

REPUBLICA DE PANAMA
MINISTERIO DE SALUD

DECRETO EJECUTIVO N° 2
(De ~~21~~ de ~~enero~~ de 2013)

Que establece las guías para la utilización de las células madre en la República de Panamá.

EL PRESIDENTE DE LA REPUBLICA
En uso de sus facultades constitucionales y legales, y

CONSIDERANDO:

Que la temática sobre la extracción, trasplantes y almacenamiento de células madre actualmente son procesos regulados por normas que dependen directamente de los países en los que están ubicados los laboratorios ligados a los trasplantes;

Que el Título V, Capítulo III de la Ley 3 de 8 de febrero de 2010, "General de Trasplante de Componentes Anatómicos", regula lo relativo a los Centros de Extracción y Trasplantes de Componentes Anatómicos de Donante Vivo;

Que resulta necesario que se establezcan buenas prácticas a través de guías para la legalización de células madre con el propósito que las empresas, entidades, instituciones y/o cualesquiera profesional de la salud que se dedique a la actividad, cumplan con los propósitos establecidos por las instituciones legales que rigen la materia, en el ámbito nacional, en concordancia con los altos estándares internacionales;

Que conforme el numeral 14 del artículo 184 de la Constitución Política de la República, corresponde al Presidente de la República con la participación del ministro respectivo, reglamentar las leyes que lo requieran para su mejor cumplimiento, en consecuencia;

DECRETA:

ARTÍCULO 1. Establecer las guías para la utilización de las células madre en la República de Panamá, con el objeto de regular y garantizar el apropiado funcionamiento de los Centros de Extracción y/o Trasplantes de Componentes Anatómicos.

ARTÍCULO 2. Ámbito de Aplicación. Cualquier persona natural o jurídica sea de derecho público o privada relacionada a la actividad de células madre que se encuentren operando legalmente en el país con la debida autorización y poseedora de una de licencia sanitaria de funcionamiento expedida por el Ministerio de Salud antes de la publicación de estas guías, está exenta de estas regulaciones siempre y cuando opere basándose en técnicas o evidencias científicamente comprobadas con estudios clínicos avaladores. En caso contrario, se le otorgará un término de ciento veinte (120) días calendario para regular su situación y cumplir cabalmente con todos y cada uno de los requisitos exigidos.

Cumplido el término anterior y, si el Ministerio de Salud no le ha otorgado, por razones imputables a la compañía o institución, la licencia correspondiente, la empresa o institución no podrá continuar desarrollando esta actividad o cualquiera otra que le sea conexas.

ARTÍCULO 3. Para los efectos del presente Decreto Ejecutivo, los siguientes términos se entenderán así:

1. Almacenamiento: Mantenimiento de las células o tejidos bajo condiciones controladas y apropiadas hasta su distribución.



2. Aplicación: Cualquier actividad que implique el uso de células o tejidos en un receptor humano y/o en aplicaciones extra-corporales (comprenden las actividades de implantar, infundir, injertar, aplicar o trasplantar).
3. Células: - Cada uno de los elementos microscópicos constituidos por protoplasmas y dotados de vida propia que según la teoría celular son las unidades morfológicas fisiológicas que componen el cuerpo de todo ser vivo.
4. Célula madre: Es un tipo de célula que posee la capacidad de replicarse y de dar lugar a diversos tipos de células especializadas y a células idénticas.
5. Células madre alogénicas: Aquellas que se toman del cuerpo de un diferente paciente.
6. Células madre autólogas: Aquellas que se toman del cuerpo del propio paciente.
7. Células madre embrionarias: Son aquellas obtenidas de pre-embriones sobrantes de las técnicas de fecundación 'in vitro' y en fase de blastocito.
8. Células madre pluripotentes inducidas: Son un tipo de células madre con características pluripotenciales (capaces de generar la mayoría de los tejidos) derivadas artificialmente de una célula madre que inicialmente no era pluripotencial.
9. Células somáticas: Son aquellas células que forman el conjunto de tejidos y órganos de un ser vivo, procedentes de células madre originadas durante el desarrollo embrionario y que sufren un proceso de proliferación celular, diferenciación celular y apoptosis.
10. Diferenciación: Es el proceso por el que las células cambian de forma y de función cuando se desarrollan y adoptan un papel especializado.
11. Efecto adverso grave: Cualquier hecho desfavorable vinculado a la obtención, evaluación, procesamiento, almacenamiento y distribución de células y tejido que pueda conducir a la transmisión de una enfermedad, a la muerte del paciente, o a estados que hagan peligrar su vida, a minusvalías o incapacidades o que puedan dar lugar a hospitalización o enfermedad o que la pueda prolongar.
12. Investigación clínica: Investigación desarrollada mediante protocolos que incluyen los procedimientos de obtención y aplicación de células y tejidos humanos en humanos, cuando la eficacia o seguridad de los procedimientos o de las células o tejidos no están suficientemente comprobadas o cuando la indicación terapéutica no está suficientemente consolidada, y cuya finalidad es la comprobación de alguno de estos puntos.
13. Líneas celulares: Conjunto de células derivadas de una única célula madre o progenitora que permanecen estables y sin alteraciones fisiológicas durante un periodo de tiempo prolongado.
14. Modificación Genética: Tipo de modificación que no se da por multiplicación ni recombinación natural, sino por la introducción de un gen modificado o de un gen de otra variedad o especie.
15. Óvulo: Célula sexual femenina que se forma en el proceso de ovogénesis. Es una célula haploide de veintitrés (23) cromosomas, al igual que el espermatozoide; ambas células al fusionarse originan una célula diploide de cuarenta y seis (46) cromosomas.
16. Procesamiento: Operación u operaciones que implican la preparación, manipulación, preservación y acondicionamiento de los tejidos y las células destinados a su aplicación en el ser humano.
17. Reacción adversa grave: Respuesta inesperada del donante o del receptor, incluida una enfermedad transmisible, asociada a la obtención o aplicación en el ser humano de tejidos y células, que resulte mortal, potencialmente mortal, incapacitante, que produzca invalidez o incapacidad, o que dé lugar a hospitalización o enfermedad.
18. Sistema de calidad: Comprende la estructura orgánica, la definición de responsabilidades, los procedimientos, procesos y recursos, que se destinan a



- desarrollar la gestión de la calidad. Incluye cualquier actividad que contribuya a la calidad total de forma directa o indirecta.
19. Sistema de gestión de calidad: Actividades coordinadas destinadas a la dirección y control de una organización en relación con la calidad.
 20. Trasplante: Utilización terapéutica de los componentes anatómicos de un donante a un receptor.
 21. Tejido: Toda parte constituyente del cuerpo humano formada por células unidas por algún tipo de tejido conectivo.
 22. Uso alogénico: Proceso mediante el cual las células o tejidos son extraídos de una persona y aplicados a otra.
 23. Uso autólogo: Proceso mediante el cual las células o los tejidos son extraídos y aplicados a la misma persona.
 24. Validación: Evidencia documental que prueba, con un elevado nivel de garantía, que un determinado proceso, equipo o parte de un equipo o condición ambiental acaba produciendo, de forma consistente y reproducible, un determinado producto que cumple las especificaciones, cualidades y atributos que se habían predeterminado. Un proceso es validado con vistas a probar su efectividad para un uso determinado.

ARTÍCULO 4. Requisitos para establecer una empresa de células madres en Panamá. Toda compañía, empresa o institución que desee establecerse y operar en Panamá, para realizar actividades de cualquiera índole o naturaleza relacionadas con las células madre, deberá cumplir con los siguientes requisitos, los cuales serán evaluados y aprobados por la Dirección General de Salud Pública del Ministerio de Salud.

1. Estar debidamente registrada, en caso de persona jurídica, en Panamá con o sin fines de lucro.
2. Tener presencia física en Panamá habiendo establecido sistemas de calidad para Buenas Prácticas con Tejidos y poseer la documentación apropiada y válida al momento de realizarse la inspección y contar con un personal calificado mediante educación y entrenamiento formal en una Institución académica o de investigación reconocida por el Ministerio de Salud.
3. Por lo menos un miembro de la Junta Directiva de la empresa o institución debe ser panameño o tener residencia permanente.
4. La empresa o institución debe invertir un mínimo de dos millones de balboas (B/.2.000.000.00) en Panamá. Esta inversión puede darse mediante una combinación de compras de bienes raíces, equipo de laboratorio, materiales, insumos, o gastos en construcción de proyectos y otros gastos pertinentes al negocio.
5. Todos los tejidos y células, ya sean de la República de Panamá o de otro país deben ser evaluados en un Laboratorio de Células Madre aprobado por Panamá antes de su administración en humanos en Panamá y deben cumplir con los requisitos especificados en el artículo 18 de la Ley 3 de 8 de febrero de 2010.
6. Cualquier tratamiento a base de células usado en la República de Panamá, ya sea con células autólogas o alogénicas, que utilice células o tejidos originados fuera de la República de Panamá, primero debe ser sometido a las pruebas requeridas por el Ministerio de Salud. Sólo los tratamientos que reúnan los requisitos, análisis y las pruebas requeridas podrán ser utilizados clínicamente en Panamá.
7. Las solicitudes y/o tratamientos que no cumplan con las pruebas exigidas serán devueltas a su fuente de origen.



ARTÍCULO 5. Licencias para un Laboratorio de Células Madre y su personal. Los siguientes requisitos serán exigidos para el otorgamiento de licencias para Laboratorios de Células Madre:

1. Licencia sanitaria de funcionamiento del laboratorio: El Laboratorio de Células Madre debe estar registrado y autorizado luego de haber sido inspeccionado y aprobado por el Ministerio de Salud de Panamá de acuerdo con los requisitos especificados en el artículo 63 de la Ley 3 de 8 de febrero de 2010, y es un requisito el cumplimiento con las normas de GMP, GLP y GTP establecidas por Organización Mundial de la Salud, US FDA, o estándares de Estados Unidos o de la Unión Europea. El laboratorio debe tener un ambiente limpio, y cumplir con los estándares internacionales de acuerdo con el tipo de procedimiento realizado, es decir, cada sección del laboratorio debe cumplir con los niveles de control ambiental apropiados.
2. Todos los laboratorios de células madre tanto públicos como privados deben contar con al menos una acreditación o certificación mundialmente reconocida (AABB, FACT o ISO 9000).
3. Personal técnico del laboratorio: Un laboratorio de células madre debe contar con personal con al menos uno de los siguientes títulos: técnico, licenciado en biología o carreras afines, doctor en medicina, PhD, maestría o un título de postgrado pertinente a la actividad a realizar.
4. El personal debe estar debidamente autorizado por el Ministerio de Salud y debe presentar la documentación de autorización expedida por este Ministerio, basado en las leyes y otras normas existentes que rigen este tema.
5. Director de Laboratorio: Un laboratorio de células madre debe tener como director a un tecnólogo médico idóneo con entrenamiento formal en técnicas de manejo de células madre en laboratorio, con mínimo un año de experiencia en cultivo celular y/o mínimo un año de entrenamiento en cultivo de células madre.
6. Director Médico: debe ser un médico idóneo con especialidad en Medicina (Pediatria, Medicina Interna, Cardiología, Endocrinología), el cual será responsable de todos los aspectos médicos del laboratorio.
7. Director de Investigación: Debe ser un profesional debidamente calificado mediante educación y experiencia, y tener un entrenamiento científico formal, una carrera de doctor en medicina y/o un PhD y haber publicado en los últimos cinco años un artículo cuyo tema se encuentre dentro del campo de investigación de células madre en una revista científica internacional reconocida e indexada por expertos.
8. Investigadores: Los investigadores deben tener entrenamiento científico formal, un título de doctor en medicina, un PhD o estudios de postgrado.
9. Médicos: Los doctores en medicina que laboren en el campo de células madres en Panamá que no tengan experiencia previa en este campo serán supervisados por el Director Médico responsable del Laboratorio de Células Madres.

En caso de tratarse de médicos extranjeros se requiere la autorización y aprobación por parte del el Ministerio de Salud.

ARTÍCULO 6. Parámetros para selección de donantes.

1. Historial clínico, examen físico, revisión de expediente médico.
2. Factores de riesgo o evidencia clínica de enfermedades y agentes transmisibles de relevancia.
3. Historial personal o familiar de enfermedades genéticas, cánceres u otras enfermedades pertinentes.
4. Pruebas de enfermedades infecciosas.
5. Firma de consentimiento informado antes de la donación o la terapia celular para asegurar que el paciente esté anuente de los riesgos y de la naturaleza experimental del tratamiento.



ARTÍCULO 7. Disposiciones de Bioseguridad. Todos los productos médicos que contengan células humanas viables, independientemente de su fuente biológica o geográfica, se le deben aplicar y exigir los estándares de manejo de riesgos y de procesamiento de las Buenas Prácticas con Tejidos establecidos por ISO 13022: 2012: Productos médicos conteniendo células humanas viables, (Medical products containing viable human cells) y además deben tener registros completos de control de calidad, incluyendo:

1. Pruebas obligatorias para determinar la presencia de enfermedades infecciosas, incluyendo:
 - a. HBsAg (Antígeno de superficie de Hepatitis B)
 - b. Anticuerpo para HIV1 y 2
 - c. Anti-HCV (anticuerpo del virus de la Hepatitis C)
 - d. VDRL o prueba equivalente para sífilis
 - e. Anticuerpo para CMV-IgM
 - f. Anticuerpo para Toxoplasma gondii IgM
 - g. HTLV-1 y 2
 - h. Chagas
 - i. Pruebas de esterilidad
 - j. Pruebas de endotoxinas
 - k. Pruebas de viabilidad celular
 - l. Prueba para microplasma
 - m. Historia de derivación
 - n. Identidad celular
2. Todos los reactivos utilizados en la producción de células y sus productos deben tener los siguientes registros completos de control de calidad expedidos por el Ministerio de Salud:
 - a. Toxicidad
 - b. Pruebas de esterilidad
 - c. Pruebas de endotoxinas
 - d. Inmunoreactividad
3. Las Células Madre Autólogas, la Fracción Vascular Estromal y productos basados en células derivados de una persona no serán considerados como un fármaco si son utilizados en la misma persona y su uso será permitido. Las células cultivadas y las células primarias, así como sus productos, están incluidas en esta categoría.
 - a. Las células madre autólogas pueden ser aisladas de tejido adiposo, médula ósea, sangre periférica, dientes, sangre y/o tejido de cordón umbilical, placenta, amnios, líquido amniótico, piel y otros tejidos del paciente o persona.
 - b. Los productos basados en células autólogas incluyen fuentes biológicas autólogas como plasma rico en plaquetas, lisado de plaquetas y extractos de citoquinas derivados de las células de la misma persona o de un cultivo de las mismas.
 - c. El uso de estas células y sus productos podría requerir de datos de seguridad preclínicos para conducir ensayos clínicos en caso que así se considere por el Comité Nacional de Ética de la Investigación. Cada nueva ruta de administración y cada nueva enfermedad tratada requieren datos preclínicos y un ensayo clínico aprobado por el Comité Nacional de Ética de la Investigación antes de su comercialización.
4. Células madre alogénicas y productos basados en estas células: Las células derivadas del cuerpo de otra persona serán reguladas en una categoría más alta de riesgo.
 - a. Debe existir validación sobre una adecuada documentación sobre su adquisición, procesamiento, pruebas realizadas, caracterización, sistemas de gestión de calidad y de seguridad para el tipo de células o producto a base de células.



- b. Debe existir prueba de que no producen una respuesta inmune. La inmunosupresión puede ser utilizada en casos de enfermedades serias que amenacen la vida, pero no para uso electivo, como aplicaciones cosmiátricas o en lesiones ortopédicas.
- c. La caracterización de las células o del producto a base de células debe ser documentada, incluyendo datos de citometría de flujo de al menos un marcador de superficie del tipo de célula (es decir CD90, CD105, CD73 para células de mesénquima; CD34 para células hematopoyéticas).
- d. Los extractos de células alogénicas deben ser procesados de manera que los alérgenos sean removidos, por medio de filtración, separación celular, centrifugación o una combinación de estas técnicas. Debe haber prueba y validez de que el producto es seguro y no contiene alérgenos. Estos productos no autólogos pueden ser usados en el tratamiento de enfermedades o en uso electivo, como en cosmiatría.

ARTÍCULO 8. Recolección y almacenamiento de cordón umbilical. Los siguientes puntos deben ser cumplidos al recolectar y almacenar sangre de cordón umbilical:

- 1. No provocar daños al donante.
- 2. El momento exacto de la recolección debe ser definido.
- 3. Los padres deben ser correctamente informados acerca de los posibles riesgos y beneficios.
- 4. Se debe obtener un consentimiento escrito firmado por la madre.
- 5. Se deben seguir los Procedimientos Operativos Reconocidos por el Ministerio de Salud para la recolección, transporte, procesamiento, almacenamiento y envío para el uso clínico de las células madre de cordón umbilical.

ARTÍCULO 9. Administración de células madre. La administración de células en seres humanos está limitada a las provenientes de seres humanos.

ARTÍCULO 10. Células madre embrionarias. Un embrión no puede ser creado sólo para el propósito de obtener células madre. Las células embrionarias no pueden ser utilizadas si para su uso se requiere la destrucción del embrión.

Las células derivadas de óvulos humanos clonados, como la transferencia de núcleos celulares de células somáticas, no podrán ser utilizadas en humanos.

ARTÍCULO 11. Células madre fetales. La terapia con células madre fetales no será permitida. La terminación de un embarazo no puede hacerse para obtener células madre fetales ni para obtener beneficio financiero o terapéutico.

ARTÍCULO 12. Células con modificaciones genéticas. La administración de células madre derivadas de células somáticas con alguna modificación genética, incluyendo células madre pluripotenciales inducidas o cualquiera célula con posibilidad de pluripotencialidad está en etapa experimental, por lo cual debe realizarse sólo cuando:

- 1. Haya extensa evidencia de modelos pre-clínicos de seguridad y eficacia.
- 2. La investigación se lleve a cabo como parte de un ensayo clínico bien diseñado y aprobado por el Comité Nacional de Ética de la Investigación.
- 3. Se han realizado las siguientes pruebas adicionales:
 - a. Cariotipo



b. Prueba de estabilidad cromosómica.

ARTÍCULO 13. Las líneas celulares permanentes y productos basados en células. El uso en humanos de productos derivados de líneas celulares permanentes producidas en cultivos que no han demostrado formación de tumor o anomalías citogenéticas será permitido después de transcurrido al menos un año de cultivo celular y de realización de cariotipo. Las líneas celulares para comercialización deben estar registradas y aprobadas por el Comité Nacional de Ética de la Investigación.

ARTÍCULO 14. Manipulación celular. La manipulación de células madre es permitida si las siguientes normas son cumplidas:

1. Cultivo: El cultivo de células madre puede ser realizado con ingredientes basados en animales o aditivos, siempre y cuando estos ingredientes provengan de un país libre de casos de encefalopatía espongiforme bovina o de un lote certificado por la FDA.
2. Diferenciación: La diferenciación de células madre está permitida siempre y cuando se haya probado que el producto celular diferenciado no ha demostrado anomalías citogenéticas, anomalías en su ADN, expresión de oncogenes u otras anomalías.
3. Modificación genética: La modificación genética de células madre debe obedecer las normas legales relacionadas a células madre y las normas de terapia genética vigentes en la República de Panamá.
4. Ingredientes añadidos: La adición de ingredientes como un antibiótico, un factor de crecimiento, una hormona o una droga a un producto de células madre debe tener como base una evidencia científica de su utilidad, o debe realizarse como parte de un ensayo clínico.
5. Manipulación física: Las manipulaciones físicas deben ser realizadas en el laboratorio para probar la viabilidad de las células con pruebas que demuestren más de setenta y cinco por ciento (75%) de viabilidad celular.
6. Etiquetado: Cada producto de células madre debe estar debidamente etiquetado y tener una adecuada ficha de datos de control de calidad. La etiqueta del producto debe incluir la pureza y características de las células, el volumen e ingredientes de la suspensión o solución que contiene, el número total de células, y la viabilidad de las células, además de los requisitos citados en las normas de ISO 13022: 2012.
7. Administración: la administración intravenosa de células madre autólogas y productos de células madre autólogas es permitida. La administración intravenosa de células madre alogénicas será permitida sólo bajo supervisión directa por un médico o enfermera(o).

Cualquier inyección directa invasiva de células madre o un producto de células madre debe ser efectuada por un médico especialista en el área. El paciente debe quedarse en observación bajo cuidado médico al menos una noche en el Centro de Atención Médica después de los procedimientos en donde haya riesgo tardío de sangrado, sepsis, o alguna otra complicación grave (por ejemplo taponamiento cardíaco). Lo anterior según criterio médico.

ARTÍCULO 15. Almacenamiento de células y tejidos. En caso de cese de actividad del Laboratorio de Células Madres, las células y tejidos preservados o almacenados deberán ser transferidos a otro establecimiento de tejidos debidamente autorizado por la República de Panamá. Esta transferencia debe ser garantizada mediante acuerdos previamente establecidos con otros establecimientos los cuales deben estar autorizados por el Ministerio de Salud.

ARTÍCULO 16. Comité de Ética de Células Madre. El Comité Nacional de Ética de la Investigación revisará los estudios con células madre y puede solicitar la asesoría de expertos en el campo de terapias con células madre calificados por entrenamiento y experiencia demostrada.



ARTÍCULO 17. Requerimientos y Normas para los Ensayos Clínicos. Todas las terapias con células madre deben proveer una apropiada evidencia de investigación clínica, incluyendo las científicas y su publicación en revistas científicas internacional e indexadas.

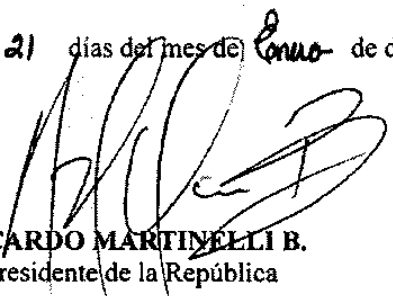
1. Los ensayos clínicos con células madre pueden ser iniciados por un investigador, una compañía, o una institución (por ejemplo un hospital, un gobierno o una universidad). El diseño del estudio, el tamaño de la muestra, la duración y otros aspectos del ensayo clínico deben ser aprobados por el Comité Nacional de Ética de la Investigación.
2. Para minimizar los riesgos se requieren estudios clínicos de seguridad.
3. Para uso homólogo o autólogo en enfermedades en donde la aleatorización no es ética o es imposible, o para uso autólogo de células madre, el estudio de seguridad puede ser eliminado con la aprobación del Comité Nacional de Ética de la Investigación.
4. Todos los ensayos clínicos deben también ser registrados en la página web del US NIH (clinicaltrials.gov) para facilitar la exposición mundial de las actividades de investigación en Panamá, y para calificar para futuras presentaciones de artículos en revistas científicas de renombre internacional.

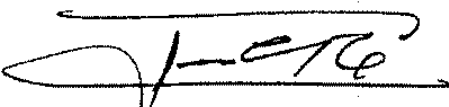
ARTÍCULO 18. Soporte económico para investigación en el campo de células madre. El Estado panameño puede proveer apoyo financiero para la investigación en el campo de células madre.

ARTÍCULO 19. El presente Decreto Ejecutivo entrará a regir a partir de su promulgación.

COMUNÍQUESE Y CÚMPLASE,

Dado en la ciudad de Panamá a los 21 días del mes de Enero de dos mil trece (2013).


RICARDO MARTINELLI B.
Presidente de la República


JAVIER DÍAZ
Ministro de Salud

