tipos de células sanguíneas.

3.22 Terapia celular a partir de progenitores hematopoyéticos: La administración de progenitores celulares hematopoyéticos en el tratamiento de la enfermedad o apoyo de otra terapia.



3.23 Etiquetado: pasos a seguir para la identificación de las CTH originalmente colectadas así como de cualquier producto derivado de ellas, mediante el pegado de las etiquetas adecuadas lo que garantiza rastreabilidad del producto.

3.24 Manipulación: los procedimientos *ex vivo* que selectivamente remueven, enriquecen, expanden o alteran funcionalmente a las células troncales o progenitoras.

3.25 Movilización: Administración de fármacos o factores de crecimiento hematopoyético a un donante para aumentar el número de CTH en la sangre periférica.

3.26 Requisitos mínimos de etiqueta: Elementos esenciales que deben figurar obligatoriamente en todos los productos de terapia celular y sus envases o contenedores.

3.27 Procedimiento: Descripción específica y detallada de la secuencia cronológica de acciones requeridas para cumplir con una tarea específica.



3.28 Procesamiento: Todos los aspectos de la manipulación, el etiquetado, la criopreservación, almacenamiento y distribución de productos de terapia celular.

3.29 Instalación de procesamiento: local donde se lleva a cabo el procesamiento de productos de terapia celular. Puede ser parte del servicio clínico o situado fuera de él.

3.30 Producto: **unidad de células troncales hematopoyéticas, independientemente de su fuente de obtención.**

3.31 Aseguramiento de calidad: Acciones planificadas y realizadas para proporcionar confianza en que todos los sistemas y elementos que pueden influir en la calidad de la producto están trabajando como se esperaba, tanto individual como colectivamente. Incluye pero no se limita a las pruebas de competencia y control de calidad.

3.32 Cuarentena: La identificación y almacenamiento temporal de un producto de terapia celular en una zona físicamente separada, claramente identificada, a fin de evitar su empleo.



3.33 Almacenamiento: El alojamiento de los productos de terapia celular para posterior procesamiento y / o distribución.

3.34 Tiempo de colección: Se refiere al tiempo transcurrido entre el inicio y final de la colecta de un producto de terapia celular.

3.35 Producto celular no manipulado: CTH colectadas y no sometidas a ningún tipo de procesamiento excepto la reducción de volumen, reducción eritrocitaria y criopreservación.



4 DOCUMENTOS DE REFERENCIA

Para la correcta interpretación y aplicación del presente documento se deben utilizar los siguientes documentos en su edición vigente:

4.1 Documento de Australia.

4.2 Documento FACT-JAICE International Standards for Cellular Therapy, Sixth edition.

4.3 NMX-EC-15189-IMNC-2015. Laboratorios clínicos – Requisitos de la calidad y competencia.

5 CRITERIOS GENERALES

5.1 Sistema de gestión de calidad

Las instalaciones de colecta y procesamiento de células troncales hematopoyéticas deben establecer y mantener un Sistema de Gestión de Calidad (**NOM 253 numeral 4.3, PROY NOM 260 numeral 4.5.2 , capítulo 21**) que permita cumplir con los requisitos de la norma NMX-EC15189-IMNC-2015 / ISO 15189:2012 “Laboratorios médicos - Requisitos para la calidad y la competencia”.

A los efectos de estos requisitos, el uso del término "laboratorio" dentro de la NMX-EC-15189-IMNC-2015 laboratorios médicos - Requisitos para la calidad y la competencia, debe incluir la colecta de células troncales hematopoyéticas y las instalaciones de procesamiento.

A los efectos de estos requisitos, el uso del término "examen" dentro de la NMX-EC-15189-IMNC-2015 / ISO 15189:2012, deberá incluir todos los aspectos de selección, colecta, procesamiento, criopreservación, validación, distribución, disposición, seguimiento y destino final de las células troncales hematopoyéticas.





El Responsable Sanitario del banco de células troncales hematopoyéticas deberá ser responsable del Sistema de Gestión de Calidad en lo que respecta a la selección de donantes, la colecta de células, procesamiento, análisis, almacenamiento y destino final. La responsabilidad para estas actividades podrá ser delegada a una persona designada en base a una matriz de competencia para asumir la responsabilidad específica.

El personal designado deberá tener la autoridad y la responsabilidad de garantizar que el sistema de gestión de calidad se establece y mantiene de manera eficaz.

El sistema de gestión de calidad debe incluir un proceso de registro y revisión de la eficacia de células troncales hematopoyéticas, en su caso, después de la administración documentando la fecha de injerto.

El sistema de gestión de calidad debe incluir un mecanismo para la revisión periódica de los registros relacionados con la selección de donantes, la colecta de productos celulares, procesamiento, almacenamiento, distribución, transporte y destino final.



El sistema de gestión de la calidad debe incluir evidencia documentada:

- a) De un proceso de **trazabilidad** del producto del donante al receptor o distribución final y del receptor al donante.
- b) Que permita el rastreo de los **puntos de control**.

El sistema de gestión de calidad debe incluir un **proceso de validación y verificación** de suministros, reactivos, equipos, procedimientos e instalaciones.

1. Los suministros y reactivos utilizados en la recolección, procesamiento, análisis, criopreservación, almacenamiento y administración de productos de terapia celular se deben almacenar de forma segura, higiénica y ordenada a la temperatura adecuada manteniendo los registros de temperatura.
2. Todos los suministros y reactivos que entren en contacto con los productos de terapia celular durante la recolección, el procesamiento, el almacenamiento y la administración deben ser estériles y de calidad adecuada para el uso previsto.



3. Reactivos que no sean del grado apropiado deberán someterse a la validación y la comprobación para el uso previsto.
4. No deben ser utilizados reactivos y suministros caducados ni etiquetas obsoletas
5. Los equipos y los reactivos utilizados para la colecta y procesamiento de productos de terapia celular deben utilizarse de manera que no permitan la mezcla, contaminación y contaminación cruzada y que no comprometan la función e integridad del producto de terapia celular.

El Responsable Sanitario debe indicar exámenes y procedimientos para la medición y ensayo de productos de terapia celular para garantizar su seguridad, viabilidad e integridad y dejar constancia de que los productos cumplen con las especificaciones de liberación predeterminados. Los resultados de todas las pruebas y procedimientos deben formar parte del registro permanente del producto procesado.



Los productos de terapia celular que son empleados en un individuo diferente al que inicialmente fueron considerados, deberá existir un registro documental de este cambio. Debe documentarse un plan de contingencia ante situaciones catastróficas o de desastre. Las instalaciones de colecta y procesamiento deben mostrar claramente su nivel de responsabilidad.

Cada centro clínico, de colecta y de procesamiento debe mantener una lista de nombres, direcciones y responsabilidades de otras instalaciones que realicen operaciones de procesamiento y pruebas sobre un producto.

Debe haber un sistema que permita el acceso a las instalaciones, a la información que de rastreabilidad a todas las etapas realizadas por otros centros participantes.

Cada instalación debe proporcionar al centro de trasplante documento donde se avale que todos los procesos fueron realizados y validados de manera adecuada (equivalente a un certificado de calidad de producto farmacéutico), en medida en que afectan a la seguridad, pureza y potencia del producto en cuestión.



5.2 Evaluación y selección del donante

5.2.1 La selección de donantes

Los procedimientos de evaluación de los donantes deben ser establecidos para proteger la seguridad del donante, del producto celular y el receptor. Deben registrarse los resultados de las pruebas de evaluación y selección de donantes, garantizando la confidencialidad de los datos personales

- a) Deben existir criterios por escrito para la selección, evaluación y manejo de donantes.
- b) Debe haber procedimientos documentados para los exámenes que determinan la elegibilidad de los donantes y que aseguren el cumplimiento de los requisitos de las normativas nacionales y, en su caso, internacionales.
- c) Antes de la implementación de estos procedimientos, deben ser aprobados por el Responsable Sanitario o la persona designada pertinente.

El donante debe tener la oportunidad de hacer preguntas y tiene el derecho de negarse a donar. (Guía nacional para la integración y el funcionamiento de los Comités de Ética en Investigación. Comisión Nacional de Bioética, segunda edición, 2010, cap IV Posibilidad de retirarse cuando lo deseen, sin represalias no consecuencias negativas en la atención a su salud ni de ningún tipo).



5.2.2 Selección del donante

Los donantes deben ser evaluados sobre su riesgo de enfermedades infecciosas empleando un cuestionario validado. El procedimiento de colecta debe ser explicado en términos de que el donante pueda:

a) Entender e identificar los riesgos y/o beneficios significativos del procedimiento y los exámenes de laboratorio, así como el derecho del donante de recibir los resultados de dichos exámenes y orientación sobre el significado de los mismos.

Los antecedentes obstétricos deben ser registrados y debe realizarse una prueba de embarazo para todas las mujeres donantes en edad fértil dentro de siete días antes de la donación en caso de donación de medula o movilización.

A todos los donantes deben practicarse pruebas que pongan en evidencia infecciones clínicamente relevantes para cualquiera de los siguientes agentes infecciosos:

a) Virus de Inmunodeficiencia Humana, de Tipo 1 y 2 b) Virus de la Hepatitis B c) Virus de la Hepatitis C d) Treponema pallidum (sífilis) e) Tripanosoma cruzi f) Cualquier otro exigido por las leyes aplicables **(Los estándares internacionales obligan a pruebas de NAT y HTLV I y II)**



(Exámenes para virus de Epstein-Barr, Hepatitis A, Varicela Zoster, Herpes simple, Toxoplasmosis y Citomegalovirus (CMV).

Las pruebas adicionales para receptores pediátricos incluyen sarampión, tétanos y difteria.)

Se debe determinar el grupo ABO y Rh (D) del donante. Si hay registros anteriores, comparar ambos resultados. Cualquier discrepancia debe ser resuelta antes de la liberación del producto.

- a) Para las donaciones alogénicas debe tipificarse al menos el antígeno leucocitario humano (HLA) por biología molecular al menos en locus A, B en mediana resolución y DR alta resolución, locus C deberá realizarse en donantes no relacionados y en donantes relacionados que no sean hermanos.
- b) Si se utiliza una unidad no conforme, debe haber la necesidad médica demostrable. Deben mantenerse registros que justifiquen el uso.
- c) La elegibilidad del donante y compatibilidad deben ser comunicados a las instalaciones de recolección y procesamiento de células por escrito.
- d) Las pruebas de laboratorio de todos los donantes debe ser realizado por un laboratorio preferentemente acreditado.



e) Se debe obtener el consentimiento informado del donante dentro del tiempo establecido por la normatividad aplicable. f) Si el donante está por debajo de la edad legal, el consentimiento informado debe ser obtenido de los padres del donante o el tutor legal de conformidad con las leyes aplicables, y debe ser registrada.

5.2.3 Colecta de productos de terapia celular

5.2.3.1 Instalación de colecta

Debe contarse con áreas separadas para la colecta y almacenamiento temporal de productos de terapia celular

a) Debe haber un área designada para la preparación y el almacenamiento adecuado de los reactivos y equipos necesarios para llevar a cabo el procedimiento de colecta. **b)** La ventilación, iluminación y fontanería, incluyendo el drenaje, deben ser apropiados y adecuados para el funcionamiento seguro de las instalaciones de colecta para evitar la introducción, transmisión o propagación de agentes infecciosos. Debe contarse con alimentación eléctrica de emergencia para todas las funciones esenciales. **c)** Debe haber equipos adecuados para los procedimientos llevados a cabo en la instalación. **d)** Deben designarse áreas físicamente separadas para el almacenamiento de productos durante la cuarentena. **e)** Los equipos para la comunicación entre las instalaciones y las personas u organismos externos debe ser adecuado para llevar a cabo consultas y la comunicación debida.

5.3 Personal

Debe haber un Director Médico responsable de la recolección:

- a) El nombramiento debe estar sujeto a los procedimientos de acreditación para los nombramientos de personal médico.
- b) Debe participar regularmente en las actividades educativas relacionadas con la colecta de productos de terapia celular.
- c) El Responsable Sanitario debe designar un personal de enlace de calidad para el centro de colecta.

Todo el personal del laboratorio debe tener una formación y experiencia adecuada, que debe registrarse.

Debe haber un número suficiente de personal de apoyo capacitado disponible para realizar las actividades de colecta.

Todo el personal del laboratorio en pacientes pediátricos debe tener una formación y experiencia específica para los pacientes de esta edad. Esta formación y experiencia deben ser registradas.



5.3.1 Procedimiento

Para cada colecta, el médico trasplantólogo a cargo del receptor debe someter al centro de colecta una solicitud por escrito y firmada, en duplicado que incluya los identificadores aprobados para el receptor y el donante, detalles del procedimiento, el número de células a colectar y fecha y hora previstos para la colecta.

Independientemente de la fuente de CPH debe contarse con un conteo de celular (CD34 y / o CNT) al componente final.

Inmediatamente antes de cada recolección, una persona responsable designada por el responsable sanitario **debe evaluar la idoneidad del donante** para el procedimiento de colecta y registrar el resultado por escrito en el registro de evaluación de los donantes.

Los productos de terapia celular deben ser colectados de acuerdo a procedimientos normalizados de operación





5.3.2 Procesamiento

Incluye la reducción de plasma o de glóbulos rojos, la concentración de la capa leucocitaria y / o enriquecimiento de células en gradiente de densidad y la Criopreservación.

5.4 Instalación de procesamiento

La instalación de procesamiento **debe ser segura** y evitar el ingreso de personas no autorizadas.

La instalación de procesamiento **debe estar dividida en áreas definidas** de diseño adecuado para prevenir el etiquetado incorrecto, contaminación o la contaminación cruzada de productos de terapia celular.



El procesamiento de los productos de terapia celular debe realizarse en un área designada. La recolección y almacenamiento de las células deben localizarse en áreas separadas.

- a. Debe haber un área designada para la preparación y el almacenamiento adecuado de los reactivos y equipos necesarios para realizar el procedimiento de procesamiento.
- b. La ventilación, iluminación y fontanería, incluyendo el drenaje, deben ser apropiados y adecuados para el funcionamiento seguro de la instalación de procesamiento para evitar la introducción, transmisión o propagación de agentes transmisibles. Alimentación de emergencia debe estar disponible para todas las funciones esenciales.
- c. Debe haber equipos adecuados para los procedimientos llevados a cabo en la instalación.
- d. Los elementos utilizados para la transportación de las células troncales hematopoyéticas deberán separarse de los equipos utilizados para cultivos microbianos o trabajos no relacionados con el paciente.
 - a. Deben designarse áreas físicamente separadas para el almacenamiento de las células troncales durante la cuarentena.
 - b. Los equipos para la comunicación entre las instalaciones y las personas u organismos externos debe ser adecuado para llevar a cabo consultas y la comunicación debida.



5.4.1 Procedimientos

Los procedimientos de procesamiento **deben ser validados** en la instalación de procesamiento para **establecer los objetivos de viabilidad y recuperación celular** aceptables. **La validación debe constar** en los registros de la instalación.

Los procesos validados publicados deben ser confirmados dentro de las instalaciones de procesamiento antes de su implementación.

Deben identificarse puntos críticos de control realizados en cada producto tal como se define en el manual de procedimientos operativos. Los procedimientos para procesamiento **deben utilizar técnicas asépticas y llevadas a cabo de una manera que minimice el riesgo de contaminación.**

Los procedimientos deben ser validados para dar lugar a la viabilidad y la recuperación aceptable.

Los objetivos y criterios de valoración aceptables para cada procedimiento deben especificarse en los manuales de procedimiento operativo.



El laboratorio de procesamiento **debe controlar y registrar los cultivos microbianos de los productos finales** como se especifica en el manual de procedimientos operativos.

- a) Los resultados de los cultivos microbianos deben ser revisados por el Responsable sanitario del Laboratorio o su designado antes de la emisión.
- b) El médico del receptor y el médico del donante deben ser informados de todo cultivo microbiano positivo.
- c) La liberación de un producto con cultivo microbiano positivo requiere de un criterio de liberación específico debidamente documentado. Y en caso de no aplicar se le dará destino final.

Las hojas de trabajo detalladas deben ser completadas simultáneamente con el procesamiento y deben estar disponibles y se deben conservar las de todos los procedimientos.

- a) **La identidad de la persona responsable de cada paso importante de procesamiento debe ser registrada.**
- b) Los números de lote y fechas de caducidad de los reactivos y materiales utilizados en cada procedimiento deben ser registrados



El Responsable Sanitario o la persona designada de laboratorio deben revisar el expediente de procesamiento para cada producto de terapia celular antes de la liberación.

Cuando no se cumplen criterios de valoración de procesamiento clínicamente relevantes, el Responsable Sanitario de laboratorio y médico del receptor deben ser notificados de manera inmediata.

a) La notificación y medidas correctivas apropiadas deben ser registrados

5.5 Pruebas realizadas al producto de terapia celular

5.5.1 Procesamiento de rutina

Un recuento de células nucleadas se debe realizar en cada producto después de la colecta y después de todo el procesamiento posterior.

Debe realizarse una cuenta de células CD34+, células nucleadas totales y/o un cultivo clonogénico en cada producto final.

Es necesario un número mínimo de células CD34+ o de células nucleadas totales y debe compararse contra el resultado del trasplante

5.5.2 Criopreservación

Procedimientos de criopreservación deben ser descritos en el manual de procedimientos de operación del laboratorio y deben incluir la siguiente información:

a) El nombre del producto b) Solución crioprotectora y su concentración final c) La máxima concentración celular que puede ser congelada d) La velocidad de enfriamiento (s) e) La temperatura de punto final de congelación f) La temperatura de almacenamiento g) Un procedimiento alternativo validado en caso de falla del equipo durante el proceso de congelación.

Cada instalación deberá validar sus procedimientos de criopreservación y conservar registros completos.

Para los productos sometidos a criopreservación, por lo menos dos alícuotas (criopreservadas y almacenadas en condiciones que aseguren una representación válida del producto clínico) deben estar disponible para análisis, cómo y cuando sea necesario





Una vez tomada la decisión de proceder con el trasplante y antes de la distribución del producto criopreservado, deberá realizarse un conteo celular (CD34+, células nucleadas totales) en una muestra del producto empleando técnicas validadas para tal fin.

El laboratorio debe validar un intervalo de tiempo de almacenamiento después del cual el análisis debe repetirse antes de la distribución del producto.

Una muestra del producto criopreservado debe ser cultivada para validación microbiológica (gram positivos, gram negativos, hongos y levaduras). El resultado del cultivo debe ser comunicado al médico tratante del paciente.

Deben monitorearse la fiabilidad, exactitud, precisión y rendimiento de los procedimientos e instrumentos de análisis.

Los procedimientos para la identificación y manejo de muestras para análisis deben estar establecidos para asegurar su relación o pertenencia al producto final, al donante y al receptor.

Las pruebas no realizadas en los centros de colecta o de procesamiento deben realizarse en un laboratorio al menos certificado y preferentemente acreditado para las pruebas solicitadas.



5.6 Etiquetado

5.6.1 Procedimientos

Etiquetado de productos o muestras debe hacerse de manera que se garantice su identificación.

El etiquetado debe ser claro y legible.

- a) Si se escribe a mano la etiqueta, la tinta debe ser permanente y capaz de resistir la decoloración y desfiguración durante el procesamiento, transporte y almacenamiento.
- b) Las etiquetas se fijarán o adherirán firmemente al contenedor del producto. Si los productos celulares van a ser almacenados en nitrógeno líquido, las etiquetas deben ser adecuadas para las condiciones de almacenamiento

A cada producto celular se le debe asignar un identificador único acorde a ISBT128. Si un solo producto se almacena en múltiples recipientes, debe haber un sistema para identificar cada recipiente.



Los procedimientos de etiquetado deben incluir los siguientes elementos de gestión de calidad:

- a) El formato y el contenido de las etiquetas del envase debe alinearse al sistema del Cellular Therapy Product Labeling del Fact-Jaice International Standards For Cellular Therapy.
- b) El almacenamiento y distribución de etiquetas deben ser controlados para evitar el acceso no autorizado a la emisión de etiquetas;
- c) Las existencias de las etiquetas no utilizadas correspondientes a diferentes productos se deben almacenar de forma controlada para evitar errores;
- d) Debe haber un procedimiento para descartar etiquetas en el manual de procedimiento operativo;
- e) Se debe utilizar un sistema para el control de la versión de la etiqueta del contenedor.
- f) Debe establecerse un sistema de controles en los procedimientos de etiquetado para evitar errores en la transcripción de la información a todas las etiquetas de los envases
- g) Los productos que son re envasados en nuevos contenedores deben estar etiquetados con etiquetas nuevas cuando sea apropiado;



- h) Las etiquetas no deben ocultar otras etiquetas y deben dejar un espacio suficiente al descubierto para permitir la inspección de los contenidos.
- i) Los productos recolectados para uso autólogo deben llevar la declaración "SÓLO PARA USO AUTÓLOGO" antes de su envío desde el centro de colecta.;
- j) Se deben observar las regulaciones gubernamentales aplicables a los requisitos de etiquetado.
- k) Para conservar la confidencialidad, los productos enviados por registros pueden deliberadamente esconder u ocultar los identificadores del nombre de los donantes y los centros de colecta, pero debe haber suficiente información por escrito para permitir el rastreo del donante y centro de colecta
- l) El etiquetado al final de la recolección debe hacerse antes de retirar el recipiente de la proximidad del donante.



5.6.2 Etiqueta de recolección

Al finalizar el procedimiento de recolección, el contenedor primario debe ser etiquetado, en presencia del donante, padre o tutor legal, con la siguiente información:

- a) Con nombre del producto o abreviaturas aceptadas; b) Con al menos dos identificadores atribuibles al donante; c) Fecha y hora de la recolección; d) Volumen aproximado; e) El tipo y volumen del anticoagulante; f) El nombre o las iniciales de la persona que realiza la colecta; g) En caso de incapacidad de los donantes, incluyendo dificultad del lenguaje, puede ser necesario el uso de un tercero co-identificador.

5.6.3 Emisión de etiqueta del producto final

Esta etiqueta debe contener la siguiente información en el momento de la distribución o envío: a) Identificador único del laboratorio; b) Nombre aprobado del producto, incluidas las calificaciones o modificaciones; c) Fecha y hora de colecta (para los productos no criopreservados);



- d) Volumen aproximado;
- e) El nombre y el volumen de anticoagulante u otros aditivos (si es aplicable);
- f) La identidad del laboratorio de procesamiento; g) Identificador y nombre del destinatario;
- h) Tipificación de Grupo ABO y Rh (D) del donante alogénico (si es aplicable)
- i) Fecha y hora de caducidad (si procede);
- j) Identificación y dirección del centro de colecta o de registro de donantes (si procede);
- k) La etiqueta de peligro biológico;
- l) Declaración que indique "NO EXPONER A RADIACIÓN»;
- m) Resultados de las pruebas de compatibilidad de glóbulos rojos (si procede).



5.6.4 Etiqueta del contenedor de transporte exterior

Esta etiqueta debe contener la siguiente información:

- a) La etiqueta de peligro biológico;
- b) La declaración de NO EVALUADO PARA SUSTANCIAS INFECCIOSAS '(si aplica);
- c) Nombre y dirección de la institución que recibe;
- d) Nombre y teléfono de la persona de contacto en la institución receptora;
- e) Temperatura recomendada de almacenamiento;
- f) La declaración de “muestra médica”;
- g) Advertencia de “No irradiar o someter a rayos X”
- h) Nombre, dirección y teléfono de la persona de contacto de la instalación que envía el producto.

5.7 Almacenamiento de producto de terapia celular

Los productos de terapia celular son almacenados empleando diferentes procedimientos y temperaturas dependiendo de los requerimientos de la duración del almacenamiento. Las políticas institucionales y procedimientos dictarán requerimientos específicos de almacenamiento de los productos de terapia celular.

5.7.1 Áreas de almacenamiento de productos de terapia celular

Las instalaciones que almacenen productos de terapia celular deben establecer políticas para la duración y las condiciones de almacenamiento.

Debe haber áreas separadas físicamente designadas para el almacenamiento de los productos durante la cuarentena, antes de la emisión y de los productos no conformes.

Todos los productos de terapia celular deben estar contenidos en un ambiente controlado y almacenados en las condiciones adecuadas como se establece en los procedimientos operativos estándar.

Debe haber sistemas para asegurar que la calidad y seguridad del producto se ajusta a los requisitos de uso.

Las condiciones de almacenamiento del producto **debe ser seguro para garantizar que los productos puestos en cuarentena o almacenados no pueden ser manipulados o eliminados por personas no autorizadas**





5.7.2 Tiempo de almacenamiento

Las instalaciones que almacenen productos de terapia celular deben establecer políticas para el tiempo y las condiciones de almacenamiento y las indicaciones para su eliminación.

Los pacientes, donantes y centros de terapia celular asociados deben ser informados acerca de estas políticas antes de la colecta del producto celular. Las instalaciones de procesamiento, almacenamiento y/o liberación de productos de terapia celular para su envío deben asignar una fecha de caducidad para los productos frescos y los productos descongelados después de la criopreservación.

5.7.3 Temperatura

Los productos de terapia celular almacenados en estado líquido deben mantenerse dentro del rango de temperatura indicado para mantener la viabilidad y función, para inhibir los agentes infecciosos y por un período de tiempo que no exceda de la especificada en los procedimientos operativos estándar.

Los productos criopreservados deben almacenarse dentro de un rango de temperatura adecuado para los productos celulares y solución crioprotectora utilizada y como se definen en los procedimientos operativos estándar.



5.8 Seguridad de los productos

Los materiales que pueden afectar negativamente a los productos de terapia celular no deben ser almacenados en los mismos refrigeradores o congeladores con los productos celulares.

Para los productos sumergidos en nitrógeno líquido, se debe contar con procedimientos para minimizar el riesgo de contaminación.

Las instalaciones que almacenen productos de terapia celular deben poner en cuarentena el producto tal como se define por las regulaciones gubernamentales hasta la finalización de la determinación de la elegibilidad de los donantes.

Productos de terapia celular en cuarentena deberán ser fácil y confiablemente identificables. Deben ser almacenados en una manera que minimice el riesgo de contaminación.



5.8.1 Monitoreo de la temperatura de almacenamiento

Los refrigeradores y congeladores para el almacenamiento de productos de terapia celular deben tener un sistema de vigilancia de forma continua y registros de temperatura.

Debe haber un mecanismo para asegurar que los niveles de nitrógeno líquido en los contenedores se mantienen constantemente para asegurar que los productos de terapia celular se encuentran dentro del rango de temperatura especificada. Se recomienda un mecanismo de llenado automático. Si los productos de terapia celular están siempre totalmente sumergidos en nitrógeno líquido, no es necesario un seguimiento continuo de la temperatura.



5.8.2 Sistemas de alarma

Los dispositivos de almacenamiento para productos de terapia celular o reactivos para el procesamiento de los productos deben tener sistemas de alarma auditivos y visuales activados de manera continua. Si el personal de laboratorio no siempre está presente en el área inmediata del dispositivo de almacenamiento, un dispositivo de alarma a distancia debe estar situado en un lugar con personal las 24 horas del día.

Las alarmas se deben establecer para activarse a una temperatura o nivel de nitrógeno líquido que permita el tiempo suficiente para proteger las células troncales hematopoyéticas, en lo que se subsana la falla.



Se deben contar con instrucciones para cuando la temperatura de almacenamiento falla. Estas instrucciones deben ser desplegadas en el área inmediata que contiene el dispositivo de almacenamiento.

a) Un procedimiento para notificar al personal de laboratorio debe colocarse en cada lugar remoto de alarma y en el área inmediata del dispositivo de almacenamiento. b) Si se produce una falla del dispositivo de almacenamiento, las instrucciones deberán garantizar que los productos de terapia celular se mantienen a temperaturas seguras.

Todas las acciones correctivas con el fin de mantener la integridad del producto celular deben ser registradas.

Los sistemas de alarma deben ser revisados semanalmente para asegurar que funcionan adecuadamente.

Debe contarse con dispositivos de almacenamiento a temperatura adecuada para el almacenamiento de productos en el caso de que el dispositivo de almacenamiento primario falle. Los dispositivos de almacenamiento fuera del sitio deben cumplir con estos requisitos.



5.9 Control de inventario

Se debe contar con un sistema de control de inventario para identificar la ubicación de cada producto y alícuotas de muestra asociados.

Los registros del sistema de control de inventario deben incluir:

- a) El nombre del donante o del identificador único;
- b) Nombre del destinatario (si se conoce) o identificador único;
- c) Nombre del producto o tipo de muestras;
- d) Fecha de recolección;
- e) Identificador de dispositivo de almacenamiento;
- f) La ubicación dentro del dispositivo de almacenamiento de producto y alícuotas de muestras asociadas;
- g) La fecha de expedición de alícuotas de muestra para análisis



5.10 Egreso y distribución del producto Celular

5.10.1 Procesamiento, seguimiento y criterios de egreso

Una solicitud para el producto de terapia celular deberá ser firmada por el médico tratante, comunicada a la instalación de procesamiento y resguardada.

Se deberán concertar los acuerdos necesarios para minimizar el tiempo entre el egreso y la infusión del producto de terapia celular.

El procesamiento y registros de seguimiento para cada producto celular deben ser revisados antes del egreso del producto por el Responsable Sanitario del laboratorio o la persona designada, en cumplimiento de estos requisitos, de acuerdo con los procedimientos normalizados de operación y los reglamentos aplicables.

Los registros de seguimiento deben demostrar la trazabilidad entre el donante y el receptor.



Antes de su egreso de la instalación de procesamiento, cada producto celular debe cumplir criterios de egreso predeterminados, incluyendo la elegibilidad de los donantes.

Cuando el producto celular es no conforme, el o la persona designada deben dar autorización específica para liberación de manera excepcional.

Los registros de tal autorización, incluido el acuerdo entre el Responsable Sanitario del programa, médico tratante del paciente y el receptor consintiendo el uso de un producto no conforme, deberán ser conservados en los registros de procesamiento.

Cada producto de terapia celular egresado debe ser inspeccionado visualmente por dos personas capacitadas antes del inicio del régimen de condicionamiento e inmediatamente antes del egreso, para confirmar el correcto etiquetado y la integridad del contenedor del producto.

Un vez egresado el producto y no es empleado deberá darse destino final por parte del centro de trasplante y notificar al laboratorio, especificando el motivo por el cual no se empleó.



5.10.2 Los registros de distribución

Los registros de procesamiento de productos de terapia celular deben contener una evidencia documentada de distribución de productos, incluyendo la fecha de distribución, el nombre y el identificador único del destinatario, el nombre e identificador del producto, registros en los que se determina la elegibilidad del donador y la identificación del establecimiento que suministra el producto.

El registro de distribución debe incluir la identidad de la persona responsable de la recepción del producto de terapia celular.

5.10.3 Documentación que acompaña a la distribución

Una forma de aplicación debe acompañar a cada producto egresado. Este formulario debe incluir toda la información requerida en la etiqueta del producto.



5.10.4 Productos egresados bajo condiciones de no conformidad

Si los productos deben ser egresados antes de completar la determinación de elegibilidad del donador, la documentación adicional (que debe ser proporcionada al momento o inmediatamente después del egreso) debe incluir:

- a) Documento que avale la justificación del egreso del producto.
- b) Un listado de cualquier análisis que no haya sido completado;
- c) La notificación por escrito y aprobación del Director de programas y médico del receptor de los análisis incompletos;

5.10.5 Retirada de productos

Si se identifica una no conformidad inesperada del producto después de su egreso y antes de la infusión, el producto debe ser retirado y notificarse al médico tratante y al Responsable Sanitario, y darse destino final al producto.



5.11 Transporte y disposición

5.11.1 Transporte

Los procedimientos deben establecerse, mantenerse y registrarse para la aceptación, rechazo o cuarentena, antes de la distribución y el transporte de productos de terapia celular.

Con el fin de proteger la integridad y seguridad de los productos de terapia celular durante el transporte, y la salud y seguridad de las personas en el área inmediata, los procedimientos para el transporte de productos no congelados y / o criopreservados deben ser establecidos y mantenidos.

Todos los productos de terapia celular deben ser transportados con los registros correspondientes.

El contenedor de producto primario para los productos no congelados se debe colocar en una bolsa de plástico secundaria y sellada para evitar fugas.

El envase del producto primario y el método para mantener la temperatura indicada durante la duración del transporte deben ser validados.

Todos los productos que salen de la instalación de colecta o procesamiento deben ser transportados en un contenedor de transporte exterior. En el caso de tiempo de transporte prolongado de productos criopreservados o no congelados que requieren de control de temperatura, debe hacerse en un contenedor de transporte aprobado y validado.



El contenedor de transporte exterior deberá ajustarse a las normas aplicables en relación con el modo de transporte.

El contenedor de transporte exterior debe ser de un material adecuado para resistir la fuga del contenido, choques, los cambios de presión y otras condiciones en la manipulación ordinaria en el transporte.

El contenedor de transporte exterior debe ser validado a ser de diseño y construcción adecuadas para mantener la integridad del producto de terapia celular y para protegerlo de la contaminación durante el transporte.

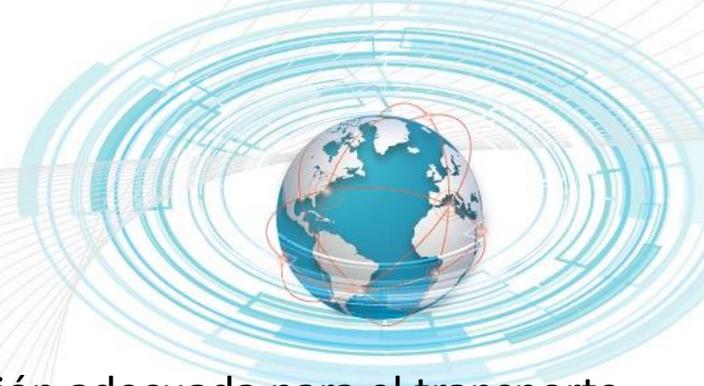
Durante el transporte el producto debe mantenerse a la temperatura de almacenamiento especificada por la instalación de procesamiento.

El contenedor de transporte debe ser etiquetado de acuerdo con las normas aplicables en relación con el material criogénico usado y el transporte de materiales biológicos.

Deben establecerse criterios de transportación y comunicarlos a las instalaciones de envío y recepción de unidades

El tiempo de tránsito debe ser minimizado.

Debe haber planes para el transporte alternativo en caso de retraso. Los productos NO deben ser pasados a través de dispositivos de irradiación de rayos X diseñados para detectar objetos metálicos. Si es necesario, el contenido del recipiente se deben inspeccionar manualmente



5.11.2 Transporte de productos criopreservados

El contenedor de transporte debe ser de diseño y construcción adecuada para el transporte del material criogénico usado.

Los productos criopreservados con una temperatura de almacenamiento indicado por debajo -80°C deberán ser enviados en un contenedor de nitrógeno líquido tipo “dry shipper” que contenga suficiente nitrógeno líquido absorbido para mantener el rango de temperatura al menos 48 horas más allá del tiempo esperado de llegada a la instalación receptora. El nitrógeno líquido no absorbido no debe ser reutilizado. En el caso de transporte aéreo el contenedor debe estar aprobado por la IATA.

La instalación que envía debe incluir un monitor de temperatura en el “dry shipper”, o validar el contenedor de transporte para mantener la temperatura adecuada.

La instalación receptora debe confirmar y registrar la presencia de material criogénico en el contenedor de transporte y la temperatura a la llegada.

El hielo seco NO debe ser utilizado para mantener la temperatura de almacenamiento del producto que se envía. De ser requerido, puede ser utilizado para mantener la temperatura de geles refrigerantes en un contenedor por separado



5.11.3 Registros de Transporte

Los registros transporte deben permitir rastrear el producto desde el donante al receptor.

Los registros transporte deben incluir la identidad del mensajero y de todos los retrasos o problemas que hayan ocurrido durante el transporte del producto.

Los registros de transporte deben servir para rastrear el producto de una instalación a otra.

Los registros de transporte deben identificar la fecha y la hora que el producto se envía y se recibe.

Los registros transporte deben identificar la instalación de envío, la instalación receptora y el personal responsable para el envío y la recepción del producto.

5.12 Disposición

Debe haber una política documentada para la disposición de productos de terapia celular que debe cumplir con la legislación y regulaciones aplicables.

Antes de colección, no debe haber un acuerdo escrito entre el donante o el representante legal del donante, paciente o beneficiario designado y la instalación de almacenamiento o transferencia de productos de terapia celular. **a) La disposición de productos de terapia celular obtenidos a través de registros debe adherirse a las condiciones mutuamente acordadas entre la instalación de almacenamiento y el registro de donantes.**

Los registros de todos los productos desechados deberán indicar el producto desechado, fecha de descarte y la disposición del producto o método de eliminación. La retención de esta información deberá cumplir con los requisitos de retención de registros médicos de la jurisdicción o legislación pertinente.

El Responsable Sanitario, en consulta con el receptor y el médico tratante del paciente, deberán conceder la autorización por escrito para descartar los productos.





5.13 Los eventos adversos

Estos requerimientos son aplicables a cualquier evento o reacción adversa que ocurra durante la colecta, procesamiento, almacenamiento, egreso o transporte o cualquier otra actividad relativa o asociada a la ejecución de estos procedimientos

Los eventos adversos incluyen, pero no se limitan a, sospecha de contaminación microbiana, la sospecha de transmisión de agentes infecciosos, pérdida accidental significativa de células, fallo del equipo que puede afectar a la integridad del producto celular final o cualquier otro evento no deseado asociado con la infusión del producto de las células troncales hematopoyéticas.

Las reacciones o eventos adversos deben registrarse y comunicarse de una manera que cumpla con los requisitos institucionales, las leyes y reglamentos aplicables.

Una descripción documentada de los eventos o reacciones adversas o reacciones debe ponerse a disposición del médico tratante del paciente, el Responsable Sanitario de la instalación y si un evento relacionado con los donantes, al médico del donante.

Los registros de cada evento o reacción adversa deben ser revisados por el Responsable Sanitario de la institución correspondiente y el Director de la institución que emite el producto. El donante y / o el receptor deben ser notificados.

5.14 Salud y seguridad

Las operaciones realizadas en las instalaciones del centro de trasplante, colecta y procesamiento deben llevarse a cabo de una manera que minimice los riesgos para la salud y la seguridad de los pacientes, donantes, empleados y visitantes. Ambientes y equipos adecuados deben estar disponibles para mantener los procedimientos de seguridad.

Todos los miembros del personal deben ser capacitados en los procedimientos de seguridad y ser consientes de sus responsabilidades para mantener un ambiente de trabajo seguro.

Debe haber procedimientos para el caso de exposición a agentes transmisibles o para riesgos químicos, biológicos y radiológicos. Los desechos médicos deben ser eliminados de conformidad con las normas de competencia aplicables.

Todas las instalaciones deben mantenerse de una manera limpia, higiénica y ordenada. En todo momento, las precauciones para el manejo de muestras biológicas deben estar implementadas para minimizar el riesgo de exposición a agentes infecciosos.

Monitores de oxígeno deben ser instalados en todas las áreas donde se encuentran los tanques de almacenamiento de nitrógeno líquido. Los baños y las instalaciones de lavado de manos para los pacientes y el personal deben estar situados en el interior de las instalaciones o lo más cercano a su área de trabajo.





5.15 Auditorías internas

Generalidades [4.14.1] con base en NMX-EC-15189-IMNC-2015 / ISO 15189:2012

- a) Evidenciar documentalmente que el laboratorio ha llevado a cabo una auditoría interna que incluya la evaluación de los procesos pre-examen, examen y post-examen.
- b) Las auditorías internas pueden ser realizadas tanto por un auditor interno como por un auditor externo contratado para tal fin, y tienen diferentes objetivos a la evaluación de la ema.
- c) Durante la evaluación en sitio el grupo evaluador podrá levantar no conformidades que hayan sido detectadas en las auditorías internas o de otras fuentes que no fueron atendidas antes de la evaluación.
- d) La auditoría interna en ningún caso puede ser sustituida por auditorías externas, tales como las realizadas por el cliente, la ema, organismos de certificación, entre otros aplicables.



Revisión periódica de las solicitudes e idoneidad de los procedimientos y de los requisitos de la muestra [4.14.2]

El laboratorio debe:

- a) Evidenciar con que periodicidad y quién asegura que los exámenes disponibles son apropiados, de acuerdo a su sistema de gestión.
- b) Evidenciar con que periodicidad revisa el volumen de muestra, el dispositivo de recolección y los requisitos de preservación para sangre, orina, otros fluidos corporales, tejidos y otros tipos de muestra, según aplique



Auditoría interna [4.14.5]

a) Demostrar que se realiza una auditoría interna que incluya todos los elementos del sistema de gestión (requisitos relativos a gestión y requisitos técnicos, puntos 4 y 5 respectivamente de la ISO 15189:2012, por lo menos cada doce meses a todas las instalaciones, incluyendo sitios de toma de sangre dentro del alcance acreditado.

b) Se recomienda establecer y documentar un perfil específico para el personal que actúa como auditor interno que incluya conocimientos en la norma ISO 15189:2012 y evidenciar que todos los que participan como auditores internos están calificados con base en dicho perfil, incluyendo auditores externos contratados para la realización de la auditoría interna. Se sugiere basar dicho perfil con base en la ISO 19011 vigente. Incluir auditores o personal que conozcan del área técnica.

Verificar que se han atendido eficazmente todas las No conformidades detectadas en el funcionamiento del laboratorio.



Gestión de riesgo [4.14.6]

El laboratorio debe de contar con una metodología para:

- a) La evaluación de impacto de cada proceso en la prestación de servicio;
- b) Incluyendo las fases pre examen, examen y post-examen;
- c) Realizar el análisis de riesgo en cada uno de los procesos a fin de identificar las fallas potenciales y los factores de riesgo, y determinar los posibles efectos de las fallas sobre la seguridad del paciente.
- d) Establecer acciones para eliminación, disminución, control y/o tratamiento de riesgos.
- e) Implementar las acciones necesarias de acuerdo con el tipo de riesgo.
- f) Hacer seguimiento de la eficacia de dichas acciones.



Indicadores de calidad [4.14.7]

Algunos ejemplos de indicadores clave de frecuencia mensual o semestral para los procesos pre examen, examen y post examen pueden ser:

- Tiempo entre el nacimiento y la recolección de sangre del cordón umbilical
- Tiempo de entrega
- Resultados de ensayos de aptitud o programas de evaluación externa de la calidad
- Repetición de exámenes
- Satisfacción del cliente o usuario
- Quejas
- Mejoras/Contribución
- Rotación de personal
- Incidentes



5.16 Revisión por la dirección [4.15] con base en NMX-EC-15189-IMNC-2015 / ISO 15189:2012

El laboratorio debe mantener evidencia de que se realiza una revisión por la alta dirección por lo menos una vez cada doce meses.

5.17 Validación

La validación es la confirmación mediante examen y la presentación de pruebas objetivas de que se cumplen los requisitos particulares para un proceso específico, puntos finales o el uso previsto.



El laboratorio debe:

- Contar con procedimientos de examen documentados en su sistema de gestión de la calidad que estén basados en lo solicitado incluyendo el volumen de muestra.
- Tener evidencia de que el procedimiento de validación es revisado y autorizado cuando se requiera (según las propias políticas del laboratorio), por el director o el personal designado.
- Declarar en el manual de la calidad cuando no desarrolle/diseñe métodos de examen internamente, indicando que sólo hará uso de los métodos propuestos en los insertos y los preferentes indicados por la norma.

Para métodos cuantitativos el criterio mínimo aceptable es lo establecido en la “Guía para la validación y la verificación de los procedimientos de examen cuantitativos empleados por el laboratorio clínico” vigente, emitida por ema-CENAM. Lo que está establecido en la Guía es lo mínimo que el laboratorio debe presentar, sin embargo esto no es limitativo ya que el laboratorio puede presentar validaciones más amplias o más extensas siempre y cuando esté debidamente sustentado.



Para métodos cualitativos y semicuantitativos, según lo que aplique, el laboratorio establecerá la validación con base en bibliografía técnica científica reconocida.

- Evidencia de que el procedimiento de validación es revisado y autorizado, cuando se requiera (según las propias políticas del laboratorio) por el director o el personal designado.
- **Repetir la validación o verificación cada que exista un mantenimiento correctivo mayor o un cambio de equipo, marca de reactivo o de método.**

Para los resultados de exámenes que son obtenidos por cálculos se debe verificar que las pruebas de las cuales parte el cálculo estén incluidas en el alcance



5.18 Plan de Desastres

La instalación de toma de muestras cumplirá con los planes locales de desastre de organización. Una consideración adicional es necesario dar a los problemas específicos que pueden producirse durante la aféresis. Los ejemplos pueden incluir (pero no se limitan)

- a) Corte de energía durante la recolección
- b) Falla en el equipo
- c) Procedimientos de evacuación, etc.



GRACIAS
bnovelo@hotmail.com