

Directrices de la ISSCR

sobre la investigación
con células madre y
su traslación clínica



ISSCR

INTERNATIONAL SOCIETY
FOR STEM CELL RESEARCH

Versión 1.1, mayo de 2021

www.isscr.org

Índice

1. Principios éticos fundamentales	3	3.4.9 Investigación clínica que implica intervenciones con células madre y edición genómica in útero	43
2. Investigación con células madre embrionarias humanas en el laboratorio, investigación con embriones y actividades de investigación relacionadas	6	3.5 Intervenciones basadas en células madre no probadas e innovación médica	44
2.1 Procesos de revisión	7	3.6 Aplicación clínica	47
2.2 Categorías de revisión de la investigación	9	3.6.1 Aprobación reguladora	47
2.2.1 Categoría 1	10	3.6.2 Acceso y economía	49
2.2.2 Categoría 2	12	4. Comunicaciones	51
2.2.3 Categoría 3	13	5. Estándares en la investigación con células madre	54
2.3 Obtención y consentimiento informado de materiales biológicos humanos	15	Agradecimientos	55
2.3.1 Proceso de revisión para la obtención de células y tejidos humanos	15	Grupo de Trabajo para la Actualización de las Directrices de la ISSCR	55
2.3.2 Consentimiento informado para la donación de células y tejidos humanos	15	Anexos	57
2.3.3 Pagos a donantes de células y tejidos para investigación	18	Anexo 1. La transferencia de células madre humanas o sus derivados directos a animales hospedadores	57
2.4 Derivación, almacenamiento y distribución de líneas de células madre humanas	19	Anexo 2. Plantillas de documentos de consentimiento informado para la obtención de biomateriales humanos para la investigación con células madre	59
2.5 Mecanismos de aplicación	20	Anexo 3. Consideraciones sobre el consentimiento informado para la obtención de células y tejidos para la investigación con células madre y su traslación	59
3. Traslación clínica de las intervenciones basadas en células madre	22	Anexo 4. Modelos de documento de acuerdo de transferencia de material	60
3.1 Clasificación de intervenciones basadas en células madre, células y tejidos	22	Anexo 5. Consideraciones sobre la investigación de edición genómica	60
3.2 Procesamiento y manufacturación de células	23	Anexo 6. Consentimiento informado estándar para intervenciones basadas en células madre ofrecido al margen de los ensayos clínicos formales	64
3.2.1 Obtención de material	24	Glosario	65
3.2.2 Manufacturación	24	G.1 El término «embrión» y otros términos utilizados para describir las etapas tempranas del desarrollo	65
3.3 Estudios preclínicos	27	G.2 Terminología relacionada con el potencial del desarrollo	67
3.3.1 Consideraciones generales	27	G.3 «Quimeras» en la investigación con células madre	67
3.3.2 Estudios de seguridad	28	G.4 Términos utilizados en trasplantes	68
3.3.3 Estudios de eficacia	31	G.5 Términos generales correspondientes a la investigación y a sus participantes	68
3.3.4 Transparencia y publicación	32	Referencias	70
3.4 Investigación clínica	32		
3.4.1 Supervisión	33		
3.4.2 Estándares para la realización de una investigación clínica	33		
3.4.3 Transparencia e informes de los resultados de investigación	37		
3.4.4 Cuestiones específicas de los ensayos en fase temprana	38		
3.4.5 Cuestiones específicas de los ensayos en fase avanzada	39		
3.4.6 Seguimiento de los participantes y monitorización de los ensayos	40		
3.4.7 Cuestiones específicas de la edición genómica de células madre somáticas	41		
3.4.8 Investigación clínica que implica cambios hereditarios en el genoma humano	41		

Principios éticos fundamentales

3

La principal misión social de la investigación biomédica básica y de su traslación clínica es aliviar y prevenir el sufrimiento humano causado por lesiones y enfermedades. Toda investigación biomédica es un proyecto colectivo. Depende del apoyo público y de las aportaciones de muchas personas, entre ellas, científicos, médicos, pacientes y sus defensores, participantes en estudios de investigación, miembros de las empresas del sector, organismos reguladores y otras instituciones gubernamentales, legisladores y otros. Estas personas suelen trabajar en diferentes sectores, instituciones, y países. Se rigen por diferentes creencias sociales y culturales, sistemas normativos y expectativas respecto a la conducta moral. Además, es posible que cada una de estas personas trabajen para lograr unos objetivos distintos. Cuando este proyecto colectivo funciona correctamente, la misión social de la investigación básica responsable y su traslación clínica se consigue de forma eficaz, juntamente con los intereses privados de los contribuyentes.

Los principios éticos y las directrices ayudan a garantizar las bases de este proyecto colectivo, junto con un marco de trabajo coordinado a escala internacional para regular la investigación a todos los niveles, incluidos los ensayos clínicos y el acceso comercial a intervenciones demostradas. Esto permite a la sociedad y a las organizaciones financiadoras de la investigación confiar en que los límites éticos generalmente aceptados no se traspasarán en ningún tipo de investigación, ya sea básica o clínica. Al participar en una investigación clínica, los pacientes deberían poder confiar en que los estudios están debidamente justificados, se han diseñado de manera adecuada y con solidez ética, los riesgos y los inconvenientes son razonables en relación con los posibles beneficios, la calidad y la fabricación de los productos experimentales cumplen los estándares previstos para la administración segura en seres humanos, y el estudio servirá para recopilar información significativa para respaldar el posterior desarrollo de la intervención. Los médicos y los patrocinadores deben poder confiar en que los datos que utilizan para tomar decisiones sanitarias son rigurosos e imparciales. Las organizaciones, incluidas las empresas privadas, pueden invertir

en programas de investigación y de desarrollo de productos, con la garantía de que un organismo regulador evaluará los productos de manera puntual y justa.

Las directrices de la International Society for Stem Cell Research (ISSCR) (Sociedad Internacional para la Investigación con Células Madre) van dirigidas a la investigación con células madre humanas, su traslación clínica y las actividades de investigación relacionadas. Estas directrices promueven una iniciativa ética, práctica, apropiada y sostenible para la investigación con células madre y el desarrollo de terapias celulares que mejorarán la salud de las personas, y que deberían estar disponibles para los pacientes que las necesiten. Estas directrices no sustituyen a la legislación o a la normativa local. No obstante, complementan los marcos legales existentes y pueden ayudar a la interpretación y el desarrollo de las leyes aplicables a la investigación con células madre, así como servir de orientación para las prácticas de investigación no cubiertas por la legislación. Estas directrices se basan en principios éticos ampliamente compartidos en la ciencia, en la investigación con seres humanos y en la medicina (Nuremberg Code, 1949; Declaration of Helsinki of the WMA, 1964; Department of Health, and Education and Welfare, 1979; European Science Foundation, 2000; Medical Professionalism Project, 2002; Institute of Medicine, 2009; World Medical Association, 2018; Council for International Organizations of Medical Sciences, 2016). Algunas de las directrices que se indican a continuación son aplicables a todos los proyectos de investigación básica y traslación clínica. Otras responden a retos especialmente relevantes para la investigación y las intervenciones basadas en células madre. Estos incluyen las sensibilidades en torno a la investigación con embriones y gametos humanos, así como los riesgos irreversibles de algunas intervenciones celulares, como la edición genómica. También se consideran la vulnerabilidad y necesidades urgentes de pacientes sin tratamientos eficaces, las expectativas públicas sobre avances médicos y su acceso, y la competitividad en este campo.

Integridad de las iniciativas de investigación

Los objetivos principales de la investigación con células madre son avanzar en el conocimiento científico, generar evidencias para abordar necesidades médicas y de salud pública no cubiertas, y desarrollar terapias seguras y eficaces para los pacientes. Un grupo de investigadores cualificados debería supervisar esta investigación, que se realizará de una manera que mantenga la confianza de la sociedad. La investigación, ya sea básica, preclínica o clínica, debe garantizar que la información obtenida sea fiable, fidedigna, accesible y que responda a las incertidumbres científicas y a las necesidades prioritarias de salud. Los procesos clave para mantener la integridad de las iniciativas de investigación incluyen la revisión y supervisión independiente por pares, la reproducibilidad, la supervisión institucional y la responsabilidad en cada etapa de la investigación.

Prioridad del bienestar del paciente o del participante

Los médicos y los investigadores clínicos deben prestar su atención a los pacientes y/o participantes de la investigación. Nunca deben someter a los pacientes o participantes de la investigación vulnerables a un riesgo excesivo. Los ensayos clínicos nunca deberían permitir que las promesas para los futuros pacientes se antepongan al bienestar de los participantes de la investigación actuales. Además, los pacientes deberían estar rigurosamente protegidos de los procedimientos que no ofrezcan ninguna perspectiva de beneficio y que impliquen más que un aumento menor sobre el riesgo mayor mínimo permitido. La aplicación de intervenciones basadas en células madre fuera de un entorno de investigación oficial, debería ocurrir solamente después de que los organismos reguladores hayan autorizado los productos y se haya demostrado que son seguros y eficaces (incluyendo el seguimiento de pacientes a largo plazo e informes de acontecimientos adversos), y sirvan a los mejores intereses de los pacientes. Además, deberían asegurar el cumplimiento de estándares de calidad y seguridad similares a los de productos previstos para un uso clínico temprano, y se debería realizar en centros autorizados que funcionen de acuerdo con un marco regulatorio formal. Estrategias innovadoras prometedoras deberían ser evaluadas sistemáticamente tan pronto como sea posible y antes de ser aplicadas a poblaciones numerosas. Comercializar o proporcionar intervenciones basadas en células madre previo a una revisión rigurosa e independiente de seguridad

y eficacia por un grupo de expertos, y de obtener la aprobación reguladora adecuada, es una vulneración de la ética médica profesional y de las prácticas científicas responsables.

Respeto por los pacientes y los participantes de la investigación

Los investigadores, los clínicos y las instituciones sanitarias deberían poner los medios para que los potenciales participantes de la investigación ejerzan un consentimiento informado válido, con la capacidad adecuada para tomar decisiones. Ya sea en entornos de investigación o de asistencia sanitaria, se debe ofrecer a los pacientes información exacta sobre los riesgos y el estado actual de las evidencias para las nuevas intervenciones basadas en células madre. Si algún participante carece de la capacidad para tomar decisiones, se debería obtener el consentimiento por parte de un representante legalmente autorizado.

Transparencia

Los investigadores deberían promover el intercambio oportuno de información científica exacta con otras partes interesadas. Los investigadores deberían comunicarse con diversos grupos públicos, como colectivos de pacientes y personas vinculadas al emergente movimiento de biología al alcance de todos, para responder a sus razonables solicitudes de información relevante y necesaria, y deberían transmitir la vanguardia científica, incluida la incertidumbre sobre la seguridad, la fiabilidad o la eficacia de posibles aplicaciones. Los investigadores y los patrocinadores deberían promover el intercambio abierto y rápido, de ideas, métodos, datos y materiales mediante la publicación puntual de resultados tanto positivos como negativos.

Justicia social y distributiva

La equidad exige que los beneficios de los proyectos de traslación clínica se distribuyan de manera justa y a escala mundial, con un énfasis particular en atender las necesidades médicas y de salud pública no cubiertas. Para ese fin, se anima a la comunidad científica

a trabajar con patrocinadores privados y públicos prestando la atención debida a las necesidades no cubiertas y ayudar a identificar las áreas prometedoras de investigación, desarrollo y aplicación.

Las consideraciones de justicia social incluyen los retos que plantean las injusticias estructurales, como las desigualdades socioeconómicas, las prácticas discriminatorias existentes, y las historias de exclusión y marginalización. Las poblaciones aventajadas deberían esforzarse por compartir los beneficios de la investigación con las poblaciones desfavorecidas. Aquí se incluiría el «desarrollo de capacidades», tanto de formación como de establecimiento de instalaciones, aportando beneficios a largo plazo. También se deberían compartir adecuadamente los inconvenientes con las poblaciones desfavorecidas. A la hora de reclutar participantes en los ensayos, se debería hacer un esfuerzo por reflejar la diversidad de la población en términos de edad, sexo, identidad de género y etnicidad. Las poblaciones que probablemente no se beneficiarán de los conocimientos obtenidos en estos proyectos no deberían asumir los inconvenientes ni los riesgos asociados a la traslación clínica. Se anima a la comunidad científica a trabajar con los gobiernos y las empresas para desarrollar mecanismos que permitan reducir el coste de las aplicaciones clínicas.

Por lo general, los sistemas de prestación de asistencia sanitaria, los gobiernos, las aseguradoras y los pacientes no deberían asumir los costes financieros de probar la seguridad y la eficacia de las intervenciones experimentales basadas en células madre. Sin embargo, en algunos casos, es posible que financien el desarrollo clínico; por ejemplo, si existe alguna necesidad no cubierta e inversión insuficiente por parte del sector comercial. Los inversores deberían asumir los costes de probar la seguridad y la eficacia de un producto con un claro y sustancial potencial comercial. Los desarrolladores deben intentar reducir el coste de los productos nuevos para que puedan acceder a ellos tantos pacientes como sea posible.

Investigación con células madre embrionarias humanas en el laboratorio, investigación con embriones y actividades de investigación relacionadas

6

La investigación con células madre y embriones es muy prometedora para avanzar en el conocimiento sobre el desarrollo humano y las enfermedades, incluida la investigación dirigida a problemas relativos a las primeras etapas del desarrollo humano, como las causas de los abortos naturales, los trastornos epigenéticos, genéticos y cromosómicos, y la reproducción humana. Asimismo, para derivar algunos tipos de líneas de células madre es necesario utilizar embriones humanos.

La investigación científica sobre y con embriones humanos y líneas de células madre embrionarias en cultivo, se considera éticamente permisible en muchos países si se realiza bajo una rigurosa supervisión científica y ética. Esto está en línea con las políticas de otras organizaciones, especialmente de la American Society for Reproductive Medicine (Ethics in Embryo Research Task Force and Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2020) (Sociedad Americana de Medicina Reproductiva [Equipo de Trabajo de Ética de la Investigación con Embriones y Comité Ético de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva, 2020]), la European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE Taskforce on Ethics and Law, 2001) (Sociedad Europea de Reproducción y Embriología Humanas [Equipo de Trabajo de la ESHRE sobre Ética y Ley, 2001]), el American College of Obstetricians and Gynecologists (2006) (Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2006)) y la United Kingdom (UK) Human Fertilisation and Embryology Authority (2019) (Autoridad sobre Fertilización y Embriología Humanas del Reino Unido [RU] (2019)). Generar embriones para investigación, lo que está permitido en relativamente pocas jurisdicciones, es un paso necesario para desarrollar y garantizar que métodos estándares y novedosos que implican IVF (incluyendo el uso de técnicas de reemplazo mitocondrial, gametos obtenidos in vitro, etc.) sean seguros, eficientes y eficaces, así como para proporcionar información sobre las primeras etapas del desarrollo humano.

Esta sección de las directrices hace referencia a:

- a. El almacenamiento, derivación, distribución y el uso

preclínico de células madre pluripotentes humanas, incluyendo las células madre embrionarias humanas (hESC, del inglés, human Embryonic Stem Cells).

- b. La obtención de embriones, gametos y células somáticas de origen humano para investigación con células madre y estudios con embriones in vitro que no conlleven explícitamente la derivación de células madre.
- c. La transferencia in vitro de células madre pluripotentes humanas a embriones hospedadores animales.
- d. La generación de modelos de desarrollo humano basados en células madre.
- e. La investigación con animales que implica la transferencia de células madre humanas o de sus derivados directos a hospedadores animales.

Las instituciones y los investigadores que realizan investigación básica con estas células y estos tejidos humanos, deberían seguir las directrices en la medida en la que pertenecen a las categorías de revisión que se comentan a continuación.

2.1 Procesos de revisión

SUPERVISIÓN

Recomendación 2.1.1: Toda investigación que (a) implique los estadios de pre-implantación del desarrollo humano, el cultivo de embriones humanos in vitro, la derivación de nuevas células o líneas obtenidas de embriones, o los modelos embrionarios integrados basados en células madre, o (b) conlleve la producción de gametos humanos in vitro cuando dichos gametos se prueben mediante fecundación o se utilicen para crear embriones, estará sujeta a la revisión, la aprobación y la monitorización continua, según proceda, a través de un proceso de supervisión especializada capaz de evaluar los aspectos únicos de la ciencia y las cuestiones éticas asociadas (véase a continuación).

El proceso de supervisión científica y ética especializada engloba la revisión de la investigación con embriones humanos e investigación relacionada con células madre. El proceso se puede realizar a nivel institucional, local, regional, nacional o internacional, o mediante alguna combinación coordinada de estos elementos y no es necesario que lo dirija un solo comité específico, siempre que el proceso de supervisión en su conjunto, se desarrolle de manera efectiva, imparcial y rigurosa. Debe contar con la experiencia adecuada para asegurar que se puedan evaluar rigurosamente los aspectos científicos, éticos y legales de la investigación, mediante la supervisión especializada a través de procesos de revisión institucional ya existentes que evalúen la participación de personas en la investigación, la obtención de tejidos humanos en y para la investigación, o las cuestiones éticas y de bioseguridad asociadas a la investigación. Por ejemplo, los organismos de revisión existentes, como los comités de la Embryonic Stem Cell Research Oversight (ESCRO; Institute of Medicine and National Research Council, 2005) (Supervisión de la Investigación con Células Madre Embrionarias [ESCRO; Instituto de Medicina y Consejo de Investigación Nacional, 2005]), Stem Cell Research Oversight (SCRO; ISSCR Guidelines, 2006) (Supervisión de la Investigación con Células Madre [SCRO; directrices de la ISSCR, 2006]) o Embryo Research Oversight (EMRO; ISSCR Guidelines 2016) (Supervisión de la Investigación con Embriones [EMRO; directrices de la ISSCR, 2016]) en EE. UU., la HFEA en el Reino Unido o los comités éticos regionales (CERs), están capacitados para revisar y supervisar las investigaciones con embriones y las investigaciones relacionadas. Es preferible una sola revisión, más que una revisión redundante, siempre que sea exhaustiva y capaz de abordar cualquier elemento sensible exclusivamente de la investigación con embriones humanos y hESC

Recomendación 2.1.2: El proceso de supervisión científica y ética especializada debe incluir una evaluación de la base científica y del mérito de las propuestas de investigación, la experiencia relevante de los investigadores, y la permisibilidad y la justificación ética de la investigación, tal como se comenta a continuación.

- a. Base científica y mérito de la propuesta: La investigación que implique células embrionarias humanas o embriones y gametos humanos requiere que se examinen los objetivos y métodos científicos para garantizar el rigor científico. Es necesaria una justificación científica adecuada y apropiada para realizar la investigación con los materiales especificados.
- b. Experiencia relevante de los investigadores: Es necesario comprobar que la experiencia y la formación de los investigadores para realizar los experimentos establecidos

son adecuadas a fin de garantizar el uso apropiado de los materiales de investigación. Para la derivación de nuevas líneas celulares obtenidas de embriones humanos, la formación de modelos de embriones humanos a partir de células madre, o experimentos que conlleven el uso de embriones humanos, sería relevante anterior experiencia con cultivos de embriones y derivación de células madre en sistemas animales, y competencia en el cultivo y el mantenimiento de células madre embrionarias humanas. Los investigadores que deriven líneas celulares obtenidas de embriones deberían contar con un plan detallado y documentado para la caracterización, el almacenamiento y la distribución de las nuevas líneas.

- c. Permisibilidad y justificación éticas: Los objetivos de la investigación se deben evaluar en un marco ético para garantizar que la investigación transcurra de una manera transparente y responsable. La propuesta del proyecto debería incluir un debate sobre los métodos alternativos y ofrecer una base para realizar los experimentos en un modelo humano en lugar de en un sistema animal para la metodología propuesta y, si los estudios implican el uso de embriones humanos previos a la implantación, una justificación del número previsto que va a utilizarse.

Recomendación 2.1.3: El comité o el organismo que lleve a cabo el proceso de supervisión científica y ética especializada debe (a) aconsejar a los investigadores sobre la categorización de la investigación (véase la recomendación 2.2), (b) determinar si una propuesta de investigación representa una investigación permitida o no permitida, (c) monitorizar y revisar periódicamente la investigación en marcha, y (d) supervisar la procedencia de las líneas de células madre pluripotentes humanas utilizadas en las investigaciones de categoría 2 (véase la sección 2.2.2).

El comité o la entidad responsable debería interpretar estas directrices, definir las prácticas de investigación y monitorizar su cumplimiento. Se anima a los investigadores a consultar con el comité o la entidad correspondiente sobre cómo determinar si la investigación está exenta como categoría 1A (véase el apartado 2.2.1).

COMPOSICIÓN DE LOS ORGANISMOS DE REVISIÓN Y SUPERVISIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Recomendación 2.1.4: El proceso de supervisión científica y ética especializada debería llevarse a cabo por parte de científicos cualificados, especialistas en ética, expertos en cuestiones legales y normativas, y miembros de la comunidad que no estén

directamente involucrados en la investigación bajo consideración.

El proceso de supervisión debe incluir a participantes con los puntos de vista siguientes:

- a. Científicos y/o médicos con experiencia relevante, incluyendo la representación de científicos que no están directamente involucrados en la investigación en proceso de supervisión. La experiencia relevante incluye áreas de biología de células madre, reproducción asistida, biología del desarrollo y medicina clínica.
- b. Especialistas en ética con la capacidad de interpretar las justificaciones éticas, y las implicaciones, de la investigación en proceso de supervisión.
- c. Personas familiarizadas con las políticas y los estatutos locales correspondientes por los que se rige la investigación.
- d. Miembros de la comunidad, no vinculados contractualmente a la institución donde se realiza la investigación, que sean imparciales y estén razonablemente familiarizados con las opiniones y las necesidades de los pacientes, y de las comunidades de pacientes, que podrían beneficiarse de la investigación con células madre, y con los estándares de la comunidad.
- e. Se deberían incluir según se requiera a otros miembros con suficiente experiencia que no estén ya representados en el organismo de supervisión; por ejemplo, para cubrir la investigación relacionada con genética humana, fisiología, biología molecular, etc.

Las políticas y los reglamentos de cada país o jurisdicción determinarán si el proceso de supervisión científica y ética especializada se llevará a cabo por parte de organismos internos o externos a nivel institucional o nacional. Los participantes en el proceso de supervisión científica y ética especializada deberían seleccionarse según su experiencia en un área específica relevante (por ejemplo, científica, clínica, ética o política de investigación). Las personas involucradas en el proceso de supervisión deben estar al corriente de los posibles conflictos de interés financieros y no financieros que pueden comprometer la integridad de la revisión. Estos conflictos se deben comunicar, evaluar y minimizar, o eliminar en la medida de lo posible.

2.2 Categorías de revisión de la investigación

Recomendación 2.2: Para asegurar que la investigación con embriones humanos y células madre se lleve a cabo con la debida consideración, y garantizar prácticas coherentes entre científicos a nivel mundial, es necesario definir qué proyectos deben revisarse.

Para ello, el proceso de revisión y supervisión debería basarse en las tres categorías descritas en esta sección.

CATEGORÍA 1	CATEGORÍA 2	CATEGORÍA 3
<p>1A</p> <p>Exenta de revisión a través de un proceso de supervisión especializada</p> <ul style="list-style-type: none">• La mayoría de las investigaciones con células madre pluripotentes <i>in vitro</i>• La mayoría de las investigaciones con organoides <i>in vitro</i>• Transferencia de células madre humanas a hospedadores animales posnatales	<p>2</p> <p>Revisada mediante un proceso de supervisión especializada</p> <ul style="list-style-type: none">• Obtención de embriones, o gametos para la creación de embriones, para la investigación <i>in vitro</i>• Derivación de líneas celulares a partir de embriones humanos• Modificación genética de embriones o gametos• Cultivo <i>in vitro</i> de embriones humanos para investigación hasta la formación de la línea primitiva o 14 días después de la fecundación, lo primero que ocurra• Células humanas trasplantadas en embriones no humanos gestados en úteros no humanos• Modelos integrados embrionarios basados en células madre• Transferencia de embriones humanos a un útero humano tras terapia de reemplazo mitocondrial (MRT, del inglés Mitochondrial Replacement Therapy)	<p>3A</p> <p>No está permitida, y en la actualidad no es segura</p> <ul style="list-style-type: none">• - Edición genómica hereditaria• - Transferencia de embriones con ADN mitocondrial (mtADN) modificado (sin incluir MRT) a un útero• - Uso de gametos diferenciados de células madre humanas para la reproducción
<p>1B</p> <p>De declaración obligatoria, pero por lo general no revisada mediante un proceso de supervisión especializada</p> <ul style="list-style-type: none">• Modelos no integrados de embriones basados en células madre• Cultivo <i>in vitro</i> de embriones quiméricos (células humanas en embriones no humanos)• Gametogénesis <i>in vitro</i> sin fertilización o generación de embriones		<p>3B</p> <p>No está permitida, carece de una base científica convincente o plantea serias dudas éticas</p> <ul style="list-style-type: none">• Gestación de modelos de embriones basados en células madre humanas• Clonación reproductiva de seres humanos• Cría de quimeras humanas-animales en las que podría haber células germinales humanas• Transferencia de embriones quiméricos humanos-animales a un útero humano o de simio• Transferencia de embriones humanos, independientemente del origen, a un útero animal

Nota: Esta tabla se ha diseñado para describir de manera amplia los tipos de investigación incluidos en cada categoría. Para obtener más información, véanse las secciones pertinentes.

2.2.1 Categoría 1

2.2.1A: Categoría 1A. Investigación que se ha determinado exenta de un proceso de supervisión científica y ética especializada después de la evaluación pertinente por parte de las autoridades y los comités para la investigación de laboratorio existentes. La investigación de la categoría 1A incluye las actividades siguientes:

- a. Investigación con líneas de células madre pluripotentes humanas limitada a cultivos celulares y que conlleva prácticas de investigación rutinarias, como la diferenciación en tipos de células específicas de cada tejido.
- b. Investigación que implica la reprogramación de células somáticas humanas a la pluripotencia (por ejemplo, la generación de células madre pluripotentes inducidas).
- c. Investigación que implica el uso de células y tejidos fetales humanos, solo si estas células o tejidos se han obtenido de acuerdo con las recomendaciones de la sección [2.3](#) incluida más adelante.
- d. Investigación sobre sistemas de cultivos de células madre que modelan etapas específicas del desarrollo o estructuras anatómicas específicas, más que el desarrollo continuo de un embrión o un feto intacto. Aquí se incluirían, aunque sin restringirse sólo a estos casos, los modelos in vitro de formación del amnios, el desarrollo del tubo neural, el desarrollo de células germinales primordiales, las estructuras placentarias, los modelos 2D o 3D de acontecimientos de gastrulación o post gastrulación, y los organoides derivados de células madre que recapitulan la mayoría de los aspectos de la función de los órganos, pero no los que entran en las categorías siguientes.
- e. El trasplante de células madre humanas, sus derivados u otras células humanas en hospedadores animales posnatales (véase [la recomendación 2.2.1.1](#)).

INVESTIGACIÓN CON ORGANOIDES

En la actualidad, no hay evidencia biológica que sugiera cualquier motivo de preocupación, como la consciencia o la percepción del dolor, con organoides correspondientes a tejidos del sistema nervioso central (CNS, del inglés Central Nervous System) que justificara una revisión mediante el proceso de supervisión especializada. No obstante, los investigadores deben estar al corriente de cualquier problema ético que pueda surgir en el futuro, ya que los modelos de organoides son cada vez más complejos a través de la maduración a largo plazo o a través del ensamblaje de diversos organoides (Hyun et al., 2020).

2.2.1B: Categoría 1B. Investigación declarada a la entidad o al organismo responsables del proceso de supervisión científica y ética especializada, normalmente no sujeta a ninguna revisión adicional o continua, bajo el criterio de la entidad responsable del proceso de supervisión y sujeta a los reglamentos y las políticas aplicables en la jurisdicción. La investigación de la categoría 1B incluye las siguientes actividades:

- a. Investigación que conlleva la formación in vitro de modelos embrionarios basados en células madre humanas que no representan el desarrollo integrado del embrión, incluidas sus membranas extraembrionarias.
- b. Investigación con embriones quiméricos en los que las células madre pluripotentes humanas se transfieren a embriones de mamíferos no humanos que se cultivan in vitro durante el tiempo mínimo necesario para lograr el objetivo científico sin gestación.
- c. Investigación sobre gametogénesis in vitro a partir de células humanas, incluidas las células madre pluripotentes modificadas genéticamente, que no implica intentos de fecundación ni la generación de embriones.

Se recomienda a los científicos que quieran realizar investigaciones de las categorías 1A y 1B que consulten con los comités de revisión institucional adecuados o con el comité o el organismo responsables del proceso de revisión científica y ética especializada (véase [la recomendación 2.1.3](#)) para determinar la categorización de nuevas propuestas de investigación. Los comités con jurisdicción sobre la investigación pertinente deberían supervisar la procedencia de las células, los tejidos y las líneas de células madre pluripotentes humanas derivadas para asegurar que dicha obtención y derivación se considera aceptable de acuerdo con los principios indicados en este documento (véanse [las secciones 2.3 y 2.4](#)) y que cumple rigurosos estándares científicos, legales y éticos.

La categoría 1B cubre la investigación con embriones quiméricos in vitro y la generación de gametos in vitro que no conllevan la intención de generar un embrión o un feto humano. Se invita a los investigadores a que, cuando sea posible, informen sobre los experimentos in vitro existentes o planificados al comité responsable del proceso de supervisión científica y ética especializada para identificar los casos que podrían justificar una revisión completa en el futuro.

ESTUDIOS EN LOS QUE SE TRASPLANTAN CÉLULAS MADRE HUMANAS O SUS DERIVADOS DIRECTOS EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL DE ANIMALES

Recomendación 2.2.1.1: La investigación que conlleve la transferencia de células madre humanas o sus derivados neurales y/o gliales directos en el sistema nervioso central de hospedadores animales posnatales debe ser revisada por los comités institucionales supervisores de investigación animal complementados con un revisor experto en células madre o biología del desarrollo. (ISSCR Guidelines, 2006; Academy of Medical Sciences, 2011) (Directrices de la ISSCR, 2006; Academia de Ciencias Médicas, 2011). Este tipo de supervisión debería sopesar los beneficios potenciales de la investigación y utilizar los datos de referencia disponibles de animales no humanos basados en el conocimiento científico riguroso o en inferencias razonables; también implica una aplicación diligente de los principios de bienestar de los animales.

Las instituciones deberían determinar si la investigación que conlleve el uso de células humanas con capacidad de integrarse en el sistema nervioso de animales de laboratorio requiere adicionalmente de un proceso de revisión preexistente de investigación animal con científicos y especialistas en ética que tengan experiencia relevante específica sobre este tema.

Para asistir en la revisión y la supervisión de la investigación basada en células madre humanas a animales no humanos, la ISSCR ha proporcionado un informe recomendatorio que guía a los revisores a través de una serie de consideraciones normalmente no cubiertas por los comités de investigación animal institucionales, pero que son relevantes para la revisión (Hyun et al., 2021). Las experiencias en el pasado con animales de laboratorio modificados genéticamente han demostrado que se podrían garantizar precauciones razonables si los cambios pueden producir nuevos defectos y déficits. Las buenas prácticas actuales dictan que la investigación con animales modificados debe implicar lo siguiente:

- a. el establecimiento de datos de animales de referencia inicial;
- b. la recopilación continua durante la investigación de datos relativos a cualquier desviación de los valores normales en animales típicos de una especie;
- c. la realización de pequeños estudios piloto para determinar cualquier cambio en el bienestar de los animales modificados; y
- d. la monitorización continua y la presentación de informes a los comités de supervisión de investigación animal autorizados para decidir la necesidad de cambios en tiempo real en los protocolos y, si fuera necesario, la retirada de sujetos animales.

La investigación que pueda tener como resultado la presencia de gametos humanos y de sus precursores en las gónadas de animales de laboratorio no presenta ninguna reserva ética significativa per se, siempre que no se permita que los animales se reproduzcan (véase [la categoría 3](#) más adelante).

Los revisores y los investigadores deberían seguir los estándares éticos propuestos presentados en el informe de 2020 y en [el anexo 1](#) y, a la vez, aplicar un criterio adecuado en situaciones individuales. Por lo general, la investigación con animales también debería cumplir los principios de las 3 R (véase www.nc3rs.org.uk) y seguir las «directrices ARRIVE» (Percie du Sert et al., 2020).

2.2.2 Categoría 2

2.2.2 Categoría 2. Formas de investigación con embriones, determinadas quimeras y modelos embrionarios basados en células madre que son permisibles sólo después de que se revisen y se aprueben a través de un proceso de revisión científica y ética especializada. Sería necesario coordinar una revisión exhaustiva con otra supervisión relevante, como la que realizan los comités de revisión de sujetos humanos que participan en investigaciones científicas, los organismos de supervisión en clínicas de fertilización in vitro (IVF) y los procesos de revisión de investigación animal; y la investigación debería cumplir con la legislación y las políticas locales. Todas las investigaciones de estas características deberían tener una base científica convincente y requerir el uso de estos materiales en lugar de utilizar modelos alternativos. En la investigación se debería usar el número mínimo de embriones necesario para lograr el objetivo científico. Las formas de investigación que requieren la revisión exhaustiva por un proceso de revisión especializada, engloban las actividades siguientes:

- a. Obtención y uso de embriones humanos de un proceso de IVF para la investigación in vitro.
- b. Obtención de gametos humanos para generar embriones in vitro para la investigación.
- c. La investigación que genera gametos humanos in vitro a partir de cualquier tipo de célula progenitora, cuando esto conlleva la realización de ensayos de fecundación que producen cigotos y embriones humanos. Los gametos pueden derivarse de células madre pluripotentes humanas, de oogonias o de células madre espermatozonales que se han mantenido in vitro, y que pueden estar modificados genéticamente o no. Los embriones humanos obtenidos de este tipo de gametos solo se deben estudiar in vitro o utilizarse para derivar líneas de células madre, como las células madre embrionarias.
- d. Investigación que implica la modificación genética de embriones o gametos humanos utilizados para crear embriones in vitro.
- e. Derivación de nuevas líneas celulares a partir de embriones humanos (sin limitarse a las líneas celulares pluripotentes).
- f. Investigación que conlleva el cultivo in vitro de embriones humanos en el que estos se mantienen en el cultivo hasta la formación de la línea primitiva o 14 días después de la fecundación, lo que ocurra primero.
- g. Generación de modelos embrionarios basados en células madre que representan el desarrollo integrado del embrión, incluidas sus membranas extraembrionarias. Estos modelos embrionarios integrados basados en células madre deberían

mantenerse en cultivo durante el tiempo mínimo necesario para lograr el objetivo científico.

- h. Investigación dirigida a generar células totipotentes humanas capaces de sostener el desarrollo embrionario in vitro.
- i. Investigación con quimeras en la que las células madre pluripotentes humanas o sus derivados con amplio potencial se introducen en a) un embrión o un feto no humano in utero o; b) un embrión no humano in vitro, que a continuación se transfiere a un útero no humano. Estos experimentos, si están científicamente justificados para el uso de primates no humanos por encima de cualquier otra especie de laboratorio, no deben incluir a hospedadores de especies de simios mayores y menores (es decir, chimpancés, gorilas, orangutanes, bonobos, gibones y siamangs), ya que está prohibido utilizar a simios para la investigación invasiva en la mayor parte del mundo.
- j. Transferencia de embriones humanos a un útero humano tras realizar reemplazo mitocondrial.

CULTIVO DE EMBRIONES HUMANOS DESPUÉS DE LA FORMACIÓN DE LA LÍNEA PRIMITIVA O DE 14 DÍAS

En la actualidad, no es técnicamente factible cultivar embriones humanos después de la formación de la línea primitiva o de 14 días tras la fecundación. No obstante, los sistemas de cultivo evolucionan, de manera que será una posibilidad en un futuro cercano. Comprender la formación de la línea primitiva, el desarrollo inicial de las capas germinales tempranas y la formación de las células germinales primordiales en humanos es fundamental para mejorar nuestro entendimiento y las intervenciones para la infertilidad, fecundación in vitro, pérdida del embarazo y trastornos del desarrollo que se producen u originan poco después de la implantación. La investigación con embriones también es fundamental para validar los modelos embrionarios integrados basados en células madre, que en el futuro pueden convertirse en una alternativa más práctica para comprender algunos aspectos del desarrollo humano temprano.

Recomendación 2.2.2.1: Teniendo en cuenta los avances en el cultivo de embriones humanos y el potencial de este tipo de investigación para proporcionar conocimientos beneficiosos que promuevan la salud y el bienestar de las personas, la ISSCR hace una llamada a las academias nacionales de ciencia, las sociedades académicas, los financiadores y los organismos reguladores para que establezcan un debate público sobre la importancia científica de permitir este tipo de investigación, así como sobre las cuestiones sociales y éticas que se derivan. En caso de que se obtenga un amplio apoyo público en una jurisdicción, y si las políticas y los reglamentos locales lo permiten, un proceso de

supervisión científica y ética especializada podría sopesar si los objetivos científicos necesitan y justifican un tiempo de cultivo superior a 14 días, asegurando que solo se utilice un número mínimo de embriones para lograr los objetivos de investigación.

INVESTIGACIÓN CON EMBRIONES QUIMÉRICOS HUMANOS-ANIMALES

Recomendación 2.2.2.2: La investigación con embriones quiméricos e in útero descrita en la «Categoría 2, i» (véase más atrás) se debería llevar a cabo durante el tiempo mínimo necesario para lograr el objetivo científico. Esta investigación debe desarrollarse de manera gradual, deteniéndose en momentos bien definidos para evaluar el grado y el alcance del quimerismo durante el desarrollo antes de proceder a la gestación completa, en caso de que la gestación completa sea uno de los objetivos bien justificados de la investigación. Para evitar un quimerismo impredecible y ampliamente extendido, los investigadores deberían esforzarse en utilizar estrategias de quimerismo dirigidas para limitar el quimerismo a un sistema de órganos particular o región del animal quimérico gestante.

Técnicas como la complementación de blastocistos, en la que un tipo de célula o un órgano específicos se elimina de manera efectiva a medida que se desarrolla el embrión del hospedador, pueden causar que los derivados de las células madre pluripotentes derivadas del donante reemplacen por completo a un tipo de célula o un órgano específicos. Es posible que este quimerismo dirigido, por sí mismo, no evite las contribuciones en cualquier otra parte de la quimera y que, por tanto, sea necesario un planteamiento gradual. Sin embargo, si las células del hospedador tienen ventaja sobre las células del donante, como una tasa, aunque sea ligeramente, más rápida de replicación celular, las células del donante estarán en desventaja y se seleccionarán menos, por lo que su contribución fuera del órgano de elección será escasa o nula.

Como principio general, las especies de primates no humanos sólo se deberían utilizar cuando todas las demás especies, más distantes en la evolución de los humanos, sean inadecuadas para el tema de investigación científicamente bien justificado con el que se esté trabajando. Algunos de los objetivos de investigación apropiados son conocer el desarrollo humano, entender las barreras entre especies para el quimerismo, y tratar enfermedades. Cualquier investigación con primates no humanos debe utilizar especies de laboratorio habituales que se emplean ampliamente en la investigación biomédica (lo que excluye a los simios). Personal veterinario capacitado y especializado en el cuidado de primates

no humanos debe implicarse estrechamente en la revisión y la supervisión de los estudios que conllevan la transferencia de células madre humanas y sus derivados a hospedadores primates no humanos.

TÉCNICAS DE REEMPLAZO MITOCONDRIAL

Recomendación 2.2.2.3: Se debería realizar investigación adicional para refinar y evaluar la seguridad y la eficacia de las técnicas de reemplazo mitocondrial (MRT, del inglés mitochondrial replacement therapy), incluyendo minimizar a) el riesgo de excedente mitocondrial; y b) las alteraciones en la interacción entre los genomas mitocondriales y nucleares. Además, es necesario llevar a cabo investigación adicional sobre las técnicas de transferencia del cuerpo polar y sobre el uso de la mitofagia o de la edición genómica para reducir o eliminar el ADN mitocondrial patológico. Este tipo de investigación debería estar sujeta a revisión mediante un proceso de supervisión especializada como la investigación de Categoría 2 ([sección 2.2.2](#)).

Las MRT se están desarrollando para evitar la transmisión de enfermedades graves basadas en el ADN mitocondrial en embarazos de riesgo (véase [la sección 3.4.8](#)). Por lo general, las MRT conllevan la transferencia del ADN nuclear del ovocito de la futura madre o del ovocito fertilizado (etapa pronuclear) al ovocito de un donante mitocondrial del que se ha eliminado el ADN nuclear (transferencia del huso materno [MST, por sus siglas en inglés, maternal spindle transfer] o transferencia pronuclear [PNT, por sus siglas en inglés, pronuclear transfer], respectivamente). La donante mitocondrial se selecciona sin mutaciones patológicas conocidas. Las aportaciones de médicos y científicos con experiencia relevante en biología mitocondrial y embrionaria deberían mejorar el proceso de revisión para evaluar los protocolos clínicos que conllevan la transferencia uterina de embriones humanos con fines de reproducción humana.

2.2.3 Categoría 3

2.2.3A: Categoría 3A. Actividades de investigación no permitidas en la actualidad. Por ahora no se deben llevar a cabo la investigación de esta categoría ya que las propuestas no son seguras o plantean cuestiones éticas no resueltas. Es posible que haya motivos válidos para realizar la investigación en el futuro, pero no se debe proceder hasta que se resuelvan las cuestiones éticas y de seguridad. Este tipo de investigación incluye:

- a. Investigación en la que se transfieren a un útero humano o se gestan embriones humanos cuyo genoma nuclear ha sido modificado. Los embriones humanos con el genoma modificado incluyen embriones humanos con el ADN nuclear

manipulado y embriones generados a partir de un gameto humano en el que se ha modificado el ADN nuclear, cuando estas modificaciones se podrían heredar a través de la línea germinal. Si bien hay motivos válidos para llevar a cabo esta línea de investigación, que podría incluir situaciones en las que corregir una variante genética deletérea es la única manera de que unos futuros padres puedan tener un hijo con su material genético (National Academy of Medicine [Academia Nacional de Medicina de Estados Unidos], National Academy of Sciences [Academia Nacional de Ciencias de Estados Unidos] y Royal Society [Real Sociedad de Londres para el Avance de la Ciencia Natural], 2020), la realización de este tipo de investigación dependerá de las políticas, las normativas y la supervisión adecuadas.

- b. Investigación en la que se transfieren a un útero humano o se gestan embriones humanos cuyo genoma mitocondrial ha sido modificado, ya que los conocimientos actuales sobre estas intervenciones no son adecuados para garantizar su seguridad.
- c. El uso de gametos humanos diferenciados a partir de células madre humanas con fines de fecundación y reproducción humana. Si se resuelven las cuestiones de seguridad, políticas y normativas, este enfoque sería deseable, por ejemplo, en casos en los que el tratamiento del cáncer en la infancia ha causado infertilidad, o como ruta para la edición genómica hereditaria, tal y como se ha indicado anteriormente en (a).

2.2.3B Categoría 3B. Actividades de investigación prohibidas. No se debe llevar a cabo la investigación de esta categoría debido al amplio consenso internacional de que estos experimentos carecen de una base científica convincente o se consideran de manera generalizada que no son éticos. Este tipo de investigación incluye:

- a. Transferencia de modelos embrionarios basados en células madre humanas al útero de un hospedador humano o animal.
- b. Investigación en la que se implantan embriones humanos obtenidos por reprogramación de los núcleos en un útero humano o animal (a lo que a menudo se hace referencia como clonación reproductiva humana).
- c. Investigación en la que se cruzan quimeras animales que incorporan células humanas con el potencial de formar gametos humanos.
- d. Transferencia de embriones quiméricos que combinan células animales y humanas (tanto si predomina un tipo u otro) al útero de un ser humano o de un simio mayor o menor (es decir, chimpancés, gorilas, orangutanes, bonobos, gibones y siamangs).

- e. Transferencia de embriones humanos, independientemente de su origen, a un útero animal.

NUEVAS CATEGORÍAS DE INVESTIGACIÓN CON EMBRIONES QUE EXIGEN UNA REVISIÓN DETALLADA: EDICIÓN GENÓMICA HEREDITARIA

Recomendación 2.2.3.1: Hasta que esta cuestión no esté más clara desde la perspectiva científica, en relación a la manera de generar las modificaciones genéticas planeadas, de obtener evidencias adicionales sobre seguridad, y de promover un debate y un consenso más amplios sobre aspectos éticos de la investigación (es decir, si se debería realizar y, en caso afirmativo, en qué circunstancias), cualquier intento de modificar el genoma mitocondrial o nuclear de embriones humanos con fines de reproducción humana es prematuro y no debe permitirse en este momento (véase la sección 2.2.3A, Categoría 3A, a).

La investigación preclínica que implique la modificación de los genomas nucleares de gametos, cigotos y embriones humanos podría permitirse bajo un riguroso proceso de supervisión especializada (Categoría 2). Este tipo de investigación promete mejorar los conocimientos fundamentales y es crucial para documentar las deliberaciones sobre la seguridad y el uso potenciales de la edición genómica del ADN mitocondrial o nuclear en estrategias dirigidas a prevenir la transmisión de trastornos genéticos graves.

En la actualidad, los científicos todavía no conocen adecuadamente la fidelidad y la precisión de las técnicas de edición genómica de embriones humanos, ni tienen una completa apreciación de la seguridad, los aspectos éticos y los posibles riesgos y beneficios a largo plazo para las personas nacidas mediante un proceso de estas características. Esto se describe con más detalle en el informe reciente, Heritable Human Genome Editing [Edición Genómica Humana Hereditaria], de la Comisión Internacional sobre el Uso Clínico de la Edición Genómica Humana (National Academy of Medicine [Academia Nacional de Medicina de Estados Unidos], National Academy of Sciences [Academia Nacional de Ciencias de Estados Unidos] y Royal Society [Real Sociedad de Londres para el Avance de la Ciencia Natural], 2020), en el que se sugiere una traslación responsable en ciertas circunstancias, si bien no se puede cumplir en la actualidad. Cabe destacar que este informe se centró en desarrollar una traslación responsable; no incluía una revisión general de los aspectos sociales y éticos, ya que no formaban parte del alcance del informe. Estas cuestiones se han tenido en cuenta en otros ámbitos (por ejemplo, por parte del Consejo de Bioética de Nuffield). El próximo informe a publicar del Comité Asesor de la OMS

sobre Desarrollo de Estándares Internacionales para la Gobernanza y la Supervisión de la Edición Genómica Humana tendrá en cuenta el panorama social y los principios éticos, pero se centrará en los mecanismos de gobernanza.

Es necesario realizar una investigación básica y preclínica para minimizar los posibles perjuicios que resultan de las modificaciones intencionadas e involuntarias, que podrían transmitirse a las generaciones futuras, así como los efectos directos o indirectos del proceso de edición que podrían afectar a la viabilidad o al potencial de desarrollo del embrión.

2.3 Obtención y consentimiento informado de materiales biológicos humanos

La obtención de gametos, embriones, tejidos fetales y células somáticas de origen humano es fundamental para la realización de investigaciones con células madre y embriones humanos. Los materiales biológicos humanos se deben obtener de acuerdo con los principios generalmente aceptados de ética de la investigación, así como con la legislación y las políticas de la jurisdicción correspondiente.

2.3.1 Proceso de revisión para la obtención de células y tejidos humanos

Recomendación 2.3.1: El proceso de revisión para la obtención de células y tejidos humanos debe basarse en el origen del material y en su uso previsto, tal y como se describe en los tres niveles siguientes.

Nivel 1. Líneas celulares depositadas e históricas. La obtención de líneas celulares de repositorios o bancos está permitida si los materiales se han depositado y distribuido de acuerdo con el consentimiento original para el uso de las células y los tejidos humanos donados, y con estas directrices (véase la sección 2.4 Derivación, Almacenamiento y Distribución de Líneas de Células Madre Humanas) y los estándares vigentes en el momento (Sugarman et al., 2008). De cara a este fin, los repositorios o bancos deberían requerir certificación de los depositantes que confirme la procedencia ética de estas células, incluidos el consentimiento y las aprobaciones éticas. El uso en investigación con células madre de líneas celulares históricas a partir de muestras patológicas, como HeLa, está permitido si, por lo demás, cumple estas directrices. De manera parecida, está permisible el uso de líneas de células

madre obtenidas a partir de proveedores, siempre que el proveedor haya generado y distribuido las líneas de células madre conforme al consentimiento del donante original y a los estándares éticos y normativos contemporáneos. No se deberían obtener líneas celulares de nivel 1 con fines reproductivos.

Nivel 2. Células y tejidos somáticos humanos en fresco. La obtención de células y tejidos somáticos humanos en fresco con fines de investigación con células madre debería someterse a la revisión por los comités de revisión de investigación existentes y contar con el apoyo de expertos específicos en células madre, de acuerdo con los principios generalmente aceptados de ética de la investigación, la legislación y los reglamentos de la jurisdicción correspondiente y estas directrices (véanse [las secciones 2.3.2 y 2.3.3](#)).

Nivel 3. Gametos y embriones. La obtención de gametos y embriones humanos destinados a utilizarse en la investigación con embriones humanos y células madre se debe revisar a través del proceso de supervisión especializada y de los comités de revisión de la investigación existentes, de acuerdo con los principios generalmente aceptados de ética de la investigación, la legislación y los reglamentos de la jurisdicción correspondiente y estas directrices (véanse [las secciones 2.3.2 y 2.3.3](#)).

La revisión realizada a través de un proceso de supervisión especializada (nivel 3) o del comité de revisión de la investigación existente respaldado por expertos específicos en células madre debe garantizar que no se explote a las poblaciones vulnerables debido a su estado dependiente o capacidad comprometida de proporcionar un consentimiento voluntario, y que no se producen incentivos indebidos u otras influencias inapropiadas para obtener células y tejidos humanos.

2.3.2 Consentimiento informado para la donación de células y tejidos humanos

Recomendación 2.3.2.1: Los embriones, el tejido fetal, y otras células y tejidos sólo se deberían utilizar en investigación si se ha obtenido un consentimiento informado voluntario de los donantes antes del inicio de la investigación. El proceso de consentimiento informado debería ser sólido y documentar la posibilidad de las aplicaciones terapéuticas y comerciales, así como los posibles usos de investigación, como la creación de hESC, células madre pluripotentes inducidas iPSCs (del inglés, induced pluripotent stem cells), otras líneas celulares inmortalizadas, embriones y gametos. En el caso del tejido fetal, el consentimiento de la mujer que dona el tejido es suficiente. En el caso de los embriones creados a partir de gametos de donantes, el consentimiento se debe obtener de

los donantes de los gametos y de las partes con autorización para donar el embrión.

La mayoría de los pacientes y de los sujetos que participan en una investigación pueden donar células o tejidos con un consentimiento amplio para diversos usos futuros; no obstante, el consentimiento amplio no aplica al uso de células y tejidos donados con fines reproductivos. El consentimiento se puede obtener en el momento de obtener el tejido o mediante un nuevo contacto para proporcionar un consentimiento adicional para utilizar las células y los tejidos donados con fines reproductivos.

En el caso de que las células y los tejidos humanos se obtengan de un menor de edad o de un adulto sin capacidad para tomar decisiones relativas al consentimiento informado, el consentimiento lo debe proporcionar un progenitor, un tutor legal u otra persona legalmente autorizada. Siempre que sea factible, también se recomienda encarecidamente obtener el consentimiento del menor de edad o del adulto incapacitado para tomar decisiones.

Mediante la investigación empírica se ha demostrado que el consentimiento informado es más efectivo como un proceso dinámico, interactivo y cambiante en oposición a un proceso de información único y estático (Flory and Emanuel, 2004). El documento del consentimiento informado por sí solo no puede nunca sustituir a un diálogo coherente entre la persona que obtiene el consentimiento y los donantes de células y tejidos humanos. El proceso de consentimiento informado se puede mejorar de las maneras siguientes:

- Siempre que sea posible, la persona que dirige el diálogo para el consentimiento informado no debería tener ningún interés particular en el protocolo de investigación. Si los miembros del equipo de investigación participan en el proceso de consentimiento informado, se debe informar de su rol y de cualquier otro posible conflicto de intereses, y tener cuidado para asegurar que la información se proporcione de una manera transparente, precisa e imparcial.
- La persona que dirige el proceso de consentimiento informado debería proporcionar suficientes oportunidades a los donantes de células y tejidos para que hagan preguntas y hablen de su participación en el protocolo de investigación.
- Bajo solicitud, se deberían ofrecer servicios de asesoramiento a cualquier posible donante de células y tejidos humanos antes de obtenerlos.
- Los procesos y los documentos de consentimiento se deberían revisar a la luz de nuevas investigaciones con relación al consentimiento informado para todos los tipos de obtención de materiales biológicos humanos y, cuando

proceda, para los estudios continuos de los riesgos a largo plazo asociados con la obtención de ovocitos.

SEPARAR EL CONSENTIMIENTO PARA INVESTIGACIÓN DEL DE TRATAMIENTO

Recomendación 2.3.2.2: El consentimiento informado para el uso en investigación debe ser distinto del consentimiento informado para el tratamiento clínico.

Las decisiones relativas a la provisión de gametos o a la creación de embriones para tratamientos de fertilidad deberían ser una opción voluntaria libre de influencias indebidas por investigadores que propongan utilizar estas células en investigación. Durante el transcurso del tratamiento clínico, los investigadores no pueden solicitar que los miembros del equipo del tratamiento de fertilidad generen más embriones o recojan más ovocitos que los necesarios para el tratamiento de fertilidad óptimo del paciente. Siempre que sea posible, el médico encargado de tratar la infertilidad no debería ser el investigador que propone realizar la investigación sobre los materiales obtenidos.

De acuerdo con las directrices de investigación con tejidos fetales dictadas por la Network of European CNS Transplantation and Restoration (NECTAR o Red Europea de Trasplante y Rehabilitación del Sistema Nervioso Central (SNC)) y con los reglamentos de EE. UU., la decisión de una mujer de terminar un embarazo no se debe ver influenciada por el posible uso en investigación de los tejidos de su feto (Boer, 1994; OHRP, 1993). El consentimiento informado para la obtención y la investigación con tejido fetal se debería obtener de la mujer solo después de su decisión de terminar legalmente su embarazo, pero antes del procedimiento de aborto, o después de un aborto espontáneo. Los procedimientos médicos no deben aumentar el riesgo para la paciente solo para facilitar el uso en investigación de los tejidos fetales donados. Los médicos que obtienen el consentimiento informado y las clínicas en las que se solicita el consentimiento informado no pueden beneficiarse de la obtención de tejidos fetales para investigación.

REVISIÓN DE LA OBTENCIÓN DE CÉLULAS Y TEJIDOS PARA LA INVESTIGACIÓN CON EMBRIONES Y CÉLULAS MADRE

Recomendación 2.3.2.3: La revisión de los protocolos de obtención debe garantizar que los donantes de células y tejidos reciben la información adecuada sobre los aspectos específicos de su participación voluntaria en la investigación.

Los investigadores deberían tener cuidado al solicitar y obtener el consentimiento informado de futuros donantes. En el proceso de consentimiento informado se deberían tener en cuenta las barreras lingüísticas, el nivel educativo y de comprensión lectora de las personas que participan en la investigación, y cualquier otro impedimento a una buena comunicación. La investigación empírica ha demostrado que la comprensión durante el proceso de consentimiento informado mejora al interactuar con métodos interactivos (Flory and Emanuel, 2004). Para facilitar la adopción de estándares adecuados y uniformes de consentimiento informado para la obtención de células y tejidos para investigación, la ISSCR proporciona documentos modelo que se pueden descargar y personalizar para protocolos específicos ([Anexo 2](#)). Estos documentos de muestra se deberán personalizar para utilizarse en estudios de investigación específicos, de acuerdo con la legislación y las políticas locales.

Si se van a derivar células madre pluripotentes a partir de las células o tejidos obtenidos, el documento de consentimiento informado y la información a proporcionar deberían cubrir los aspectos clave de la investigación con células madre humanas, incluido, entre otros, que se pueda establecer una línea de células madre inmortalizada que coincide genéticamente de forma completa o parcial con el donante de células o tejidos, y que la línea de células madre se pueda compartir con otros investigadores ajenos a la institución y la jurisdicción correspondiente con otros fines de investigación que tal vez no se puedan prever por completo en ese momento. Para disponer de una lista de los puntos a tratar en el consentimiento informado, véase [el anexo 3](#).

HALLAZGOS INESPERADOS

Recomendación 2.3.2.4: Los investigadores deberían desarrollar una política en la que se establezca si los hallazgos inesperados se pondrán en conocimiento de los donantes de células y tejidos, y de qué manera. Esta política se debe explicar durante el proceso de consentimiento informado. Los donantes de células y tejidos deberían poder elegir si quieren recibir información sobre los hallazgos inesperados, en caso de que se produzca alguno. En algunas jurisdicciones, es posible que la legislación requiera que se informe de los hallazgos relevantes para la salud pública.

Durante el transcurso de la investigación con líneas de células madre humanas, en particular con líneas derivadas de células somáticas, puede que los investigadores descubran información que pueda ser importante para los donantes de células y tejidos, como las mutaciones BRCA1/2. Debido a que los efectos perjudiciales y los beneficios netos de revelar hallazgos inesperados a los donantes de células y tejidos no están suficientemente claros hoy en día, es posible que un solo planteamiento para gestionar los hallazgos inesperados no

sea adecuado para todos los estudios y todas las jurisdicciones. Si los estudios incluyen un plan para divulgar hallazgos inesperados a participantes en la investigación, los investigadores deben ofrecer un mecanismo práctico y bien dotado de recursos para su retorno en el que intervengan los médicos de los donantes y, cuando sea posible, la verificación de cualquier hallazgo inesperado encontrado.

Para una muestra determinada, los investigadores colaboradores deberían acogerse a políticas sobre hallazgos inesperados que los investigadores principales (u otros que obtengan células y tejidos) hayan desarrollado y se hayan explicado a los donantes durante el proceso de consentimiento informado.

Si es necesario establecer un nuevo contacto con un sujeto de investigación, las instrucciones sobre cómo informar de los hallazgos inesperados (informes para el proveedor, el investigador, la institución, el médico, etc.) se deberían especificar en el acuerdo de transferencia de material. Un nuevo contacto con el participante se debe gestionar en los centros de investigación principal. No obstante, los investigadores colaboradores deberían conocer las políticas sobre hallazgos inesperados de cualquiera de estas partes responsables.

La implementación exitosa de una política sobre hallazgos inesperados depende fundamentalmente de la trazabilidad en la distribución de las líneas celulares. Por lo tanto, todos los proveedores y destinatarios deberían asegurarse de que las líneas celulares se utilicen estrictamente de conformidad con los acuerdos de transferencia de material y los reglamentos que rigen el proceso de consentimiento informado.

CONSENTIMIENTO PARA CÉLULAS Y TEJIDOS ANONIMIZADOS

Recomendación 2.3.2.5: Se anima a los investigadores a informar, durante el proceso de consentimiento informado para la donación, sobre la posibilidad de identificar y relacionar con los correspondientes donantes y sus familiares células y tejidos anonimizados, mediante la información generada por la secuenciación genómica.

A menudo, la información personal identificable de las células y los tejidos donados para investigación se elimina para proteger la privacidad de los donantes. Debido a los avances en la secuenciación genómica, los investigadores podrían relacionar muestras de células y tejidos anonimizados con los correspondientes donantes o sus familiares. Se anima a los investigadores a requerir confidencialidad cuando compartan datos genómicos que puedan permitir relacionar a los donantes y a sus familiares con células y tejidos anonimizados.

2.3.3 Pagos a donantes de células y tejidos para investigación

Recomendación 2.3.3.1: Los comités de supervisión de la investigación deben autorizar todas las propuestas para reembolsar los gastos extras a los donantes de embriones, esperma o células somáticas.

Las personas que decidan proporcionar células y tejidos previamente almacenados para investigación no deberían recibir ningún reembolso por los costes de almacenamiento anteriores a la decisión de participar en la investigación. Para la provisión de células somáticas o esperma en fresco para investigación, el reembolso de los gastos extras que tengan los donantes se puede determinar durante el proceso de revisión. Para la provisión de embriones o tejido fetal para investigación, no se puede ofrecer a los donantes ningún pago ni ninguna compensación de ningún tipo más allá del reembolso de los gastos extras.

Recomendación 2.3.3.2: Para la provisión de ovocitos para investigación, obtenidos al margen del transcurso de un tratamiento clínico, la compensación por las cargas no económicas no debería constituir un incentivo indebido.

Debido a que las mujeres tienen unas cargas particulares durante la obtención de sus gametos, sus esfuerzos se deberían agradecer de una manera justa y adecuada. Al mismo tiempo, es necesario actuar con precaución para evitar una posible explotación.

En las jurisdicciones en las que la provisión de ovocitos para investigación está legalmente permitida, el comité de revisión de investigación en humanos y los responsables de realizar una supervisión de investigación especializada, deben evaluar la seguridad y la elección voluntaria e informada de las mujeres que proporcionan ovocitos para investigación, de acuerdo con los estándares siguientes:

- a. Se deberá monitorizar las prácticas de reclutamiento de donantes de ovocitos para asegurar que las mujeres toman la decisión de donar sus ovocitos sin ningún incentivo ni explotación indebida.
- b. En jurisdicciones donde se permite que los participantes en investigación reciban una compensación por las cargas no económicas que hayan sufrido, se debe revisar el importe del reconocimiento económico por su tiempo, el esfuerzo y las molestias para asegurar que esta compensación no constituye un incentivo indebido.
- c. En caso de estar permitido por la legislación local y los comités

de revisión de investigación en humanos, la compensación por el tiempo, el esfuerzo y las molestias de las donantes de ovocitos debería ser consistente con el nivel de compensación por otros tipos de participaciones en investigación que conlleven procedimientos médicos similarmente invasivos y onerosos. El nivel de compensación deberá servir para reconocer las cargas no económicas de las donantes de ovocitos resultado de su participación en la investigación, así como sus molestias físicas y esfuerzo.

- d. En ningún momento se deberá ofrecer pagos u otras recompensas de cualquier tipo por el número o la calidad de los ovocitos que se vayan a proporcionar para investigación.
- e. El proceso de obtención de ovocitos debe ser realizado únicamente por médicos cualificados y con experiencia, y se debe monitorizar y ajustar la dosis para reducir el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica.
- f. Debido a los posibles efectos a largo plazo de la inducción de la ovulación, las mujeres deberían someterse a un número limitado de ciclos de estimulación ovárica inducida mediante hormonas a lo largo de su vida independientemente de si la inducción se ha practicado con fines de investigación o reproducción asistida. Los límites se deberían determinar mediante un proceso razonado de revisión y supervisión de la investigación, documentado en base a la información científica más reciente disponible sobre los riesgos para la salud.
- g. Una clínica de fertilidad u otro tercer responsable de obtener el consentimiento o las células o tejidos no debería recibir pago alguno por el material obtenido. Debería ser elegible para reembolsos basados en costes específicamente definidos, y pagos por sus servicios profesionales. Las clínicas de fertilidad no deberían beneficiarse por proporcionar tejidos para investigación.

Para ayudar a guiar a los comités de revisión a través de las consideraciones éticas de la obtención de ovocitos y el reconocimiento económico del esfuerzo de las donantes que los proporcionan, el Comité de Política Ética y Pública de la ISSCR ha desarrollado un informe con recomendaciones y sus deliberaciones sobre estas cuestiones (Haimet et al., 2013).

2.4 Derivación, almacenamiento y distribución de líneas de células madre humanas

Recomendación 2.4.1: Las propuestas de derivación de nuevas líneas de hESCs deberían estar justificadas científicamente y se deberían realizar por parte de científicos con la experiencia adecuada. Se debería incorporar un resumen claro y detallado del almacenamiento de líneas nuevas a las propuestas de derivación. Siempre que sea viable, se recomienda encarecidamente la distribución de líneas nuevas de hESCs entre la comunidad investigadora tras la derivación y la primera publicación.

De acuerdo con las políticas de muchos organismos financiadores y revistas científicas, los investigadores deberían depositar las líneas en repositorios centralizados en los que las líneas se mantendrán para su distribución libre tras su publicación. Los investigadores que lleven a cabo la derivación deberían tener un plan detallado y documentado para la caracterización, almacenamiento y distribución de líneas nuevas. Los investigadores que lleven a cabo la derivación deberían proponer un plan para proteger la privacidad de los donantes e informarlos de que, debido al modelo de investigación actual marcado por el uso intensivo de datos, puede que sea difícil o imposible garantizar una completa protección de la privacidad.

A pesar de que no es necesario un proceso de supervisión especializada para derivar líneas de células madre no embrionarias, los principios generales y los objetivos ideales del almacenamiento y la distribución aplican ampliamente a todas las clases de líneas de células madre con valor científico. Se entiende que es posible que las líneas celulares (por ejemplo, las células madre pluripotentes, células madre neurales, células madre hematopoyéticas) generadas con fines comerciales no estén disponibles para su distribución general. Además, es posible que las líneas celulares generadas para aplicaciones autólogas no sean aptas o no estén disponibles para su distribución general.

REPOSITARIOS Y REGISTROS DE LÍNEAS DE CÉLULAS MADRE

Recomendación 2.4.2: Los repositorios nacionales e internacionales deberán aceptar el depósito de líneas de células madre recién derivadas para conservarlas, mantener su calidad y asegurar su autenticidad. Se anima a los repositorios a distribuirlos internacionalmente para permitir su disseminación. Se anima a los investigadores a depositar datos sobre las líneas de células madre en los registros.

Los repositorios deberían esforzarse por adherirse a los métodos y estándares comunes para permitir un fácil intercambio y disseminación de líneas de células madre (véase también [la sección 5](#), Estándares en la investigación con células madre). Como mínimo, cada repositorio deberá establecer sus propias directrices y contar con un acuerdo de transferencia de material claro y de fácil acceso. En [el anexo 4](#) está disponible un ejemplo de acuerdo de transferencia de material. Cada repositorio puede tener sus propios criterios para la distribución. Los repositorios también deberían disponer de protocolos claros y públicamente disponibles para el depósito, almacenamiento y distribución de líneas de células madre pluripotentes y materiales relacionados. El repositorio tiene derecho a rechazar una línea celular que no cumpla sus estándares.

Los repositorios deben requerir garantías por escrito a los depositantes de que los materiales de investigación se han obtenido de acuerdo con los principios éticos y los reglamentos y las políticas de la jurisdicción correspondiente. Los depositantes deberían certificar que se han sometido a una supervisión adecuada (Junta de Revisión Institucional o equivalente) para todo el trabajo con sujetos humanos, que han obtenido el consentimiento informado de los donantes de material de investigación y que mantienen la documentación del consentimiento para la distribución y el uso del material de investigación. Los depositantes también deben presentar garantías por escrito de que el acuerdo de transferencia de material proporcionado para la transferencia de materiales contiene todas las restricciones, regulaciones y obligaciones de acuerdo con el consentimiento informado del donante para el uso de los materiales. Los repositorios deben recibir y conservar los acuerdos de transferencia de material para cualquier depósito de material y asegurar su ejecución completa antes de transferir los materiales a los investigadores que los hayan solicitado.

Los repositorios deberían obtener toda la información técnica disponible del depositante; por ejemplo, los métodos utilizados para derivar las líneas, las condiciones de cultivo, las pruebas de enfermedades infecciosas, el número de pase y los datos de su caracterización. Los repositorios deberían poner esta información a disposición de los investigadores. Si el repositorio modifica los protocolos del depositante u obtiene datos adicionales, esta información también debería estar disponible.

Entre otras cosas, los repositorios deberían realizar las acciones siguientes:

- Revisar y aceptar las solicitudes de depósito.
- Asignar identificadores únicos (número de catálogo) a los depósitos.

- c. Expansión, mantenimiento y almacenamiento de las líneas celulares.
- d. Garantía y control de calidad de todos los procedimientos.
- e. Mantenimiento de la página web con los datos de caracterización pertinentes, protocolos y disponibilidad de líneas celulares.
- f. Mantener las bases de datos para permitir el seguimiento de las líneas celulares y su distribución a los investigadores.
- g. Publicar unas tarifas claras y justas para la distribución de materiales. Los repositorios deberán distribuir a escala internacional y cobrar únicamente los costes necesarios, incluyendo envío y manipulación.
- h. Conservar las líneas celulares para su uso futuro.

PROCEDENCIA DE LAS LÍNEAS DE CÉLULAS MADRE

Recomendación 2.4.3: La documentación sobre la procedencia de las líneas de células madre es fundamental si éstas van a ser utilizadas ampliamente por la comunidad investigadora. Es necesario que su procedencia se pueda verificar fácilmente mediante el acceso a los acuerdos de transferencia de material relevantes y a los datos que demuestren la identidad de la línea celular y los usos permitidos en virtud del consentimiento informado original. Si una línea celular pudiera utilizarse con fines clínicos, se recomienda a los investigadores que proporcionen información sobre los materiales usados para su derivación y expansión.

Se deberían establecer las garantías apropiadas para proteger la privacidad y la información de los donantes debido a la naturaleza de los materiales que intervienen en la generación de líneas de células madre humanas. Para que las líneas de células madre sean tan útiles como sea posible y para no impedir futuras posibles aplicaciones terapéuticas, se debería conservar tanta información del donante como sea posible junto con la línea celular (véase [la recomendación 3.2.1.2](#)). Conforme a la legislación local, las muestras del donante y las líneas celulares se deberán anonimizar o eliminar su información personal identificable, de acuerdo con lo estipulado en los formularios de consentimiento informado.

Los acuerdos de transferencia de material o sus equivalentes deben ser coherentes con el consentimiento informado e incluir todas las limitaciones, restricciones y obligaciones que haya establecido quien proporciona el material. Estos acuerdos de transferencia de material se deben presentar al repositorio antes o en el momento de depositar el material, que debe mantenerlos mientras conserve los materiales. Los proveedores del material deben mantener la documentación relativa al consentimiento e informar a los receptores

sobre las normas que lo rigen, incluyendo los reembolsos de gastos directos o las consideraciones económicas o de valor de cualquier tipo que se hayan proporcionado en el transcurso de la obtención.

ACCESO A LOS MATERIALES DE INVESTIGACIÓN

Recomendación 2.4.4: Se recomienda a las instituciones dedicadas a la investigación con células madre humanas realizada con fondos públicos, a desarrollar procedimientos por los que los investigadores tengan acceso a los materiales de investigación para fines científica y éticamente adecuados, tal y como determinan estas directrices y la legislación aplicable.

Se anima a los investigadores a poner los medios para que la comunidad de investigación biomédica tenga fácil acceso a los materiales para investigación no comercial. Cuando se establezcan los derechos de uso para entidades comerciales de los materiales generados con fondos públicos, se anima a las instituciones a mantener un acceso no exclusivo para la comunidad investigadora. Si los materiales están disponibles mediante una transferencia de investigador a investigador a través de un repositorio o un banco, el receptor debería asumir los costes de la expansión, manipulación y envío de la línea celular con el fin de que no suponga una carga económica indebida para la entidad o al investigador que proporciona las células.

2.5 Mecanismos de aplicación

Recomendación 2.5.1: Estas directrices se deberían ratificar y aplicar a través de estándares de autorregulación académica, profesional e institucional.

Estas directrices se han desarrollado de forma colaborativa para establecer un consenso internacional sobre las prácticas y los estándares éticos en la investigación con células madre y embriones humanos. Estos estándares y prácticas representan un código de conducta exhaustivo aplicable a todos los investigadores del campo. Son un catalizador crítico que asegura que la colaboración y la investigación internacionales pueden llevarse a cabo con confianza desde cualquier parte del mundo de una manera que las comunidades científicas y éticas aceptan como válida.

Los solicitantes de becas, en particular los científicos individuales que realizan investigación, deberían proporcionar a los organismos financiadores suficiente documentación para demostrar que la investigación propuesta cumple las normativas locales y nacionales pertinentes, así como estas directrices o su equivalente. Las

organizaciones financiadoras deberían comprometerse a cumplir estas directrices o su equivalente y requerir a las entidades a las que financian su investigación que hagan lo mismo.

Los autores principales o de contacto de las publicaciones científicas deberían específicamente tener la responsabilidad de asegurar que se aplica el código de conducta correspondiente a estas directrices durante el transcurso de la investigación con células madre y embriones humanos; esto incluye la supervisión de investigadores noveles que trabajan para sus respectivas organizaciones o en sus proyectos de investigación. Las instituciones en las que se realiza investigación con células madre y embriones humanos deberán esforzarse por proporcionar a sus investigadores que trabajen en este tipo de proyectos, en particular a los investigadores noveles, información actualizada sobre estos estándares y prácticas.

Asegurar que la investigación se realiza de acuerdo con estándares éticos rigurosos es un interés legítimo del proceso de revisión por pares y editorial de las publicaciones científicas. Los editores de revistas y los revisores de manuscritos pueden solicitar acceder a los protocolos de investigación y a los documentos originales para que se lleve a cabo una revisión adecuada del marco ético y la supervisión del proceso de investigación; también pueden solicitar a los autores una declaración de cumplimiento de estas directrices u otras equivalentes o de las regulaciones aplicables. Los autores deberán incluir una declaración de que la investigación se realizó después de obtener las aprobaciones tras un proceso adecuado de supervisión de la investigación.

Por último, como ya se indicó anteriormente, la ISSCR ha publicado para su descarga ejemplos de documentos de consentimiento informado para la obtención de materiales humanos para investigación (gametos, embriones y células somáticas) y un acuerdo de transferencia de material para el intercambio y la distribución de materiales con el fin de facilitar la adopción de prácticas y estándares de investigación con células madre y embriones humanos aceptados a nivel mundial (anexos 2 y 3). Estas plantillas podrán modificarse para cumplir las políticas y normativas de la jurisdicción correspondiente.

Traslación clínica de las intervenciones basadas en células madre

Esta sección destaca los aspectos científicos, clínicos, regulatorios, éticos y sociales que se deberán abordar para que la investigación básica sobre células madre se traduzca de manera responsable en aplicaciones clínicas adecuadas.

Los rápidos avances en investigación de células madre y en tecnologías de edición genómica han creado grandes expectativas respecto a la promesa de una medicina regenerativa y de terapias génica y celular. A medida que el sector avanza, es importante equilibrar el entusiasmo de los pacientes, científicos, médicos y medios de comunicación por el incremento de ensayos clínicos en enfermedades graves con el objetivo de evaluar de manera rigurosa la seguridad y la eficacia de cada posible nueva intervención. Ha habido casos en los que algunas aplicaciones y algunos ensayos clínicos se han realizado muy por delante de lo que avala la evidencia preclínica sólida, rigurosa y evaluada con imparcialidad. La experimentación clínica es gravosa para las personas implicadas en una investigación, y económicamente costosa; por tanto, las nuevas intervenciones sólo deberían proseguir en ensayos clínicos cuando exista una base científica convincente, un mecanismo de acción plausible y una oportunidad de éxito aceptable. Además, se debe demostrar la seguridad y la eficacia de las nuevas intervenciones en ensayos clínicos bien diseñados y realizados de manera experta, que cuenten con la aprobación de los organismos reguladores antes de que estas intervenciones se ofrezcan a los pacientes directamente o se incorporen a la asistencia médica estándar. Por último, cualquier ensayo clínico prematuro de una tecnología nueva considerada prometedora, puede poner en peligro su desarrollo posterior si se produce algún acontecimiento adverso debido a que el diseño del ensayo o la manufacturación del producto sean inadecuados. La ciencia basada en células madre está mejor posicionada para alcanzar todo su potencial si cumple un conjunto de directrices, sólido y comúnmente aceptado, para el desarrollo de terapias sustentadas en evidencias.

3.1 Clasificación de intervenciones basadas en células madre, células y tejidos

Recomendación 3.1.1: Es necesario demostrar que las células madre, células y tejidos que se manipulan de forma sustancial o son utilizados de manera no homóloga son seguros y eficaces para el uso previsto antes de comercializarlos a los pacientes o incorporarlos a la asistencia médica estándar.

El uso terapéutico de células madre, células o tejidos sustancialmente manipulados, o células madre, células y tejidos mínimamente manipulados para tratamientos no homólogos, es complejo, hipotético, y se ha demostrado que tiene riesgos para los receptores. Estos productos deberían ser rigurosamente probados en estudios preclínicos y clínicos, y evaluados por los organismos reguladores como medicamentos, productos biológicos y medicamentos de terapia avanzada.

CÉLULAS MADRE, CÉLULAS O TEJIDOS MÍNIMAMENTE MANIPULADOS

Por lo general, las células madre, células o tejidos mínimamente manipulados, como, en algunos casos, el tejido graso transferido de una parte del cuerpo a otra, generalmente están sujetos a menos requisitos normativos. Al declarar que una intervención basada en células madre, células o tejidos está exenta de supervisión normativa por estar mínimamente manipulada, el médico deberá solicitar la realización de un análisis independiente del proceso de manipulación, con el fin de que los expertos en materia científica y reglamentaria puedan determinar el nivel adecuado de supervisión normativa que aplica. En caso de que haya incertidumbre o desacuerdo sobre el estado reglamentario de intervenciones específicas, lo adecuado es contactar los organismos normativos legalmente autorizados y pedir su consejo sobre la clasificación de dichas intervenciones específicas. [La US Food and Drug Administration](#) (Administración de Alimentos y Fármacos de EE. UU.), [la European Medicines Agency](#) (Agencia Europea de Medicamentos), [la Australian Therapeutic Goods Administration](#) (Administración de

Productos Terapéuticos de Australia), el Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar de Japón y otros organismos reguladores, han publicado unos estándares detallados para describir cuándo la manipulación de productos basados en células ya no se puede considerar mínima o su uso homólogo y, por tanto, deben estar sujetos a una supervisión normativa como productos de terapia avanzada.

CÉLULAS MADRE, CÉLULAS O TEJIDOS SUSTANCIALMENTE MANIPULADOS

Las células madre, células o tejidos sustancialmente manipulados están sujetos a un procesamiento que modifica sus características estructurales o biológicas originales. Estos procesos pueden incluir procedimientos de aislamiento y purificación, cultivo de los tejidos y expansión de las células, manipulación genética u otros procesos. Por ejemplo, la extracción de células del tejido adiposo mediante digestión enzimática, cavitación por ultrasonidos u otros medios conlleva un procesamiento que puede modificar la función original de las células del tejido. El perfil de seguridad y eficacia de una intervención de este tipo se deberá determinar para definir su indicación específica mediante rigurosos métodos de investigación. No se puede asumir la seguridad y la eficacia, ya que el resultado de la intervención y procesamiento puede diferir del tejido original. La demostración de seguridad y eficacia dependerá de la intervención en particular y de la condición específica sobre la que se quiera actuar. Tanto para proteger a los pacientes de posibles riesgos como para garantizar que las intervenciones prometedoras sean estudiadas, es fundamental que las células y los tejidos sustancialmente manipulados sean evaluados por los organismos reguladores nacionales como, medicamentos, productos biológicos y medicamentos de terapia avanzada.

USO NO HOMÓLOGO DE CÉLULAS MADRE, CÉLULAS Y TEJIDOS

El uso no homólogo se produce cuando las células madre, células o tejidos se utilizan para realizar en el receptor una función básica diferente de la realizaban originalmente, antes de que se aislaran, procesaran y trasplantaran, o se suministrasen de otra manera. Por ejemplo, transferir células estromales obtenidas del tejido adiposo al ojo con la intención de tratar una degeneración macular sería un uso no homólogo porque la función básica del tejido adiposo no es el soporte trófico de la retina. Como en el caso de las células y los tejidos sustancialmente manipulados, el uso no homólogo de células madre, células o tejidos tiene potenciales beneficios, pero también puede suponer graves riesgos. Por ejemplo, existen informes bien documentados sobre la pérdida de visión si se utilizan células estromales obtenidas del tejido adiposo para tratar una

degeneración macular, (Kuriyan et al., 2017). Estos informes sirven de recordatorio de que, según cómo se administren las células y los tejidos, pueden causar graves daños. La relación beneficio-riesgo para los usos no homólogos dependerá de la intervención en particular y del uso específico. Con el fin de proteger a los pacientes de posibles riesgos y asegurar que se realiza la investigación necesaria, es importante que los organismos reguladores evalúen rigurosamente la seguridad y la eficacia de los usos no homólogos una vez que se han completado los estudios preclínicos y clínicos bien diseñados y cuidadosamente controlados.

3.2 Procesamiento y manufacturación de células

En la mayoría de las jurisdicciones, para proteger a los pacientes, las agencias gubernamentales regulan el uso de productos celulares con fines terapéuticos. Aunque algunos productos basados en células madre ya se han aprobado para su uso en humanos, en la actualidad se están ensayando un creciente número de productos celulares novedosos para una amplia gama de indicaciones y enfermedades que presentan nuevos retos en su procesamiento, fabricación y vías de aprobación regulatoria. Dada la variedad de las posibles intervenciones basadas en células madre, en estas directrices se enfatiza el hecho de que el procesamiento de células y la fabricación de cualquier producto se realicen con una revisión y una supervisión escrupulosa, experta e independiente, para asegurar la integridad, función y seguridad de las células destinadas a su uso en pacientes. La fabricación de células fuera del cuerpo humano conlleva un riesgo adicional de contaminación por patógenos, y el elevado número de pases en cultivo celular prolongado puede provocar la acumulación de mutaciones, inestabilidades genéticas y epigenéticas, que pueden modificar la función celular o causar malignidades, sobre todo porque estas células que adquieren mutaciones puedan obtener ventajas competitivas en el cultivo y crecer más que las otras. Si bien en muchos países se han establecido reglamentos que rigen los cultivos, la modificación genética y la transferencia de células a pacientes, aún se deben refinar los procedimientos operativos estándar optimizados para el procesamiento de células, los protocolos de caracterización y los criterios de comercialización para los productos de tecnologías emergente, como la edición genómica y los derivados innovadores de células pluripotentes, y terapias celulares relacionadas.

Dada la naturaleza proliferativa y regenerativa única de las células madre y de su progenie, y las incertidumbres inherentes al uso de esta modalidad terapéutica, las terapias basadas en células madre presentan a las autoridades reguladoras competentes desafíos únicos que pueden no haber sido anticipados en las normativas existentes. Las recomendaciones siguientes incluyen consideraciones generales para el procesamiento y la manufacturación de células.

3.2.1 Obtención de material

CONSENTIMIENTO DEL DONANTE

Recomendación 3.2.1.1: Los donantes de células para uso alogénico deberían proporcionar un consentimiento informado por escrito y con validez legal que cubra, cuando proceda, las condiciones para los posibles usos en investigación y terapéuticos, la divulgación de hallazgos fortuitos, el potencial de aplicaciones comerciales y cuestiones específicas del tipo de intervención en desarrollo.

Los investigadores deberían asegurar que los posibles donantes o sus representantes legalmente autorizados comprendan adecuadamente los aspectos específicos de las células madre y de su participación en la investigación. Para obtener una lista de los puntos críticos de discusión del consentimiento informado del donante, véanse la sección 2.3.2 y el anexo 3.

Es posible que la obtención inicial de tejido de un donante humano requiera, o no, una certificación de buenas prácticas de manufacturación (GMP, por sus siglas en inglés, Good manufacturing practices) según la jurisdicción, pero siempre de acuerdo con las directrices normativas relacionadas con la obtención de tejido humano; además, se deberían tener precauciones globales para minimizar los riesgos de contaminación, infección y transmisión de patógenos.

SELECCIÓN DE DONANTES

Recomendación 3.2.1.2: Los donantes o los bancos de células resultantes desarrollados para intervenciones alogénicas basadas en células madre deberían ser analizados para enfermedades infecciosas y otros factores de riesgo, de acuerdo con las directrices normativas aplicables (véase la recomendación 2.4.3).

La obtención de tejido para generar procedimientos basados en células madre es similar a la obtención de células y tejidos para otros posibles fines clínicos y se debería regir por las mismas políticas. No obstante, una distinción importante entre la donación de tejidos

y la generación de células madre que aumenta la importancia de la selección es que, si bien los tejidos y los órganos, aparte de la sangre, suelen distribuirse a un número limitado de destinatarios, las células somáticas o pluripotentes obtenidas de células o tejidos alogénicos pueden implantarse en un gran número de pacientes. La selección de donantes debería incluir la exploración médica, la recolección del historial del donante y los análisis de sangre. Este proceso minimiza el riesgo de una posible transmisión de agentes adventicios [MM3] del donante a los pacientes que reciben los productos de células madre. Las agencias reguladoras, como la Food and Drugs Administration (FDA; <https://www.fda.gov/>) (Administración de Alimentos y Fármacos de EE. UU.) y la European Medicines Agency (EMA; <https://www.ema.europa.eu/>) (Agencia Europea del Medicamento) ofrecen orientación relativa a las pruebas y la selección de donantes. Si se dispone de pruebas de alta especificidad para agentes adventicios, las pruebas directas de las células y los tejidos donados pueden mitigar la necesidad de detectar estos agentes. Sin embargo, este tipo de estrategia de prueba se debería debatir de forma prospectiva con las autoridades reguladoras para asegurar una adecuada disminución de los riesgos. En algunos casos, puede no ser posible seleccionar a los donantes. Por ejemplo, la donación de embriones humanos para obtener hESC suele producirse años después de obtener los gametos y generar los embriones, de acuerdo con los estándares éticos y normativos. Por tanto, no es adecuado seleccionar a los donantes en el momento de la obtención de los gametos. En estos casos, el banco de hESC puede testar de forma exhaustiva para garantizar la ausencia de agentes adventicios. No obstante, sigue existiendo el riesgo de patógenos para los que no se dispone de pruebas validadas.

3.2.2 Manufacturación

Los derivados celulares generados a partir de células madre y tejidos se consideran productos manufacturados y están sujetos a diversas reglamentaciones para asegurar su calidad (consistencia, pureza y potencia) y seguridad.

CONTROL DE CALIDAD EN LA MANUFACTURA

Recomendación 3.2.2.1: Todos los reactivos y procesos deberían estar sujetos a sistemas de control de calidad y procedimientos operativos estandarizados para asegurar la calidad de los reactivos y la consistencia de los protocolos utilizados en la manufacturación. La manufacturación se debería realizar según las buenas prácticas de manufacturación (GMP) cuando sea posible o así lo exija la normativa. Sin embargo, en algunas regiones, en ensayos clínicos que todavía estén en etapas tempranas, las

buenas prácticas de manufacturación (GMP) podrán introducirse adecuándose a las fases del ensayo.

La variedad de distintos tipos de células, orígenes de tejidos y modos de manufacturación y uso requiere planteamientos individualizados para procesar y manufacturar células. El mantenimiento de células en cultivo durante cualquier período de tiempo las somete a una presión selectiva distinta a las que soportan las células in vivo. Las células en cultivo envejecen y pueden acumular cambios genéticos y epigenéticos, así como cambios en el comportamiento y capacidad de diferenciación. Los conocimientos científicos sobre la estabilidad genómica durante el cultivo celular y los ensayos sobre el estado genético y epigenético de las células cultivadas todavía siguen evolucionando. Los documentos orientativos de la FDA y la EMA, así como otros documentos, proporcionan una hoja de ruta para la manufacturación y el control de calidad de los productos celulares. Sin embargo, puesto que muchos productos celulares que se desarrollarán en el futuro representarán entidades completamente innovadoras con comportamientos difíciles de predecir, los científicos deben trabajar con los organismos reguladores para asegurar que la información más actualizada esté disponible para documentar el proceso normativo. Un objetivo importante es el desarrollo de estándares universales para permitir comparar la identidad, la pureza y la potencia celular, que son fundamentales para comparar estudios y asegurar la fiabilidad de la relación dosis-respuesta y las evaluaciones de los mecanismos de toxicidad.

SUPERVISIÓN DEL PROCESAMIENTO Y DE LA MANUFACTURACIÓN

Recomendación 3.2.2.2: La supervisión y la revisión de los protocolos de procesamiento y manufacturación de células deberían ser rigurosas y tener en cuenta la manipulación de las células, su origen y uso previsto, la naturaleza del ensayo clínico, y las personas que participan en la investigación que estarán expuestas a dichas células.

Las células madre pueden proliferar en cultivos durante períodos prolongados. Esta capacidad proliferativa comporta riesgos. Al mantenerse en cultivo durante períodos prolongados, las células pueden sufrir mutaciones, crecer y diferenciarse en fenotipos celulares inadecuados, formar tumores benignos o malignos, y no llegar a madurar como se espera. Por ello, se deberán diseñar ensayos adecuados para maximizar la seguridad de los productos obtenidos de células madre.

Los factores que son comunes a muchos productos de células madre

incluyen el potencial de proliferación y diferenciación de las células, el origen (autólogo, alogénico, etc.), el tipo de manipulación genética, si la hay, el uso homólogo frente al uso no homólogo o ectópico, su persistencia en el receptor y la integración anticipada de las células en tejidos u órganos (por ejemplo, frente a la encapsulación). Se debería evaluar cuidadosamente la composición de los cultivos y la pureza del fenotipo deseado frente al de los progenitores indiferenciados residuales. Para mitigar los riesgos asociados a estos factores, se deberían probar exhaustivamente los procedimientos basados en células madre en estudios preclínicos de seguridad y eficacia. Puesto que cada terapia de células madre es un producto único, se debería documentar la evaluación de cada producto con las características del producto celular y la relación riesgo-beneficio asociada a la indicación clínica.

Los ensayos disponibles para la evaluación genética y epigenética de los productos basados en células madre están evolucionando. A la hora de predecir los resultados clínicos, los investigadores deberían conocer las limitaciones de estos ensayos. En el caso de productos criopreservados o almacenados de otra manera, se debe determinar la influencia del almacenamiento a corto o largo plazo en la potencia y la estabilidad del producto. Se deberá probar rigurosamente la seguridad y la calidad de los materiales humanos o xenogénicos asociados a un riesgo elevado (por ejemplo, los materiales alogénicos humanos y de origen colectivo, o los reactivos xenogénicos como el suero fetal bovino).

COMPONENTES DEL CULTIVO O LA CONSERVACIÓN DE CÉLULAS

Recomendación 3.2.2.3: Siempre que sea posible se deberían utilizar componentes humanos o químicamente definidos en el cultivo o la conservación de células.

Es probable que las células se expandan en cultivo y que puedan exponerse a materiales xenogénicos antes del trasplante. Los componentes de origen animal no humano presentan riesgos de transferir patógenos o material biológico no deseado y pueden ser bastante variables en composición y bioactividad. De por sí, el riesgo de transmisión de virus y otros agentes infecciosos es proporcionalmente mayor al usar materiales xenogénicos. Los investigadores pueden minimizar este riesgo al obtener adecuadamente reactivos xenogénicos de regiones que se presume razonablemente que no contienen patógenos conocidos. Si los componentes xenogénicos no se pueden eliminar razonablemente, los investigadores deberán demostrar la falta de alternativas viables y documentar una relación riesgo-beneficio favorable al uso de componentes basados en animales. Estos riesgos se pueden mitigar

mediante la utilización de reactivos en los que los fabricantes hayan incluido procedimientos que eliminen los patógenos (como la inactivación viral), o comprobando las líneas celulares (como las líneas de ovario de hámster chino) utilizadas en la manufacturación de estos reactivos. Además, las pruebas de detección de agentes adventicios en las células deberían incluir pruebas de patógenos xenogénicos adecuados; estos requisitos se especifican en los documentos orientativos que la FDA, la EMA y otras agencias normativas han publicado. Es fundamental para la traslación y la adopción de terapias basadas en células, atender rigurosamente los reglamentos, realizar un seguimiento de las células y los reactivos, y desarrollar un plan de minimización de riesgos

Recomendación 3.2.2.4: Todos los reactivos utilizados en la fabricación de productos terapéuticos obtenidos de células madre deberían ser de la mayor calidad disponible.

Para garantizar que los productos de células madre sean seguros, las materias primas y los reactivos utilizados deberían producirse, siempre que sea posible, según las buenas prácticas de manufacturación. Debería tenerse en cuenta que, si bien fabricar según las buenas prácticas de manufacturación asegura la consistencia y la pureza del producto, no garantiza necesariamente la ausencia de agentes adventicios. Por tanto, se debería realizar una evaluación de minimización de riesgos y elaborar un plan de prueba de agentes adventicios que aborde los riesgos asociados a todos los reactivos utilizados en la manufacturación.

En algunos casos, es posible que no haya disponibles reactivos manufacturados según las buenas prácticas de manufacturación. En estos casos, se recomienda utilizar reactivos que cumplan los requisitos de las farmacopeas (por ejemplo, USP, British Pharmacopoeia, etc.) y que se hayan manufacturado con el nivel más alto de control posible. También puede ser necesario aclarar con las agencias reguladoras si las materias primas y los reactivos son adecuados, en caso de que se dude si los reactivos que no se hayan elaborado según las buenas prácticas de manufacturación tienen una calidad suficientemente alta para utilizarse en humanos. Es fundamental que se conserve la documentación con los números de lote y los certificados de análisis y origen de cada reactivo utilizado en el aislamiento, expansión y manipulación de células madre que vayan a ser utilizadas para generar productos terapéuticos.

CRITERIOS DE DISTRIBUCIÓN

Recomendación 3.2.2.5: Los criterios para las especificaciones de producción y distribución se deberían desarrollar durante la revisión de la normativa. Las anomalías genéticas adquiridas

durante el cultivo representan un riesgo significativo por lo que deberían formar parte de las pruebas de producción y/o del producto final derivado de células madre que hayan sido expandidas extensamente in vitro.

La estabilidad genética y epigenética de los productos obtenidos de células madre pluripotentes justifica un análisis cuidadoso. Durante la manufacturación, será importante analizar anomalías citogenéticas, así como parámetros genéticos y epigenéticos adicionales, tal y como se defina durante la revisión del protocolo. Las limitaciones de este tipo de pruebas se evaluarán y sopesarán en comparación con la relación riesgo-beneficio y la población de pacientes en cada caso en particular.

Recomendación 3.2.2.6: Los criterios para la distribución de células deberían incluir la evaluación de la presencia de células inespecíficas mediante ensayos lo más sensibles posible.

Los criterios de distribución para las intervenciones basadas en células madre deberían utilizar ensayos cualificados o validados en los que se evalúen la identidad, pureza, esterilidad, actividad y potencia del producto. Debido a que los productos de células madre pueden consistir en poblaciones heterogéneas de células, es importante incluir ensayos que detecten y cuantifiquen las células objeto responsables de la bioactividad del producto, así como de otras poblaciones de células «inespecíficas».

Las células inespecíficas pueden ser células de diferentes linajes, células del mismo linaje, células parcialmente diferenciadas o células no deseadas como las células madre indiferenciadas. En el caso de productos obtenidos de células madre, existe la preocupación de que células madre pluripotentes indiferenciadas residuales puedan permanecer en el producto. Dada la naturaleza de las células madre pluripotentes y su capacidad innata para formar teratomas, existe una preocupación particular por la posible tumorigenicidad de las intervenciones basadas en células madre. Por tanto, es fundamental desarrollar ensayos sensibles para detectar células madre pluripotentes indiferenciadas residuales en el producto final, sobre todo al administrar grandes dosis de células. Además, la sensibilidad de estos ensayos se debería documentar en las propuestas enviadas a las agencias reguladoras. Algunas técnicas (como el análisis mediante FACS) pueden ser aptas para un número de alrededor de un millón de células, pero para cantidades en el rango de 10⁸ a 10⁹ de células, es posible que sea necesario desarrollar ensayos más sensibles.

En resumen, todas las intervenciones basadas en células madre se deberían definir con sus constituyentes de la manera más

completa posible, incluyendo como mínimo la proporción de células terapéuticamente funcionales presentes en el producto final; igualmente, se deben minimizar las células capaces de causar efectos secundarios importantes, como la formación de tumores.

3.3 Estudios preclínicos

La finalidad de los estudios preclínicos es (a) proporcionar evidencias de la seguridad del producto y (b) establecer un estudio preliminar de eficacia para los efectos terapéuticos. En las políticas éticas de investigación internacional, como la Declaración de Helsinki (1964) y el Código de Nuremberg (1949), se recomienda encarecidamente realizar estudios con animales no humanos antes de los ensayos clínicos. Antes de iniciar estudios clínicos con intervenciones basadas en células madre en humanos, los investigadores deberían contar con evidencias convincentes en modelos apropiados in vitro y/o animales de la seguridad y el potencial de utilidad clínica. Estos estudios preclínicos deberán diseñarse con rigurosidad, estar sujetos a una supervisión normativa y revisarse de manera independiente antes de iniciar los ensayos clínicos. De esta manera se asegura que los ensayos estén justificados desde perspectivas científicas, médicas y éticas.

Las intervenciones basadas en células presentan unos desafíos únicos a los estudios preclínicos. En algunos casos, no hay disponibles células homólogas de la misma especie. Los modelos de animales inmunodeprimidos, si bien son útiles, no permiten comprender el efecto del sistema inmune sobre las células trasplantadas o, más frecuentemente, es posible que no compartan las mismas propiedades biológicas de sus equivalentes humanos. Puesto que las células trasplantadas son considerablemente más complejas y pueden cambiar después del trasplante de una manera impredecible, extrapolar las terapias celulares de un modelo animal a seres humanos es incluso más complicado que para candidatos terapéuticos basados en moléculas pequeñas.

3.3.1 Consideraciones generales

BIENESTAR DE LOS ANIMALES

Recomendación 3.3.1.1: La investigación preclínica sobre intervenciones basadas en células madre con animales debería cumplir los principios de las tres R: reducir el número, refinar los protocolos y reemplazar los animales con modelos in vitro

o sistemas de experimentación sin animales, siempre que sea posible.

Esta recomendación no es incompatible con realizar experimentos de replicación o alcanzar una potencia estadística adecuada (véase www.nc3rs.org.uk). De hecho, estos pasos son clave para asegurar que los experimentos con animales permitan llegar a conclusiones sólidas. Esta recomendación tampoco debería interpretarse como una sugerencia de que los modelos in vitro o los sistemas que no conllevan el uso de animales son suficientes para respaldar las investigaciones clínicas. En la mayoría de las terapias de células madre, las pruebas de seguridad deberán realizarse in vivo. No obstante, proyectos recientes sobre sistemas de organoides sugieren que las pruebas de eficacia in vitro pueden ser aptas en algunas circunstancias.

OBJETIVOS DE LOS ESTUDIOS PRECLÍNICOS

Recomendación 3.3.1.2: Una demostración rigurosa de la seguridad y la eficacia en estudios preclínicos debería preceder a los estudios con humanos en fase temprana. Estos estudios preclínicos pueden incluir modelos in vitro e in vivo.

Los estudios preclínicos de eficacia proporcionan la base científica para dar paso a los ensayos humanos. Deberían exigirse estándares estrictos en el diseño y presentación de informes cuando los ensayos planificados impliquen métodos invasivos de administración o cuando el producto celular presente mayor riesgo e incertidumbre. Sin embargo, el uso prudente de los recursos científicos implica que, incluso cuando el riesgo es modesto, los estudios deberían basarse en evidencias científicas sólidas sobre la eficacia prevista.

Por lo general, el desarrollo de productos basados en células madre incluye un período de desarrollo durante el que se optimiza el proceso de manufacturación. Esto puede incluir el intercambio de reactivos aptos para investigación por reactivos fabricados según las buenas prácticas de manufacturación y la eliminación de reactivos xenogénicos del proceso. Debido a que estos cambios pueden afectar a la composición y la bioactividad celular del producto final, es importante que en los estudios preclínicos de eficacia se utilicen productos de células madre manufacturados mediante procesos indicados para aplicaciones clínicas, siempre que sea viable.

VALIDEZ DEL ESTUDIO

Recomendación 3.3.1.3: Todos los estudios en los que se hagan pruebas de seguridad y eficacia deberían diseñarse de manera que sean compatibles con medidas precisas, exactas e imparciales sobre la posible utilidad clínica. En particular, los estudios

diseñados para documentar el inicio de ensayos deberían tener una alta validez interna, ser tan representativos como sea posible de la situación clínica que se pretende modelar, y deberían ser replicados.

Los experimentos preclínicos se enfrentan a un gran número de fuentes de parcialidad y factores de interferencia, como el sesgo de selección. Durante décadas, los investigadores clínicos han buscado minimizar los efectos del sesgo y la interferencia mediante técnicas como la asignación aleatoria, la evaluación de resultados a ciegas o los cálculos de potencia. Este rigor también debería aplicarse en los estudios preclínicos previstos para respaldar los ensayos. Numerosos grupos han desarrollado estándares para diseñar estudios preclínicos dirigidos a respaldar ensayos (Fisher et al., 2009; Henderson et al., 2013; Landis et al., 2012; Kimmelman et al., 2014). Algunos de los principios clave en el diseño son los siguientes:

- a. Los investigadores deberían reducir el sesgo y la variación aleatoria y asegurar que sus estudios tienen una adecuada potencia estadística, utilizan controles adecuados, aleatorización y enmascaramiento, y, cuando proceda, establecen una relación dosis-respuesta.
- b. Los estudios de seguridad y eficacia fundamentales o definitivos deberían realizarse mediante protocolos prospectivos y contar con una supervisión independiente de calidad.
- c. Los investigadores y los patrocinadores deberían asegurar que los estudios preclínicos modelan las condiciones de los ensayos clínicos. Los investigadores deberían caracterizar el fenotipo de la enfermedad en el punto de referencia inicial, seleccionar los modelos animales que mejor representan la enfermedad humana, utilizar las medidas de resultados que mejor coincidan con los resultados clínicos, y proporcionar evidencias que respalden un mecanismo para el efecto del tratamiento.
- d. Los investigadores y los patrocinadores deberían asegurar que los efectos en los animales son sólidos mediante la replicación de los hallazgos, idealmente en un entorno de laboratorio independiente.
- e. Los investigadores y los patrocinadores deberían especificar previamente e informar si un estudio es exploratorio (es decir, para generar hipótesis o para sustanciar observaciones científicas básicas) o confirmatorio (es decir, basados en hipótesis y protocolos previamente definidos para respaldar de manera consistente las conclusiones obtenidas). Los investigadores preclínicos sólo deberían sugerir la posible utilidad clínica después de realizar estudios confirmatorios.

EL SEXO COMO UNA VARIABLE BIOLÓGICA

Recomendación 3.3.1.4: Los estudios preclínicos deberán utilizar tanto animales machos como hembras en las pruebas de seguridad y eficacia, salvo que exista una razón científicamente válida para no hacerlo.

Los machos y las hembras pueden responder de manera diferente a los tratamientos médicos, así como a la incidencia de las enfermedades, lo que puede reflejar distintas vías y mecanismos subyacentes, debido a la composición cromosómica y a los efectos de las hormonas sexuales. Por tanto, es importante incluir a animales macho y hembra en los estudios preclínicos de seguridad y eficacia. Es particularmente importante incluir ambos sexos en los estudios de seguridad a largo plazo, lo que es generalmente un requisito obligatorio por parte de muchas agencias financiadoras y reguladoras. Siempre que sea posible, los sistemas de modelos in vitro también deberían obtenerse de células masculinas y femeninas.

3.3.2 Estudios de seguridad

Las células humanas deberían producirse de acuerdo con las condiciones indicadas en [la sección 3.2](#), Procesamiento y manufacturación de células. Según la legislación y la regulación específica de la región, los estudios de biodistribución y toxicidad se deberían realizar según las buenas prácticas de laboratorio (GLP, por sus siglas en inglés, Good Laboratory Practice). Se recomienda que un tercero se encargue de llevar a cabo estos estudios; por ejemplo, un organismo de investigación por contrato (CRO, por sus siglas en inglés, Contract Research Organization).

CARACTERIZACIÓN CELULAR

Recomendación 3.3.2.1: Las células que se van a utilizar en ensayos clínicos primero se deben caracterizar rigurosamente para evaluar posible toxicidad a través de estudios in vitro y, cuando sea posible, en el contexto de la afección clínica y la fisiología tisular que se va a examinar en modelos animales.

Más allá de células hematopoyéticas, epitelio estratificado y de diversos sistemas de células estromales, hay poca experiencia clínica respecto a la toxicidad asociada a la infusión o al trasplante de células madre o sus derivados. Además de los riesgos conocidos y previstos (por ejemplo, toxicidad infusional aguda, reacciones inmunes y desarrollo tumoral), las intervenciones basadas en células madre presentan riesgos que sólo se descubrirán con la experiencia. Puesto que los modelos animales no humanos no pueden replicar la gama completa de toxicidad en humanos asociada a las intervenciones basadas en células madre, se debe prestar particular atención a ello en los análisis preclínicos. En esta

sección se definen las toxicidades que probablemente sean únicas para las células madre o su progenie (infusional aguda, reacciones inmunes y desarrollo tumoral), las intervenciones basadas en células madre presentan riesgos que sólo se descubrirán con la experiencia. Puesto que los modelos animales no humanos no pueden replicar la gama completa de toxicidad en humanos asociada a las intervenciones basadas en células madre, se debe prestar particular atención a ello en los análisis preclínicos. En esta sección se definen las toxicidades que probablemente sean únicas para las células madre o su progenie.

ESTUDIOS DE TUMORIGENICIDAD

Recomendación 3.3.2.2: Los riesgos de tumorigenicidad deben evaluarse rigurosamente en cualquier producto basado en células madre, especialmente si las células se han manipulado extensivamente en cultivos, modificado genéticamente u obtenido de una fuente pluripotente.

Evaluar la tumorigenicidad es fundamental para determinar el perfil de seguridad de los productos de células madre. Estos estudios pueden ser complejos, ya que suelen requerir una evaluación del producto de células humanas en modelos xenogénicos. Además, por lo general, estos estudios incluyen análisis a largo plazo que pueden ser varios meses o años. Por tanto, animales inmunocomprometidos, normalmente roedores, son habitualmente el modelo animal seleccionado.

Se debe evaluar la tumorigenicidad de todos los productos obtenidos de células madre; véase [la recomendación 3.2.2.5](#). Los estudios a largo plazo en animales son necesarios para demostrar que la persistencia de cualquier célula indiferenciada en el producto final no causa tumores.

Se entiende que evaluar la tumorigenicidad en modelos animales es complejo por la técnica de implantación, la composición de la muestra a probar (porcentaje de células indiferenciadas en el producto celular) y otros parámetros. Debido a esta complejidad, los estudios de tumorigenicidad pueden beneficiarse de estudios in vitro adicionales. Esto incluiría examinar las tasas de proliferación, observar si los subclones de más rápida división tienden a dominar en los cultivos, y buscar la expresión de oncogenes o la pérdida de actividad de genes supresores tumorales. No obstante, estas pruebas pueden añadirse a los estudios in vivo, pero no pueden sustituirlos.

En paralelo a estos estudios, se debería realizar controles positivos y negativos de generación tumoral que evalúen la tumorigénesis

basal del ensayo para validar los resultados. Específicamente, esto sirve para documentar si la zona de inoculación y otros parámetros de administración intervienen en la formación de tumores, lo que permite interpretar un resultado negativo. En estos estudios, es importante administrar el producto celular en el sitio clínico previsto, si es viable. Además, también es importante evaluar la dosis clínica. En casos en los que la dosis a administrar en humanos incluye grandes cantidades de células, esto puede ser bastante complicado, y es fundamental trabajar con los organismos reguladores para asegurar que los diseños de los estudios propuestos son adecuados. Por ejemplo, en casos en los que no es viable administrar una dosis en el rango a utilizar en humanos a un modelo animal inmunocomprometido, el riesgo de que existan células indiferenciadas residuales en el producto se puede evaluar añadiendo a la mayor dosis del producto terapéutico viable para administrar en el modelo animal, el mayor número de células indiferenciadas que puedan estar presentes en la dosis de tamaño humano (sobre la base de la sensibilidad del ensayo utilizado para medir su presencia en la dosis clínica).

Los organismos reguladores deberán revisar y aprobar el plan de evaluación de los riesgos de tumorigenicidad antes de iniciar los estudios preclínicos y los ensayos clínicos definitivos. Para obtener una orientación adicional sobre técnicas específicas que pueden ser útiles para las intervenciones con edición genómica, véase el Anexo 5.

ESTUDIOS DE BIODISTRIBUCIÓN

Recomendación 3.3.2.3: Para todos los productos basados en células madre, tanto si se inyectan local o sistémicamente, los investigadores deberían realizar estudios detallados y sensibles sobre la biodistribución celular.

Debido al potencial de las células para persistir o expandirse en el cuerpo, los investigadores deben esforzarse por entender la naturaleza y la medida en la que las células se distribuyen por el cuerpo, se alojan en los tejidos, se expanden y se diferencian. Para interpretar la eficacia y los acontecimientos adversos, es imperativo realizar estudios detallados de biodistribución, con la asistencia de técnicas de imagen cada vez más sensibles y la monitorización de la dirección, la retención, y la migración posterior de las poblaciones de células trasplantadas. Siempre que sea viable, estos estudios deberían incluir la administración del producto celular a través de la ruta y del sitio de administración clínica previstos.

Se recomienda realizar análisis histológicos adicionales o el almacenamiento de los órganos para realizar dichos análisis en un

momento posterior. Según la legislación y las normativas de cada jurisdicción concreta, es posible que los estudios de biodistribución y toxicidad deban realizarse en un centro donde se trabaje con animales y se cuente con la certificación de buenas prácticas de laboratorio (GLP).

Las distintas rutas de administración celular, ya sea local o sistémica, homóloga o no homóloga/ectópica, pueden conllevar diferentes acontecimientos adversos. Por ejemplo, el trasplante local a órganos como el corazón o el cerebro puede provocar acontecimientos adversos que supongan una amenaza para la vida relacionados con el trasplante en sí o con el daño que las células trasplantadas pueden causar en las estructuras vitales. Especialmente en casos en los que las preparaciones celulares se infunden en sitios anatómicos distintos del tejido de origen (por ejemplo, para un uso no homólogo), se debe tener cuidado al evaluar la posibilidad de que se produzcan toxicidades locales, anatómicamente específicas y sistémicas.

COMPONENTES TERAPÉUTICOS SECUNDARIOS

Recomendación 3.3.2.4: Antes de iniciar ensayos o estudios de alto riesgo con múltiples componentes, los investigadores deberían establecer la seguridad y la condición óptima de otros componentes de la intervención, como los dispositivos o las intervenciones concomitantes, como las operaciones quirúrgicas.

Es posible que las intervenciones basadas en células impliquen el uso de otros materiales además de las células, como biomateriales, soportes motorizados y dispositivos. También puede haber intervenciones concomitantes, como operaciones quirúrgicas, procedimientos de obtención de tejidos e inmunosupresión. Los componentes adicionales añadidos al producto celular, o el dispositivo de administración, pueden interactuar con el producto de células madre y entre sí. En estos casos, los estudios de seguridad y eficacia deberían incluir la evaluación del producto combinado final. Es posible que muchas personas que participan en estudios de intervenciones basadas en células reciban inmunosupresores o fármacos para controlar su enfermedad. Estas sustancias también pueden interactuar con el producto celular implantado. Los estudios de seguridad y eficacia deberían incluir la evaluación de las posibles interacciones entre el producto celular y estos tipos de medicamentos, in vitro o in vivo.

ESTUDIOS DE SEGURIDAD A LARGO PLAZO

Recomendación 3.3.2.5: Los investigadores deberían adoptar prácticas para hacer frente a los riesgos a largo plazo en los estudios preclínicos.

Dada la probabilidad de persistencia a largo plazo de las células inoculadas y la irreversibilidad de algunas intervenciones basadas en células, se recomienda realizar pruebas del efecto a largo plazo de los trasplantes celulares en modelos animales.

APLICACIÓN DE LAS TECNOLOGÍAS DE MODIFICACIÓN GENÉTICA Y EDICIÓN GENÓMICA A LOS PRODUCTOS DE CÉLULAS MADRE

Recomendación 3.3.2.6: Los investigadores deberían investigar exhaustivamente el tipo, alcance y localización genómica de las modificaciones genéticas introducidas, así como sus posibles efectos adversos, a corto y largo plazo, en el genoma y en las propiedades biológicas de las células tratadas.

Las tecnologías de modificación genética y edición genómica pueden combinarse con las terapias de células madre o aplicarse directamente in vivo a células del tejido con diversos fines terapéuticos.

Los enfoques de reemplazo de genes han supuesto un progreso y un avance sustancial en el terreno de los ensayos clínicos, bien realizados ex vivo en células madre hematopoyéticas, linfocitos o células madre epidérmicas, o in vivo dirigidos al hígado, a la retina o al CNS, con un número creciente de terapias aprobadas para su comercialización. Las estrategias de edición genómica dirigida todavía están en una etapa temprana de desarrollo clínico, aunque hay un progreso constante y se observa seguridad y cierto grado de eficacia en los ensayos clínicos tempranos realizados, al menos en las estrategias basadas en entornos ex vivo.

Teniendo en cuenta la probabilidad de persistencia a largo plazo, expansión y amplia producción clonogénica de muchos tipos de células madre, así como la irreversibilidad de cualquier modificación genética introducida mediante la integración por transferencia de genes o edición genómica, se deberían investigar exhaustivamente el tipo, alcance y localización genómica de la modificación genética introducida, incluidos los acontecimientos específicos e inespecíficos, y también sus posibles efectos adversos a corto y largo plazo en el genoma y en las propiedades biológicas de las células modificadas. Esto es particularmente importante después de una edición genómica que ha conllevado rotura de doble cadena en el DNA; el análisis de las células manipuladas debería incluir una evaluación de los acontecimientos específicos e inespecíficos incorrectos y si estos suponen algún riesgo. Siempre que sea posible y apropiado desde el punto de vista científico, estas pruebas deberían incluir trasplantes de células en huéspedes xenogénicos adecuados para una observación a largo plazo.

POTENCIAL TOXICOLÓGICO DE LAS CÉLULAS MADRE

Recomendación 3.3.2.7: Los investigadores, los promotores y los organismos reguladores deberían aprovechar el potencial de utilizar sistemas basados en células madre para mejorar el valor predictivo de los estudios toxicológicos preclínicos.

La ciencia de las células madre ofrece la posibilidad de realizar pruebas de toxicología en sistemas basados en células o en órganos artificiales que imitan de manera más fiel la fisiología humana que los modelos animales. Estos enfoques, aunque es poco probable que sustituyan completamente las pruebas in vivo en animales, ofrecen una promesa sustancial de reducir las cargas impuestas a los animales en las pruebas de seguridad y mejorar el valor predictivo de los estudios de seguridad preclínicos.

3.3.3 Estudios de eficacia

Dados los objetivos terapéuticos de las intervenciones basadas en células madre, los estudios preclínicos deberían demostrar evidencias del efecto terapéutico en un modelo animal relevante para la afección clínica y la fisiología tisular objetos de estudio. Los estudios mecanísticos en los que se utilizan células aisladas o cultivadas a partir de modelos animales o tejidos humanos, tanto patológicos como controles, son fundamentales para definir la biología subyacente de las intervenciones basadas en células. No obstante, entender completamente los mecanismos biológicos en funcionamiento después de la intervención basada en células madre no es un requisito previo para iniciar ensayos, especialmente cuando los ensayos involucran enfermedades graves e intratables para las cuales se ha demostrado su seguridad y eficacia en modelos animales relevantes o en estudios con humanos concluyentes con la misma fuente de células. Además, en muy pocos casos, es posible que no existan modelos animales adecuados. En estos casos, se pueden utilizar estudios in vitro para respaldar la base de la posible eficacia.

EVIDENCIAS DE EFICACIA PARA INICIAR ENSAYOS

Recomendación 3.3.3.1: Por lo general, los ensayos deberían estar precedidos por evidencias preclínicas convincentes de utilidad clínica en estudios bien diseñados. Deberían usarse modelos animales adecuados para la afección clínica y la fisiología tisular en estudio, salvo que haya evidencias de eficacia al utilizar productos similares para enfermedades humanas parecidas, o en caso de que no sea viable establecer modelos animales apropiados o predictivos.

Realizar ensayos preclínicos rigurosos en modelos animales es

especialmente importante para los planteamientos basados en células madre, ya que las terapias celulares tienen características farmacológicas peculiares. Antes de los ensayos clínicos, los ensayos preclínicos, idealmente, deberían aportar lo siguiente:

- Mecanismo de acción. Los estudios preclínicos deberían establecer evidencias conectando la actividad terapéutica de una intervención basada en células en modelos animales con un proceso fisiopatológico. En estos estudios se establece la localización de las células trasplantadas y se proporcionan evidencias de que la localización pronosticada está vinculada al mecanismo de acción propuesto.
- Condiciones óptimas para aplicar la intervención basada en células madre (por ejemplo, dosis, intervenciones concomitantes, administración, etc.).
- Capacidad para modificar la enfermedad o la lesión al aplicarse en sistemas animales adecuados y en condiciones similares a las de los ensayos previstos (véanse los principios de diseño en la sección 3.3.1.3, Validez del estudio).
- Suficiente magnitud y durabilidad de la modificación de la enfermedad o del control de la lesión para que sean significativas en términos clínicos.

En casos en los que una intervención es sustancialmente similar a otra que ya se ha probado en humanos, es posible que las evidencias del ensayo reduzcan la necesidad de evidencias preclínicas.

ESTUDIOS CON ANIMALES

Recomendación 3.3.3.2: Se deberían seleccionar modelos animales apropiados que permitan valorar la seguridad y la eficacia de la intervención basada en células madre. Las pruebas de seguridad deberían incluir la evaluación del procedimiento de administración o de la técnica quirúrgica usada para implantar las células.

Los roedores inmunocomprometidos o los que se han manipulado para tener sistemas inmunitarios humanizados pueden ser especialmente útiles para evaluar los resultados de los trasplantes de células humanas, los injertos in vivo, la estabilidad de las células diferenciadas y el riesgo de cáncer. Muchos modelos de enfermedad basados en animales pequeños pueden reproducir fielmente aspectos de las enfermedades humanas, aunque hay considerables limitaciones. Los estudios con animales pequeños también deberían intentar correlacionar el número de células y la potencia necesaria para los estudios con animales grandes y los ensayos posteriores.

Es posible que los animales grandes representen mejor la fisiología

humana ya que suelen ser genéticamente exogámicos y más similares en términos anatómicos, y se mantienen en entornos más diversos. Pueden proporcionar la oportunidad de probar las intervenciones concomitantes utilizadas en los ensayos (por ejemplo, terapia farmacológica inmunosupresora adicional), los métodos de inoculación o la compatibilidad de los dispositivos quirúrgicos y los productos celulares. También pueden ser fundamentales para evaluar las cuestiones de aumento de escala de fabricación, o factores anatómicos que probablemente tendrán un efecto terapéutico (por ejemplo, hueso, cartílago o tendón en un modelo con carga). Por lo general, los ensayos que conllevan planteamientos arriesgados o innovadores deberían ser respaldados por evidencias de modelos animales grandes en casos donde dichos modelos recapitulan mejor las enfermedades y la anatomía humanas (por ejemplo, trasplante de cardiomiocitos).

La necesidad de estudios invasivos en primates no humanos se debería evaluar según cada caso; dichos estudios solo se deberían realizar si se prevé que los ensayos presenten alto riesgo y cuando se espere que los primates no humanos proporcionen información sobre las intervenciones basadas en células que no se obtendría con otros modelos. Todos los estudios que conlleven el uso de primates no humanos se deben llevar a cabo bajo la supervisión estrecha de personal veterinario cualificado con experiencia en su cuidado y sus necesidades ambientales específicas. Se debería tener un cuidado especial para minimizar el sufrimiento y maximizar el valor de los estudios mediante diseños rigurosos y la comunicación de los resultados completos.

3.3.4 Transparencia y publicación

Recomendación 3.3.4.1: Los patrocinadores, los investigadores y los investigadores clínicos deberían publicar los estudios preclínicos en su totalidad y de una manera que permita a un observador independiente interpretar la contundencia de las evidencias que respaldan las conclusiones.

Los estudios preclínicos se publican con distintos fines. Permiten la revisión por pares de programas de investigación clínica y mejorando así las relaciones riesgo-beneficio en los ensayos y respetan el uso de animales y reactivos al difundir los hallazgos de los estudios. Además, permite una interpretación más sofisticada de los resultados de los ensayos clínicos, y posibilita la evaluación de modelos y ensayos preclínicos, de modo que promueven una iniciativa de investigación más efectiva. No obstante, muchos estudios muestran patrones sesgados de publicación preclínica (Sena et al., 2010; Tsilidis et al., 2013). Los estudios preclínicos, al

menos aquellos que tienen como objetivo confirmar las hipótesis que motivan un programa de desarrollo, deberían ser reportados en su totalidad, independientemente de si confirman, refutan o no son concluyentes respecto a la hipótesis objeto de prueba. En estas directrices se admite que la publicación puede revelar información comercial confidencial y, por tanto, se reconoce como permisible un retraso razonable para asegurar una protección adecuada de la propiedad intelectual. Sin embargo, los estudios preclínicos que respaldan un ensayo deberían publicarse antes del primer informe del ensayo. Los estudios con animales deben publicarse según estándares reconocidos, como los criterios ARRIVE (Animal Research: Reporting In Vivo Experiments) (Investigación con animales: informes de experimentos in vivo), que cuentan con la aprobación de revistas biomédicas destacadas (Percie du Sert et al., 2020).

3.4 Investigación clínica

Los derechos y el bienestar de las personas que participan en ensayos clínicos se deben proteger en cualquier investigación clínica, incluidos los ensayos que conllevan intervenciones basadas en células madre y novedosas tecnologías reproductivas. La investigación clínica se debería diseñar para generar información científicamente rigurosa que se utilizará para guiar decisiones importantes para los pacientes, los médicos, los investigadores clínicos, patrocinadores y los legisladores.

Los patrocinadores, los investigadores, las instituciones anfitrionas y los organismos supervisores y reguladores tienen la responsabilidad de garantizar que los ensayos clínicos se lleven a cabo de manera ética. Además, los miembros de la comunidad investigadora más amplia deben fomentar que la investigación se realice con criterios éticos. Al igual que con toda investigación clínica, los ensayos clínicos de intervenciones basadas en células madre deben seguir los principios aceptados a escala internacional que rigen el diseño y la ejecución ética de la investigación clínica y la protección de las personas (Department of Health, and Education and Welfare, 1979 [Departamento de Sanidad, Educación y Bienestar, 1979]; European Parliament and Council of the European Union, 2001 [Parlamento Europeo y Consejo de la Unión Europea, 2001]; World Medical Association, 1964 [Asociación Médica Mundial, 1964]; Council for International Organizations of Medical Sciences 2016 [Consejo para las Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas, 2016]). Los requisitos clave incluyen disponer de datos preclínicos adecuados, de un diseño de investigación riguroso que minimice los riesgos, de supervisión y revisión por pares independientes, de selección justa

de participantes, de consentimiento informado, de monitorización de los participantes en la investigación, de auditorías del estudio y de un registro y un informe del ensayo. Idealmente, esto debería incluir la implicación de los grupos de pacientes y portadores relevantes.

Algunas intervenciones y condiciones presentan desafíos para el diseño de ensayos estándar. Sin embargo, la investigación en estos escenarios debería conllevar de manera similar un protocolo previamente especificado, una revisión independiente para el mérito científico y la ética, y una planificación para el reporte de la información. Idealmente, la investigación traslacional sobre tecnologías innovadoras de reproducción asistida combina tanto el proceso de supervisión especializada (véase [la sección 2.1](#)) como la revisión de seres humanos.

El contenido de esta sección que viene a continuación corresponde a los ensayos clínicos, así como a las vías innovadoras de asistencia y a los estudios observacionales.

3.4.1 Supervisión

El objetivo global de la supervisión de la investigación es asegurar que la investigación sea segura, proteja a las personas, tenga mérito científico y médico, y se haya diseñado y llevado a cabo para obtener datos creíbles y mejorar el conocimiento científico y médico.

REVISIÓN PROSPECTIVA

Recomendación 3.4.1.1: Toda investigación que conlleve aplicaciones clínicas de intervenciones basadas en células madre debe estar sujeta a una revisión prospectiva, una aprobación y una monitorización continua por parte de comités independientes de revisión de investigación con seres humanos.

La revisión prospectiva independiente y la monitorización son fundamentales para asegurar la base ética de la investigación con seres humanos, independientemente de la fuente de financiación. Una revisión competente se basará en la ausencia de conflictos de intereses (financieros y no financieros) que puedan sesgar la evaluación del diseño de la investigación, maximizar la alineación de los objetivos de la investigación con los derechos y el bienestar de los participantes y promover un consentimiento informado válido.

Puede realizarse una evaluación independiente adicional de la investigación a través de otros grupos, como las agencias de concesión, revisión por pares, el proceso de supervisión especializada (véase [la sección 2.1](#)), los organismos reguladores y las juntas de monitorización de datos y de seguridad. Es de vital

importancia que, colectivamente, estos grupos tengan la experiencia científica, médica y ética apropiada para llevar a cabo la revisión y la supervisión necesarias. Para iniciar una investigación clínica basada en células madre, los investigadores también deben seguir y cumplir los procesos de aprobación regulatoria local y nacional.

REVISIÓN DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA POR PARTE DE EXPERTOS

Recomendación 3.4.1.2: El proceso de revisión de la investigación clínica basada en células madre debería asegurar que los protocolos cuenten con la aprobación de expertos independientes que sean competentes para evaluar (a) los estudios preclínicos in vitro e in vivo que forman la base para proceder a un ensayo, y (b) el diseño del ensayo, incluidas la adecuación de los criterios de valoración de análisis planificados, las consideraciones estadísticas y las cuestiones específicas de cada enfermedad relacionadas con la protección de las personas.

La revisión por pares, así como las juntas de revisión institucional y los comités éticos de investigación, también deberían determinar si el ensayo clínico basado en células madre propuesto, tiene potencial para dar lugar a nuevos conocimientos importantes o una mejora de la salud. Comparar el valor relativo de una nueva intervención basada en células madre con los modos de terapia establecidos es una parte integral del proceso de revisión. Cuando sea posible, la revisión por pares debería estar basada en una revisión sistemática de las evidencias existentes que respaldan la intervención, incluida una revisión de su utilidad en comparación con otras terapias que ya existen para esa afección. Si las decisiones deben tomarse únicamente en base a la opinión de expertos porque no hay disponible bibliografía relevante, es necesario describir este hecho de manera explícita en las recomendaciones relativas a un ensayo concreto.

3.4.2 Estándares para la realización de una investigación clínica

ANÁLISIS DE LA RELACIÓN RIESGO-BENEFICIO

Recomendación 3.4.2.1: Es necesario identificar y minimizar los riesgos, reconocer los riesgos desconocidos y valorar los posibles beneficios para los participantes y el conocimiento científico. Los patrocinadores deberían justificar la investigación con seres humanos en términos de los posibles riesgos y los beneficios basados en las evidencias de los estudios preclínicos y la bibliografía publicada.

Se deberían utilizar diseños eficientes que minimicen los riesgos e incluyan el número mínimo de participantes necesario para responder adecuadamente a las preguntas científicas a tratar. Los criterios de elegibilidad en etapas previas a la autorización se deberían diseñar para minimizar los riesgos y teniendo en cuenta posibles comorbilidades que pueden aumentar los riesgos o modificar la relación riesgo-beneficio. Deberían realizarse estudios correlativos para asegurar que se obtenga la máxima información posible sobre la seguridad y la eficacia del planteamiento bajo prueba, siempre que estas evaluaciones no supongan una carga excesiva para el participante.

VALORACIÓN SISTEMÁTICA DE LAS EVIDENCIAS

Recomendación 3.4.2.2: El inicio de ensayos clínicos debería apoyarse en una valoración sistemática de las evidencias que respaldan la intervención y las necesidades actuales de tratamiento de la enfermedad o trastorno.

La decisión sobre si proceder o no con un proyecto de investigación determinado debería contar con el respaldo de una revisión sistemática de las evidencias científicas disponibles. Como mínimo, esta revisión debería consistir en una síntesis de una búsqueda sistemática de estudios publicados y no publicados en los que se haya probado la intervención en modelos animales. En el caso de ensayos clínicos en fase temprana, la revisión sistemática consistirá principalmente en la síntesis de las investigaciones básicas y preclínicas, mientras que en los estudios en fase tardía la revisión sistemática debería incluir las evidencias clínicas obtenidas. La revisión sistemática también debería documentarse a través del acceso y la síntesis de los hallazgos que impliquen la realización de pruebas de estrategias de intervención similares, así como de la asistencia sanitaria actual. Los folletos de los ensayos deberían resumir la información obtenida de la revisión sistemática sin ningún sesgo.

OBJETIVOS DE LOS ENSAYOS

Recomendación 3.4.2.3: Las intervenciones basadas en células madre deben realizarse con la intención de ser competitivas en términos clínicos con las terapias existentes o cumplir una única demanda terapéutica. Para ser competitivas en términos clínicos hace falta tener evidencias razonables de que los tratamientos existentes no son suficientemente óptimos o tienen inconvenientes que se podrían superar si la intervención basada en células madre demuestra ser segura y efectiva.

La base para desarrollar una nueva intervención basada en células madre es que puede funcionar mejor o igual de bien que los

tratamientos existentes con menos morbilidad y un análisis de coste-beneficio favorable. El simple hecho de poder crear una terapia para una afección no es suficiente para realizar un ensayo clínico si ya existen tratamientos eficaces para los pacientes, con un impacto clínico demostrado e importante, y terapias rentables se utilizan ampliamente. Los ensayos clínicos solo se deben llevar adelante cuando se articula claramente un argumento sólido sobre su ventaja competitiva definitiva ante una afección médica o quirúrgica determinada.

SELECCIÓN DE PARTICIPANTES

Recomendación 3.4.2.4: Las personas que participen en una investigación clínica de células madre se deberían reclutar de poblaciones que estén en posición de beneficiarse de los resultados de esta investigación. No se debe excluir a ningún grupo ni a ninguna persona individual de la oportunidad de participar en una investigación clínica de células madre sin una justificación científica racional. Salvo que no sea adecuado en términos científicos, los ensayos deberían incluir mujeres, hombres y miembros de todos los grupos étnicos de manera proporcional.

Los pacientes deberían poder acceder a ensayos clínicos bien diseñados y a terapias eficaces basadas en células madre, independientemente de su situación económica, cobertura de seguro o capacidad para pagar. En los ensayos clínicos basados en células madre, el patrocinador y el investigador principal deberían esforzarse de manera razonable en procurar una financiación suficiente, de modo que ninguna persona que cumpla los criterios de elegibilidad deje de inscribirse por su incapacidad para cubrir los costes de la participación.

En el supuesto que no se considere que una afección concreta afecte negativamente a la capacidad para tomar decisiones, por lo general, en una investigación clínica se deberían inscribir prioritariamente a personas capaces de proporcionar un consentimiento antes que las que no pueden. En algunos casos, es posible que los ensayos que se realizan primero con seres humanos comiencen con niños, porque son las únicas personas afectadas por la enfermedad que se pueden beneficiar de la intervención. Al realizar ensayos en fase tardía o posteriores a la aprobación, por lo general, los investigadores deberían planificar, diseñar y analizar los ensayos, así como informar de ellos, para analizar las relaciones entre la respuesta al tratamiento y la edad, el sexo o género, o el grupo étnico autoseleccionado.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Recomendación 3.4.2.5: Se debe obtener un consentimiento informado de los posibles participantes o de sus representantes legalmente autorizados. Se debe obtener un nuevo consentimiento de los participantes si se identifican cambios sustanciales en los riesgos o los beneficios de una intervención del estudio o si aparecen tratamientos alternativos durante la investigación.

Un asesoramiento adecuado en términos culturales y lingüísticos y un consentimiento informado voluntario son componentes necesarios en la ejecución ética de una investigación clínica y en la protección de las personas. Se debería informar a los participantes de que su colaboración es voluntaria. Se debería tranquilizar a los pacientes que decidan no participar en la investigación y explicarles que seguirán recibiendo asistencia sanitaria continua. Además, en las charlas sobre el consentimiento se debería hacer hincapié en el hecho de que no se puede renunciar a él una vez iniciada la intervención de células madre y de que los pacientes deben tener la libertad de retirar el consentimiento para la fase de seguimiento sin sanciones en ningún momento. Se debería informar a los participantes de que es posible que la intervención experimental con células madre impida que reciban otras terapias o que participen en futuros estudios clínicos. A continuación, se detallan los desafíos específicos del consentimiento en ensayos en fase temprana.

Recomendación 3.4.2.6: Cuando los participantes en una investigación con seres humanos no tienen la capacidad para proporcionar un consentimiento informado válido cuando no existan otras opciones razonablemente efectivas, los riesgos de los procedimientos del estudio deberían limitarse a no más que un pequeño aumento por encima del riesgo mínimo, salvo que la posibilidad de un beneficio terapéutico supere los riesgos asociados a la intervención. Un representante legal autorizado o una persona sustituta con poder de decisión deberían ayudar a tomar decisiones que velen por el interés del paciente.

Es posible que determinados ensayos clínicos basados en células madre requieran involucrar candidatos como niños o personas con trastornos neurológicos avanzados, que carecen del conocimiento, la comprensión y la capacidad de toma de decisiones necesarias para otorgar un consentimiento informado. Debido a que estas personas no pueden tomar sus propias decisiones ni proteger sus intereses, es necesario una protección adicional de los riesgos de la investigación. En la mayoría de las jurisdicciones se ofrece orientación relativa a los representantes legales o personas sustitutas con poder de decisión, y es con quienes se debería contactar cuando los futuros participantes en una investigación no tienen capacidad para tomar decisiones. Esta recomendación se

refiere a los riesgos que no tienen una justificación terapéutica, por ejemplo, las biopsias de tejidos para probar la biodistribución, los procedimientos simulados o la retirada de tratamientos estándar para monitorizar la respuesta durante los períodos sin medicación. Estos procedimientos no deberían superar un pequeño aumento por encima del riesgo mínimo cuando los candidatos no tienen capacidad para otorgar un consentimiento informado válido. Además, en este escenario, debería obtenerse el acuerdo del participante en la investigación cuando sea posible, incluso cuando no se pueda obtener el consentimiento informado. Debido a que las definiciones de riesgo mínimo varían según la jurisdicción, los investigadores deberían cumplir la regulación que define los comités locales de ética en investigación con seres humanos.

La cuestión de obtener el consentimiento informado y el acuerdo de niños para investigación no solo aplica a la investigación con células madre. En consecuencia, la investigación realizada con niños, al igual que con otras personas que carecen de la capacidad para proporcionar un consentimiento válido, deberían cumplir los estándares éticos y legales reconocidos para este tipo de investigación.

EVALUACIÓN DE LA CAPACIDAD PARA OTORGAR EL CONSENTIMIENTO

Recomendación 3.4.2.7: Antes de obtener el consentimiento de posibles participantes adultos que tengan enfermedades o afecciones que se sabe que afectan a la cognición, se debería evaluar formalmente su capacidad para otorgar el consentimiento.

Los participantes sin capacidad para tomar decisiones o con afecciones médicas que puedan afectar negativamente a su capacidad para tomar decisiones no se deberían excluir de los posibles avances biomédicos relacionados con las células madre. Del mismo modo, los pacientes con discapacidad deberían ser reconocidos como personas especialmente vulnerables. Solo se debe llegar a la conclusión de que una persona carece de capacidad para tomar decisiones después de evaluar formalmente su capacidad para otorgar un consentimiento. Cuando se considere que una persona carece de capacidad para tomar decisiones, conforme a la ley y las directrices éticas establecidas, se deberían tomar medidas para que intervengan representantes legales autorizados que estén cualificados e informados para tomar una decisión subrogada. Véase también [la recomendación 3.4.2.6](#).

PRIVACIDAD

Recomendación 3.4.2.8: Los equipos de investigación deben proteger la privacidad de las personas.

La privacidad es un valor importante en clínica. Además, existen obligaciones profesionales y deberes legales de larga duración de mantener la confidencialidad en la atención médica y la investigación. Dado el alto perfil de muchos ensayos de intervención con células madre, es especialmente importante que los equipos de investigación tomen medidas para proteger la privacidad de los participantes en la investigación. Por ejemplo, los datos de la investigación se deberían custodiar de forma segura con acceso restringido al personal del estudio, a los organismos supervisores y a las agencias con derecho legítimo a revisar estos datos que hayan recibido formación en la gestión de datos privados, al igual que ocurre en cualquier ensayo clínico.

Ensayos en los que los pacientes actúan como patrocinadores o tienen que pagar para participar

Recomendación 3.4.2.9: Los ensayos en los que los pacientes actúan como patrocinadores o tienen que pagar para participar representan un reto para garantizar los méritos, la integridad y la prioridad desde el punto de vista científico, así como una selección justa de los participantes en el estudio. En consecuencia, cobrar a las personas por participar en ensayos clínicos sólo debería estar permitido cuando estos estudios cumplan las normativas nacionales aplicables y un organismo revisor independiente riguroso, como una junta de revisión institucional, los apruebe y supervise.

Como regla general, no se debería cobrar a los participantes en un estudio por tener acceso a productos experimentales o por participar en estudios clínicos. Las excepciones a esta regla deberían estar sujetas al examen riguroso de las entidades responsables, como las juntas de revisión institucional y los organismos reguladores nacionales. El proceso de revisión para los ensayos en los que hay que pagar para participar debería asegurar el cumplimiento de los principios establecidos en estas directrices en relación a la integridad de la iniciativa de investigación, a la transparencia y al bienestar del paciente. El proceso debería tener en cuenta todas las tarifas que se espera que paguen los participantes del estudio; así como determinar si existe una base creíble para cobrar tarifas a personas inscritas en ensayos clínicos. En los estudios que requieran autorización o aprobación por parte de organismos reguladores nacionales, estos organismos deberían ser informados de que se cobrará a los participantes en el estudio. Dichos organismos deberán determinar entonces si las tarifas que se cobran a los participantes del estudio cumplen los estándares éticos, legales y científicos. Las posibles responsabilidades de las investigaciones en las que los pacientes actúan como promotores o tienen que pagar para participar se deberían gestionarse exigiendo que los protocolos que usen esta disposición se sometan a una revisión

experta independiente de la base científica, la prioridad y el diseño. Si bien la aportación de la comunidad de pacientes puede mejorar mucho el proceso de investigación, la supervisión independiente es fundamental para asegurar la ejecución responsable de la investigación y de los informes correspondientes. Los organismos supervisores, como las juntas de revisión institucional y los comités éticos de investigación, deben examinar las características éticas, científicas y legales de los estudios en los que hay que pagar para participar y asegurar que cumplen la reglamentación aplicable y los estándares vigentes de la ética en la investigación.

Mientras haya grupos de defensores de los pacientes y de enfermedades interesados en financiar estudios clínicos tengan una fuerte orientación investigadora y tengan la capacidad necesaria para evaluar detenidamente las cuestiones éticas, legales y científicas relacionadas con el diseño y la ejecución de ensayos clínicos, puede que haya pacientes individuales que quieran acceder a un ensayo y que no dispongan de los recursos o del conocimiento necesario para evaluar las implicaciones éticas y científicas que conlleva cobrar a los participantes en una investigación para acceder a los productos experimentales administrados en los estudios clínicos. En consecuencia, es posible que los pacientes que pagan, aunque tengan buenas intenciones, podrían exigir participar en estudios poco justificados, mal diseñados o que desdibujan los límites entre el tratamiento y la investigación y generan confusiones respecto a la terapia u otros malentendidos que socavan el significado de un consentimiento informado. La investigación en la que hay que pagar para participar también suscita cuestiones sobre el sesgo de selección, ya que sólo las personas con recursos podrían inscribirse en los ensayos tener preferencia de participar en el grupo de tratamiento y no en el de placebo.

Los ensayos en los que los pacientes actúan como patrocinadores son una oportunidad para que los individuos y grupos de pacientes puedan involucrarse directamente en el proceso de investigación y financiar el trabajo que los patrocinadores públicos y del sector industrial no están dispuestos a llevar a cabo. Sin embargo, esto implica desafíos éticos y políticos importantes que deben abordarse. Es posible que los pacientes que actúan como patrocinadores exijan participar en diseños de estudio en los que se eliminen elementos como la aleatorización en un grupo experimental y los criterios de elegibilidad fundamentales para promover la validez científica y el bienestar del paciente. Es posible que los pacientes que actúan como patrocinadores carezcan de la experiencia necesaria para diferenciar los protocolos meritorios de los que presentan dudas desde el punto de vista científico. Además, puede haber confusión respecto a los derechos de propiedad intelectual asociados a

las intervenciones con resultados positivos. Por último, también pueden tener el efecto de revertir que futuros candidatos que participan en estudios bien diseñados que generan datos eficaces, seguros y significativos participen en ensayos con graves defectos metodológicos.

Además, los estudios en los que hay que pagar para participar suscitan dudas éticas que no se limitan a los participantes del estudio que quieren inscribirse en estos ensayos. Ante la posibilidad de incorporar equipos de investigación para que lleven a cabo iniciativas de investigación que se han respaldado con mecanismos más tradicionales de revisión por pares, los estudios en los que hay que pagar para participar pueden tener resultados que desfavorezcan injustamente a los pacientes que carecen de recursos financieros para establecer agendas de investigación. Además, puede que los ensayos en los que los pacientes actúan como patrocinadores desvíen determinados recursos, como el personal del estudio, para llevar a cabo actividades de investigación que pueden dar pie a vías de investigación más prometedoras.

Por último, debido a que los pacientes negocian directamente con los que les ofrecen participar en un ensayo, el pago directo por la participación respalda un modelo de negocio en el que se puede cobrar a los pacientes por tener acceso a intervenciones basadas en células madre no probadas e ineficaces, en las que pueden sentirse presionados a aceptar estas intervenciones de parte de los que las «venden».

3.4.3 Transparencia e informes de los resultados de investigación

REGISTRO

Recomendación 3.4.3.1: Todos los ensayos deberían registrarse con vistas al futuro en bases de datos públicas.

El registro ofrece transparencia con respecto a intervenciones prometedoras basadas en células madre, de modo que los pacientes, los organismos reguladores y la comunidad científica pueden monitorizar estos proyectos e incorporarlos a proyectos futuros, y por tanto minimizar los riesgos y maximizar los beneficios de los ensayos clínicos. El registro también promueve integridad en investigación científica, asegurando que los científicos no cambien los criterios de valoración principales una vez iniciados los estudios, ni tomen medidas que puedan poner en peligro la calidad de los datos de investigación. Además, el registro promueve el acceso a ensayos clínicos de pacientes que, de otro modo, no tendrían

manera de conocerlos. No obstante, incluir un ensayo en bases de datos públicas no necesariamente implica que el ensayo cuente con la aprobación de los organismos reguladores o cumpla estas directrices. Futuros pacientes o sus representantes siempre deberían confirmar que los ensayos sean auténticos antes de inscribirse.

INFORMES DE EFECTOS ADVERSOS

Recomendación 3.4.3.2: Los investigadores deberían informar de los efectos adversos, incluyendo su gravedad y la posible relación causal con la intervención experimental.

Conocer el perfil de seguridad de las intervenciones basadas en células madre es fundamental para una traslación efectiva. El análisis puntual de la información de seguridad también es crucial para reducir las incertidumbres que rodean las intervenciones basadas en células madre. Por desgracia, muchos estudios reportan deficiencias en el informe de efectos adversos de nuevas terapias (Saini et al., 2014). Los investigadores deberían informar sobre los efectos adversos asociados a las células, los procedimientos y al resto de los aspectos de la intervención. La mayoría, si no todas las agencias reguladoras nacionales, exigen el informe de estos efectos, al igual que ocurre en cualquier ensayo clínico, y por tanto debería hacerse lo mismo en todas las fases de los ensayos de células madre.

PUBLICACIÓN

Recomendación 3.4.3.3: Los investigadores deberían publicar enseguida los resultados, independientemente de si son positivos, negativos o no concluyentes. Los estudios deberían publicarse íntegramente y de acuerdo con las directrices internacionales sobre informes, incluido el registro en las bases de datos públicas.

Se recomienda encarecidamente publicar todos los resultados y análisis, independientemente de si el producto pasa a traslación o se abandona, para promover la transparencia en la traslación clínica de las terapias basadas en células madre, para asegurar el desarrollo de terapias efectivas y clínicamente competitivas basadas en células madre, para evitar que las personas estén sometidas a riesgos innecesarios en futuros ensayos clínicos y para respetar la contribución de los participantes en la investigación (Fung et al., 2017). De por sí, los informes deben ser puntuales y precisos, con la intención de notificar un seguimiento a largo plazo para las terapias en las que se prevee que el agente sea de larga duración. Se recomienda no cobrar por los datos publicados. Los investigadores también deberían tener en cuenta distintas maneras de compartir los datos individuales de los participantes en una investigación, siempre que se pueda proteger adecuadamente la privacidad de dichas personas. En un informe del Instituto de Medicina de EE.

UU. (del inglés, U.S. Institute of Medicine) se ofrecen principios para compartir datos de ensayos clínicos (Institute of Medicine, 2015). Los investigadores, patrocinadores y otros deberían adoptar estos principios. También hay información adicional disponible sobre la iniciativa AllTrials (<https://www.alltrials.net>), respaldada por la ISSCR.

Si un proyecto concreto se puede describir según las directrices sobre informes reconocidas a escala internacional, se debería utilizar este formato. Por ejemplo, los investigadores deberían informar de todos los ensayos aleatorizados, de acuerdo a las recomendaciones de la declaración de Estándares Consolidados de Informes sobre Ensayos, CONSORT (del inglés, Consolidated Standards of Reporting Trials; <http://www.consort-statement.org/>). Los editores de revistas deberían admitir publicaciones de hallazgos no concluyentes y no confirmados. Consulte también [la sección 4](#), Comunicaciones. Las publicaciones también se deberían incluir en los registros de ensayos clínicos para permitir acceder con facilidad a los resultados del ensayo.

3.4.4 Cuestiones específicas de los ensayos en fase temprana

Los ensayos en fase temprana son la primera oportunidad de evaluar los métodos y los efectos de intervenciones prometedoras basadas en células madre en humanos. También representan la primera ocasión en la que seres humanos se exponen a una intervención no probada. Todos los resultados de los estudios preclínicos, incluidos los negativos y neutros, se deberían tener en cuenta antes de iniciar los primeros ensayos con seres humanos. Dado que los estudios de intervenciones basadas en células madre en fase temprana conllevan un alto grado de incertidumbre, es posible que los investigadores, los patrocinadores y los revisores tengan opiniones muy dispares sobre la adecuación del respaldo preclínico para el inicio del ensayo.

CONSENTIMIENTO EN ENSAYOS EN FASE TEMPRANA

Recomendación 3.4.4.1: Los procedimientos de consentimiento en cualquier fase previa a la autorización, pero especialmente en los ensayos en fase temprana de intervenciones basadas en células madre, deberían disipar la posible sobrevaloración del beneficio y la idea errónea del valor terapéutico por parte de los participantes en la investigación.

Es posible que en los ensayos en fase temprana que conlleven intervenciones basadas en células madre se inscriban participantes que ya no tengan opciones de tratamiento estándar. En algunos casos, en los ensayos se inscriben personas que han vivido un tratamiento médico que afecta a la calidad de vida, como una

lesión de la médula espinal. Es posible que estas personas sean propensas a sobrevalorar la probabilidad o el grado de beneficio de la intervención experimental («estimación errónea del valor terapéutico»). Además, pueden percibir que los procedimientos de investigación tienen un beneficio terapéutico («idea errónea del valor terapéutico»). Tanto la estimación como la idea errónea del valor terapéutico pueden inducir a las personas a sopesar inadecuadamente los riesgos de la participación en el estudio, incluidos los riesgos sanitarios, sociales, logísticos y económicos. Ambas tendencias pueden derivar de un informe demasiado optimista sobre una investigación de células madre publicado tanto en medios tradicionales como en redes sociales. En consecuencia, los investigadores deberían adoptar una posición de equilibrio terapéutico, ser conscientes de las representaciones públicas/mediáticas en su campo y esforzarse tanto como sea posible por asegurar que el consentimiento informado sea válido en este escenario (Benjamin et al., 2015). Algunos de los planteamientos que a considerar son los siguientes:

- Mantener charlas sobre el consentimiento informado en las que esté presente alguien independiente del equipo de investigación.
- Explicar que en los estudios en fase temprana casi nunca hay beneficios terapéuticos importantes y que podría haber efectos secundarios desconocidos ya que la intervención no se ha probado anteriormente en personas.
- Abordar los conceptos y las estimaciones erróneas que derivan de las representaciones públicas del sector.
- Comprobar si los futuros participantes comprenden los riesgos y los beneficios antes de aceptar su consentimiento y que los datos relevantes se lean y se entiendan, y tengan oportunidad de hacer preguntas al respecto.
- Requerir un período entre las charlas sobre el consentimiento y su aceptación.
- Evitar un vocabulario que tenga connotaciones terapéuticas; por ejemplo, utilizar palabras como «agente», «células» o «intervención» en lugar de «terapia de células madre» o «tratamiento».
- Añadir a los formularios de consentimiento material educativo adicional.

Los recursos para elaborar borradores de formularios de consentimiento se pueden encontrar en la Oficina de Actividades Biotecnológicas de los Institutos Nacionales de Salud (del inglés, National Institutes of Health Office of Biotechnology Activities) (National Institutes of Health, 2014).

SECUENCIA DE LAS PRUEBAS

Recomendación 3.4.4.2: En general, las pruebas iniciales de una estrategia innovadora se deberían probar en condiciones de bajo riesgo antes de pasar a condiciones de estudio de riesgo superior, incluso si es más probable que confieran un beneficio terapéutico.

Un aumento progresivo del grado de riesgo permite a los investigadores refinar y probar técnicas antes de pasar a estrategias más agresivas. También sirve para minimizar posibles acontecimientos catastróficos que podrían debilitar la confianza en el desarrollo de intervenciones basadas en células madre. Por lo general, los investigadores deberían comenzar con dosis bajas, utilizar procedimientos de administración menos arriesgados, usar co-intervenciones menos agresivas y escalar el tratamiento, a la vez que evitar dosis con improbable efecto terapéutico para el paciente. Un tratamiento escalonado ofrece la oportunidad de revisar cuidadosamente las experiencias y los resultados antes de poner en riesgo a otros individuos. En este sentido, es necesario contar con un plan claro sobre el proceso a seguir para tomar decisiones sobre los cambios de dosis. En general, los investigadores deberían validar la seguridad y las técnicas en individuos con enfermedades en estado avanzado antes de probar sus productos en participantes que hayan comenzado a desarrollar la enfermedad más recientemente. No obstante, es posible que haya situaciones en las que, debido al sistema de administración o al objetivo terapéutico de la enfermedad, un producto celular no sea apto para la evaluación inicial en individuos con enfermedades en estado avanzado.

MAXIMIZAR EL VALOR

Recomendación 3.4.4.3: Los investigadores deberían tomar medidas para maximizar el valor científico de los ensayos en fase temprana.

A menudo, las intervenciones probadas en ensayos de fase temprana no muestran eficacia. Sin embargo, incluso los proyectos traslacionales sin éxito o fallidos? reportan mucha información para el desarrollo de intervenciones basadas en células madre. Los investigadores deberían tomar varias medidas para maximizar lo que se ha aprendido en los ensayos en fase temprana. En primer lugar, cuando sea posible, deberían diseñar estudios que identifiquen efectos de dosis y mecanismos de acción. Esto ayuda a determinar si las células han actuado de la manera prevista. En segundo lugar, deberían procurar utilizar ensayos, criterios de valoración y métodos estandarizados. Así pueden recopilar los resultados obtenidos de ensayos individuales con potencia estadística insuficiente (véase [la recomendación 5.1](#)). En tercer lugar, los investigadores deberían

publicar íntegramente los ensayos, los métodos y los análisis secundarios. Los estudios muestran que muchos aspectos de los estudios en fase temprana se publican incompletos (Camacho et al., 2005; Freeman and Kimmelman, 2012). Por último, cuando los recursos lo permitan, y con el consentimiento apropiado, los investigadores deberían almacenar los tejidos en bancos y contactar con los participantes en la investigación o sus familiares para obtener permiso para realizar una autopsia en caso de defunción (véase también [la recomendación 3.4.6.3](#)).

3.4.5 Cuestiones específicas de los ensayos en fase avanzada.

Los ensayos en fase avanzada tienen como objetivo proporcionar evidencias decisivas de utilidad clínica. Para ello, se utilizan las medidas clínicas de beneficio, obtenidas de un número mayor de participantes, y se monitoriza la respuesta a lo largo de un período más largo y con mayor relevancia clínica. Por lo general, en los ensayos en fase avanzada se emplean la aleatorización y los grupos de comparación para proteger la capacidad de extraer conclusiones válidas sobre el beneficio clínico. La elección de comparadores presenta retos éticos peculiares en el contexto de las intervenciones basadas en células madre. A la hora de diseñar ensayos clínicos en fase avanzada, los investigadores deberían seleccionar objetivos y criterios de valoración medibles (criterios de valoración sustitutos clínicos y validados).

SELECCIÓN DE GRUPOS DE COMPARACIÓN

Recomendación 3.4.5.1: En la investigación clínica se debería comparar las nuevas intervenciones basadas en células madre con las mejores estrategias terapéuticas actuales, o aquellas que podrían estar razonablemente al alcance de la población local.

La investigación de células madre es una iniciativa internacional en la que los estándares de asistencia sanitaria local difieren drásticamente. Se debería prestar la debida atención para ofrecer la mejor asistencia en un país determinado, teniendo en cuenta los factores legítimos que afectan a la calidad de la asistencia local disponible. Los ensayos no se deberían realizar en un país extranjero únicamente para beneficiar a los pacientes del país de origen de la agencia promotora. Del mismo modo, no se deberían realizar en un país extranjero únicamente porque existan normativas menos estrictas. En caso aprobación, se esperaría idealmente que el test de intervención estuviera disponible para los participantes en el ensayo clínico a través de los sistemas sanitarios existentes o aquellos que se hayan creado en relación con el ensayo. Además, la investigación debería responder a las necesidades sanitarias del país donde

se lleva a cabo. Por ejemplo, en los ensayos clínicos con grupos de comparación se deberían comparar las nuevas intervenciones basadas en células madre con los mejores abordajes terapéuticos actualmente disponibles en ese momento para la población local.

PLACEBO Y GRUPOS DE COMPARACIÓN SIMULADOS

Recomendación 3.4.5.2: Cuando no haya tratamientos eficaces probados para una afección médica y las intervenciones basadas en células madre conlleven una administración invasiva, sería adecuado comparar sus efectos contra grupos de comparación control previos, placebo o simulados, siempre que la experiencia previa haya demostrado que una intervención concreta es viable y segura.

Cuando parezca que los ensayos en fase temprana demuestren viabilidad, tolerabilidad/seguridad, los siguientes ensayos de fase 2 y 3 se deberían diseñar para mostrar seguridad y eficacia, así como ofrecer mejoras con respecto al tratamiento estándar actual de la enfermedad correspondiente o, al menos, un efecto equivalente con ventajas en seguridad y rentabilidad añadidas. Para ello, las intervenciones basadas en células madre deberían probarse como cualquier otro agente terapéutico e incluir participantes control. En algunos casos, el historial de datos de participantes o de la población de pacientes sería adecuado. Si los datos históricos no proporcionan un control adecuado, estaría justificado incluir un grupo placebo o un grupo simulado, o en circunstancias excepcionales un grupo terapéutico. En todos estos casos, la elección del grupo control debe estar explícitamente justificada. Para los productos celulares que requieran administración quirúrgica, es importante valorar cuidadosamente la viabilidad del proceso ciego teniendo en cuenta la invasividad y cuestiones éticas de la cirugía simulada. Si la cirugía simulada ciega no es viable, habría que plantear otras estrategias para mejorar el proceso ciego, como que los evaluadores evalúen a ciegas.

Obviamente, algunos procedimientos simulados presentan riesgos, por ejemplo, la cirugía. No obstante, podría ser necesario utilizar grupos de comparación simulados para evaluar el potencial terapéutico de la intervención, pero esto solo se puede hacer de manera realista una vez resueltos los problemas de dosis y administración, y cuando estos parámetros se hayan optimizado. Además, los investigadores deberían asegurar que los factores que podrían anular el cegamiento de los participantes en la investigación o de los investigadores no invaliden los procedimientos simulados ni sus ventajas. Mantener el cegamiento puede ser particularmente complicado en ésta era en la que los participantes en una investigación pueden utilizar las plataformas de redes sociales para

reunirse y hablar de sus experiencias como participantes en un estudio.

Los investigadores también deberían tener especial cuidado al explicar el uso de los placebos o de los procedimientos simulados durante el proceso del consentimiento informado y asegurar que los pacientes entiendan y acepten que es posible que reciban un tratamiento sin beneficio clínico previsto y que aun así tengan que participar en un ensayo durante años.

3.4.6 Seguimiento de los participantes y monitorización de los ensayos

MONITORIZACIÓN DE LOS DATOS

Recomendación 3.4.6.1: Es necesario un plan de monitorización de datos para los estudios clínicos. Cuando se considere apropiado, se debería proporcionar la información recopilada actualizada en momentos predeterminados o bajo demanda. Esta actualización debería incluir informes de efectos adversos y análisis estadísticos en curso, si procede. El personal y los comités de monitorización de datos deberían ser independientes del equipo de investigación.

La relación riesgo-beneficio puede cambiar a lo largo de la investigación clínica, a medida que se observan elementos de seguridad y respuesta, el reclutamiento disminuye y hay tratamientos nuevos disponibles. Esto es especialmente cierto en el caso de los ensayos de intervenciones basadas en células madre, ya que se caracterizan por un alto grado de incertidumbre y por ser una ciencia en evolución rápida. Se debe monitorizar cuidadosamente el bienestar de los participantes a lo largo de los ensayos clínicos basados en células madre, interrumpir el estudio si la relación riesgo-beneficio disminuye, si es favorable o desfavorable, y proporcionar a los participantes información nueva sobre ellos mismos, sobre el ensayo o la intervención que podría afectar materialmente su continuidad en la participación en un estudio.

SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO

Recomendación 3.4.6.2: Dado el potencial de los productos celulares trasplantados de duración indefinida, y según la naturaleza de la intervención experimental basada en células madre, se debería aconsejar a los participantes que permitan que se monitorice su estado de salud a largo plazo. El seguimiento a largo plazo es obligatorio en algunos países, a menudo para el uso de terapias génicas o xenotrasplantes. La privacidad de los participantes en una investigación en curso debería contar con una protección adicional. La exclusión de un participante

de la investigación se debería realizar de manera ordenada para promover el bienestar físico y psicológico.

El seguimiento a largo plazo ofrece la oportunidad de monitorizar la aparición de efectos adversos tardíos y la durabilidad del beneficio. Dadas las realidades prácticas, realizar un seguimiento a largo plazo puede ser complicado. Los investigadores deberían desarrollar y adoptar medidas para mantener el contacto con los participantes en una investigación. Además, se debería invitar a las organizaciones financiadoras a que desarrollen mecanismos para respaldar el seguimiento a largo plazo. Puesto que es imposible especificar en teoría la duración adecuada del seguimiento, los investigadores deberían tomar claramente las correspondientes decisiones, y estas ser revisadas por pares y por organismos supervisores independientes. Si los participantes se excluyen de un estudio una vez administrado el producto, los investigadores deberían continuar el seguimiento a largo plazo para monitorizar la aparición de efectos adversos siempre y cuando los participantes estén de acuerdo.

AUTOPSIA

Recomendación 3.4.6.3: Para maximizar las oportunidades de un avance científico, en los estudios de intervenciones basadas en células madre, se debería pedir a los participantes o al familiar vivo más cercano el consentimiento para realizar una autopsia parcial o completa en caso de defunción, a fin de obtener información sobre la implantación celular y las consecuencias funcionales en un momento dado del ensayo. Al solicitar una autopsia se deberá tener en cuenta las sensibilidades culturales y familiares, y realizarse de una manera respetuosa y compasiva. Los investigadores deben intentar incorporar un presupuesto para autopsias en sus ensayos y desarrollar un mecanismo para asegurar que estos fondos sigan disponibles a lo largo de períodos prolongados.

Aunque se trata de un tema delicado, acceder al material post mortem aumenta sustancialmente la información derivada de los ensayos y permite el futuro refinamiento del producto o de su administración para la afección tratada. Dado que el consentimiento para la autopsia suele obtenerse de los familiares de alguien que ha fallecido, los investigadores deberían tratar adecuadamente este tema con los participantes y los familiares mucho antes de que se produzca cualquier evento terminal anticipado.

3.4.7 Cuestiones específicas de la edición genómica de células madre somáticas

Recomendación 3.4.7.1: El uso clínico de células madre somáticas

modificadas genéticamente (incluida la edición genómica) debería estar reservado para el tratamiento o la corrección de enfermedades y discapacidades graves. Debido a los riesgos inherentes, estos productos deberían cumplir con las políticas y normativas establecidas para la edición genómica y los productos basados en células.

Las posibles aplicaciones clínicas de las células madre somáticas modificadas genéticamente se deberían evaluar en cuanto a los posibles riesgos y beneficios en enfermedades y afecciones médicas graves. Se debería desaconsejar utilizar la modificación genética para afecciones leves o para mejorar el funcionamiento o las características del cuerpo, como obtener ventajas en el ámbito deportivo, ya que en este caso los posibles beneficios son mínimos y no es posible contrarrestar los riesgos en este momento; además es probable que no cuenten con apoyo público y podrían desacreditar el sector. Los riesgos actuales asociados a estos métodos también desaconsejan su utilización para intentar conferir resistencia a las enfermedades.

La modificación genética de células proporciona un posible tratamiento a largo plazo o para toda la vida en determinadas enfermedades. No obstante, hay riesgos asociados a este planteamiento, como son los siguientes:

- Efectos de inserción inespecífica de ADN exógeno en aplicaciones de reemplazo de genes.
- Eventos genéticos incorrectos de inserción específica e inespecífica en aplicaciones de edición genómica.
- Reordenamientos o inversiones cromosómicas a gran escala debidas a eventos de escisión múltiples del ADN al utilizar nucleasas dirigidas en la edición genómica.
- Respuesta inmune no deseada a virus o ácidos nucleicos del vector viral que transporta el ADN o al propio ADN exógeno.

En [el Anexo 5](#) se incluye un análisis detallado sobre esta y otras cuestiones relativas a los ensayos clínicos con células madre sometidas a edición genómica.

3.4.8 Investigación clínica que implica cambios hereditarios en el genoma humano.

TÉCNICAS DE REEMPLAZO MITOCONDRIAL

Recomendación 3.4.8.1: Las Técnicas de Reemplazo Mitocondrial, MRT (del inglés, Mitochondrial Replacement Techniques) sólo se deberían ofrecer en el contexto de una investigación clínica sujeta a supervisión regulatoria estricta, limitada a pacientes con alto riesgo de transmitir a su descendencia enfermedades graves

basadas en el ADN mitocondrial, cuando ningún otro tratamiento sea aceptable y cuando sea viable un seguimiento a largo plazo. El uso compartido a nivel global de los datos obtenidos de las aplicaciones iniciales de las MRT es fundamental para mantener al sector informado y asegurar que se utilicen adecuadamente.

Las aplicaciones iniciales de las MRT deberían seguir restringidas a casos en los que la probabilidad de transmitir ADN mitocondrial patógeno sea muy alta, donde no sea factible la identificación de embriones aptos para transferencia utilizando pruebas genéticas previas a la implantación, y donde los procedimientos se realicen en el contexto de una investigación clínica que contribuya al conocimiento generalizable sobre esta técnica actualmente invalidada y en fase experimental. La investigación preclínica de células madre obtenidas de embriones humanos tras las MRT indica que existe la posibilidad de que los niveles de ADN mitocondrial materno aumenten con los pasos, pero no está clara la relevancia clínica de estos datos. También se ha manifestado preocupación por la posibilidad de que las MRT interrumpan las interacciones mito-nucleares, aunque éstas siguen siendo teóricas. La investigación con células madre embrionarias obtenidas de embriones sometidos a MRT, o con los propios embriones mantenidos in vitro, puede ayudar a explorar estas cuestiones. Estos procedimientos solo se pueden llevar a cabo en jurisdicciones donde la generación de embriones para investigación está permitida, y sólo cuando esta autorización se produce después de un proceso de revisión bajo supervisión especializada (véase [la sección 2.1](#)).

Recomendación 3.4.8.2: No hay suficientes datos clínicos y preclínicos que justifiquen el uso de las MRT para tratar la infertilidad idiopática asociada a la mala calidad de los ovocitos o los embriones en las mujeres; por tanto, se recomienda que no sea una intervención terapéutica en este momento.

Las MRT se han usado en la clínica como un tratamiento especulativo para la infertilidad (Zhang et al., 2016). Dados los riesgos potenciales, la falta de mecanismos claros y fundamentos convincentes para el uso de MRT en la infertilidad idiopática, es necesario disponer de evidencia preclínica y clínica adicional para proporcionar seguridad y eficacia. En un ensayo piloto publicado sobre las MRT, el desarrollo embrionario y la probabilidad de embarazo en pacientes con edad avanzada no aumentaron (n = 30) y se desaconsejó que este tipo de pacientes fueran sometidas a MRT (Mazur, 2019). Los datos de otro pequeño ensayo (no aleatorizado) sobre MRT (n = 25), con mujeres menores de 40 años que anteriormente habían sido sometidas a múltiples intentos fallidos de IVF (Costa-Borges et al., 2020), sugieren que hacen falta más ensayos controlados y un seguimiento exhaustivo. Se debería llevar a cabo investigación in

vitro para comprender el mecanismo por el cual la aplicación de las técnicas podría contribuir a resolver la infertilidad idiopática (en la que podrían no estar implicadas las mitocondrias), ya que podría dar lugar a alternativas que eviten tanto el uso de métodos técnicamente complicados como cualquier riesgo asociado a la heteroplasmia o a la interrupción de las interacciones mito-nucleares.

EDICIÓN GENÓMICA HEREDITARIA

Recomendación 3.4.8.3.1: Es necesaria una investigación preclínica sustancial para minimizar el posible daño asociado a las aplicaciones clínicas que conllevan edición genómica hereditaria; por tanto, cualquier intento de modificar el genoma nuclear de los embriones humanos con fines reproductivos es prematuro y no se debería permitir en este momento (véase [la sección 2.2.3A](#), categoría 3A, a).

Cualquier decisión de llevar a cabo una edición genómica hereditaria, en la que los embriones humanos modificados se transfieran a un útero o, de otra manera, se permita su desarrollo in utero, debe estar precedida por una investigación preclínica adecuada para minimizar los posibles daños de las ediciones previstas e imprevistas (véase [la recomendación 2.1.4](#)). Los primeros usos clínicos en humanos sólo se deberían considerar si alcanzan el equilibrio más favorable entre los posibles perjuicios y beneficios, lo cual quedará mejor definido en casos de enfermedades y pacientes para los que no haya alternativas viables. Esto puede incluir a futuros padres para los que no existan alternativas disponibles, o éstas sean muy limitadas, para evitar la transmisión de enfermedades y afecciones con alta mortalidad y morbilidad severa. Antes de tomar cualquier decisión de seguir adelante, se deberían considerar bajo asesoramiento otras opciones para tener un hijo sano, incluidas la adopción, la donación de gametos o embriones, y el diagnóstico genético preimplantacional.

Recomendación 3.4.8.3.2: Si se resuelven las complicaciones técnicas y de seguridad asociadas a la edición genómica hereditaria humana (véanse [las recomendaciones 2.1.4](#) y [3.4.8.3.1](#)), se deberían evaluar cualquier aplicación previa al uso clínico inicial de la edición genómica hereditaria humana en base a cada caso. En esta evaluación requerirá que se consideren, no sólo los métodos científicos, sino también los aspectos sociales y éticos asociados al uso propuesto.

La decisión de proceder con el primer uso clínico en humanos ha de ser tomada abiertamente y con sólida consideración de la opinión pública informada que se haya generado a través de una participación pública significativa. Además, y de manera crítica,

cualquier uso experimental de la edición genómica humana hereditaria sólo se debería llevar a cabo en jurisdicciones con mecanismos de regulación y vigilancia adecuadas y sólidas.

Una consideración clave de los posibles usos de la edición genómica hereditaria es si los futuros padres tienen opciones viables para concebir un hijo con sus rasgos genéticos que no herede ninguna enfermedad genética grave, como el diagnóstico genético preimplantacional y la selección de embriones. Los usos iniciales se deberían limitar a los futuros padres que no dispongan de alternativas razonables.

Es importante que las consecuencias biológicas de la edición genómica propuesta se entiendan bien, tanto para la descendencia inmediata como para las generaciones futuras que pudieran heredarla, para minimizar la posibilidad de que la edición no deseada tenga consecuencias deletéreas imprevistas (por sí misma, o a través de interacciones genéticas con otros loci o de interacciones ambientales). En la actualidad, la mejor manera de alcanzar este objetivo es utilizar la edición para cambiar una variante genética patógena conocida por otra que esté presente en familiares no afectados, o sea común en la población relevante, o de la que se sepa que no causa enfermedades.

Recomendación 3.4.8.3.3: Antes de considerar la posibilidad de utilizar aplicaciones clínicas por primera vez en humanos se deberá establecer un marco normativo y ético exhaustivo para supervisar la edición genómica hereditaria. Este marco se debería basar en marcos normativos existentes para las nuevas biotecnologías, la práctica de la medicina y los principios descritos en estas directrices (véanse [las secciones 3.3 y 3.4](#)).

El marco normativo para la edición genómica hereditaria deberá asegurar un seguimiento multigeneracional robusto para identificar efectos adversos que se puedan producir debido a las alteraciones genómicas heredadas. No obstante, esto debe llevarse a cabo de modo que proteja la confidencialidad de los futuros padres y de cualquier hijo que nazca. El marco deberá garantizar que exista un proceso de consentimiento informado sólido basado en el proceso de consentimiento informado descrito en esta guía (véanse [las recomendaciones 3.4.2.5 y 3.4.4.1](#)) y que incluya un debate sobre posibles tratamientos alternativos (si existen), así como los riesgos y beneficios multigeneracionales de los embarazos que resultan de la implantación de embriones sometidos a edición genómica de la línea germinal, incluidos los derivados de gametos modificados genéticamente.

Recomendación 3.4.8.3.4: Los organismos reguladores, los financiadores de investigación y las sociedades académicas y médicas deberían procurar evitar los usos clínicos prematuros o poco éticos de la edición genómica hereditaria, salvo y hasta que se hayan resuelto las cuestiones de seguridad, éticas y sociales asociadas al uso clínico de la edición genómica hereditaria.

Es responsabilidad de toda la comunidad de investigación biomédica vigilar y monitorizar los posibles usos clínicos prematuros y poco éticos de las tecnologías de edición genómica hereditaria humana. Se recomienda encarecidamente a los investigadores que informen de los posibles usos poco éticos de esta tecnología a los organismos reguladores, a los financiadores, a las entidades licenciadoras y a las sociedades científicas para su posterior evaluación.

3.4.9 Investigación clínica que implica intervenciones con células madre y edición genómica in útero.

La administración in útero de una intervención basada en células madre o genes (ya sea reemplazo de genes o edición genómica) puede ofrecer diversas ventajas, entre ellas, 1) intervención temprana antes de que se establezca el daño tisular y cuando el tejido o las células tienen el potencial más alto de crecimiento y regeneración; 2) una biodistribución más efectiva de la intervención en el tejido de destino favorecida por una mejor difusión intersticial, barreras tisulares aún in maduras y la posibilidad de realizar una modificación más exhaustiva de la población celular de destino debido a su reducido tamaño; y 3) riesgo bajo de obtener una respuesta inmune al producto basado en genes o células madre debido a que el sistema inmunitario adaptativo aún no está completamente desarrollado.

CONSIDERACIONES RELATIVAS A LAS INTERVENCIONES CON EDICIÓN GENÓMICA IN UTERO

Si bien puede haber ventajas terapéuticas, las intervenciones con edición genómica in utero también pueden agravar algunos problemas de seguridad, sobre todo los asociados a las intervenciones genéticas. La exposición temprana y más exhaustiva a las técnicas de transferencia o edición genética puede incrementar el riesgo de genotoxicidad, debido a la elevada tasa de proliferación celular y crecimiento tisular y al aumento de la proporción de progenitores que se autorenuevan. La amplia biodistribución del producto terapéutico también puede alcanzar a tejidos o poblaciones celulares que no son diana terapéutica que, de otro modo, estarían protegidos a edades más avanzadas, como las células de la línea germinal. Por último, cualquier toxicidad aguda o tardía que el producto celular o genético administrado pudiera

causar en los tejidos específicos o no específicos, podría tener consecuencias mucho más perjudiciales que las observadas cuando la edición genómica se lleva a cabo en etapas posteriores de la vida, incluida la teratogenicidad. Por tanto, se deberían diseñar estudios ad hoc exhaustivos en modelos animales pequeños y grandes para evaluar estos riesgos e investigar las consecuencias de la intervención a largo plazo.

Recomendación 3.4.9.1: La investigación clínica que implica intervenciones basadas en células madre o edición genómica in útero presenta riesgos para la mujer embarazada y el futuro hijo y sólo se debería llevar a cabo sólo cuando ofrezca la posibilidad de un beneficio mayor que el de las intervenciones posnatales, no suponga un riesgo excesivo para la mujer embarazada y haya capacidad institucional para realizar una autopsia (en caso de aborto espontáneo o nacimiento de feto muerto) o un seguimiento (en caso de dar a luz a un bebé vivo).

La investigación clínica que implica edición genómica o intervenciones basadas en células madre in utero solo se debería realizar en centros que cuenten con personal capacitado en cirugía fetal y con pautas o prácticas existentes sobre el tratamiento de partos extremadamente prematuros o de nacimientos de niños con afecciones devastadoras o potencialmente mortales. Los protocolos de investigación para intervenciones experimentales in utero deberán ser revisados y aprobados por un comité ético de investigación clínica antes de reclutar pacientes. Las intervenciones se deberían realizar tan pronto como sea posible durante el embarazo y siendo médicamente posible en caso de que sea necesario interrumpir el embarazo inesperadamente riesgo para la salud materna o posibilidad de aborto espontáneo, muerte del feto o afección neonatal incompatible con la supervivencia. Si bien existen riesgos de complicaciones en el embarazo después de una intervención fetal, es de esperar que la posibilidad de beneficio de la intervención sea mayor que los riesgos de las complicaciones en manos expertas.

Además, la mujer embarazada debería estar capacitada para elegir o rechazar voluntariamente someterse a la intervención. El proceso de consentimiento debería incluir una discusión completa sobre las alternativas de intervenciones terapéuticas posnatales, así como la posibilidad de que, aunque esta intervención prenatal tenga éxito, podría producirse de todos modos un aborto espontáneo, la muerte del feto o el nacimiento de un niño con graves problemas de salud. Si la mujer embarazada lo permite o lo exige la ley, la pareja destinada a criar el niño debería ser consultada.

3.5 Intervenciones basadas en células madre no probadas e innovación médica

La ISSCR condena la administración de intervenciones no probadas basadas en células madre y otros tipos de células y tejidos fuera del contexto de la investigación clínica o la innovación médica que cumplan con las directrices de este documento (véase [la recomendación 3.5.2](#)), sobre todo cuando se lleva a cabo como actividad comercial. Por motivos de ética profesional, los científicos y los médicos no deberían administrar intervenciones no probadas fuera de la investigación clínica o la intervención médica. Para la inmensa mayoría de las afecciones médicas para las cuales se están comercializando actualmente presuntas «terapias de células madre» o «terapias regenerativas», no existen suficientes evidencias de seguridad y eficacia para justificar un uso rutinario o comercial. Se han notificado graves efectos adversos tras estas intervenciones y aún no se ha determinado la seguridad a largo plazo de la mayoría de las intervenciones basadas en células madre, sangre del cordón umbilical, médula ósea y otros tipos de células (i.e., células mesenquimales estromales). La comercialización prematura de las intervenciones basadas en células madre no probadas, y de las intervenciones basadas en otros tipos de células comercializadas incorrectamente como «que contienen», «actúan en», «se han obtenido de» o «parecidas a» células madre, no sólo ponen en riesgo a los pacientes, sino que también representan una grave amenaza para la investigación legítima con células madre. La comercialización y el uso clínico generalizado de las intervenciones basadas en células o tejidos no probados reducen el número de personas que pueden participar en estudios clínicos creíbles, hacen peligrar la reputación del sector y causan confusión sobre el estado real del desarrollo científico y clínico.

Recomendación 3.5.1: El uso clínico de las intervenciones basadas en células madre no probadas se debería limitar a ensayos clínicos e innovaciones médicas correctamente regulados, conformes a estas directrices (véase [la recomendación 3.5.2](#)) y a la legislación, la política y la normativa local. Las autoridades gubernamentales y las organizaciones profesionales deberían establecer y aplicar estrictamente políticas y normativas que rijan el uso comercial de las intervenciones médicas basadas en células madre.

Históricamente, se han introducido muchas innovaciones médicas en la práctica clínica sin un proceso de ensayo clínico regulado. Algunas innovaciones han resultado en mejoras significativas y duraderas en la asistencia médica, mientras que otras se han demostrado posteriormente ineficaces o perjudiciales. Por lo general, las

intervenciones basadas en células madre conllevan protocolos de fabricación complejos que rara vez, o nunca, deberían desarrollarse fuera de un proceso de ensayos clínicos regulados. No obstante, en algunos casos muy limitados, puede estar justificado que los médicos prueben intervenciones médicas innovadoras basadas en células madre en un número reducido de pacientes muy enfermos. Aunque probar métodos innovadores de asistencia médica no es investigación per se, no se debería llevar a cabo unilateralmente. Corresponde al clínico conseguir la evaluación rigurosa de expertos externos a través de la revisión por pares, la supervisión institucional y la presentación de datos y resultados en publicaciones médicas revisadas por pares, de manera que todo el mundo pueda beneficiarse de los conocimientos obtenidos. Estos intentos limitados de innovación médica contrastan con la publicidad, la venta y la administración de intervenciones no probadas de células madre.

EXENCIÓN HOSPITALARIA

En algunos países, los organismos reguladores proporcionan una «exención hospitalaria» para que los pacientes puedan optar a una asistencia individualizada. Esta exención del requerimiento de una evaluación regulada de seguridad y efectividad sólo es adecuada cuando los riesgos de la intervención son bajos y sospendiéndolos con los riesgos asociados a los procedimientos quirúrgicos o médicos convencionales. Además, la existencia de estas exenciones restringidas no se debería utilizar como medio para ofrecer intervenciones basadas en células madre no aprobadas o evitar la supervisión de los organismos reguladores, como ocurre cuando las intervenciones basadas en células que requieren una autorización previa a la comercialización se patrocinan incorrectamente como si estuvieran exentas del análisis exhaustivo de los organismos reguladores y de los requisitos para su autorización. Dados los riesgos potencialmente graves asociados a los tejidos y las células sustancialmente manipulados y a sus usos no homólogos, y la necesidad de estudiar su eficacia, es importante que estas intervenciones no sean elegibles como exenciones reguladoras. En las jurisdicciones donde se ofrece exención hospitalaria y no se han establecido criterios bien definidos que acoten el alcance de la exención, se insta a los organismos reguladores a definirlo estrictamente como células y tejidos mínimamente manipulados de bajo riesgo para un uso homólogo.

EXENCIÓN DE PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO

A menudo, los organismos reguladores también proporcionan una estricta «exención del mismo procedimiento quirúrgico», que excluye las intervenciones basadas en células y tejidos de ciertos requisitos normativos cuando las células o los tejidos se aíslan del

mismo paciente y se le administran durante el mismo procedimiento. Estas exenciones se deberían diseñar estrictamente para permitir procedimientos quirúrgicos habituales como los injertos de piel, y a la vez excluir las preparaciones de células y tejidos que se han manipulado significativamente o que se han proporcionado para un uso no homólogo. No se debería utilizar esta vía para ofrecer intervenciones basadas en células madre experimentales y no aprobadas.

INNOVACIÓN MÉDICA BASADA EN CÉLULAS MADRE

Recomendación 3.5.2: Dada la gran cantidad de incertidumbres que rodean las innovaciones médicas que conllevan células madre y sus derivados directos, esta vía apenas está justificada en términos éticos y científicos y se debería limitar a un número muy reducido de pacientes y restringir a a) el uso no autorizado de una indicación de terapias autorizadas (véase la recomendación 3.5.3), b) intervenciones no probadas y proporcionadas a través de vías de acceso ampliadas (véase la recomendación 3.5.4), o c) intervenciones basadas en células madre mínimamente manipuladas para usos homólogos. Estas intervenciones sólo se deberían ofrecer a los pacientes según las disposiciones altamente restrictivas descritas en esta sección y las demás recomendaciones a las que se ha hecho referencia.

- a. El plan escrito del procedimiento deberá incluir:
 - i. Una base y una justificación científicas que expliquen por qué el procedimiento tiene una posibilidad razonable de éxito, incluidas cualquier evidencia preclínica de un estudio de prueba de concepto sobre eficacia y seguridad.
 - ii. Explicación de por qué se debería probar la intervención basada en células madre propuesta en lugar de los tratamientos existentes.
 - iii. Descripción de cómo se administrarán las células, incluidos los fármacos, agentes y procedimientos quirúrgicos adyuvantes.
 - iv. Plan para un seguimiento clínico a largo plazo y la recopilación de datos para evaluar la eficacia y los efectos adversos de las intervenciones basadas en células.
- b. Un grupo adecuado de expertos objetivos y sin conflicto de intereses en el procedimiento propuesto debe aprobar el plan escrito a través de un proceso de revisión por pares.
- c. Tras evaluar los riesgos y los beneficios para los pacientes, un organismo de supervisión independiente debe aprobar el plan escrito. En el contexto académico, esto se realizaría rutinariamente a través de un proceso de revisión

institucional por un comité experto en investigación con seres humanos.

- d. El paciente no cumple los requisitos para un ensayo clínico existente basado en células madre para esta indicación.
- e. La dirección clínica y administrativa de la institución sanitaria respalda la decisión de probar la innovación médica, y la institución es responsable del procedimiento innovador.
- f. Todo el personal involucrado tiene las cualificaciones y la capacitación adecuadas, y la institución donde se llevará a cabo el procedimiento cuenta con instalaciones adecuadas, procesos sometidos a revisión por pares y control de calidad clínica.
- g. El consentimiento informado voluntario se proporciona a los pacientes según el Estándar de Consentimiento Informado de la ISSCR (véase el anexo 6).
- h. Existe un plan de acción para abordar los acontecimientos adversos que incluye la prestación de asistencia sanitaria puntual y adecuada y de servicios de apoyo psicológico, si fuera necesario.
- i. Se proporciona cobertura de seguro u otros recursos financieros o médicos adecuados a los pacientes para cubrir cualquiera de los efectos adversos que se produzcan como consecuencia de la intervención.
- j. Existe un compromiso de los médicos y los científicos de utilizar su experiencia con pacientes individuales para contribuir al conocimiento generalizado. Esto incluye:
 - i. Determinar los resultados de una manera sistemática y objetiva.
 - ii. Un plan de comunicación de resultados, incluyendo los resultados negativos y los efectos adversos, a la comunidad científica para permitir una revisión crítica (por ejemplo, como resúmenes de congresos profesionales o publicaciones en revistas revisadas por pares).
 - iii. Iniciar un ensayo clínico formal para la intervención de manera oportuna después de probar la experiencia con un número reducido de pacientes.

USO DE INDICACIÓN NO AUTORIZADA

Recomendación 3.5.3: Los usos de indicación no autorizada de las intervenciones basadas en células madre deberían gestionar con especial cuidado, dadas las incertidumbres que suelen asociarse en general a los usos no autorizados y en especial a las intervenciones basadas en células madre.

Por lo general, el personal médico puede utilizar fármacos y recursos biológicos aprobados para indicaciones o poblaciones de pacientes

distintas de aquellas para las que se ha demostrado que son seguros y eficaces. Esta práctica se conoce habitualmente como la provisión de productos 'fuera de las indicaciones autorizadas. Estas aplicaciones no autorizadas, distintas de la administración de productos para los fines para los que han sido estudiados y aprobados, según especifica el prospecto, constituyen un aspecto habitual de la práctica médica. Sin embargo, su uso presenta desafíos diferentes para las intervenciones basadas en células madre, tejidos o células.

En primer lugar, según la jurisdicción, algunas intervenciones basadas en células madre no están autorizadas para un uso específico debido a la exención de los requisitos de aprobación previa a la comercialización. Esto puede limitar el acceso de los médicos a información fiable sobre los usos validados. En segundo lugar, las propiedades biológicas complejas de las células vivas y la experiencia clínica limitada sobre las terapias basadas en células presentan incertidumbres sobre la seguridad y la eficacia a largo plazo. Por tanto, los médicos deben ejercer especial cuidado al administrar intervenciones basadas en células madre en base a una indicación no autorizada. Como regla general, el uso de indicación no autorizada sólo se debe ofrecer cuando se cuenta con el respaldo de evidencias de alta calidad o en situaciones consistentes con los conocimientos científicos actuales, las normativas y las políticas institucionales aplicables, y los estándares de la comunidad médica internacional. Se deberá informar a los pacientes con antelación si no se han evaluado la seguridad y la eficacia con respecto a sus afecciones médicas concretas. Es probable que el uso de productos de indicación no autorizada de células madre aumente a medida que más terapias de células madre obtengan la autorización previa a la comercialización para indicaciones particulares. La provisión de estas intervenciones en base a una indicación no autorizada se debe realizar con especial cuidado, prestando atención a las evidencias disponibles y con el consentimiento informado de los posibles destinatarios.

Como principio general, los médicos deberían llevar a cabo estudios controlados y supervisados para establecer la seguridad y la eficacia de las nuevas aplicaciones de productos o intervenciones que se han aprobado en un escenario distinto al clínico. A medida que se obtienen nuevas evidencias de seguridad y eficacia, los organismos reguladores reciben estos datos para considerar la posibilidad de ampliar las indicaciones que entran en el campo de aplicación descrito en el etiquetado del producto.

Acceso, al margen de ensayos clínicos, a intervenciones experimentales basadas en células madre previo a su aprobación

Recomendación 3.5.4: El acceso, al margen de ensayos clínicos, a intervenciones experimentales basadas en células madre previo a su aprobación debería estar restringido a programas debidamente regulados que requieran autorización previa de los organismos reguladores nacionales.

Es comprensible, que a veces, ante la falta de tratamientos establecidos y aprobados para enfermedades y afecciones graves o terminales, los pacientes busquen intervenciones experimentales. La autorización por parte de organismos reguladores, al margen de ensayos clínicos del acceso a programas previo a su autorización (a menudo descritos como «acceso ampliado») proporciona un importante mecanismo de control y equilibrio para garantizar la seguridad del paciente, facilita el desarrollo de fármacos y preserva la integridad de los ensayos clínicos. En particular, los organismos reguladores nacionales a veces tienen acceso a información importante sobre los riesgos asociados a intervenciones experimentales concretas que no siempre están disponibles para pacientes individuales o comités de revisión institucional.

3.6 Aplicación clínica

La traslación clínica continúa después de haber incorporado un producto en la práctica clínica. Para conseguir todo el potencial de un producto es necesario reunir pruebas adicionales de su seguridad y eficacia, controlar aplicaciones que carecen de pruebas suficientes y fijar el precio a los productos de manera que resulte asequible a los pacientes y los sistemas sanitarios.

3.6.1 Aprobación reguladora

En el proceso de revisión y aprobación de las intervenciones basadas en células madre los organismos reguladores deberán evaluar rigurosamente cada posible intervención para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de nuevos tratamientos. Los organismos reguladores deberían solicitar pruebas sustanciales de ensayos clínicos bien diseñados para demostrar que los nuevos productos proporcionan un beneficio clínicamente significativo para el fin propuesto. La comercialización prematura de las intervenciones basadas en células madre amenaza el desarrollo de terapias eficaces y seguras basadas en pruebas, a la vez que genera cargas económicas innecesarias en los sistemas de atención sanitaria y el público en general.

PRUEBAS SUSTANCIALES PARA ESTABLECER LA EFICACIA PARA LA APROBACIÓN COMERCIAL

Recomendación 3.6.1.1: La incorporación al uso clínico rutinario de productos innovadores debería depender de la obtención de pruebas sustanciales eficaces en ensayos clínicos potentes, bien controlados, y con resultados con relevancia estadística.

La aprobación para la comercialización por parte de los organismos reguladores representa un punto clave en la traslación del producto. Los gobiernos y las autoridades reguladoras nacionales deberían mantener mecanismos rigurosos de revisión para asegurar que los productos basados en células madre se rijan conforme a los más altos estándares médicos basados en la evidencia. Las interacciones y asesoramiento tempranos durante el proceso de desarrollo del producto pueden facilitar el desarrollo acelerado de nuevas terapias seguras y eficaces.

Incluso después de que se haya demostrado la seguridad y la eficacia en estudios clínicos con el máximo estándar de calidad y se hayan superado las vías de aprobación por los organismos reguladores, se deberá prestar especial atención para garantizar la seguridad y eficacia de las intervenciones que se han incorporado al uso clínico rutinario o comercial. Además, el derecho de acceso debería ser consistente con los requisitos legales y estándares locales, así como con los estándares de ética médica basadas en la evidencia. Estos estándares incluyen la monitorización continua de la seguridad y eficacia, y la garantía de acceso para aquellos pacientes con la necesidad clínica más urgente.

MECANISMOS DE APROBACIÓN ACELERADA

Recomendación 3.6.1.2: Al evaluar intervenciones innovadoras para tratar enfermedades raras o afecciones médicas potencialmente mortales, los organismos reguladores deberían valorar un equilibrio aceptable entre riesgo y beneficio clínico, adecuado para la afección médica y la población de pacientes a la cual van dirigidos los nuevos tratamientos. Todos los mecanismos de aprobación deberían requerir pruebas sustanciales de seguridad y eficacia antes de su comercialización.

Muchos países ya cuentan con mecanismos bien definidos de aprobación acelerada adaptables a los productos basados en células madre. Estos mecanismos permitirían interacciones reguladoras más frecuentes con los desarrolladores de productos y una aprobación más rápida de los productos basada en criterios de valoración clínica de sustitución o intermedios con alta probabilidad de predecir un beneficio clínico significativo.

AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL

Recomendación 3.6.1.3: En jurisdicciones con mecanismos de aprobación condicional, los organismos reguladores deberán asegurar que exista un sólido sistema de vigilancia posterior a la comercialización mediante el cual los organismos reguladores tengan la capacidad y el poder de retirar productos del mercado, según proceda

Es posible que los organismos reguladores deban tomar decisiones sobre los productos de células madre basadas en datos de seguridad y eficacia limitados (Bubela et al., 2015). En términos de seguridad, el objetivo de muchas terapias celulares es el injerto a largo plazo y, por tanto, es posible que los efectos secundarios sólo se manifiesten muchos años después de haber finalizado los ensayos clínicos. En el caso de productos de células madre dirigidos a enfermedades raras, la dimensión y duración del ensayo clínico podrían no ser adecuados para determinar su eficacia. Además, los ensayos controlados aleatorizados sobre terapias arriesgadas e invasivas podrían ser económicamente prohibitivos y poco éticos desde la perspectiva de los participantes inscritos en el grupo control. Por tanto, los organismos reguladores internacionales han tomado disposiciones sobre la autorización de la comercialización condicional y los estudios posteriores a la aprobación para confirmar la seguridad y la eficacia pronosticada. Si bien dichos estudios pueden proporcionar datos adicionales sobre la seguridad y la eficacia, los desarrolladores de productos deberán seguir recopilando, analizando y notificando datos de seguridad y eficacia para identificar los efectos adversos y confirmar cualquier beneficio terapéutico de los productos con autorización condicional. Cuando sea necesario realizar estudios posteriores a la aprobación, los organismos reguladores deben asegurar que se lleven a cabo.

CONSIDERACIONES SOBRE ENFERMEDADES RARAS

Recomendación 3.6.1.4: En jurisdicciones que cuenten con mecanismos de aprobación para enfermedades huérfanas o raras, estas vías se deberían utilizar para facilitar el desarrollo de intervenciones basadas en células madre.

Muchas jurisdicciones cuentan con designaciones de enfermedades huérfanas para que los organismos reguladores las aprueben, ya que a menudo es difícil asegurar una potencia estadística adecuada en los ensayos clínicos sobre enfermedades raras. Estas vías pueden acelerar el acceso a las terapias de células madre aprobadas con seguridad y eficacia probadas. A la hora de establecer en estándares reguladores sobre las enfermedades huérfanas o raras, cada jurisdicción debería tener en cuenta la definición de enfermedad rara basada en la incidencia (por ejemplo, en Japón, menos de 50000

pacientes; en Estados Unidos, menos de 200000 pacientes; en Europa la prevalencia es menos de 5 pacientes por cada 10 000 europeos).

Por lo general, las jurisdicciones limitan la designación a enfermedades graves, potencialmente mortales o que debiliten de manera crónica, y con necesidades médicas no satisfechas (productos autorizados insatisfactorios). Además, en Europa y en Estados Unidos, debe ser poco probable que la comercialización del producto genere suficientes ganancias para justificar la inversión en su desarrollo. Las jurisdicciones ofrecen una serie de incentivos que pueden incluir: créditos fiscales para realizar los ensayos clínicos, un bono para la aprobación acelerada de un producto diferente, asesoramiento científico y asistencia en el diseño de protocolos por parte de los organismos reguladores, una tarifa reducida para las solicitudes de autorización, revisión prioritaria, una posible coordinación entre organismos reguladores y períodos extendidos de exclusividad en el mercado a nivel internacional. Algunas jurisdicciones, pueden reclamar los incentivos económicos si la terapia llega a ser muy rentable.

BIOVIGILANCIA Y FARMACOVIGILANCIA

Recomendación 3.6.1.5 Los desarrolladores, fabricantes, proveedores y organismos reguladores de las intervenciones basadas en células madre deberían seguir recopilando y notificando sistemáticamente datos sobre seguridad, eficacia y utilidad después de que se hayan incorporado al uso clínico.

Las intervenciones basadas en células madre pueden permanecer biológicamente activas por largos períodos de tiempo y, por tanto, presentar riesgos asociados a largos periodos de latencia. Además, las células madre y sus derivados pueden desarrollar variedad de actividades biológicas dinámicas, que las hace potencialmente difíciles de predecir y controlar. Dichas acciones podrían causar patologías, incluidas la tumorigénesis, la hiperplasia y la secreción de factores bioactivos que podrían provocar efectos secundarios en procesos fisiológicos como la inflamación o la respuesta inmune. Algunos tipos de células madre son capaces de migrar después del trasplante, lo que implica un riesgo de efectos inespecíficos e integración inadecuada. Además, el seguimiento de la ubicación de las células trasplantadas puede ser difícil con las tecnologías actuales.

Por estas razones, es fundamental monitorizar el estado de salud general de los pacientes durante el tiempo que se prevé que dure el beneficio terapéutico y se deberían incorporar planes de financiación y ejecución para la monitorización a largo plazo en los protocolos de estudio desde las primeras etapas del desarrollo de nuevas intervenciones. Estas actividades de monitorización podrían incluir estudios sistemáticos posteriores a la comercialización, informes de efectos y resultados por parte de médicos y pacientes, registros de

pacientes y/o análisis económicos de la eficacia comparativa. Los resultados de dicha monitorización deben ser reportados de manera rápida a las autoridades reguladoras y a la comunidad médica.

REGISTROS DE PACIENTES

Recomendación 3.6.1.6: Los registros de poblaciones de pacientes específicos se deberían utilizar para proporcionar datos valiosos sobre la historia natural y progresión de las enfermedades que puedan respaldar el desarrollo de criterios de valoración significativos, biomarcadores y resultados que faciliten el desarrollo de nuevos productos. Además, los registros de pacientes son herramientas útiles para monitorizar efectos adversos una vez los organismos reguladores hayan aprobado un producto para un uso clínico rutinario. No obstante, los registros no deberían sustituir los ensayos clínicos controlados, aleatorizados y bien regulados, diseñados para evaluar la seguridad y la eficacia de productos complejos como las intervenciones basadas en células madre y genes.

Las partes interesadas en la terapéutica basada en células madre, incluidos investigadores, médicos, organismos reguladores, la industria y asociaciones defensoras de pacientes y enfermedades, deben cooperar en el desarrollo de registros de historiales de enfermedades para facilitar el desarrollo de productos basados en células madre y genes. Debido a que estas terapias son innovadoras y pueden presentar más riesgos, se recomienda una continua vigilancia de los resultados de los pacientes después del lanzamiento comercial de los productos de células o genes. Con este fin, se deberían establecer registros para recopilar datos adicionales de seguridad, eficacia y durabilidad sobre las intervenciones basadas en células madre y genes una vez aprobadas para uso clínico. Por muy valiosos que sean, estos registros deberían complementar y no sustituir a los ensayos controlados aleatorizados.

BIOHACKING

Recomendación 3.6.1.7: El suministro y el uso de equipos y kits comerciales para intervenciones basadas en células y genes en humanos debería limitarse a escenarios con un nivel adecuado de supervisión regulatoria para garantizar que su uso sea seguro y responsable.

Con el desarrollo de las terapias basadas en genes y células madre, ha habido un creciente interés en los kits y equipos de autoadministración y «hágalo usted mismo». Estas intervenciones de «hágalo usted mismo» se promueven a menudo como una forma de utilizar el «biohacking» para mejorar la salud y el bienestar personal sin reconocer adecuadamente los riesgos que su uso conlleva. Los organismos

reguladores y los proveedores comerciales deberían garantizar que los kits y los equipos de modificación genética lleven una advertencia de que no están aprobados para autoadministración (por ejemplo, SB-180, legislación del Estado de California, 2019). Se invita a los dirigentes del movimiento biológico emergente de «hágalo usted mismo» a seguir desarrollando códigos de prácticas basados en estas directrices y otros estándares para documentar los mejores estándares de prácticas.

3.6.2 Acceso y economía

El apoyo a la investigación con células madre depende, en parte, de su potencial para avanzar en el conocimiento científico, lo que puede dar como resultado el desarrollo de aplicaciones clínicas. Como tal, las instituciones, los investigadores y los proveedores tanto en el sector público como privado tiene la responsabilidad de promover el beneficio público y, en concreto, garantizar que los hallazgos de investigación sean accesibles para la comunidad científica internacional y lo que es más importante, asegurar un acceso equitativo a terapias seguras y eficaces para aquellos pacientes que las necesiten. Por estas razones, en las actividades de investigación, clínicas y comerciales deberían buscar maximizar la asequibilidad y la accesibilidad.

CONSIDERACIÓN DE VALOR POR PARTE DE LOS DESARROLLADORES

Recomendación 3.6.2.1: Las intervenciones basadas en células madre se deberían desarrollar para ofrecer valor en términos sanitarios y económicos a los pacientes, los pagadores y los sistemas sanitarios.

La consideración de valor y el acceso debería contemplarse desde las etapas iniciales de investigación y desarrollo para promover el acceso al mercado además de la autorización comercial de los organismos reguladores. Tras la autorización comercial, los desarrolladores de productos aún necesitan buscar decisiones de cobertura positivas por parte de los pagadores públicos o privados. Muchos toman decisiones de cobertura basados en evaluaciones de tecnología sanitaria (del inglés, HTA, Health Technology Assessments). HTA es el proceso que considera evidencias sintetizadas para tomar una decisión sobre si una tecnología concreta se debería incluir en la cartera de tecnologías ofrecidas por un sistema de atención sanitaria específico o cubierto por un pagador de asistencia sanitaria en particular. Las recomendaciones se basan en evidencias clínicas y farmacoeconómicas, datos de costes de efectividad o efectividad comparativa, perspectivas de los pacientes, así como consideraciones éticas y de implementación. Sin embargo, lo más importante es que el proceso de HTA reconozca los costes de oportunidades dentro del presupuesto de asistencia sanitaria de un

pagador. Esto quiere decir que el dinero gastado en una tecnología o un servicio no esté disponible para gastar en otras tecnologías o servicios.

Muchos sistemas sanitarios públicos consideran la rentabilidad basada en una relación incremental de coste-efectividad (ICER, por sus siglas en inglés). Las ICER comparan entre terapias existentes y nuevas, y dependen de los costes sanitarios directos y los cambios en los años de vida ajustados por calidad (QALY, del inglés, quality-adjusted life years) (QALY se determina como la esperanza de vida en años \times la calidad de vida). El umbral de la ICER varía entre países y/o pagadores. Algunos pagadores tienen un umbral de la ICER diferencial para la asistencia sanitaria compleja y especializada, que incluye los medicamentos huérfanos.

REEMBOLSO Y CONSIDERACIONES DEL PAGADOR

Recomendación 3.6.2.2: Los pagadores y los sistemas sanitarios deberían colaborar con los desarrolladores de intervenciones de células madre, los pacientes y los organismos reguladores para establecer procesos que evalúen su valor sanitario y económico, incluidas las vías condicionales.

Conscientes de los retos a los que se enfrentan las terapias con células madre en la generación de evidencias, especialmente para enfermedades raras, los pagadores de algunas jurisdicciones están considerando la coordinación de modelos de reembolso condicional con modelos de aprobación regulatoria condicional. Estos modelos se basan en la ampliación de los poderes de los reguladores para la supervisión posterior a la comercialización y la infraestructura y los sistemas de vigilancia posterior a la comercialización, ya que la generación de pruebas se traslada en mayor o menor medida al período posterior a la comercialización. Además, se están estudiando planes de pago alternativos que amortizan los pagos a lo largo del tiempo, como acuerdos de arrendamiento de tecnología o reembolsos, rebajas o descuentos si la tecnología no proporciona los beneficios prometidos, es efectiva durante un período más corto de lo esperado o requiere una nueva administración.

El desarrollo y la provisión de intervenciones clínicas se basan en decisiones tomadas por los pacientes, los profesionales de la salud y los pagadores. Algunos de los factores clave que influyen en estas decisiones son los riesgos y los beneficios conocidos de las opciones de tratamiento disponibles, las preferencias individuales de los pacientes y los proveedores de tratamientos, así como la disponibilidad comparativa y el coste. Los desarrolladores, los fabricantes y proveedores de intervenciones basadas en células madre deberían reconocer que, junto con la seguridad, la eficacia y la accesibilidad, el valor económico es una medida importante de la utilidad global de

cualquier terapia. Por tanto, deben participar en estudios destinados a evaluar la eficacia comparativa, especialmente en países donde estos estudios son legalmente requeridos. Estos estudios implican la comparación sistemática de terapias actualmente disponibles y proporcionan información importante para la toma de decisiones médicas.

PRECIOS

Recomendación 3.6.2.3: Los desarrolladores, los inversores, los proveedores y los pagadores deberían tratar de asegurar que el coste del tratamiento no impida que los pacientes accedan a intervenciones basadas en células madre para enfermedades que amenacen la vida del paciente o causen discapacidades graves.

Los patrocinadores de investigaciones destinadas al desarrollo de intervenciones basadas en células madre dirigidas a enfermedades que causen discapacidades graves o que amenacen la vida del paciente deberían apoyar el acceso a terapias seguras y eficaces para cualquier paciente que las necesite, independientemente de su situación financiera. El acceso posterior a los ensayos clínicos para personas que han participado en una investigación clínica que resultó en el desarrollo de una terapia de células madre autorizada es una prioridad particular.

Las empresas privadas que quieran desarrollar y comercializar intervenciones basadas en células madre deberían colaborar con las organizaciones públicas y filantrópicas para poner a disposición de la población productos seguros y eficaces a precios asequibles. Los desarrolladores, los fabricantes y las asociaciones de pacientes deberían cooperar con los organismos reguladores gubernamentales e inversores de asistencia sanitaria para desarrollar mecanismos que permitan la adopción rápida y sostenible de intervenciones con células madre para enfermedades que amenacen la vida o causen discapacidades graves. Estos mecanismos deben equilibrar las necesidades de los pacientes beneficiados con la responsabilidad de los pagadores hacia las comunidades que sirven, y fortalecer las bases de las pruebas sobre la seguridad, eficacia y el valor a largo plazo de dichas terapias.

Comunicaciones

La investigación con células madre suscita gran atención de legisladores, prensa y de la cultura popular en general, incluidas las redes sociales. Dado su potencial científico y clínico y las controversias en torno a estas investigaciones, tal notoriedad pública es comprensible. Sin embargo, la cobertura popular y las referencias en la bibliografía médica con frecuencia están lejos de ser ideales. A veces se exageran los potenciales beneficios de las intervenciones que utilizan células madre y los retos, incluidos su aplicación clínica y sus riesgos, a menudo se subestiman. Las imprecisiones o explicaciones incompletas pueden tener determinados impactos en las expectativas del público en general, las comunidades de pacientes, los médicos y en el establecimiento de políticas científicas y de salud. Las empresas y las personas que comercializan células madre para usos clínicos no probados se aprovechan de estas imprecisiones y explicaciones incompletas.

REPRESENTACIÓN PÚBLICA DE LA CIENCIA

Recomendación 4.1: La comunidad investigadora de células madre debería fomentar una representación pública precisa, actualizada, equilibrada y sensible con la investigación con células madre.

El gran interés del público y de los medios de comunicación en este campo ofrece a los científicos que trabajan con células madre muchas oportunidades de comunicar sus hallazgos a través de diversos canales populares y de redes sociales. Se invita a la comunidad investigadora a colaborar de manera responsable e interactiva con el público a través del compromiso y de la comunicación y a ofrecer la oportunidad de hacer sugerencias y comentarios públicos sobre los avances científicos. Mientras que estas oportunidades pueden permitir a los científicos obtener reconocimiento y comprensión de su trabajo por parte del público no especializado, también pueden alimentar percepciones públicas imprecisas sobre el estado actual del progreso científico, su potencial aplicación, y las incertidumbres y riesgos asociados (Kamenova and Caulfield, 2015). Científicos, médicos, especialistas en bioética, profesionales de la comunicación científica en instituciones académicas y de investigación, y portavoces del sector,

deben esforzarse por asegurar que no se reste importancia a los beneficios, a los riesgos ni a las incertidumbres de la investigación con células madre, y deben evitar que se tergiversen o se sobrevaloren (véase [la recomendación 3.3.4.1](#)). Además, debido al interés público y a la preocupación por la ética de la investigación con células madre pluripotentes en humanos, y con el fin de asegurar una transparencia completa de la investigación y de las actividades de traslación, se debe especificar claramente el origen de los materiales de células madre en todas las comunicaciones.

Se debería tener cuidado durante todo el proceso de comunicación científica, incluso en la promoción de la investigación y de las actividades de traslación, así como en la presentación de los resultados científicos, el uso de las redes sociales y en cualquier comunicación con medios impresos y de difusión. Se debería tener especial precaución al preparar notas de prensa y otro tipo de material promocional. Los investigadores deben procurar hacer las correcciones oportunas de comunicaciones públicas inexactas o engañosas acerca de los logros, los objetivos o los proyectos de investigación. Los científicos también deben tener especial cuidado al divulgar hallazgos de investigación que no hayan pasado por una revisión por pares, ya que la información prematura puede debilitar la confianza pública si los resultados se refutan posteriormente. Por ejemplo, si los investigadores publican preprints en línea que no han sido revisados por pares, se debería informar a los lectores sobre la naturaleza preliminar de dichos manuscritos.

Los investigadores deben evitar intencionadamente ideas equivocadas y corregirlas en cualquier comunicación relativa a quimeras, edición genómica y otras cuestiones con un largo historial en la imaginación colectiva. Si bien los organoides, las quimeras, los modelos embrionarios y otros modelos basados en células madre son herramientas de investigación útiles que ofrecen posibilidades para un mayor progreso científico, las limitaciones sobre el estado actual del conocimiento científico y las restricciones por parte de los organismos reguladores se deben explicar claramente en cualquier comunicación con el público o los medios.

Las sugerencias de que cualquiera de los modelos in vitro actuales puede reproducir un embrión intacto, la conciencia humana o la función cerebral integrada, son exageraciones infundadas que deberían evitarse y desmentirse con descripciones más precisas del conocimiento actual. Esto es particularmente relevante en el caso de los organoides cerebrales y de las quimeras humano-animales, en las que cualquier afirmación que implique capacidades cognitivas humanas, conciencia humana o conciencia de uno mismo, así como frases o representaciones gráficas que sugieran capacidades cognitivas similares a las humanas, presenta el riesgo de confundir al público y sembrar dudas sobre la naturaleza legítima de dicha investigación. Asimismo, las declaraciones predictivas o los desarrollos inherentemente inciertos, tales como las predicciones sobre el tiempo requerido hasta la aplicación clínica, la probabilidad de aprobación del producto o la especulación sobre el impacto económico potencial de las tecnologías que actualmente no se realizan, deben ser precisas, prudentes y restringidas.

La comunidad que trabaja con células madre debería trabajar en estrecha colaboración con los profesionales de la comunicación en su institución para crear recursos informativos que sean fáciles de entender sin simplificar demasiado y sin restar importancia a los riesgos e incertidumbres ni exagerar los posibles beneficios. Igualmente, las instituciones que promueven la investigación y los profesionales de la comunicación tienen la responsabilidad de garantizar que cualquier material informativo que haga referencia a los logros de la investigación cumpla con estos principios. Además, los científicos responsables deben revisar y aceptar el contenido de los hallazgos en la investigación que se presenta en el material informativo previo a su publicación. En casos potencialmente sensibles o notorios, es aconsejable obtener comentarios adicionales de expertos independientes para garantizar la objetividad y el equilibrio, situar la investigación en el contexto de las evidencias existentes y ayudar a identificar las limitaciones del estudio y las interpretaciones alternativas de los hallazgos clave.

COMUNICACIONES SOBRE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

Recomendación 4.2: Al describir los ensayos clínicos en los medios de comunicación o en las comunicaciones médicas, los investigadores, patrocinadores y las instituciones deberían trasladar un equilibrio y no enfatizar los resultados secundarios estadísticamente significativos cuando los resultados primarios de eficacia previamente especificados no tengan importancia estadística.

Con demasiada frecuencia, se «tergiversan» estudios en los que se notifican resultados primarios sin relevancia estadística y se centra

la atención en otros hallazgos, como los resultados secundarios estadísticamente significativos (Boutron et al., 2010). Tales prácticas de información pueden distorsionar la interpretación médica y pública de los resultados de los ensayos. Al comunicar los resultados de una investigación clínica, científicos, instituciones y periodistas deberían indicar claramente el criterio de valoración principal preespecificado del estudio y si se alcanzó o no con significación estadística. Este estándar se debe aplicar a resúmenes de conferencias, a comunicados de prensa dirigidos a inversores y otras partes, y a publicaciones revisadas por pares.

Los ensayos clínicos diseñados para evaluar la seguridad y la eficacia no se deberían describir con un lenguaje que pueda sugerir que su intención principal es la prestación asistencial, ya que esto puede llevar a confusión respecto a la relación riesgo-beneficio de la participación en el estudio (véase también [la recomendación 3.4.2.1](#)). Las comunicaciones sobre estudios en curso deberían explicar que la eficacia clínica no está establecida y que es posible que los resultados revelen que la intervención es ineficaz o, en algún caso, perjudicial.

Los científicos deberían colaborar con los pacientes y los grupos de apoyo para promover una comprensión clara del proceso de investigación clínica y del estado actual del progreso en el desarrollo de tratamientos basados en células madre para enfermedades concretas. En consecuencia, todas las partes involucradas en la investigación clínica, no solo los investigadores y las instituciones patrocinadoras, sino también los pacientes, los participantes en los estudios, los organismos financiadores, las familias y los grupos de apoyo, deberían tener gran precaución al comunicarse con el público. Además, los investigadores deberían tener mucho cuidado al hacer declaraciones prospectivas relativas a los posibles resultados de cualquier estudio.

COMUNICACIONES SOBRE LA ASISTENCIA CLÍNICA

Recomendación 4.3: La información proporcionada a los pacientes que estén considerando someterse a intervenciones basadas en células madre debe ser coherente y priorizar tanto el bienestar del paciente como la integridad científica y ética.

A la hora de prestar asistencia sanitaria, es fundamental ofrecer a los pacientes información precisa sobre los riesgos, limitaciones, posibles beneficios y alternativas disponibles. La información clínica proporcionada, incluidas recomendaciones sobre uso, debería centrarse en la importancia del asesoramiento con profesionales médicos que estén directamente familiarizados con el caso concreto del paciente y en la búsqueda de la opinión de expertos

independientes. El objetivo de las comunicaciones clínicas es lograr que los pacientes puedan tomar decisiones autónomas y bien informadas.

En ausencia de evidencias de una solución completa o permanente para una enfermedad o afección, se debería evitar un lenguaje que sugiriese que las intervenciones innovadoras tienen propiedades «curativas». Una curación quiere decir que las personas no experimentan una morbilidad continua ni efectos adversos de la enfermedad o la afección a la que se dirige la intervención. Las curaciones se deben validar con estudios a largo plazo que demuestren que los pacientes tratados tienen una tasa de mortalidad anual por todas las causas similar a la del grupo de población libre de enfermedad del mismo sexo y distribución de edad (Easson et al., 1963; Frei et al., 1971; Ravi et al., 2018).

Dada la novedad de las intervenciones basadas en células madre y el hecho de que muchos países no cuentan con vías reguladoras bien establecidas que rijan la introducción de nuevos productos médicos para uso clínico, los médicos deberían actuar con moderación en sus comunicaciones con respecto a la utilidad clínica de estos tratamientos. Se tiene que evitar el uso de anécdotas y testimonios de pacientes, o de otros tipos de expresión que se puedan interpretar como promocionales, promisorios o que sugieran una eficacia clínica de las intervenciones basadas en células madre para las que no se ha establecido eficacia. En el caso de que se autorice el uso de nuevas intervenciones basadas en células madre para una indicación específica, se debe evitar comunicaciones que indiquen o sugieran a los pacientes que dicha intervención es eficaz para otras indicaciones.

Se anima a las autoridades reguladoras y policiales a investigar y, en su caso, restringir las alegaciones de marketing sin fundamento realizadas por los agentes comerciales, en la medida en que violen la protección del consumidor, la veracidad de la publicidad, los valores y las leyes mercantiles pertinentes dentro de una jurisdicción determinada

Cuando los productos de células madre aprobados se utilizan para indicaciones inespecíficas, en los comunicados se debe especificar claramente que esas intervenciones se utilizarán de manera inespecífica. Estos comunicados deberían explicar la diferencia entre la administración de productos según la etiqueta de comercialización que los organismos reguladores hayan aprobado y la utilización inespecífica que carezca de esa aprobación. En muchos países hay restricciones legales para las afirmaciones de comercialización relacionadas con el uso inespecífico. Tales restricciones deben

asegurar que las afirmaciones publicitarias se basen en evidencias y que la retórica promocional no vaya más allá de datos creíbles de seguridad y eficacia y de las aprobaciones de los organismos reguladores.

Estándares en la investigación con células madre

La traslación de las intervenciones basadas en células es una iniciativa colaborativa entre científicos, médicos, empresas del sector, organismos reguladores y pacientes. Los estándares ayudan a hacer posibles estas colaboraciones y promueven la traslación clínica eficiente de muchas formas. Por ejemplo, permiten a los científicos comparar los resultados de los ensayos y a los médicos reproducir los tratamientos de los estudios publicados. Los estándares reguladores también reducen los costes de la incertidumbre para los actores privados, facilitan una revisión independiente y generan confianza entre los pacientes.

DESARROLLO DE ESTÁNDARES

Recomendación 5.1: Los investigadores, las empresas del sector y los organismos reguladores deberían colaborar para desarrollar e implementar estándares sobre el diseño, la ejecución, la interpretación, las pruebas de seguridad preclínica y los informes de investigación sobre ciencia y medicina de células madre.

Hay numerosas áreas en las que el desarrollo de estándares haría avanzar enormemente la ciencia con células madre y su aplicación clínica. Las prioridades y los vacíos en el desarrollo de estándares se deberían estudiar extensa y minuciosamente para responder al rápido avance de la ciencia y la medicina con células madre. Los temas de oportunidades particulares incluyen, entre otros, estándares para:

1. Materia prima: (a) consentimiento, (b) adquisición, (c) reglamentos de fabricación, (d) atributos de calidad primaria en ensayos de potencia celular, (e) materiales de referencia para calibrar instrumentos.
2. Controles del proceso: (a) detección e inspección, (b) almacenamiento de células madre, (c) cambios mínimamente aceptables durante el cultivo celular, (d) método de administración y selección de receptores para intervenciones innovadoras basadas en células madre, (e) informes de experimentos con animales, (f) diseño de los ensayos, (g) informes de los ensayos, (h) principios para definir la información de conjuntos de datos como «sensible» de manera que haya una retención o un retraso justificados en

los informes de los estudios.

3. Instrumento, instalación, entorno y personal.
4. Métodos analíticos; y
5. Tratamiento de datos.

Los científicos, los organismos reguladores, los financiadores, los grupos de pacientes y otras partes que intervienen en la investigación con células madre deberían colaborar en el desarrollo puntual de estándares para la investigación de células madre y su traslación. Para promover estándares comunes y universales para el consentimiento y la obtención de biomateriales, la ISSCR ha proporcionado plantillas de formularios de consentimiento para donantes ([anexo 2](#)).

REPASO DE LAS DIRECTRICES DE LA ISSCR

Recomendación 5.2: Las directrices de la ISSCR deberían revisarse periódicamente para adaptarse a los avances científicos, nuevos retos y prioridades sociales en evolución.

Las nuevas oportunidades científicas y los desafíos éticos para la realización de la investigación con células madre y de las intervenciones basadas en células madre que están por venir se deben abordar oportunamente para asegurar que la ciencia y la asistencia médica se desarrollen de manera socialmente responsable y éticamente aceptable. La revisión periódica aumenta la probabilidad de que la comunidad investigadora científica internacional esté unida por un conjunto común de principios que rigen la ejecución de la investigación con células madre.

Agradecimientos

55

El grupo de trabajo para la Actualización de las Directrices de la ISSCR ha preparado, encargándose de revisar y actualizar las directrices de la ISSCR para la investigación con células madre y la traslación clínica.

El grupo de trabajo agradece a todas las personas y organizaciones que han revisado el borrador de las directrices y han hecho comentarios o, que han contribuido a nuestras deliberaciones de alguna otra manera.

Grupo de Trabajo para la Actualización de las Directrices de la ISSCR

Comité directivo

Robin Lovell-Badge, presidente, Instituto Francis Crick, Reino Unido
Melissa Carpenter, ElevateBio/Carpenter Group Consulting, EE. UU.
R. Alta Charo, Universidad de Wisconsin, EE. UU.
Amander Clark, Universidad de California, Los Ángeles, EE. UU.
George Q. Daley, Escuela Médica de Harvard, EE. UU.
Insoo Hyun, Case Western Reserve Escuela Universitaria de Medicina / Escuela Médica de Harvard, EE. UU.
Jürgen Knoblich, IMBA-Institute of Molecular Biotechnology (Instituto de Biotecnología Molecular), Austria
Heather Rooke, Instituto Broad, EE. UU.
Janet Rossant, Fundación Gairdner / SickKids, Canadá
Douglas Sipp, RIKEN Center for Developmental Biology (Centro RIKEN de Biología del Desarrollo), Japón, y Escuela Universitaria de Medicina Keio, Japón

Miembros del grupo de trabajo

Roger Barker, Cambridge Center for Brain Repair (Centro de Cambridge de Reparación Cerebral), Reino Unido

Tania Bubela, Universidad Simon Fraser, Canadá
Ali H. Brivanlou, Universidad Rockefeller, EE. UU.
Ellen Clayton, Universidad Vanderbilt, EE. UU.
Yali Cong, Universidad de Pekín, China
Jianping Fu, Universidad de Míchigan, EE. UU.
Misao Fujita, Universidad de Kioto, Japón
Andy Greenfield, Instituto MRC Harwell, Reino Unido
Steve Goldman, Centro Médico de la Universidad de Rochester, EE. UU.
Lori Hill, MD Anderson, EE. UU.
Rosario Isasi, Universidad de Miami, EE. UU.
Jeffrey Kahn, Universidad Johns Hopkins, EE. UU.
Kazuto Kato, Universidad de Osaka, Japón
Jin-Soo Kim, Universidad Nacional de Seúl, Corea del Sur
Jonathan Kimmelman, Universidad McGill, Canadá
Debra Mathews, Universidad Johns Hopkins, EE. UU.
Nuria Montserrat, Institute for Bioengineering of Catalonia (IBEC) (Instituto de Bioingeniería de Cataluña), España
Megan Munsie, Universidad de Melbourne, Australia
Hiromitsu Nakauchi, Universidad Stanford, EE. UU. / Universidad de Tokio, Japón
Luigi Naldini, Universidad Vita-Salute San Raffaele, Italia
Gail Naughton, Histogen, EE. UU.
Kathy Niakan, Instituto Francis Crick, Reino Unido
Ubaka Ogbogu, Universidad de Alberta, Canadá
Roger Pedersen, Universidad Stanford, EE. UU.
Nicolas Rivron, IMBA-Institute of Molecular Biotechnology (Instituto de Biotecnología Molecular), Austria
Jeff Round, Institute of Health Economics (Instituto de Economía de la Salud), Canadá
Mitinori Saitou, Universidad de Kioto, Japón
Julie Steffann, Universidad París Descartes, Francia
Jeremy Sugarman, Universidad Johns Hopkins, EE. UU.
Azim Surani, Universidad de Cambridge, Reino Unido
Jun Takahashi, Universidad de Kioto, Japón
Fuchou Tang, Universidad de Pekín, China
Leigh Turner, Universidad de Minnesota, EE. UU.

Patti Zettler, Universidad del Estado de Ohio, EE. UU.
Xiaomei Zhai, Colegio Médico Unión de Pekín, China

Con el apoyo del personal de la ISSCR:

Eric Anthony, Director de Política
Jack Mosher, Asuntos Científicos, Director Sénior
Glori Rosenson, Directora de Divulgación

Traducción

La traducción de los materiales de la Sociedad Internacional para la Investigación sobre Células Madre (ISSCR, del inglés International Society for Stem Cell Research) a un idioma distinto del inglés está pensada únicamente como elemento de ayuda para los miembros de nuestra comunidad global y de los científicos de todo el mundo. La ISSCR y sus socios han intentado ofrecer una traducción exacta del material original en inglés, pero pueden existir ligeras diferencias. Para la mayoría de los documentos que no están en inglés se pueden encontrar referencias que identifican el documento original en inglés. Algunos textos pueden no estar traducidos; esto incluye algunas páginas web (URL), aplicaciones, gráficos y documentos vinculados en PDF.

Ni la ISSCR ni ningún organismo, funcionario o empleado de la ISSCR garantizan la exactitud, fiabilidad o puntualidad de la información traducida por estas partes y no serán responsables de ninguna pérdida causada por confiar en la exactitud, fiabilidad o puntualidad de dicha información. Cualquier persona o entidad que confíe en la información traducida lo hace por su cuenta y riesgo.

Los materiales traducidos están protegidos por derechos de autor y no deben reproducirse sin el permiso de la ISSCR. El permiso puede obtenerse presentando una solicitud por escrito a la ISSCR, 630 Davis St, Suite 200, Evanston, IL 60201, EE.UU. o por correo electrónico a isscr@isscr.org.

Traductores

Dr. Laura Batlle Morera, Tissue Engineering Unit, Center for Genomic Regulation (CRG), Parc Recerca Biomèdica Barcelona (PRBB), Dr Aiguader 88, 08003 Barcelona, Spain

Dr. Joaquim Vives Armengol

1. Banc de Sang i Teixits, Edifici Dr. Frederic Duran i Jordà, Passeig Taulat, 116, 08005 Barcelona, Spain.

2. Vall d'Hebron Research Institute (VHIR), Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain.
3. Department of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Passeig de la Vall d'Hebron 129-139, 08035 Barcelona, Spain.

Dr. Elisenda Raga Gil, Tissue Engineering Unit, Center for Genomic Regulation (CRG), Parc Recerca Biomèdica Barcelona (PRBB), Dr Aiguader 88, 08003 Barcelona, Spain

Dr. Jose Manuel Torres Ibáñez

1. Departamento Biología Celular, Biología Funcional y Antropología Física, Universitat de València, Burjassot, 46100, València, Spain.
2. Instituto de Investigación Sanitaria (INCLIVA), 46010, València, Spain.

Dr. Belen Prados Pinto

1. Pluripotent Cell Technology Unit and Intercellular Signaling in Cardiovascular Development & Disease Laboratory, Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares, Madrid, Spain.
2. Ciber de Enfermedades Cardiovasculares, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

Dr. Purificación Catalina Carmona

1. Biobanco en Red del Sistema Sanitario Público de Andalucía, Nodo de Coordinación, Granada, Spain.
2. Andalusian Public Health System Biobank, Coordinating Node, 18016 Granada, Spain.

Dr. Rocío Aguilar Quesada

1. Biobanco en Red del Sistema Sanitario Público de Andalucía, Nodo de Coordinación, Granada, Spain.
2. Andalusian Public Health System Biobank, Coordinating Node, 18016 Granada, Spain.

Dr. Miguel Manzanares, Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CBM), CSIC-UAM

Nicolás Cabrera 1, 28049 Madrid, Spain

Dr. Bárbara Pernaute, Centro Andaluz de Biología del Desarrollo (CABD (CSIC-UPO-JA)

Ctra. Utrera Km. 1, 41013 Sevilla, Spain

Dr. Marisol Sampedro Castaneda, The Francis Crick Institute, 1 Midland Road, London, NW1 1AT, United Kingdom

Dr. Germán Belenguer Sánchez

1. Instituto de Biotecnología y Biomedicina (BIOTECMED), Burjassot, Spain.
2. Departamento de Biología Celular, Biología Funcional y Antropología Física, Universitat de València, Burjassot, Spain.

Dr. Silvia Llonch Armengol

Conception Biosciences Inc, Berkley, California

Anexo 1. La transferencia de células madre humanas o sus derivados directos a animales hospedadores

Recomendación A6.1: La investigación que conlleva la transferencia de células madre humanas o sus derivados directos neurales o gliales al sistema nervioso central de animales hospedadores posnatales requiere de revisión por parte de comités institucionales de supervisión de la investigación animal con ayuda revisores expertos en células madre o biología del desarrollo.

1. Para protocolos que conlleven transferencia de células madre humanas o de sus derivados directos neurales o gliales que contribuyan al sistema nervioso central de animales hospedadores posnatales, la revisión de la investigación debería llevarse a cabo por comités de revisión de investigación con animales con ayuda de expertos en células madre o biología del desarrollo. La revisión debería basarse en una extensión razonable de los estándares de investigación animal existentes, que a su vez se basan en evaluaciones racionales, prácticas y basadas en hechos de efectos de la manipulación de la investigación en medidas de resultados cognitivos y funcionales, así como de la salud y del bienestar animal.
2. La recopilación y seguimiento de datos adicionales por parte de comités de investigación animal debería ser acorde a las características esperadas del animal modificado en el contexto de la investigación propuesta. Los temas relacionados con el posible cambio o mejora del comportamiento de un animal o de su capacidad cognitiva evaluada de manera operativa se deberían abordar mediante la aplicación diligente de principios aceptados para el tratamiento humanitario y la protección de los animales en la investigación, y principalmente a través de mecanismos

regulares de supervisión de la investigación con animales.

3. La monitorización y la recopilación de datos deberían estar basados en una evaluación profunda de las trayectorias de desarrollo del animal hospedador que pueden verse más afectadas al tener en cuenta el contexto ambiental y epigenético en el que se implementarán los genes o las células del donante. Esto debería estar basado en el conocimiento existente de tales trayectorias, con inferencias científicas razonables relativas a su fenotipo y su destino potencial y con referencias rigurosas a las pruebas fisiológicas y conductuales, y a las evaluaciones disponibles actualmente para evaluar las especies hospedadoras.
4. Investigaciones que implican la modificación del sistema nervioso central, como se establece con la introducción de células madre humanas o de sus derivados neurales o gliales que de alguna manera contribuyan al cerebro o a la médula espinal de los animales hospedadores, podrían tratar de modelar o directamente mimetizar aspectos de la función neurológica y neuropsiquiátrica humanas. Como tales, puede que este tipo de investigaciones requieran evaluaciones cognitivas y conductuales especializadas, parecidas a las que se llevan a cabo en la investigación neurocientífica. Podría haber un grado irreducible de incertidumbre sobre los procesos cognitivos internos de cualquier modelo animal nuevo, en particular sobre cómo manifestaría angustia, ansiedad y otros aspectos del bienestar animal. En esos casos, como con los animales transgénicos, los investigadores y las instituciones deberían familiarizarse con las opciones disponibles de evaluación de la respuesta conductual. Antes de que se permita la experimentación, debería haber disponible un punto de referencia de datos conductuales normales para las especies y cepas objeto de prueba, con el fin de identificar de manera clara y rápida las diferencias o las anomalías conductuales asociadas al tratamiento o a la transferencia de células humanas. Los investigadores y las instituciones también deberían considerar la posibilidad de requerir estudios piloto

limitados para obtener datos iniciales sobre los efectos de las intervenciones experimentales en animales modificados y monitorizar todas las desviaciones de los comportamientos normales, con una discusión debate prescrita con los comités de bienestar animal pertinentes antes de proceder con los experimentos definitivos.

5. Además, los investigadores y las instituciones deberían hacer los ajustes adecuados en los protocolos de investigación para tener en cuenta los datos nuevos o las respuestas inesperadas de sujetos animales que pueden documentar o modificar la permisibilidad continua de la participación del animal en el estudio. Estos ajustes incluyen identificar cualquier señal nueva que sugiera un cambio material en la condición, confort o estado o repertorio conductual del animal, tanto si es por deterioro como si es por mejora. Es fundamental seguir evaluando de manera regular el bienestar del animal durante la experimentación.
6. La investigación con un potencial significativo conocido, previsto o bien fundamentado para crear algún aspecto que sugiera capacidades cognitivas humanas, conciencia de uno mismo, comportamiento o patología conductual, si bien no está prohibida, debería estar sujeta a un escrutinio minucioso teniendo cuidado de garantizar la protección humanitaria de los sujetos animales. Estos estudios requieren una justificación clara y convincente, basada en la capacidad de alcanzar significativos avances clínicos o ambas cosas.
7. A través de asesores contratados o de la diversidad de comités, los comités de revisión de la investigación con animales deben asegurarse de que cuentan con suficientes conocimientos científicos y clínicos para emitir juicios adecuados sobre las cuestiones tratadas en estas recomendaciones.

Recomendación A6.2: Los investigadores que utilizan modelos animales grandes y complejos, como el ganado o los primates no humanos, deberían seguir los estándares internacionales sobre la investigación con primates no humanos y ganado, que requieren una monitorización frecuente de los animales siempre que exista la posibilidad de que se produzcan resultados inesperados y fenotipos imprevistos.

Las buenas prácticas establecen que en la investigación con primates no humanos (NHPs, por sus siglas en inglés non-human primates) se debería tener en cuenta lo siguiente (Tardif et al. 2013):

1. Teniendo en cuenta los objetivos del estudio, los investigadores deben justificar la elección de una especie NHP.
2. En el caso de algunas especies NHPs, la separación temporal de un ejemplar de su grupo social puede causarle un gran estrés y, si la separación es permanente, puede sufrir angustia (la incapacidad de soportar el estrés). Debido a esta variabilidad, los investigadores y el personal veterinario deben conocer los comportamientos normales de los NHPs individuales y cómo identificar las posibles señales de estrés y angustia.
3. Dado que los NHPs son sujetos experimentales valiosos, suelen utilizarse en estudios en serie. Tanto el número de procedimientos como los consiguientes niveles de carga deben estar fuertemente justificados por los investigadores y supervisados por personal veterinario capacitado.
4. Reunir a NHPs en grupos sociales es la mejor manera para replicar las interacciones sociales que mantienen en la naturaleza y, por tanto, promueve comportamientos típicos de las especies y el bienestar psicológico. Por esta razón, cualquier NHP modificado alojado en solitario se debería mantener en este estado únicamente durante el tiempo mínimo requerido. Los miembros del comité de investigación con animales y el personal veterinario deberían revisar la necesidad de alojar a un ejemplar en solitario. Debido a que los NHPs son animales sociales, el alojamiento en solitario puede reducir la variedad de comportamientos típicos de la especie, aumentar los factores de estrés ambiental y provocar que el animal muestre un comportamiento de autoagresión o retraimiento. Estos resultados no solo podrían afectar al bienestar de los NHPs modificados, sino que también podrían confundir a los investigadores a la hora de tomar decisiones sobre cualquier posible cambio conductual causado por la transferencia per se de células madre humanas o sus derivados directos.

Las buenas prácticas establecen que la investigación con ganado debería llevarse a cabo de acuerdo con los siguientes estándares:

1. **Guía para el cuidado y el uso de animales de laboratorio:** documento orientativo necesario para los estudios que el PHS financia en EE. UU. y para los centros de todo el mundo que cuenten con la acreditación de la AAALAC <https://www.aaalac.org/the-guide/>
2. **Estándares europeos** también son un recurso de referencia fundamental para la AAALAC <https://www.aaalac.org/pub/?id=E900C0A9-EEB3-1C2E-6A3C-0C84FF348CDD>
3. **Investigación con animales de campo y salvajes.** ILAR Journal, volumen 60, número 1, 2019, páginas 66–73. <https://academic.oup.com/ilarjournal/article/60/1/66/5490285>

4. **Animales de campo como modelos biomédicos:**

Consideraciones sobre la seguridad y la salud

ocupacional. ILAR Journal, volumen 59, número 2, 2018, páginas 161–167 <https://academic.oup.com/ilarjournal/article/59/2/161/5196514#140647793>

Anexo 2. Plantillas de documentos de consentimiento informado para la obtención de biomateriales humanos para la investigación con células madre

- A2.1** Donación de embriones para la investigación con células madre; creados con propósitos de fertilidad y en excedentes de la necesidad clínica <http://www.isscr.org/docs/default-source/guidelines/CFembryos.doc>
- A2.2** Donación de células somáticas para la investigación con células madre
- A2.3** Donación de óvulos para la investigación con células madre; proporcionados directamente y sólo para investigación
- A2.4** Donación de óvulos para la investigación con células madre; recogidos durante el tratamiento de fertilidad y excedentes de la necesidad clínica
- A2.5** Donación de esperma para la investigación con células madre <http://www.isscr.org/docs/default-source/guidelines/CFsperm.doc>

Anexo 3. Consideraciones sobre el consentimiento informado para la obtención de células y tejidos para la investigación con células madre y su traslación

El proceso del consentimiento informado para la obtención de células y tejidos para investigación con células madre y su traslación debería incluir las siguientes declaraciones, adaptadas al proyecto en particular:

1. Que las células y los tejidos se puedan utilizar para derivar cultivos celulares en continuo crecimiento, incluida la producción de líneas de células madre embrionarias o pluripotentes.
2. Que los embriones o los tejidos se destruirán, o las células

aisladas se modificarán durante el proceso de derivación de células totipotentes o pluripotentes para investigación.

3. Que es posible que las células o las líneas celulares derivadas se depositen y se almacenen en un repositorio durante muchos años y se utilicen a escala internacional en estudios futuros, muchos de los cuales no se pueden prever en este momento.
4. Que puede que las células o las líneas celulares se utilicen en investigaciones que conlleven la modificación genética de las células, la generación de organoides (modelos de órganos pequeños) o investigación con animales (como resultado de la transferencia de células madre humanas o de sus derivados directos a modelos animales o de la introducción de células madre humanas en embriones animales).
5. Que la donación se realice sin restricción ni instrucción alguna con relación a quién puede ser el receptor de los trasplantes de las células derivadas, salvo en el caso de un trasplante autólogo o de una donación altruista directa.
6. Que la donación se pueda limitar a fines de investigación específicos o estar disponible para fines amplios, incluidas investigaciones o aplicaciones clínicas que no se prevean en la actualidad, en cuyo caso durante el proceso del consentimiento se notificará a los donantes, si procede en virtud de la legislación vigente, la posibilidad de que es probable que se conceda posteriormente permiso para usos más amplios y que un comité de revisión sobre seres humanos autorice la exención del consentimiento en circunstancias apropiadas. En el proceso del consentimiento se debería estudiar y documentar si los donantes tienen objeciones a las formas específicas de investigación o aplicación clínica descritas en el protocolo de investigación.
7. Que se pueda contactar con el donante en el futuro para obtener un consentimiento adicional para usos nuevos o para solicitar material adicional (como sangre u otras muestras clínicas) o información.
8. Qué información del donante, ya sea médica o de otro tipo, y qué identificadores se conservarán, las medidas específicas que se tomarán para proteger la privacidad del donante y la confidencialidad de la información conservada, y si la identidad del donante será fácilmente verificable para quienes deriven o trabajen con las líneas de células madre resultantes, o para cualquier otra entidad o persona, incluidos específicamente los organismos de supervisión y las agencias gubernamentales.
9. La posibilidad de que cualquier célula o línea celular resultante pueda tener un potencial comercial y si el donante

recibirá o no beneficios económicos de cualquier desarrollo comercial futuro.

10. Información sobre cualquier beneficio económico presente o posible en el futuro para el investigador y la institución relacionado con la investigación propuesta o que se derive de ella.
11. Que la investigación no tiene como objetivo proporcionar un beneficio médico directo a nadie, incluido el donante, salvo que los avances de la investigación puedan beneficiar a la comunidad.
12. Que ni el hecho de consentir o de rechazar donar biomateriales para investigación afectará a la calidad de la asistencia prestada a los posibles donantes.
13. Que hay alternativas a la donación de biomateriales humanos para investigación y una explicación de en qué consisten estas alternativas.
14. En la donación o la creación de embriones para investigación, que los embriones no se utilizarán con fines reproductivos.
15. En la donación de gametos, que no se utilizarán para crear embriones, salvo que se obtenga un consentimiento explícito y que los embriones resultantes no se utilizarán con fines reproductivos.
16. En los experimentos con derivación de células madre embrionarias, transferencia nuclear de células somáticas, reprogramación de células somáticas, partenogénesis o androgénesis, que las células o las líneas de células madre resultantes derivadas portarán el ADN del donante, ya sea en parte o en su totalidad, y por tanto coincidirán de forma parcial o completa genéticamente con el donante.
17. Que es probable que se secuencien los ácidos nucleicos de la línea de células madre resultante, que puede que estos datos se almacenen en bases de datos disponibles públicamente o para investigadores cualificados con disposiciones de confidencialidad, y que es posible que ponga en peligro la permanencia del anonimato o de la desidentificación.
18. Que el donante o los biomateriales se analizarán para verificar la presencia de enfermedades infecciosas y posiblemente genéticas o de marcadores de enfermedades.
19. Si hay un plan para compartir con el donante de biomateriales cualquier información de salud clínica relevante descubierta inesperadamente durante la investigación y, si es así, en qué consisten ese plan, incluido el derecho a no recibir esos resultados.

Anexo 4. Modelos de documento de acuerdo de transferencia de material

<http://www.isscr.org/docs/default-source/guidelines/MTA.docx>

Anexo 5. Consideraciones sobre la investigación de edición genómica

EVALUACIÓN DE LA TUMORIGENICIDAD DE LAS INTERVENCIONES CON CÉLULAS MODIFICADAS GENÉTICAMENTE

Para los productos celulares con modificación genética, las primeras lecturas de un posible riesgo tumorigénico podrían incluir la expansión de uno o algunos clones dominantes de un injerto policlonal inicial en un huésped (xeno)-trasplantado. La aparición de estos clones dominantes puede resaltar el hecho de que, dentro de la población celular administrada, se produzcan acontecimientos genotóxicos consecuentes con la modificación genética, como la integración de un vector de transferencia de genes o la translocación inducida por edición cercana a un oncogén. Estos eventos aleatorios y, presumiblemente, poco frecuentes pueden activar el potencial tumorigénico del oncogén y provocar en la célula afectada una mutación de ganancia de función que promueva su crecimiento. Es necesario saber que es posible que las células que llevan eventos genotóxicos que conducen a una ganancia de función pueden no progresar a la formación de un tumor en estado avanzado en modelos preclínicos por falta de las condiciones adecuadas, de tiempo de seguimiento suficiente o por la pequeña escala del estudio. Por otro lado, esto podría desarrollarse en humanos, donde se administren más células y se prolongue la persistencia clínica más que en los modelos preclínicos convencionales. El seguimiento clonal de las células administradas in vivo se ha desarrollado y validado principalmente como una lectura de seguridad en el campo de la terapia génica de células madre hematopoyéticas, en las que las inserciones semi aleatorias del vector por todo el genoma, proporcionan un marcador clonal único de las células transformadas. En estudios en los que se utilizan vectores retrovirales de generación temprana, se ha reportado a menudo la expansión de clones poco frecuentes con el vector integrado cerca de ciertos oncogenes, tanto en modelos animales como humanos, y algunos de estos clones eventualmente progresaron en una leucemia manifiesta. En estos casos, la identificación de una inserción del vector junto a un oncogén en el clon leucémico permite establecer

el origen de la leucemia en la modificación genética original. Es posible que estos marcadores clonales de células con los genes modificados no estén disponibles al utilizar otras plataformas de ingeniería, como la edición genómica, o cuando el producto celular no se someta a ingeniería genética. Sin embargo, se podría intentar llevar a cabo el seguimiento clonal mediante lecturas sustitutivas, como las mutaciones genómicas adquiridas aleatoriamente, y la monitorización del injerto para controlar el sesgo de la composición policlonal a oligoclinal y la posible aparición y expansión de clones propensos a crecer, lo que finalmente podría progresar en tumores.

SEGURIDAD Y EFICACIA PRECLÍNICAS QUE IMPLICAN INTERVENCIONES CON CÉLULAS CON EL GENOMA MODIFICADO

Los aspectos que se indican a continuación se deben abordar y minimizar por medio de estudios preclínicos antes de iniciar un primer ensayo clínico en humanos.

CUESTIONES PARTICULARES DEL REEMPLAZO DE GENES

1. La inserción semialeatoria de ADN exógeno puede causar genotoxicidad cuando tiene lugar una inserción esporádica cerca de un oncogén y provoca que se active por truncamiento y/o activación transcripcional o altera genes supresores de tumores. Estos eventos pueden ser poco frecuentes, pero debido a la gran cantidad de inserciones que se producen habitualmente en algunas terapias celulares, también pueden darse en un producto celular. Las pocas células que portan estas inserciones pueden expandirse y volverse dominantes in vivo debido al mayor potencial de crecimiento que la mutación aporta. Se espera que las inserciones genómicas se produzcan al utilizar plataformas de vectores de integración (como los vectores retro/lentivirales o los transposones), pero también pueden ocurrir inadvertidamente y en menor grado cuando el ADN episomal (es decir, de vectores de virus adenoasociados [AAV, por sus siglas en inglés, adeno-associated virus] o plásmidos) se incorpore mediante la unión de extremos no homólogos (NHEJ, por sus siglas en inglés, non-homologous end joining) en sitios de corte de cadena doble (DSB, por sus siglas en inglés, double strand break) del ADN. Para los vectores integradores, se debería utilizar un diseño que minimice el riesgo de inserciones genotóxicas (es decir, que reduzca el grado de transactivación transcripcional o de lectura previa desde el sitio de inserción). También se deberían adquirir conocimientos sobre el patrón de

inserción aplicable a todo el genoma en el tipo de célula seleccionada y sobre cualquier sesgo específico existente que pueda aumentar el riesgo de inserciones genotóxicas. La distribución genómica de la inserción del vector se debería evaluar mediante estudios preclínicos en las células cultivadas tratadas, así como después de la administración in vivo en los destinatarios, que debería monitorizarse para detectar la aparición de clones dominantes con inserciones genotóxicas. La información disponible de estudios previos realizados con el mismo segmento principal del vector y con las mismas células diana, o con elementos similares, podría atenuar el requisito de nuevas investigaciones exhaustivas. Para las plataformas no integradoras, se debería investigar o conocer previamente el grado residual de inserción o la falta de ella.

2. Entre los posibles riesgos a largo plazo también se deben tener en cuenta la posible movilización del vector, tanto si se integra como si se mantiene episomal, tras una superinfección de las células sometidas a ingeniería en el destinatario por el virus salvaje, y la posibilidad de recombinación del genoma del vector con el genoma viral salvaje. Es de esperar que la recombinación de la secuencia del vector con el genoma viral parental resulte casi siempre en un virus sin capacidad de replicación. No obstante, se debería tener en cuenta el posible riesgo de incorporar un gen nuevo que presente riesgo biológico dentro del grupo de genes virales y, si este riesgo está presente, se debería mitigar mediante la adopción de condiciones que lo minimicen. Muchos vectores integradores obtenidos de retro/lentivirus se diseñan habitualmente para que se «autoinactiven». Este diseño hace que, tras la integración, las repeticiones largas de los extremos del virus se eliminan de la mayoría de las secuencias activadoras de transcripción. Esto hace que resulte muy improbable rescatar la expresión proviral y su captura por parte del virus super infeccioso.
3. La exposición citoplasmática y nuclear a ácidos nucleicos exógenos, ya sea de origen vírico, plasmídico u otro, y a sus intermediarios de replicación podrían activar los mecanismos de detección inmunitaria innata de las células tratadas. A su vez, esta activación podría provocar respuestas perjudiciales e inflamatorias, que podrían propagarse a las células vecinas. Estas respuestas podrían ser mínimas y tener únicamente un efecto sutil. No obstante, si su activación es más sólida o sostenida, podrían influir en la capacidad de injertarse y afectar negativamente a la composición clonal y a la estabilidad a largo plazo del injerto celular modificado. Es importante tener en cuenta que el exceso de impurezas,

como fragmentos de ADN y residuos de plásmidos en el producto celular final, pueden aumentar sustancialmente estas respuestas. Por tanto, se debe procurar reducir impurezas en la preparación del vector.

4. La inmunidad preexistente a los virus utilizados para crear vectores de transferencia de genes puede limitar su aplicación in vivo. Esto podría deberse a la presencia de anticuerpos neutralizadores de título alto en el plasma que pueden inactivar al vector y, por tanto, bloquear la transferencia de genes. Otra posibilidad es el reconocimiento por parte de las células T de componentes virales residuales en las células transducidas, lo que podría provocar la eliminación de las células transducidas mediada por el sistema inmunitario. Esta última respuesta también puede afectar a las células modificadas ex vivo si se administra poco después de la exposición al vector. Estas respuestas inmunitarias pueden influir en la supervivencia in vivo de las células modificadas y se deberían investigar adecuadamente antes de los ensayos clínicos.

CUESTIONES PARTICULARES DE LA EDICIÓN GENÓMICA

1. En el primer y mejor enfoque desarrollado para la edición genómica se aprovechan las endonucleasas modificadas para realizar DSB, de ADN a la secuencia diana deseada. Uno de los principales problemas de seguridad es la actividad inespecífica de la nucleasa. Se deberían realizar ensayos preclínicos exhaustivos para determinar la especificidad aplicable a todo el genoma de los reactivos de edición mediante técnicas ortogonales. La secuencia diana se elige en primer lugar de forma que sea única en el genoma y teniendo una cantidad mínima, o nula, de secuencias homólogas muy similares que sólo presenten algún desapareamiento de base. A continuación, se lleva a cabo la predicción bioinformática de posibles sitios de actividad inespecífica para descartar cualquier posible actividad en sitios genómicos sensibles conocidos (como genes supresores de tumores). Posteriormente se realiza una evaluación experimental de la especificidad en ADN in vitro o en líneas celulares expuestas a una alta concentración de nucleasa mediante una o más técnicas; de forma que se genera una lista de candidatos de sitios de actividad inespecífica, que también se analizan y comparan con las predicciones bioinformáticas. Por último, a los sitios de actividad inespecífica más probables en el ranking se les realiza una secuenciación profunda de las dianas de la nucleasa en las células seleccionadas en las condiciones más representativas del protocolo clínico previsto. Estos estudios se deben realizar con controles positivos y negativos adecuados para determinar los umbrales de sensibilidad. Es difícil proporcionar valores de aceptación estándar o de umbral de aceptación para sitios de actividad inespecíficos para las distintas plataformas, células diana y aplicaciones, y dichos valores deberían ser determinados de acuerdo con el uso previsto.
2. También se inducen grandes modificaciones genómicas, deleciones y translocaciones, aunque en menor grado que la NHEJ y la reparación dirigida por homología (HDR, por sus siglas en inglés, homologous directed repair), en los sitios de DSB de ADN, y todas resultan difícil de evaluar. Esto es particularmente cierto en las pérdidas de alelos debido a grandes deleciones, que pueden abarcar segmentos grandes de ADN. Estos eventos podrían resultar particularmente preocupantes si provocan hemicigosidad o incluso homocigosidad para una mutación de pérdida de función en un gen supresor de tumores. También se debe tener en cuenta la pérdida de heterocigosidad por conversión génica que puede ocurrir durante la reparación de una DSB de ADN. Deberían realizarse esfuerzos para descartar la aparición de modificaciones genómicas específicas indeseadas por encima de un cierto umbral de detección y/o expectativa. Además la posible aparición de reordenamientos genómicos que involucren a loci sensibles, debería ser motivo para descartar a los reactivos candidatos. Al abordar la seguridad general de un producto celular que puede contener una pequeña fracción de células con modificaciones genómicas por debajo del umbral de detección, se debería aprovecharla experiencia previa disponible con intervenciones basadas en genes y células utilizando la misma u otras plataformas con las mismas células diana.
3. Se deberían realizar estudios de biodistribución de las células sometidas a edición genómica en destinatarios xenogénicos aptos, con deficiencias en el sistema inmunitario, para establecer un comportamiento comparable al de las células no tratadas. La edición mediada por nucleasas puede dejar una marca genética. Estas marcas se pueden localizar, dependiendo del mecanismo de reparación de DSB del ADN. Por lo general, la reparación DSB de ADN mediada por NHEJ introduce inserciones o deleciones (indels, insertions or deletion, según el término inglés) de nucleótidos en el sitio diana, lo que puede identificarse mediante secuenciación profunda del locus. Sin embargo, es posible que se pasen por alto algunos eventos de edición,

porque la secuencia original se ha reconstituido o se ha perdido por una gran delección o porque ha ocurrido una translocación. Si solo ha cambiado una base, será difícil distinguirla de un error de secuenciación. La HDR de DSB se puede rastrear más fácilmente debido a los cambios de secuencia en el molde del locus diana. Siempre que sea factible, se deberían adoptar estrategias que permitieran un seguimiento fiable de las células editadas, por ejemplo recodificando parte de la secuencia diana en la secuencia del molde para introducir un marcador genético rastreable. Estos cambios de base también podrían servir para proteger el molde de la acción de la nucleasa y mejorar la eficiencia de la edición. Las modificaciones genéticas introducidas durante la edición se pueden utilizar para hacer un seguimiento del destino, supervivencia y biodistribución de las células editadas y su progenie. Estos estudios ayudarán a establecer la seguridad y eficacia del tratamiento y a abordar la posible relación de posibles efectos adversos del proceso de edición (es decir, distinguir el posible origen de la diferenciación, del crecimiento o de la transformación anormales de algunas células editadas versus antedecentes de enfermedad o efectos de la edad). Sin embargo, algunas células editadas todavía podrían eludir el seguimiento. La trazabilidad de células editadas por editores de base o editores epigenéticos (véase a continuación) puede ser incluso más difícil o tal vez imposible.

4. La DSB podría inducir un daño en el ADN dependiente de dosis, así como otras respuestas de señalización y transcripción en células tratadas para edición. Las respuestas mediadas por P53 pueden inducir senescencia celular con efectos perjudiciales a largo plazo y selección de variantes p53+/- o -/-. El hecho de que se produzcan estas respuestas a la edición genómica, así como su grado y sus modos específicos, todavía debe investigarse en la mayoría de las células diana y aplicaciones. Además, la combinación de la DSB del ADN con los vectores utilizados como molde de reparación para la HDR puede inducir la activación acumulativa de sensores inmunitarios innatos y desencadenar respuestas más perjudiciales. Estas respuestas podrían tener solo efectos temporales, pero si son sólidas y prolongadas podrían afectar la supervivencia celular, el grado y el tiempo de injerto de la célula, la composición clonal y la estabilidad a largo plazo de una célula o injerto tisular modificados.
5. Hay nuevas plataformas tecnológicas que emergen continuamente y que introducen nuevas modalidades de edición con un alcance más amplio y precisión y seguridad

mejoradas. Por ejemplo: Los editores sin rotura (Break-less editors), los editores de base (Base editors) o los editores de cebadores (Prime editors) (Anzalone et al., 2020). Se espera que estas nuevas estrategias mejoren la precisión de la edición en el sitio diana al disminuir el espectro de resultados potenciales y aliviar la carga impuesta sobre la célula diana por la DSB de ADN. No obstante, estas nuevas estrategias también causan problemas específicos relativos a la monitorización de los efectos de actividad inespecíficos. Es posible que sea necesario diseñar pruebas específicas para abordar la especificidad de estos editores en todo el genoma. En particular, muchos de estos editores aprovechan el dominio de edición de una enzima con actividad constitutiva independiente de la unión de la proteína de fusión al ADN. Por tanto, la actividad inespecífica podría mostrarse semi aleatoriamente en el genoma y, por tanto, independiente de la presencia cercana de homología con la secuencia diana. Debido a esta ocurrencia semialeatoria, la actividad inespecífica podría escaparse a la detección cuando se investigan células tratadas en masa, donde los eventos raros y distribuidos semi aleatoriamente se convertirían en ruido. Una posible estrategia para abordar este problema es comparar las variaciones de un solo nucleótido (SNVs, por sus siglas en inglés, single nucleotide variance) entre varios clones derivados de una sola célula de las células tratadas.

6. La edición genómica in vivo sigue siendo complicada porque requiere una administración efectiva y segura de la maquinaria de edición a un número suficiente del tipo celular relevante. Las plataformas actuales o bien admiten un alto nivel de expresión estable de editores con aumento concomitante del riesgo de toxicidad, de la actividad inespecífica y la inmunogenicidad (como al usar AAVs), o no son capaces de alcanzar una eficacia satisfactoria debido a un nivel bajo de expresión. Los métodos de administración basados en nanopartículas representan un planteamiento prometedor para la expresión a corto plazo, pero sigue siendo difícil dirigirlos a tejidos que no sean del hígado. Además, la mayoría de los editores genómicos incluyen al menos algunos componentes de origen bacteriano y, por tanto, es probable que sean inmunogénicos. La expresión sostenida o incluso la presencia residual de este tipo de material en las células editadas puede influir en su supervivencia in vivo, y este riesgo debería ser investigado adecuadamente antes de realizar ensayos clínicos.

Anexo 6. Consentimiento informado estándar para intervenciones basadas en células madre ofrecido al margen de los ensayos clínicos formales

<https://www.isscr.org/docs/default-source/policy-documents/isscr-informed-consent-standards-for-stem-cell-based-interventions.pdf>

Definiciones y análisis de la terminología relacionada con estas directrices. En <http://stemcells.nih.gov>, pueden consultarse otras definiciones.

G.1 El término «embrión» y otros términos utilizados para describir las etapas tempranas del desarrollo

Blastocisto: La etapa del desarrollo del embrión previa a la implantación que, en los humanos, se produce sobre los 5 o 6 días después de la fecundación o de la inyección intracitoplasmática del espermatozoide. El blastocisto contiene una cavidad central rellena de líquido (blastocoele), una capa exterior de células (trofoectodermo) y una masa celular interna (ICM, por sus siglas en inglés, inner cell mass). Las células del trofoectodermo sujetan el embrión a la pared uterina y la masa celular interna forma el embrión en sí. El blastocisto humano eclosiona de la zona pelúcida (un caparazón de glicoproteína envolvente) alrededor de 6 o 7 días después de la fecundación. A partir de ese momento, y con la implantación, la ICM del blastocisto comienza a organizarse en un disco embrionario aplanado y el amnion asociado.

Embrión en fase de división (etapa de preimplantación): Etapa embrionaria que sigue a la primera división del cigoto y finaliza con la compactación de la mórula; las fases concretas incluyen el embrión de 2, de 4, de 8 y de 16 células. En los seres humanos, cada división por escisión tarda aproximadamente de 18 a 24 horas.

Embrión: El término «embrión» se ha definido y utilizado de manera diferente en diversos contextos biológicos, tal y como se comenta a continuación.

En este documento, el término «embrión» se usa genéricamente para describir todas las etapas del desarrollo, desde la primera división del óvulo fecundado hasta 9 semanas después de la fecundación en seres humanos, incluida la placenta y otras membranas extraembrionarias.

Se han utilizado términos más precisos para describir fases específicas de la embriogénesis; por ejemplo, las etapas de 2, 4 y 8 células, la mórula compactada y el blastocisto describen fases concretas del desarrollo embrionario previo a la implantación.

Antes de la implantación, el embrión representa una estructura celular sencilla con una especialización celular mínima, pero poco después de la implantación, comienza a formarse una estructura definida denominada línea primitiva, que marca la región posterior futura del embrión. Tras este momento, ya no se puede producir la gemelación del embrión porque la actividad se centra de manera irreversible en el desarrollo de tejidos y órganos más complejos y especializados.

En la embriología clásica se utilizó el término «embrión» para precisar distintas etapas del desarrollo posterior a la implantación (por ejemplo, la línea primitiva y su continuación hacia las etapas fetales). De hecho, el Diccionario Médico Ilustrado de Dorland (27.^a edición, 1988, W. B. Saunders Company) proporciona la definición «en los animales, esos derivados del óvulo fecundado que finalmente se convierten en descendencia, durante su período de desarrollo más rápido, es decir, después de que el eje longitudinal aparezca hasta que todas las principales estructuras estén representadas. En los seres humanos, el organismo en desarrollo es un embrión desde unas 2 semanas después de la fecundación hasta el final de la séptima o la octava semana». Una entrada del diccionario Random House Webster's College dice que «en los seres humanos, la etapa que va aproximadamente desde la unión del óvulo fecundado (huevo u ovocito MII) a la pared uterina hasta aproximadamente la octava semana de embarazo». No obstante, en el caso de los seres humanos, los embriólogos modernos suelen extender esta nomenclatura para incluir las etapas desde la primera división del óvulo fecundado hasta de 7 a 9 semanas después de la fecundación, momento a partir del cual se utiliza el término «feto».

Feto: En este documento, el término «feto» se utiliza para describir las etapas post embrionarias del desarrollo prenatal humano,

una vez formadas las principales estructuras. En humanos, este período va desde 8 o 9 semanas después de la fecundación hasta el nacimiento. El término no suele usarse en animales, en los que se emplea la palabra «embrión» para cualquier etapa desde la fecundación hasta el término.

Modelos embrionarios basados en células madre: Los avances en ingeniería celular hacen posible el ensamblaje, la diferenciación, la agregación o la re-asociación de poblaciones celulares, de manera que se modelan o recapitulan las etapas clave del desarrollo embrionario. Estos sistemas experimentales pueden proporcionar información fundamental sobre el desarrollo de embriones y tejidos, pero generan dilemas cuando estas estructuras adquieren tal complejidad que podrían manifestar de forma real la capacidad de experimentar un desarrollo integral posterior si se cultivan in vitro durante más tiempo. Hay dos tipos de modelos embrionarios basados en células madre.

Modelos embrionarios no integrados basados en células

madre : Estos modelos embrionarios basados en células madre recapitulan de manera experimental algunos de los aspectos, aunque no todos, del embrión preimplantacional; por ejemplo, la diferenciación del saco o del disco embrionario en ausencia de células extraembrionarias. Estos modelos embrionarios basados en células madre no tienen ninguna expectativa razonable de concretar otros tipos de células que resultarían en la formación de un modelo embrionario integrado. Los gastruloides son un ejemplo de modelo embrionario no integrado basado en células madre.

Modelos embrionarios integrados basados en células madre:

Estos modelos embrionarios basados en células madre contienen las estructuras embrionarias y extraembrionarias relevantes y podrían alcanzar una complejidad que les permitiría manifestar con realismo la capacidad de experimentar un desarrollo integrado si se cultivan in vitro durante más tiempo. Los modelos embrionarios integrados basados en células madre podrían generarse a partir de un solo origen celular; por ejemplo, células madre pluripotentes, humanas expandidas, capaces de diferenciarse de manera coordinada en estructuras embrionarias y extraembrionarias. Alternativamente, los modelos embrionarios integrados basados en células madre también se podrían generar mediante la formación de agregados celulares, en los que células extraembrionarias y embrionarias de un origen se combinan con células embrionarias y extraembrionarias de distintos orígenes para alcanzar un desarrollo humano integrado. Esto puede incluir el uso de células de primates no humanos como uno de

los orígenes. Las restricciones anteriores sobre el cultivo de embriones humanos preimplantacionales (la «regla de los 14 días o de la línea primitiva») no se escribieron para aplicarse a los modelos embrionarios integrados basados en células madre. Por tanto, estas directrices especifican la obligatoriedad de una revisión especializada cuando dicha investigación se ha diseñado para modelar el desarrollo integrado de todo el embrión, incluidas sus membranas extraembrionarias. Un principio rector de la revisión debería ser que los modelos embrionarios integrados basados en células madre se deberían utilizar para dar respuesta a una pregunta científica considerada altamente merecedora por un proceso de revisión riguroso. Los blastoides son un ejemplo de modelo integrado de células madre.

Mórula: Agrupación compactada en forma de uva de 16 células, que habitualmente forma el embrión humano 4 días después de la fecundación.

Transferencia nuclear:

Este proceso conlleva la inserción de un núcleo de una célula en un óvulo al que se le ha eliminado el material nuclear (los cromosomas). El óvulo reprogramará (de forma incompleta) el núcleo celular para volver a empezar el desarrollo. Los embriones creados mediante transferencia nuclear son habitualmente anómalos y suelen morir durante el desarrollo, pero en ocasiones son capaces de desarrollarse hasta el final de la gestación. Las masas celulares internas (ICM, del inglés, Inner Cell Mass) de los blastocistos obtenidos mediante transferencia nuclear pueden formar células madre embrionarias aparentemente normales.

Organoide: Estructura derivada de un cultivo de tejido que crece en 3D, a partir de células madre que recapitulan la composición celular y un subconjunto de las funciones fisiológicas de un órgano a través de los principios de la autoorganización.

Embrión partenogenético: La activación del óvulo mamífero no fecundado (normalmente acompañada de la duplicación del genoma haploide) puede resultar en el desarrollo embrionario, y células madre embrionarias pueden derivarse a partir de las ICMs de los blastocistos partenogenéticos. Tras la transferencia uterina, se ha observado que los embriones partenogenéticos de animales no humanos progresan hasta el desarrollo temprano posterior a la implantación, pero el desarrollo posterior no es posible debido a un sistema placentario inmaduro que impide la gestación normal. La ginogénesis es una forma particular de partenogénesis en la que un embrión se genera a partir de las contribuciones genéticas (pronúcleos femeninos) de dos cigotos distintos. La androgénesis

conlleva la generación de un embrión que incorpora los pronúcleos masculinos de dos cigotos distintos.

Cigoto: Óvulo pronuclear fecundado de una sola célula (huevo), observado normalmente en humanos entre 20 y 35 horas después de la inseminación con esperma.

G.2 Terminología relacionada con el potencial del desarrollo

Pluripotente: Estado de una única célula que es capaz de diferenciarse en todos los tejidos de un organismo, con la excepción de los tipos celulares extraembrionarios.

Multipotente: Estado de células únicas que son capaces de diferenciarse en múltiples tipos celulares, pero no en todas las células de un organismo. Las células multipotentes, cuyo ejemplo más representativo es la célula madre hematopoyética, dan lugar a diversos tipos de células dentro de un tejido específico. En el organismo en desarrollo, las células multipotentes pueden originar derivados de más de una capa germinal embrionaria, como en el caso de los progenitores del mesoendodermo. En adultos, las células multipotentes se limitan habitualmente a convertirse en derivados de una capa germinal específica (endodermo, ectodermo, mesodermo), de un órgano o de un tejido.

Teratoma: Una masa benigna encapsulada de tejidos complejos diferenciados que contiene elementos de las tres capas germinales embrionarias: ectodermo, endodermo y mesodermo. En el contexto de la investigación con células madre, los ensayos de teratomas consisten en la inyección de poblaciones celulares en hospedadores murinos con el sistema inmunitario deficiente para evaluar su pluripotencia (su capacidad para producir derivados de las tres capas germinales). Estas estructuras son distintas de los teratocarcinomas, en los que, además de los derivados diferenciados, persisten células madre no diferenciadas.

Totipotente: Estado de una célula que es capaz de dar lugar a todos los tipos de células diferenciadas que pueden encontrarse en un organismo, así como a las estructuras extraembrionarias de soporte de la placenta. Una única célula totipotente puede, por división en el útero, reproducir el organismo completo, pero a día de hoy esto solo se ha demostrado en cigotos o blastómeros de embriones en etapa temprana de escisión.

Unipotente: Estado de células únicas que son capaces de diferenciarse sólo a lo largo de un linaje celular específico y cuyo ejemplo más representativo son los progenitores asignados al linaje del sistema hematopoyético (como los eritroblastos). Las células madre unipotentes experimentan un proceso de autorrenovación y diferenciación a través de un solo linaje, como por ejemplo la célula madre espermatoγονial.

G.3 «Quimeras» en la investigación con células madre

Quimera: Organismo portador de poblaciones celulares derivadas de dos o más orígenes (genéticamente distintos), este último incluye cigotos, embriones en etapa tardía, animales nacidos vivos o células en cultivo. Nota: Si bien ocurre en pocas ocasiones, algunas personas son quimeras naturales debido a la agregación de dos embriones preimplantacionales. Lo más habitual es que las células crucen la barrera placentaria de la madre al feto o viceversa y persistan en el «hospedador» toda la vida (Madam 2020). Por tanto, la palabra «quimera» se debería utilizar como un término científico neutral, al contrario de sus orígenes mitológicos.

Quimeras interespecies: Las quimeras interespecies son animales que contienen contribución celular integrada de otras especies. El grado de contribución puede variar de menor a mayor. Por ejemplo, se pueden obtener quimeras al transferir células madre humanas a embriones no humanos. Hay tres tipos de auténticas quimeras humanas-animales que generan especial preocupación: (a) las que tienen la capacidad de quimerismo generalizado, (b) las que tienen un grado significativo de quimerismo en el sistema nervioso central y (c) las que tienen quimerismo de la línea germinal. Las quimeras de humano a primates no humanos o los xenotrasplantes celulares formados en cualquier etapa del desarrollo merecen una atención particular. Para obtener información adicional sobre la revisión de las quimeras humanas-animales, véase el informe de la ISSCR sobre quimeras (Hyun et al., 2020).

Trasplantes celulares a hospedadores animales posnatales:

Aunque formalmente el animal resultante se puede clasificar todavía como una quimera, por lo general se hace referencia a un trasplante o injerto en un hospedador a la introducción de células humanas de potencia limitada, en términos del tipo celular o de distribución tisular, en lugares definidos de animales posnatales (o en etapas embrionarias tardías). El injerto puede ser homotópico, cuando puede integrarse en el tejido del hospedador, o ectópico, cuando

se puede desarrollar como una estructura definida. Salvo que los métodos impliquen el trasplante de células germinales humanas a gónadas animales, este tipo de experimentos son habitualmente motivo de poca preocupación, aunque un comité ético animal debería revisarlos.

G.4 Términos utilizados en trasplantes

Trasplante alogénico: Se refiere al trasplante de células de un donante a otra persona, ya sea pariente (hermanos o padres) o no. En los trasplantes de células madre hematopoyéticas, se pueden indentificar en grandes registros, donantes que no guarden ningún parentesco y que sean histocompatibles o coincidan con el receptor del trasplante en una serie de antígenos de leucocitos humanos conocidos por mediar en el rechazo del trasplante. En los trasplantes alogénicos de células madre hematopoyéticas, las células trasplantadas del donante pueden provocar un ataque inmunitario contra el receptor (enfermedad del injerto frente al huésped), mientras que en los trasplantes de órganos sólidos se corre el riesgo de que el sistema inmunitario del receptor rechace el aloinjerto. En ambos escenarios clínicos se requiere el uso de fármacos inmunosupresores, que en el caso de los receptores de trasplantes de órganos sólidos deberán tomar toda la vida, lo que conlleva riesgo de infección.

Trasplante autólogo: Se refiere al trasplante a un animal o a un paciente humano de sus propias células. Debido a que el sistema inmunitario del paciente reconoce las células como «propias», no se genera ningún rechazo ni incompatibilidad inmunitaria. Por tanto, los trasplantes autólogos de células normalmente conllevan menos riesgos que los trasplantes alogénicos. La generación de células madre embrionarias mediante la transferencia nuclear de células somáticas o la derivación por reprogramación de células madre pluripotentes inducidas ofrece una posible fuente de células autólogas para muchos estudios distintos sobre trasplantes y la ventaja teórica de la compatibilidad inmunitaria.

Uso homólogo: Se refiere al uso terapéutico previsto de células en su contexto fisiológico nativo; por ejemplo, el trasplante de células madre hematopoyéticas para regenerar la sangre o el uso de tejido adiposo para reconstruir una mama.

Uso no homólogo: Se refiere al uso terapéutico previsto de células fuera de su contexto fisiológico nativo; por ejemplo, el trasplante de células hematopoyéticas o células estromales mesenquimales en el corazón o el cerebro.

Tumorigenicidad: Propiedad de las células que define su potencial para formar tumores, o un crecimiento celular anormal.

G.5 Términos generales correspondientes a la investigación y a sus participantes

Asentimiento: En el contexto de la investigación clínica, el asentimiento significa que el participante acepta formar parte. Dar asentimiento quiere decir que el participante interviene en la toma de decisiones relativas a la investigación, según sus capacidades. Los niños y adolescentes menores de edad no pueden dar un consentimiento informado legalmente válido, pero quizá sí un asentimiento. En el asentimiento, el menor legal está de acuerdo con participar en la investigación.

Investigación clínica: Cualquier investigación sistemática realizada con seres humanos, grupos de sujetos humanos o sobre materiales humanos, como muestras de tejidos.

Ensayos clínicos: Cualquier estudio de investigación en el que se asignan sujetos humanos o grupos de personas a una o más intervenciones relacionadas con la salud para evaluar los efectos en los resultados de salud. Las intervenciones incluyen, entre otras, fármacos, células y otros productos biológicos, procedimientos quirúrgicos, radiológicos, diagnósticos, dispositivos, tratamientos conductuales, cambios en el proceso de asistencia sanitaria y cuidado preventivo.

Compensación: Pago por las cargas no económicas de los participantes en la investigación contraídas durante su participación, normalmente en concepto del tiempo, del esfuerzo y de las molestias.

Estudios correlativos: Estudios que habitualmente se producen en el marco de los ensayos clínicos en los que se exploran la causa y los efectos de una intervención sobre dianas biológicas implicadas en un proceso de enfermedad o en enlaces entre grupos o diferentes elementos de un grupo.

Hallazgo inesperado: Descubrimiento relativo a un participante en investigación o a un donante de tejidos que no está relacionado directamente con los objetivos del estudio, pero puede ser clínica o reproductivamente importante para la persona.

Riesgo mínimo: Riesgo de los procedimientos para las personas o los donantes de tejidos que es comparable con la probabilidad y la magnitud de los daños que normalmente se encuentran en la vida cotidiana o durante el desarrollo de las revisiones o pruebas físicas o psicológicas rutinarias.

Leve incremento sobre el riesgo mínimo: Un incremento del riesgo que supera ínfimamente el umbral del riesgo mínimo y que una persona razonable considera aceptable.

Estudios observacionales: Un tipo de investigación clínica en la que los investigadores observan a sujetos humanos o a grupos de personas para medir variables de interés; el investigador no controla la asignación de sujetos a un grupo que recibe tratamiento frente a un grupo de control.

Reembolso: Devolución de los gastos extras de los participantes en una investigación generados durante su participación.

Procedimientos simulados: Procedimientos utilizados como controles en ensayos clínicos que imitan los procedimientos experimentales para los participantes en una investigación en el grupo de «tratamiento». Se llevan a cabo para evitar que los participantes en la investigación y los médicos que evalúan los resultados sepan en qué grupo del ensayo se ha incluido el participante. En ocasiones, también se realizan para controlar los efectos que tiene la administración del tratamiento (más que el tratamiento per se) sobre el proceso de la enfermedad. Los procedimientos simulados varían en su capacidad invasiva. Algunos ejemplos son las inyecciones salinas (en las que se inyecta a los participantes en la investigación una solución salina en lugar de células), la cateterización cardíaca simulada (en la que los participantes en la investigación reciben una cateterización cardíaca, pero no se les inyectan células) y los orificios craneales parciales realizados con fresa (en los que los investigadores imitan la experiencia de recibir una operación quirúrgica cerebral mediante la perforación de una depresión en el cráneo).

Incentivo indebido: Una oferta o una recompensa tan atractivas que amenazan con menoscabar la capacidad de los futuros participantes en una investigación o donantes para ejercer un criterio adecuado, o que los animan a aceptar procedimientos a los que son profundamente reacios.

Referencias

- Academy of Medical Sciences (2011). Animals containing human material. <http://www.acmedsci.ac.uk/policy/policy-projects/animals-containing-human-material/>
- American College of Obstetricians and Gynecologists (2006). Using preimplantation embryos for research. ACOG Committee Opinion n.º 347. *Obstet. Gynecol.* 108, 1305–1317.
- Bacman, S., Williams, S., Pinto, M. et al. Specific elimination of mutant mitochondrial genomes in patient-derived cells by mitoTALENs. *Nat Med* 19, 1111–1113 (2013). <https://doi.org/10.1038/nm.3261>
- Bacman, S. R., Kauppila, J. H. K., Pereira, C. V., et al. MitoTALEN reduces mutant mtDNA load and restores tRNA^{Ala} levels in a mouse model of heteroplasmic mtDNA mutation (en la edición del 5 de octubre de 2018 de *Nat Med*. se publica una corrección). *Nat Med.* 2018; 24(11):1696–1700. doi:10.1038/s41591-018-0166-8
- Benjaminy, S., Kowal, S. P., MacDonald, I. M., Bubela, T. Communicating the promise for ocular gene therapies: challenges and recommendations. *Am J Ophthalmol.* 2015 Sep;160(3):408-415.e2. doi: 10.1016/j.ajo.2015.05.026. Epub 30 de mayo de 2015. PMID: 26032192.
- Boer, G. J. (1994). Ethical guidelines for the use of human embryonic or fetal tissue for experimental and clinical neurotransplantation and research. *Journal of Neurology* 242, 1–13.
- Boutron, I., Dutton, S., Ravaud, P. y Altman, D. G. (2010). Reporting and interpretation of randomized controlled trials with statistically nonsignificant results for primary outcomes. *JAMA* 303, 2058-2064.
- Bubela, T., McCabe, C., Archibald, P., Atkins, H., Bradshaw, S. E., Kefalas, P., Mujoomdar, M., Packer, C., Piret, J., Raxworthy, M., Soares, M., Viswanathan, S. Bringing regenerative medicines to the clinic: the future for regulation and reimbursement. *Regen Med.* 2015; 10(7):897-911. doi: 10.2217/rme.15.51. Epub 13 de noviembre de 2015. PMID: 26565607.
- Camacho, L. H., Bacik, J., Cheung, A. y Spriggs, D. R. (2005). Presentation and subsequent publication rates of phase I oncology clinical trials. *Cancer* 104, 1497-1504.
- Costa-Borges, N., Nikitos, E., Spath, K. et al. (2020) First registered pilot trial to validate the safety and effectiveness of maternal spindle transfer to overcome infertility associated with poor oocyte quality. *Fertility & Sterility* (solo el resumen) 114, número 3, suplemento , e71-e72 <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.08.220>
- Council for International Organizations of Medical Sciences (2016). International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans. <https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/WEB-CIOMS-EthicalGuidelines.pdf>
- Department of Health, and Education and Welfare (1979). Report of the National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research (The Belmont Report). 44 Fed. Reg. 23, 192.
- ESHRE Taskforce on Ethics and Law (2001). The moral status of the pre-implantation embryo. *Hum. Reprod.* 17, 1409-1419.
- Easson, E. C., Russell, M. H. Cure of Hodgkin's disease. *BMJ.* 1963; 5347:1704–7.
- Ethics Committee of American Society for Reproductive Medicine (2013). Donating embryos for human embryonic stem cell (hESC) research: a committee opinion. *Fertil. Steril.* 100, 935-939.
- Parlamento Europeo y Consejo de la Unión Europea (2001). Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 4 de abril de 2001, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano. (Diario Oficial de la Unión Europea).
- European Science Foundation (2000). Good scientific practice in research and scholarship. Science Policy Briefing. http://www.esf.org/fileadmin/Public_documents/Publications/ESPB10.pdf

- Fisher, M., Feuerstein, G., Howells, D. W., Hurn, P. D., Kent, T. A., Savitz, S. I. y Lo, E. H. (2009). Update of the stroke therapy academic industry roundtable preclinical recommendations. *Stroke* 40, 2244-2250.
- Flory, J. y Emanuel, E. (2004). Interventions to improve research participants' understanding in informed consent for research: a systematic review. *JAMA* 292, 1593-1601.
- Food and Drug Administration (2017). FDA Announces Comprehensive Regenerative Medicine Policy Framework. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-announces-comprehensive-regenerative-medicine-policy-framework>
- Freeman, G. A. y Kimmelman, J. (2012). Publication and reporting conduct for pharmacodynamic analyses of tumor tissue in early-phase oncology trials. *Clinical Cancer Research* 18, 6478-6484.
- Frei, E. 3rd y Gehan, E. A. Definition of cure for Hodgkin's disease. *Cancer Res.* 31, 1828-1833 (1971).
- Fung, M., Yuan, Y., Atkins, H., Shi, Q., Bubela, T. Responsible Translation of Stem Cell Research: An Assessment of Clinical Trial Registration and Publications. *Stem Cell Reports*. 9 de mayo de 2017; 8(5):1190-1201. doi: 10.1016/j.stemcr.2017.03.013. Epub 13 de abril de 2017. PMID: 28416287; PMCID: PMC5425617.
- Haimes, E., Skene, L., Ballantyne, A. J., Caulfield, T., Goldstein, L. S., Hyun, I., Kimmelman, J., Robert, J. S., Roxland, B. E., Scott, C. T. et al. (2013). Position statement on the provision and procurement of human eggs for stem cell research. *Cell Stem Cell* 12, 285-291.
- Henderson, V. C., Kimmelman, J., Fergusson, D., Grimshaw, J. M. y Hackam, D. G. (2013). Threats to validity in the design and conduct of preclinical efficacy studies: a systematic review of guidelines for in vivo animal experiments. *PLoS Medicine* 10, e1001489.
- Hudson, G., Takeda, Y. y Herbert, M. Reversion after replacement of mitochondrial DNA. *Nature* 574, E8-E11 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1623-3>
- Human Fertilization and Embryology Authority (2016). Scientific review of the safety and efficacy of methods to avoid mitochondrial disease through assisted conception: 2016 update. https://www.hfea.gov.uk/media/2611/fourth_scientific_review_mitochondria_2016.pdf
- Human Fertilization and Embryology Authority (2019). Code of Practice, 9.^a edición. <https://portal.hfea.gov.uk/media/1527/2019-12-16-code-of-practice-9th-edition-december-2019.pdf>
- Hyslop, L. A., Blakeley, P., Craven, L., Richardson, J., Fogarty, N. M., Fragouli, E., Lamb, M., Wamaitha, S. E., Prathalingam, N., Zhang, Q., O'Keefe, H. Towards clinical application of pronuclear transfer to prevent mitochondrial ADN disease. *Nature*. 8 de junio de 2016 534: 383-386.
- Hyun, I. (2013). Therapeutic hope, spiritual distress, and the problem of stem cell tourism. *Cell Stem Cell* 12, 505-507.
- Hyun, I., Clayton, E. W. Cong, Y., Fujita, M., Goldman, S. A., Hill, L. R., Montserrat, N., Nakauchi, H., Pedersen, R. A. Rooke, H. M. et al. (2021). ISSCR Guidelines for the Transfer of Human Pluripotent Stem Cells and Their Direct Derivatives into Animal Hosts. *Stem Cell Reports* 10.1016/j.stemcr.2021.05.005.
- Hyun, I., Taylor, P., Testa, G., Dickens, B., Jung, K. W., McNab, A., Roberston, J., Skene, L. y Zoloth, L. (2007). Ethical standards for human-to-animal chimera experiments in stem cell research. *Cell Stem Cell* 1, 159-163.
- International Society for Stem Cell Research (ISSCR). (2006). Guidelines for the conduct of human embryonic stem cell research. <http://www.isscr.org/docs/default-source/hesc-guidelines/isscrhescguidelines2006.pdf>.
- International Society for Stem Cell Research (ISSCR). (2008). Guidelines for the clinical translation of stem cells. <http://www.isscr.org/docs/default-source/clin-trans-guidelines/isscrglclinicaltrans.pdf>.
- International Society for Stem Cell Research (ISSCR). (2016). Guidelines for Stem Cell Research and Clinical Translation. <https://www.isscr.org/docs/default-source/all-isscr-guidelines/guidelines-2016/isscr-guidelines-for-stem-cell-research-and-clinical-translation/ISSCR-Guidelines-for-Stem-Cell-Research-and-Clinical-Translation-2016.pdf?sfvrsn=4>
- Madan, K. Natural human chimeras: A review. *Eur J Med Genet*. Septiembre de 2020; 63(9):103971. doi: 10.1016/j.ejmg.2020.103971. Epub 18 de junio de 2020. PMID: 32565253.
- National Academy of Sciences, National Academy of Engineering, and Institute of Medicine. 2009. On Being a Scientist: A Guide to Responsible Conduct in Research: Third Edition. Washington, DC: The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/12192>.
- National Academy of Medicine, National Academy of Sciences, and the Royal Society. 2020. Heritable Human Genome Editing. Washington, DC: The National Academies Press. doi: 10.17226/25665.
- Institute of Medicine (2015). Sharing Clinical Trial Data: Maximizing Benefits, Minimizing Risks (Washington, DC: National Academies Press). doi:10.17226/18998.

Nuffield Council on Bioethics. 2016. Genome Editing: An Ethical Review. <https://www.nuffieldbioethics.org/wp-content/uploads/Genome-editing-an-ethical-review.pdf>

Institute of Medicine and National Research Council. 2010. Final Report of the National Academies' Human Embryonic Stem Cell Research Advisory Committee and 2010 Amendments to the National Academies' Guidelines for Human Embryonic Stem Cell Research. Washington, DC: The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/12923>.

Kamenova, K. y Caulfield, T. (2015). Stem cell hype: media portrayal of therapy translation. *Science Translational Medicine* 7, 278ps274.

Kang, E., Koski, A., Amato, P. et al. Reply to: Reversion after replacement of mitochondrial DNA. *Nature* 574, E12–E13 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1624-2>

Kang, E., Wu, J., Gutiérrez, N. M., Koski, A., Tippner-Hedges, R., Agaronyan, K., Platero-Luengo, A., Martínez-Redondo, P., Ma, H., Lee, Y., Hayama, T., Van Dyken, C., Wang, X., Luo, S., Ahmed, R., Li, Y., Ji, D., Kayali, R., Cinnioglu, C., Olson, S., Jensen, J., Battaglia, D., Lee, D., Wu, D., Huang, T., Wolf, D. P., Temiakov, D., Izpisua Belmonte, J. C., Amato, P., Mitalipov, S. Mitochondrial replacement in human oocytes carrying pathogenic mitochondrial ADN mutations. *Nature* 2016 DOI: 10.1038/nature20592

Kilkenny, C., Browne, W. J., Cuthill, I. C., Emerson, M. y Altman, D. G. (2010). Improving bioscience research reporting: the ARRIVE guidelines for reporting animal research. *Plos Biol* 8, e1000412.

Kimmelman, J., Mogil, J. S., Dirnagl, U. (2014). Distinguishing between Exploratory and Confirmatory Preclinical Research Will Improve Translation. *PLoS Biol.* 12, e1001863.

Kuriyan, A. E., Albini, T. A., Townsend, J. H. et al. Vision Loss after Intravitreal Injection of Autologous "Stem Cells" for AMD. *N Engl J Med.* 2017; 376(11):1047–1053. doi:10.1056/NEJMoa1609583

Landis, S. C., Amara, S. G., Asadullah, K., Austin, C. P., Blumenstein, R., Bradley, E. W., Crystal, R. G., Darnell, R. B., Ferrante, R. J., Fillit, H. et al. (2012). A call for transparent reporting to optimize the predictive value of preclinical research. *Nature* 490, 187-191.

Lau, D., Ogbogu, U., Taylor, B., Stafinski, T., Menon, D. y Caulfield, T. (2008). Stem cell clinics online: the direct-to-consumer portrayal of stem cell medicine. *Cell Stem Cell* 3, 591-594.

Mazur, P. et al. 2019 «P-221 Mitochondrial Replacement Therapy Gives No Benefits to Patients of Advanced Maternal Age». Informe presentado en la ASRM Scientific Conference and Expo, Filadelfia, 14-16 de octubre. <https://asrm.confex.com/asrm/2019/meetingapp.cgi/Paper/2347>

Medical Professionalism Project (2002). Medical professionalism in the new millennium: a physician charter. *Annals of Internal medicine* 136, 243-246.

Munsie, M. y Hyun, I. (2014). A question of ethics: selling autologous stem cell therapies flaunts professional standards. *Stem Cell Research* 13, 647-653.

National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (2016). Mitochondrial Replacement Techniques: Ethical, Social, and Policy Considerations. (Washington, DC: The National Academies Press). doi:10.17226/21871.

National Institutes of Health (2014). Informed Consent Guidance for Human Gene Trials subject to the NIH Guidelines for Research Involving Recombinant or Synthetic Nucleic Acid Molecules (Office of Science Policy: Office of Biotechnology Activities). <http://osp.od.nih.gov/sites/default/files/resources/IC2013.pdf>

Nissanka, N., Moraes, C. T. Mitochondrial ADN heteroplasmy in disease and targeted nuclease-based therapeutic approaches. *EMBO Rep.* 2020; 21(3):e49612. doi:10.15252/embr.201949612

Nuremberg Code (1949). In *Trials of War Criminals before the Nuremberg Military Tribunals under Control Council Law n.º 10*, volumen 2 (Washington, DC: U.S. Government Printing Office), páginas 181-182.

Office for Human Research Protections (OHRP) (1993). Research on Transplantation of Fetal Tissue SEC. 498A, National Institutes of Health Revitalization Act of 1993. <http://www.hhs.gov/ohrp/policy/publiclaw103-43.htm.html>

Percie du Sert, N., Hurst, V., Ahluwalia, A., Alam, S., Avey, M. T., Baker, M. et al. (2020) The ARRIVE guidelines 2.0: Updated guidelines for reporting animal research. *PLoS Biol* 18(7): e3000410. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000410>

Ravi, P., Kumar, S. K., Cerhan, J. R. et al. Defining cure in multiple myeloma: a comparative study of outcomes of young individuals with myeloma and curable hematologic malignancies. *Blood Cancer Journal* 8, 26 (2018). <https://doi.org/10.1038/s41408-018-0065-8>:

Reddy, Pradeep et al. Selective Elimination of Mitochondrial Mutations in the Germline by Genome Editing. *Cell*, volumen 161, número 3 (2015) páginas 459-469. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.03.051>

Saini, P., Loke, Y. K., Gamble, C., Altman, D. G., Williamson, P. R. y Kirkham, J. J. (2014). Selective reporting bias of harm outcomes within studies: findings from a cohort of systematic reviews. *BMJ* 349, g6501.

SB-180 Gene therapy kits: advisory notice and labels.(2019-2020). California State Legislature.

S.D. Tardif, K. Coleman, T. R. Hobbs, C. Lutz, «IACUC Review of Nonhuman Primate Research», *ILAR Journal* 53, n.º 2, 2013: DOI: 10.1093/ilar/ilt040.

Sena, E. S., van der Worp, H. B., Bath, P. M., Howells, D. W. y Macleod, M. R. (2010). Publication bias in reports of animal stroke studies leads to major overstatement of efficacy. *PLoS Biol.* 8, e1000344.

Sugarman J, Siegel A. How to determine whether existing human embryonic stem cell lines can be used ethically. *Cell Stem Cell* 2008; 3: 238-9. PMID: 18786411.

Sugarman, J., Siegel, A. W. When embryonic stem cell lines fail to meet consent standards. *Science* 2008; 322: 379. PMID: 18927375.

Tsilidis, K. K., Panagiotou, O. A., Sena, E. S., Aretouli, E., Evangelou, E., Howells, D. W., Al-Shahi Salman, R., Macleod, M. R., Ioannidis, J. P. (2013). Evaluation of excess significance bias in animal studies of neurological diseases. *PLoS Biol.* 11, e1001609.

U.K. Department of Health (2014). Mitochondrial donation. Government response to the consultation on draft regulations to permit the use of new treatment techniques to prevent the transmission of a serious mitochondrial disease from mother to child. https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/332881/Consultation_response.pdf

Wang, Tian et al. Polar Body Genome Transfer for Preventing the Transmission of Inherited Mitochondrial Diseases. *Cell*, 157 (2014), páginas 1591-1604. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.04.042>

World Medical Association (2018). Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>

Wu, K., Zhong, C., Chen, T. et al. Polar bodies are efficient donors for reconstruction of human embryos for potential mitochondrial replacement therapy. *Cell Res* 27, 1069–1072 (2017). <https://doi.org/10.1038/cr.2017.67>

Yamada, M., Emmanuele, V., Sanchez-Quintero, M. J., Sun, B., Lallo, G., Paull, D., Zimmer, M., Pagett, S., Prosser, R. W., Sauer, M. V., Hirano, M. Genetic Drift Can Compromise Mitochondrial Replacement by Nuclear Transfer in Human Oocytes. *Cell stem cell*. 2 de junio de 2016; 18(6):749-54.

Zhang, John et al. «Pregnancy derived from human zygote pronuclear transfer in a patient who had arrested embryos after IVF». *Reproductive biomedicine online* volumen 33, 4 (2016): 529-533. doi:10.1016/j.rbmo.2016.07.008

**Directrices de la ISSCR sobre la
investigación con células madre y
su traslación clínica**

MAYO DE 2021