

Lecciones aprendidas en un banco regional
de sangre y tejidos totalmente integrado
frente a la pandemia de la infección por virus
SARS/COV2 COVID 19

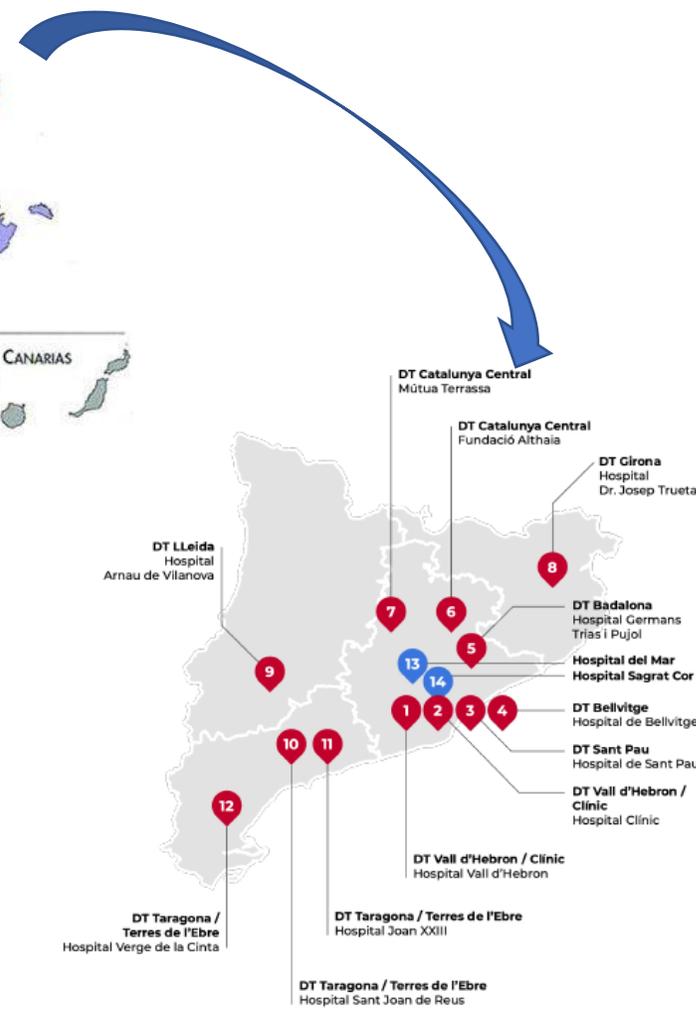
Dr Joan Garcia Lopez



El SISTEMA NACIONAL DE SALUD DE ESPAÑA es un **organismo descentralizado** donde cada región tiene organizado sus servicios de donación y transfusión de sangre y Banco de Tejidos, compartiendo los **mismos estándares de calidad y seguridad**.

En **Cataluña** (7,8 millones de habitantes), el Banc de Sang i Teixits (BST) es la institución pública responsable del suministro y uso adecuado de la sangre, células y tejidos además de **cualquier sustancia de origen humano y actividades relacionados**, como la inmunología y las coagulopatías congénitas.

BST engloba 12 **centros territoriales** y una unidad centralizada de procesamiento y almacenamiento de productos.



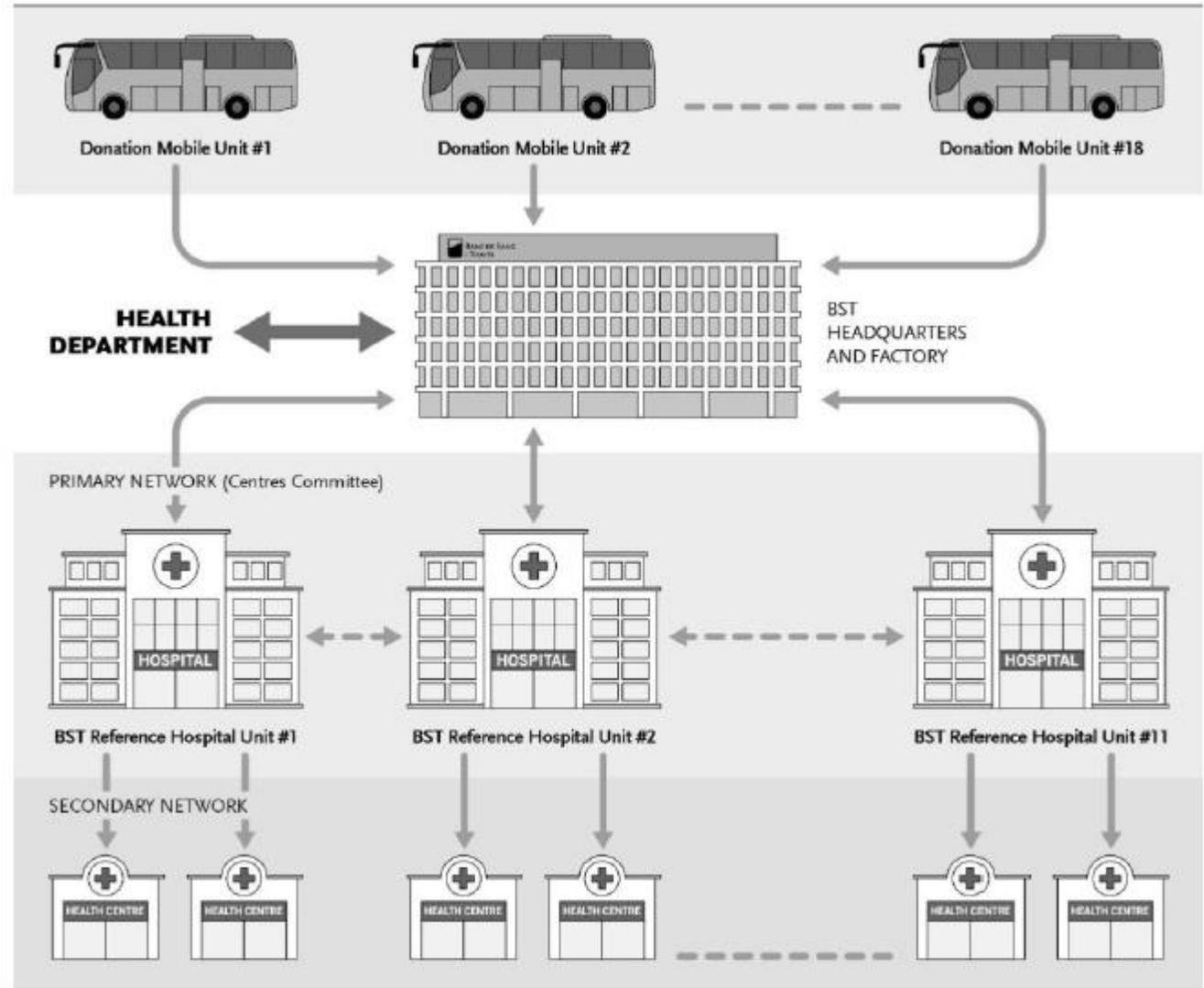


Desde su creación el **modelo “Vena a Vena”** ha guiado la trayectoria del BST, uniendo la donación con la actuación terapéutica.

Con una **Sede Central (SC)** de gestión y producción en Barcelona, ha desarrollado un modelo organizativo **cubriendo toda la cadena de valor** de las actividades relacionadas con la donación, obtención, procesamiento, distribución y administración de productos de origen humano, así como la Hemovigilancia y Biovigilancia.



- La SC (donde se reciben y procesan todos los productos donados) coordina una primera red radial de **Unidades BST** ubicadas en 12 hospitales de referencia, que responden a las necesidades locales y las de las Unidades BST ubicadas en hospitales menos especializados (red secundaria).
- BST proporciona productos y **servicios a más de 100 proveedores del sistema de salud.**
- Las unidades BST son responsables de obtener donaciones y participar en la hemovigilancia y la biovigilancia.



Durante el brote de SARS-CoV-2/COVID-19, Cataluña fue la segunda región más afectada de España con más de 77.000 personas infectadas y más de 5.700 fallecidos durante los primeros seis meses.

El RETO: Hacer frente a esta nueva situación, con el riesgo de una disminución de las donaciones, y la consiguiente escasez de productos de transfusión y trasplante.



COMO SE AFRONTÓ LA PANDEMIA?

- El 14 de marzo, se estableció un **Comité de Crisis** (CC) para gestionar el impacto de la pandemia en las actividades de BST y la comunicación interna y externa.
- La pandemia se definió internamente como una **situación VUCA** y se tomaron decisiones en consecuencia.
- **Uso de referencias:**
 - El Real Decreto Español
 - Plan de Contingencia del Departamento de Presidencia de la Generalitat de Cataluña,
 - Recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (ECDC) ,

Volatility,
Uncertainty
Complexity
Ambiguity

*VUCA: Soportar la incertidumbre. New Medical Economics; Health Economics S.L.; 2019.
Generalitat de Catalunya. [Pla de contingència d'avant la pandèmia de coronavirus SARS-CoV2.] Vol 20202020.
World Health Organization. Maintaining a safe and adequate blood supply during the pandemic outbreak of coronavirus disease (COVID-19). 2020.
World Health Organization. Protecting the blood supply during infectious disease outbreaks: guidance for national blood services. 2019.
European Centre for Disease Prevention and Control. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and supply of substances of human origin in the EU/EEA - First update. 2020.*

Las actuaciones más relevantes se centraron en cuatro grandes objetivos:

- **GARANTIZAR LA SEGURIDAD DEL DONANTE**
- **PROMOVER UNA RESPUESTA ADECUADA A LAS NECESIDADES DE LOS PACIENTES**
- **ANTICIPACIÓN Y PREPARACIÓN PARA ESCENARIOS FUTUROS**
- **ASEGURAR LA PREVENCIÓN DE INFECCIONES Y EL BIENESTAR DEL PERSONAL DE BST**



GARANTIZAR LA SEGURIDAD DEL DONANTE

- **Campañas de donación en edificios públicos y privados**, suspensión de las donaciones en autobuses.
- **Sistema de citas** para evitar aglomeraciones y colas y objetivos de donación semanales para cada campaña de donación.
- **Espacios seguros** mediante la adopción de medidas preventivas: control de acceso, temperatura corporal, distanciamiento social, máscaras para todos los donantes, película protectora de la piel para el área de punción.
- **Criterios de aceptación de donantes** (viajes desde áreas con transmisión comunitaria de SARS-CoV-2, fiebre o antecedentes de contacto con personas con COVID-19).
- **Cuestionario de salud telefónico** a donantes de la REDMO.
- **PCR para SARS-CoV-2**, a todos los pacientes

- ✓ El bienestar de los donantes no se vio afectado y no hubieron efectos adversos adicionales.
- ✓ No se ha notificado ninguna infección por SARS-CoV-2 post-transfusional al Programa de Hemovigilancia de Cataluña
- ✓ No se observó transmisión de la infección a través de la sangre
- ✓ Elevado número de donaciones voluntarias de progenitores
- ✓ Continuidad del programa CAR-T (aféresis y recepción de productos)

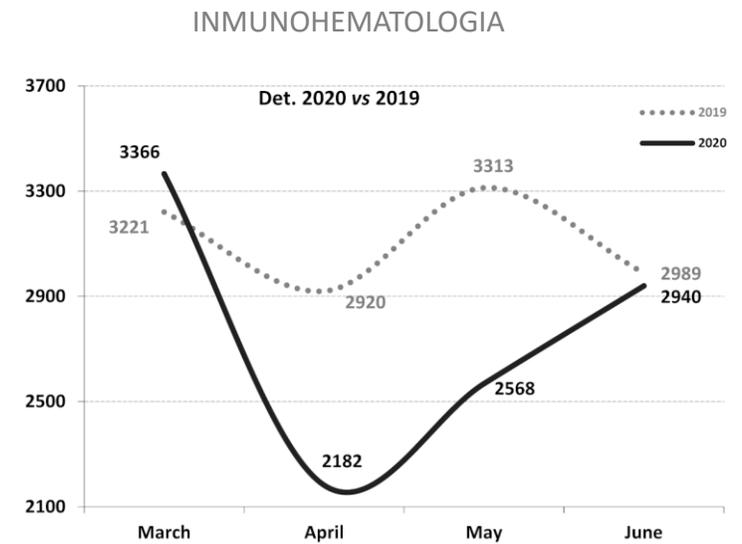
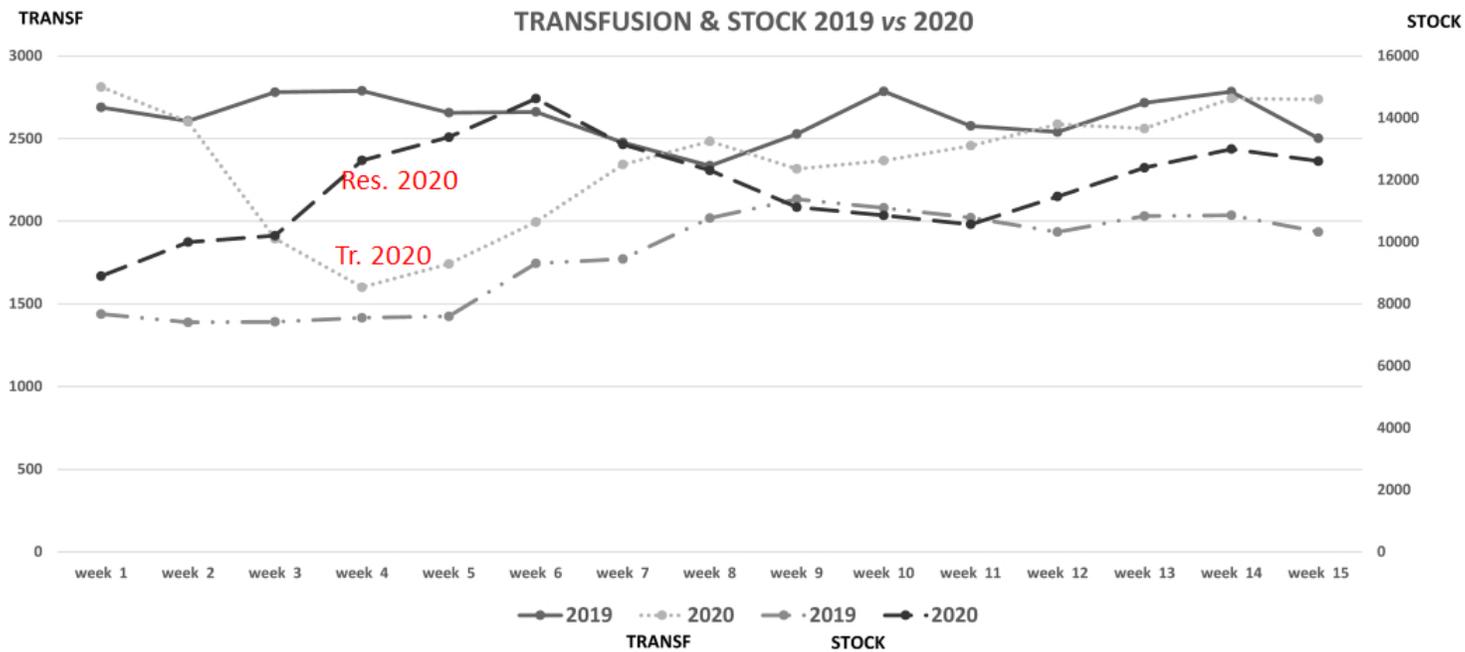
PROMOVER UNA RESPUESTA ADECUADA A LAS NECESIDADES DE LOS PACIENTES I

Transfusión de sangre e inmunohematología

- **Adecuación de stocks** de hemocomponentes a las necesidades mediante el control diario de los requerimientos
- **Capacitación de empleados voluntarios** del BST para evitar cualquier interrupción de la actividad debido a la escasez de personal.
- **Introducción de un sistema de reducción de patógenos** para extender su vida útil de las plaquetas (1/3 de las plaquetas / Mirasol®)
- **Introducción de cambios en los criterios de elegibilidad de los donantes** de acuerdo con la evolución de la pandemia y las recomendaciones de las autoridades sanitarias.
- **Tratamiento de todas las muestras como potencialmente SARS-CoV-2-positivas**
- **Promoción de las citas** para la donación de sangre, reforzando el mensaje de que la donación de sangre era segura
- **Procedimientos de transfusión de sangre fuera de los hospitales** (hogar y hoteles), garantizando el mismo nivel de seguridad.
- **Programa de plasma convaleciente COVID-19.**

- ✓ **Se evitó el desabastecimiento y se mantuvo el suministro y los servicios** durante las distintas fases de contagio y confinamiento.
- ✓ **No se aplazaron cirugías electivas ni intervenciones clínicas no urgentes.**
- ✓ Los pacientes hospitalizados con COVID-19 tuvieron un uso reducido de hemocomponentes
- ✓ **Se mantuvo la fabricación de reactivos eritrocitos críticos** para las pruebas de compatibilidad transfusional (aumento de unidades de reactivo entregadas).
- ✓ La disponibilidad de técnicas de anticuerpos anti-HNA y anti-HPA hizo posible seleccionar específicamente a los donantes para **excluir portadores ocultos** como los de sangre y donantes de plasma convaleciente (siempre negativos).
- ✓ Además, estas técnicas permitieron el **diagnóstico de sospecha de lesión pulmonar aguda** relacionada con la transfusión (TRALI) en pacientes que reciben plasma convaleciente.

Evolución comparada de la actividad durante el inicio de la pandemia.

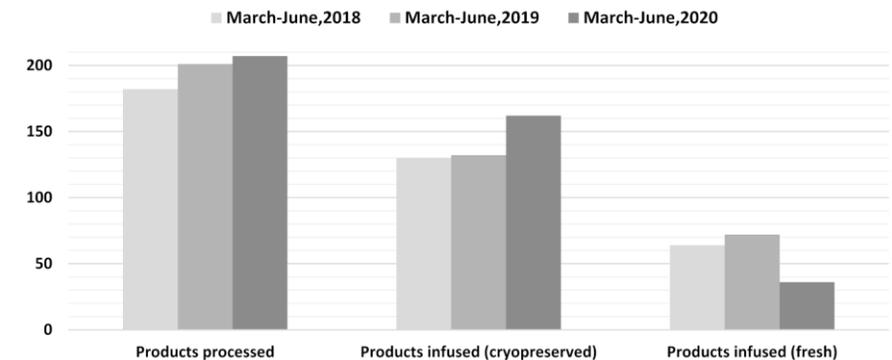


PROMOVER UNA RESPUESTA ADECUADA A LAS NECESIDADES DE LOS PACIENTES II

Servicios de terapia celular

- **Reducción del uso de la médula ósea** como fuente de trasplante (logística y riesgo donantes)
- **No se iniciaron regímenes de acondicionamiento** hasta que se confirmara la recepción del producto y la elegibilidad del donante.
- **Criopreservación de productos alogénicos** por la frecuente necesidad de cuarentenas
- **Creación de un centro de intercambio de productos** en el aeropuerto de Barcelona para evitar que los mensajeros crucen la frontera (REDMO/OCATT).
- Interrupción de la recolección y almacenamiento de sangre del cordón umbilical excepto la necesaria para mantener la producción de colirio de plasma rico en plaquetas (PRP).

- ✓ Los procedimientos de **procesamiento y distribución de células** mantuvieron su actividad de apoyo al programa de trasplante de células madre hematopoyéticas
- ✓ El laboratorio centralizado y la coordinación en red fueron fundamentales para adoptar los cambios y facilitar la actividad.
- ✓ Colaboración con la World Marrow Donor Association (WMDA) y publicación conjunta.
- ✓ Se mantuvo la actividad de trasplante del BSCU gracias a las 20.000 unidades disponibles,
- ✓ El laboratorio de histocompatibilidad experimentó reducción de actividad.



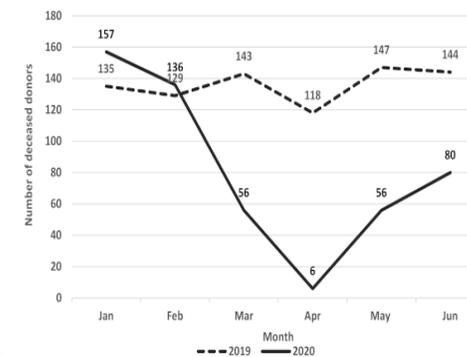
PROMOVER UNA RESPUESTA ADECUADA A LAS NECESIDADES DE LOS PACIENTES III

Banco de tejidos

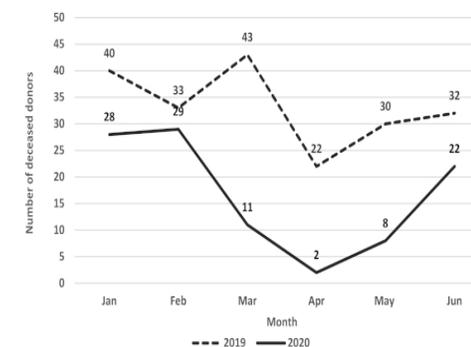
- **Cese de las actividades de donación** durante las primeras cuatro semanas (dependencia de detección en UCI y UCC) seguida de una lenta recuperación a partir del Segundo mes.
- **Repentina falta de profesionales** para identificar y seleccionar donantes y de instalaciones de obtención de tejidos dentro de los hospitales.
- **Desviación de los equipos de protección personal (EPP)** y pruebas para alimentar los recursos contra la pandemia
- Ausencia de cambios importantes en los procedimientos de procesamiento (salas blancas y exclusión de enfermedades transmisibles)
- Disminución de la distribución de tejidos para trasplante a la cancelación de procedimientos quirúrgicos electivos y no urgentes.
- **Gestión del riesgo** asociado a los tejidos almacenados entre diciembre y marzo, (ausencia de pruebas SARS-CoV-2 durante este período)

- ✓ Las actividades de procesamiento se centraron principalmente en los tejidos musculo-esqueléticos almacenados antes del brote para preparar stocks de tejidos para ser abastecidos una vez reanudadas las cirugías
- ✓ La disminución en la distribución de tejidos de donantes vivos y autólogos, como los colirios de suero autólogo (SA) y de membrana amniótica (MA) no fue significativa.
- ✓ El colirio de MA sustituyó la terapia con colirio de SA por dificultad en realizar donaciones autólogas.

A-Cornea



B-Muskuloskeletal



PROMOVER UNA RESPUESTA ADECUADA A LAS NECESIDADES DE LOS PACIENTES IV

Investigación

Necesidad de identificación de intervenciones terapéuticas con un riesgo/beneficio favorable:

- **Aplicación de Células Mesenquimales Estromales** en el tratamiento del SDRA
- **Plan de “Plasma Convaleciente”** para proporcionar anticuerpos neutralizantes específicos de la enfermedad.

- ✓ Diseño y todos los procedimientos administrativos necesarios para iniciar un ensayo clínico de fase I/II (para evaluar la eficacia y seguridad de Wharton's jelly MSC en pacientes con SDRA por COVID-19 con la participación de cinco hospitales.
- ✓ El programa de plasma convaleciente BST COVID-19 cumplió las necesidades técnicas y administrativas para ser usado en estudios de investigación clínica y fue utilizado en cuatro ensayos clínicos diferentes de hospitales públicos españoles y la industria farmacéutica.
- ✓ Como patrocinador, el BST realizó un estudio observacional prospectivo para evaluar el impacto clínico de la transfusión de plasma convaleciente en pacientes con COVID-19

ASEGURAR LA PREVENCIÓN DE INFECCIONES Y EL BIENESTAR DEL PERSONAL DE BST

- **Clasificación de las actividades** y operaciones y cancelación o aplazamiento de las actividades no críticas y **definición del número mínimo de profesionales** para realizar las tareas prioritarias.
- **Modificación de los horarios de trabajo** y división del personal en grupos separados físicamente y en un sistema rotativo para garantizar su continuidad.
- **Exclusión del personal vulnerable** de actividades con riesgo de exposición al SARS-CoV-2.
- **Aplazamiento del trabajo experimental**, si ello no obstaculizaba los resultados experimentales en curso .
- Medidas de protección y distanciamiento social obligatorias en actividades presenciales
- Estrategias de trabajo remoto cuando era posible para personal clave.
- Espacio adicional en el comedor del personal para cumplir con los requisitos de distanciamiento social y evitar la transmisión interna
- La sede del BST centralizó la adquisición, almacenamiento y suministro de EPI a todos los centros territoriales.

- ✓ Se mantuvieron constantemente las actividades críticas
- ✓ La distribución diaria de EPIs coordinado por el Servicio de Prevención de Riesgos, consiguió evitar cualquier desabastecimiento..

ANTICIPACIÓN Y PREPARACIÓN PARA ESCENARIOS FUTUROS I

Aumento de las capacidades técnicas

- **Creación del “Laboratorio COVID”** con capacidad para 4000 tests /día y la implementación de la detección del SARS-CoV-2 mediante la tecnología rt-PCR y la secuenciación del genoma del SARS-CoV-2 (Laboratorio de genómica).
- **Diseño y estudio epidemiológico para evaluar la sero-prevalencia de anti-SARS-CoV-2** en población sana asintomática de Cataluña (donantes de sangre) al principio y final de la fase de confinamiento
- Estudio complementario analizando la distribución de exposición, inmunidad y susceptibilidad según las características demográficas y geográficas de los donantes, así como la persistencia en el tiempo anticuerpos anti-SARS-CoV-2

- ✓ Nuevo laboratorio con cuatro analizadores automáticos (sistema Procleix Panther) para la detección del SARS-CoV-2 por amplificación mediada por transcripción (TMA) y puesto a disposición del sistema sanitario con potencial de realizar hasta 4.000 pruebas por día.
- ✓ Se realizaron más de 500.000 pruebas de 37 centros de salud

ANTICIPACIÓN Y PREPARACIÓN PARA ESCENARIOS FUTUROS II

Fomento de la inmunohematología

- Laboratorio de inmunohematología fuertemente implicado en el estudio de la influencia del grupo ABO en la susceptibilidad y gravedad de la infección por SARS-CoV-2.
- Realización de estudios en hospitales con pacientes con COVID-19, en personas transfundidas y en donantes de plasma convalecientes que son donantes de sangre regulares para profundizar en la relación entre grupo y ABO la evolución de esta enfermedad.

De ello resultaron dos publicaciones:

- ✓ New England Journal of Medicine, en la que se contribuyó con conocimiento y experiencia sobre la distribución de grupos sanguíneos ABO entre nuestros donantes de primera vez.
- ✓ Editorial en Vox Sanguinis. Co-autoría con el profesor Fumichiro Yamamoto, expresando opinión y resumiendo datos sobre la relación entre el grupo ABO y el COVID-19.

ANTICIPACIÓN Y PREPARACIÓN PARA ESCENARIOS FUTUROS III

Banco de células T específicas de virus

- Ampliación del banco de células T específicas de memoria ante virus SARS-CoV-2 de donantes de plasma convaleciente (colaboración con el consorcio internacional ACT4COVID).
- Estudio de la inmunidad celular frente a la infección por SARS-CoV-2

Investigación genómica

- Estudio de los factores genéticos que afectan al desarrollo de complicaciones trombóticas en pacientes con COVID-19 (colaboración con el Grupo de Genómica de Enfermedades Complejas y la Unidad de Hemostasia IIB Sant Pau).
- Proyecto multidisciplinar de análisis de datos: "MINING4COVID (Machine Learning, Internet Keyword Trends and Genetics to Model COVID-19")

LECCIONES APRENDIDAS I

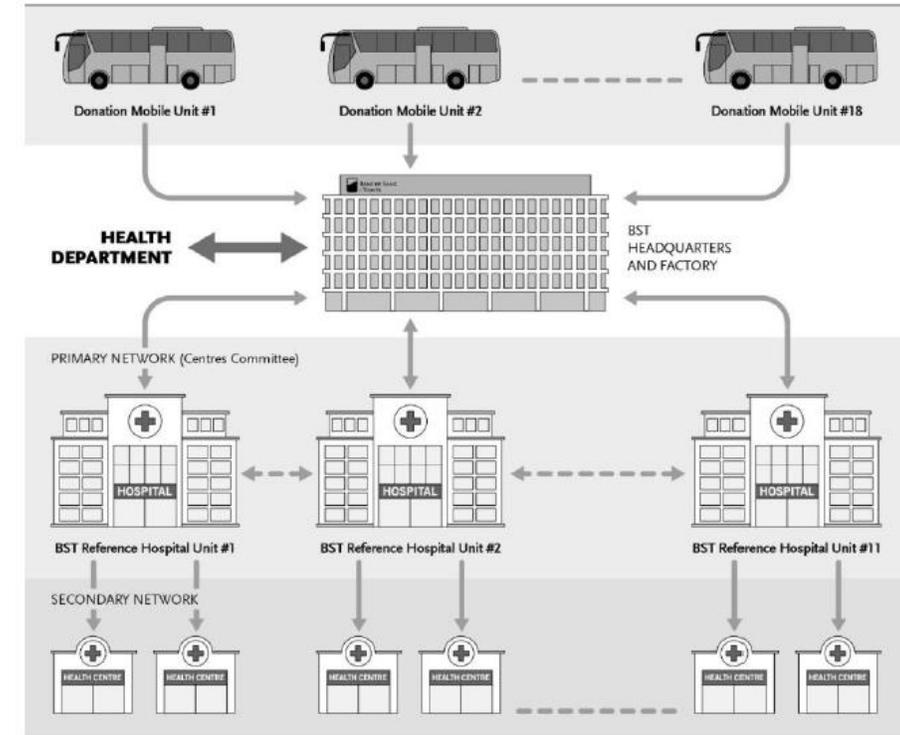
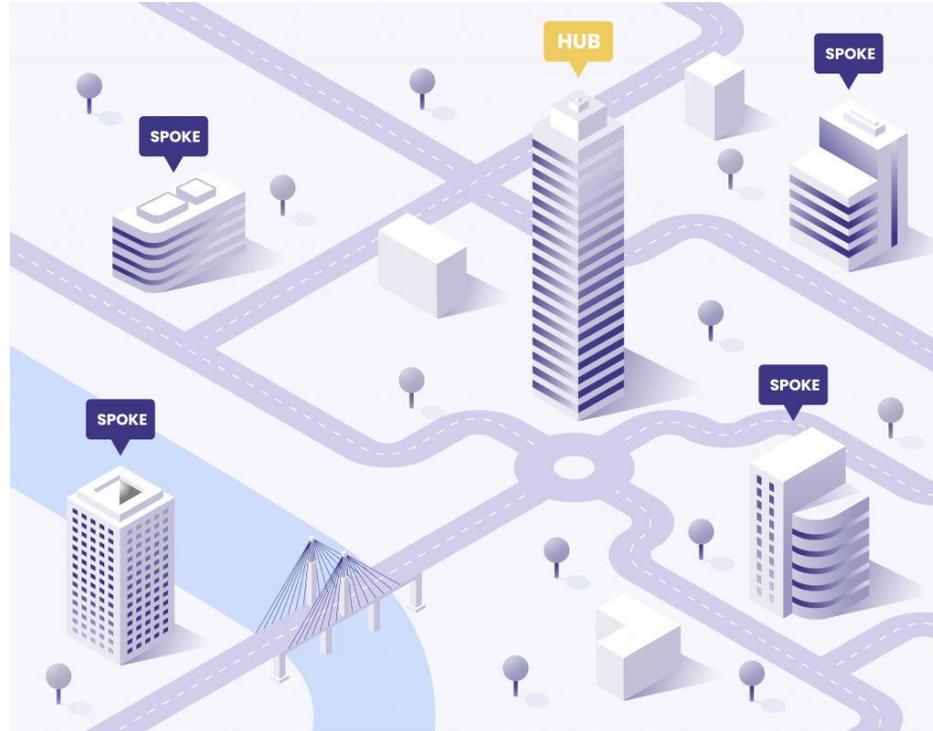
- La pandemia de COVID-19 (u otras situaciones críticas) pueden someter a los establecimientos de sangre y tejidos a un **nivel de estrés sin precedentes** en todo el mundo, poniendo en riesgo su capacidad para brindar la atención necesaria para proteger la salud y el bienestar la población
- La **estructura radial (territorial) e integrada del BST** incluyendo toda la cadena de valor aporta valiosas capacidades de obtención de información (necesidades locales) adopción de decisiones rápidas y la implementación inmediata y simultánea de acciones correctivas
- La creación de un **Comité de Crisis multidisciplinar, la recopilación de recomendaciones nacionales e internacionales, un reconocimiento temprano de un escenario VUCA** fue crucial y permitió la identificación de los cuatro objetivos estratégicos descritos anteriormente.
- Es fundamental **reformular los análisis y planes de riesgo** con una visión y perspectiva más amplia y más colaborativa.
- Se deben definir circuitos alternativos para **garantizar niveles mínimos de donación y existencias de productos** de origen humano para sostener la actividad médica en futuras crisis..

LECCIONES APRENDIDAS II

La respuesta del BST durante la pandemia sirvió para tomar una mayor conciencia de su sistema organizativo y, a su vez, asumir una estructura real en forma de “red sináptica”



Mas allà del “vena a vena” : El modelo Hub and Spoke .



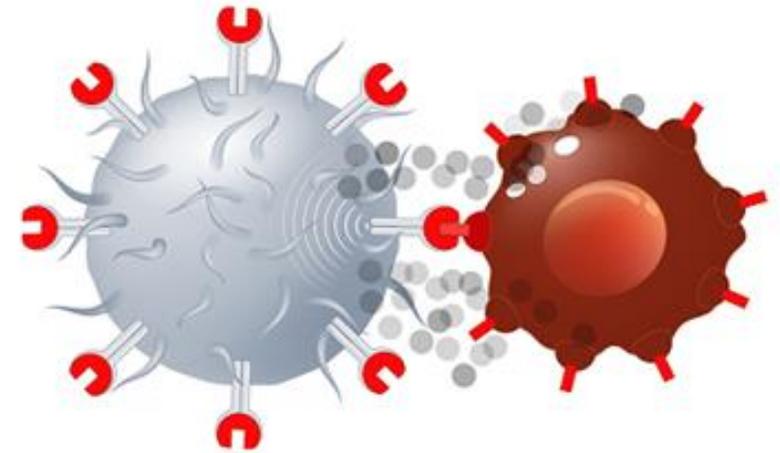
- ✓ En el modelo HUB & SPOKE la organización tiene una sede principal.
- ✓ Los "radios" son centros satélite.
- ✓ La idea de HUB & SPOKE es que las actividades nucleares se lleven a cabo en el HUB, mientras que la estructura radial interconectada soporte el trabajo diario y las relaciones con el entorno.

Incorporación territorial de los CAR-T .

Tisagenlecleucel (Kymriah®) y axicabtagene ciloleucel (Yescarta®), fueron autorizadas para el tratamiento de neoplasias malignas específicas de células B por la FDA en 2017 y 2018 , respectivamente, y por la EMA en 2018.

Se han aprobado tres terapias adicionales: brexucabtagene autoleucel (Tecartus™) y lisocabtagene maraleucel (Brezanyi®) para tratar las neoplasias malignas de células B, e idecabtagene vicleucel (Abecma®) para tratar el mieloma múltiple.

Actualmente se están llevando a cabo más de 500 ensayos clínicos de células CAR-T para el tratamiento de diferentes tipos de cáncer en todo el mundo



Incorporación territorial de los CAR-T .

La incorporación de la terapia de células CAR-T en el sistema de salud implica :

- procedimientos complejos y altamente especializados
- infraestructura adecuada para administrar dichos productos
- cumplir con los complejos requisitos médicos, logísticos, de capacitación, de calidad y regulatorios.

Los hospitales académicos generalmente están lejos de los estándares estrictos y bien establecidos de la industria farmacéutica.

Además, los productos de células CAR-T son medicamentos de uso humano y, en consecuencia, son responsabilidad del farmacéutico hospitalario, posiblemente sin experiencia en el procesamiento celular y la infraestructura especial requerida en su lugar..



Incorporación territorial de los CAR-T.

Los tratamientos con células CAR-T comparten similitudes con el trasplante de células madre hematopoyéticas:

- Ambos procedimientos comienzan con la recolección de células por leucocitaféresis.
- El material de partida CAR-T se entrega fresco o criopreservado al fabricante de ATMP.
- Después de la producción, el producto de células CAR-T se envía de vuelta al hospital para su almacenamiento e infusión,

El BST brinda servicios a 12 centros de trasplante con programas de trasplante autólogo y alogénico. Esta estructura integrada posee la acreditación conjunta de JACIE que permite la recolección y procesamiento de más 500 HSCT por año.



UNITATS D'OBTENCIÓ	
1.	H. Josep Trueta
2.	H. Germans Trias i Pujol
3.	H. Mútua de Terrassa
4.	H. De Sant Pau
5.	H. Vall d'Hebrón
6.	H. Duran i Reynals
7.	H. Sant Joan de Déu
8.	H. Arnao de Vilanova
9.	H. Joan XXIII

UNITAT DE
PROCESSAMENT
Edifici Frederic Durant i Jordà

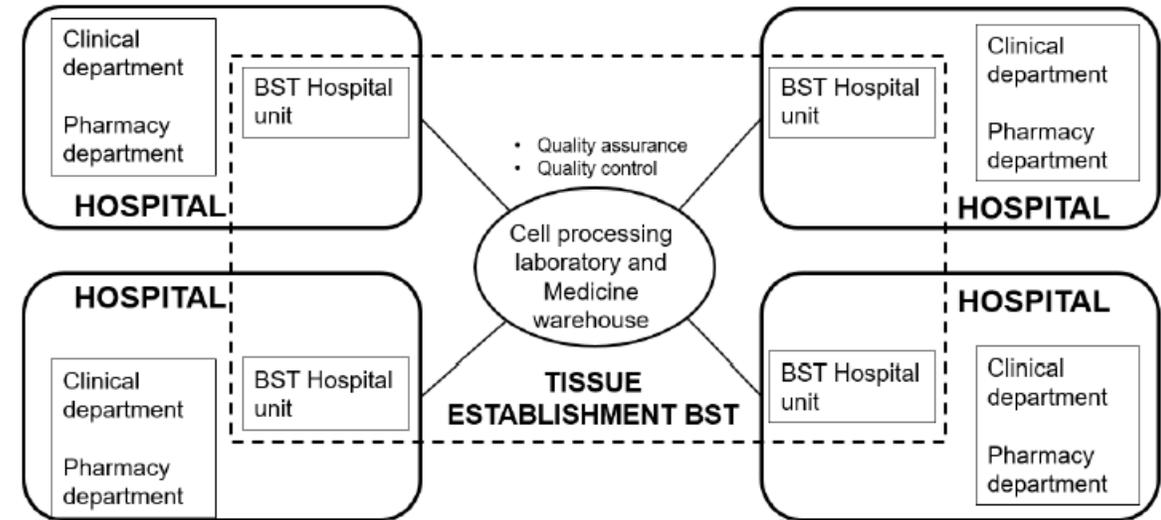


Hacia el modelo HUB & SPOKE

Este modelo ha facilitado la designación de seis hospitales públicos para tratar a pacientes con terapia CAR-T según el Plan de Nacional Español.

Elementos críticos:

- la estandarización común de la gestión de la calidad,
- La logística y el transporte de productos dentro de la red,
- Un único manual maestro de calidad
- PNTs comunes incluyendo manuales de aféresis i manipulación de los fabricantes . Los PNT específicos son compartidos.
- Sistema electrónico de gestión: Conexión con unidades clínicas y de farmacia
- Acuerdos técnicos entre hospitales públicos, BST y patrocinadores



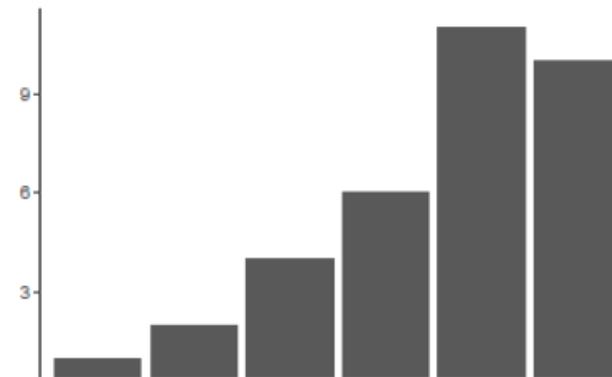
EL Modelo “Hub & Spoke” en la práctica

Los ensayos clínicos con células CAR-T comenzaron en 2016, y desde entonces, la actividad ha crecido exponencialmente :

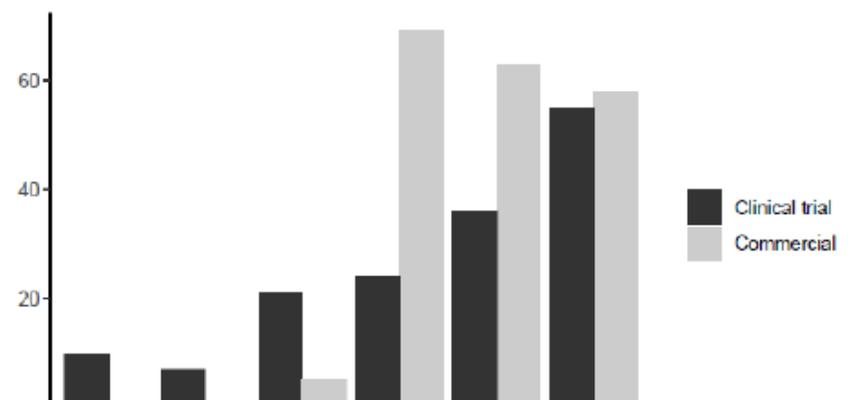
- De un ensayo en 2016 a 10 en 2021.
- Se han realizado **348 colecciones de células autólogas** como materiales de partida para las terapias de células CAR-T
- **153 (44%) de ellas para ensayos clínicos**, con un aumento exponencial a lo largo de los años.

En abril de 2019, un tercio de los centros designados por el Plan de Gestión Español y cualificados por los fabricantes eran hospitales académicos afiliados al BST, resultando en una explosión de actividad .

Number of Clinical trials



Number of cell collections



EL Modelo “Hub & Spoke” en la práctica

Una vez fabricados, los productos de células CAR-T se envían de vuelta al almacén de medicamentos criogénicos de BST (hub). hasta el día de la infusión, cuando se envían al hospital .

La descongelación es realizada por el equipo de BST bajo la supervisión del equipo de farmacia en un baño seco de acuerdo con los requisitos del fabricante.

Y transportado a la unidad clínica y administrado por el equipo clínico (< 30 minutos)



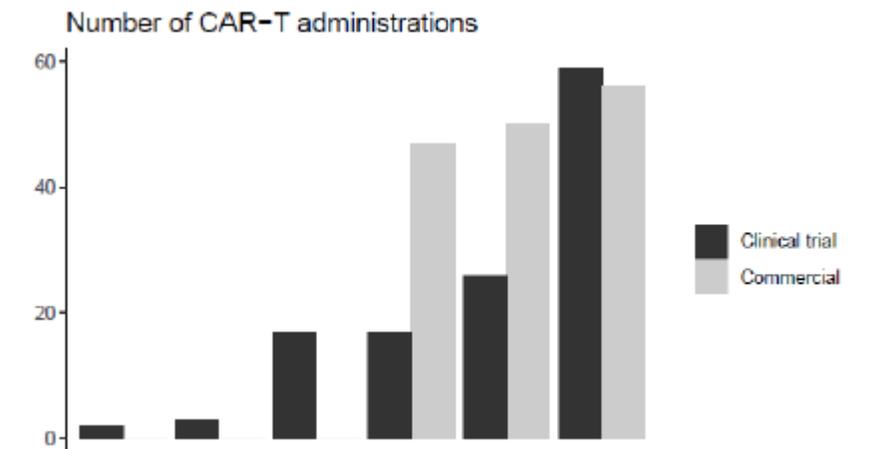
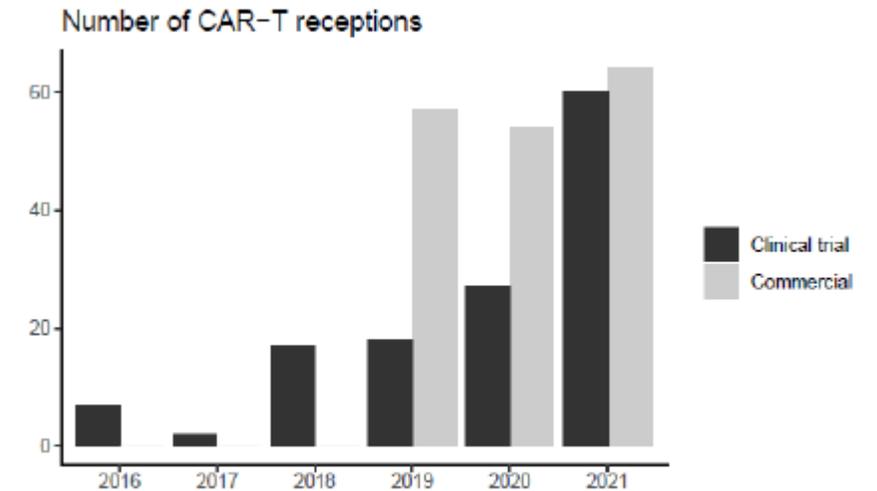
EL Modelo “Hub & Spoke” en la práctica

De **348 leucocitaféresis**, **213 (61%)** fueron congeladas y transportadas criopreservadas (< 30 min).

Durante el período de estudio, el BST recibió **313 medicamentos** de células CAR-T. De estos, **180 (58%)** representaron **productos comerciales de células CAR-T**.

A partir de 2021, se han descongelado e infundido, 155 productos de células CAR – T, 55% de los cuales son productos comerciales

Jesus Fernandez-Sojo, Joaquim Delgadillo, Joaquim Vives et al. A hub and spoke model to deliver effective access to CAR-T cell therapy in a public health network: the Catalan Blood and Tissue Bank experience . Cytotherapy (in press)



El modelo “Hub & Spoke” mas allá de las CAR-T

Al igual que BST , centros de investigación y Hospitales Académicos de Catalunya están desarrollando MTAs :

- Linfocitos T específicos infecciones víricas
- CAR-T 19 Linfomas no H.
- CAR-T 30 Enf. Hodgkin
- TIL Tumores sólidos
- WJ- MSCs EICH
- WJ- MSCs Lesiones medulares
- MSCs MO Regeneración ósea
- WJ - MSCs
- WJ – Regeneración Cardíaca
- CAR-NK
- NK derivades de IPS
- Otros medicamentos especiales



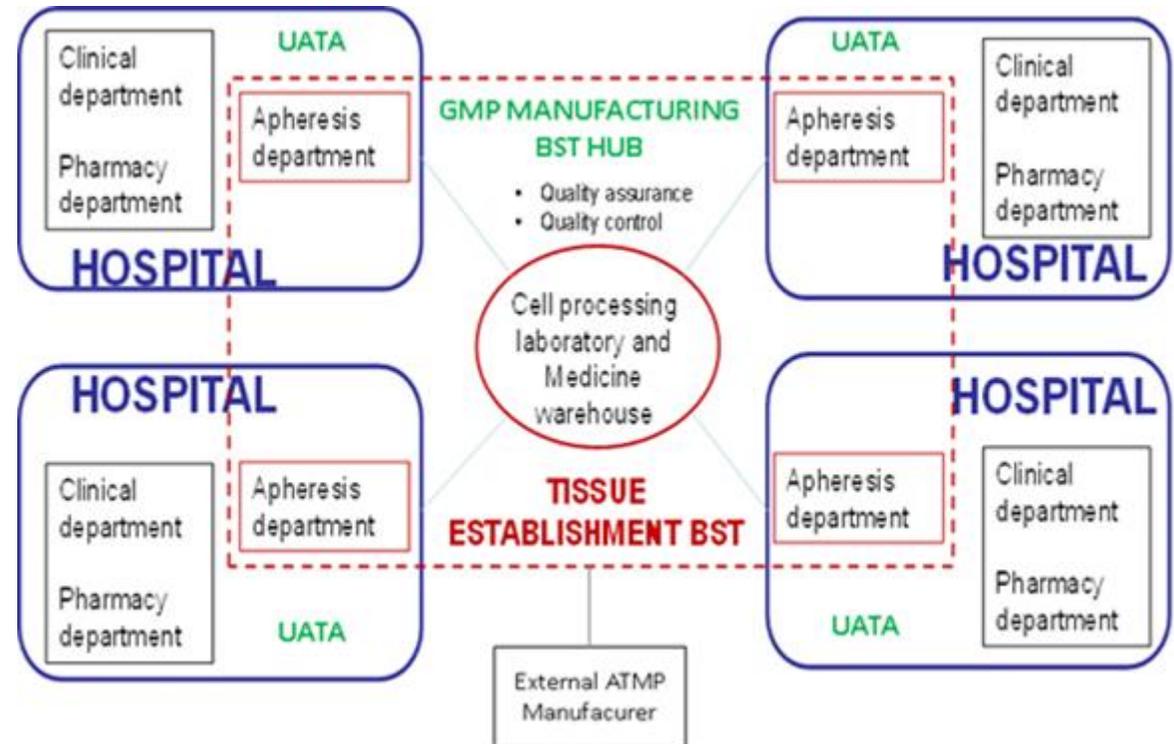
El modelo “Hub & Spoke” mas allá de las CAR-T

UATA: Unidad Aceleradora de las Terapias Avanzadas

Les relaciones de BST con cada UATA (Spoke) son definidas por sus objetivos estratégicos , sus capacidades y necesidades a fin de generar la máxima sinergia.

BST (Hub) aporta:

- Conocimiento de la cadena de valor de los MTAs
- Dirección técnica
- Formación
- Logística
- Asesoría regulatoria i sistema de calidad
- 200 m² de instalaciones clasificadas y equipamiento
- control calidad (seguridad transfusional, análisis molecular, análisis celular, etc)
- Área de criopreservación y almacenamiento
- Personal formado en fabricación y CC de MTA:
- Producción a escala semi-industrial
- Back-up productivo
- Recursos humanos,



Perspective

The Quality Management Ecosystem in Cell Therapy in Catalonia (Spain): An Opportunity for Integrating Standards and Streamlining Quality Compliance

Joaquim Vives ^{1,2,3,*}, Maria Glòria Sòria ¹, Eoin McGrath ⁴ and Mara Magri ^{5,*}

