

INCORPORACIÓN DE NUEVA METODOLOGÍA DE CAPTACIÓN Y TIPIFICACIÓN DE DONANTES POTENCIALES DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS (CPH) A TRAVÉS DE HISOPADO DE MUCOSA YUGAL

Índice temático

1. Metodología actual de la Captación de Donantes Potenciales de CPH
2. Evolución de la Captación de Donantes en los últimos años
3. Estado Actual de la Actividad de Procuración y Trasplante de CPH
4. Problemática actual: Compatibilidad de donantes, tiempos de búsqueda y costos
5. Proyecto de implementación de nueva metodología para incrementar la incorporación de Donantes Argentinos
6. Aspectos Operativos y estimativa inicial de costos
7. Plan piloto

1. Metodología actual de la captación de donantes potenciales de CPH.

El Registro Nacional de Donantes de Células Progenitoras Hematopoyéticas (RNDCPH) funciona en el ámbito del INSTITUTO NACIONAL CENTRAL ÚNICO COORDINADOR DE ABLACIÓN E IMPLANTE (INCUCAI), fue creado en el año 2001 a través de la Ley N° 25.392, reglamentada mediante Decreto N° 267/2003.

Sus principales funciones son la incorporación de donantes de CPH al Registro Argentino, y realizar la búsqueda de donantes y procuración de CPH tanto para pacientes que se trasplantan en Argentina como para los del exterior.

Su creación permitió que los pacientes argentinos que necesitaban un trasplante de CPH pudieran hacerlo en nuestro país sin necesidad de viajar al exterior.

La incorporación de donantes al Registro Argentino enriquece a la World Marrow Donors Association (WMDA) por su diversidad genética y amplía la posibilidad de que los pacientes puedan encontrar un donante compatible; también implica

menores costos en la búsqueda y procuración y se evitan enfermedades no endémicas en el país.

En el 17th International HLA & Immunogenetics Workshop (17th IHIWS) se realizó un análisis de los alelos del HLA-B en una cohorte de 36.872 donantes del RNDCPH, observándose que un 13,7 % de los donantes analizados presentaban alelos aborígenes (B*39:03, B*39:09:01, B*35:05, B*35:19, etc.).

La captación de donantes, desde sus comienzos, está vinculada con la donación de sangre, que es un requisito que para que se realice la inscripción.

Solo se hace en Servicios de Hemoterapia y Bancos de Sangre del país registrados como Centros de Donantes o de Captación.

Los donantes completan un consentimiento informado, y los datos junto con los resultados de serologías son registrados en SISTEMA NACIONAL INFORMACIÓN DE PROCURACIÓN Y TRASPLANTE DE LA REPÚBLICA ARGENTINA (SINTRA) por los agentes de captación.

Los mismos son técnicos capacitados (deben obligatoriamente realizar un curso y luego seminarios de actualización) que informan a los donantes de sangre acerca de la posibilidad de inscribirse como donantes y la sistemática a seguir en caso de ser seleccionado, y son quienes toman las muestras de sangre para realizar los estudios de HLA en alta resolución y serologías de enfermedades infecciosas.

Actualmente hay 999 agentes de captación capacitados y activos en todo el país, y 238 Centros de donantes en donde es posible hacer la inscripción.

La muestra de sangre se envía al RNDCPH y es procesada en el Laboratorio Nacional de Inmunogenética (LNI) inaugurado en el año 2023 o derivada al indicado por la ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE SALUD (OPS), con quien el INCUCAI ha celebrado convenios desde el año 2014 para la realización de tipificación HLA en alta resolución. Previamente se realizaban en laboratorios del país, en baja o mediana resolución.

Los resultados de la tipificación son ingresados en el SINTRA y toda la información de los donantes aptos es exportada a la plataforma de la WMDA, para que estén disponibles en la búsqueda de donante de cualquier paciente del mundo que lo necesite.

Desde los inicios el RNDCPH incorporaron en distintas provincias personas que captan donantes, y que actualmente además tienen funciones de coordinación como Gestores Informáticos Administrativos Provinciales (GIAP) y tienen la responsabilidad de verificar los ingresos de los datos de tales donantes al SINTRA, gestionar el envío de muestras a la DRNDCPH y del proceso vinculado a la procuración de CPH de un donante de su jurisdicción.

Con esta metodología, entre los años 2003 y 2024, se incorporaron y tipificaron 307.000 personas (más del 90% en alta resolución), con la ventaja de tratarse de donantes fidelizados (lo que impacta en la alta disponibilidad al momento de ser convocados a realizar estudios confirmatorios para la donación) y en los que inicialmente pueden realizarse serologías de enfermedades infecciosas.

2. Evolución de la captación de donantes.

La captación anual de donantes entre 2015 y 2019 fue de aproximadamente 30.000 por año.

En el año 2020, debido a la pandemia por COVID-19 y porque se disminuyó la edad límite de incorporación de donantes al Registro hasta los 40 años, hubo una disminución de donantes inscriptos.

Entre 2020 y 2022 hubo aproximadamente 14.000 donantes por año.

En el año 2023 se incorporaron 16.809. (Gráfico 1)

La tasa media de donantes inscriptos es actualmente de 69,52 cada 10.000 habitantes a nivel país, pero existen asimetrías entre las provincias. (Gráfico 2)



Gráfico 1: Cantidad de donantes tipificados por año (2003-2024)

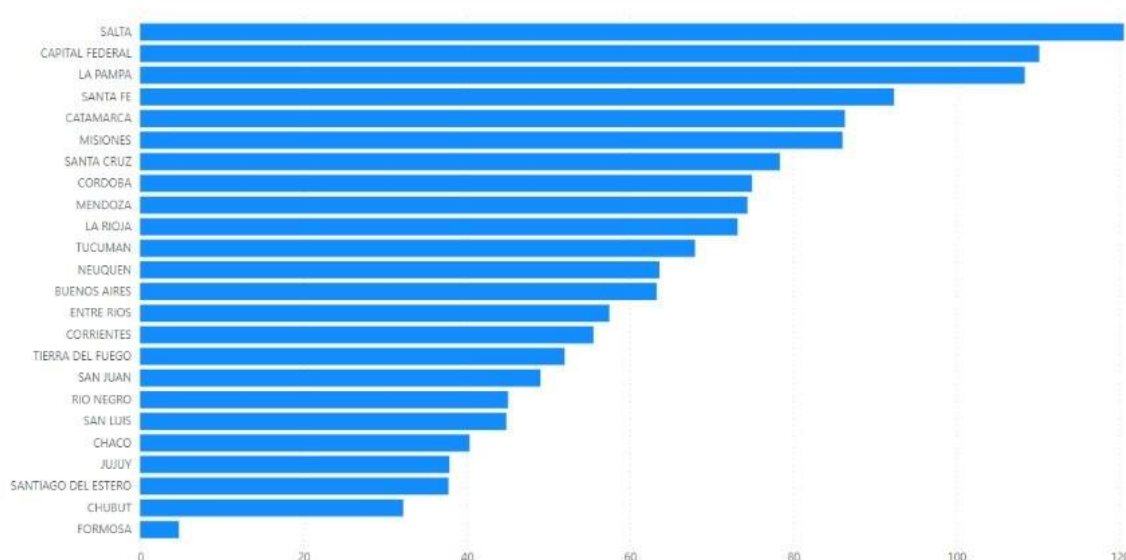


Gráfico 2: Tasa de donantes inscriptos cada 10.000 habitantes en las provincias

Debido a estas diferencias, es necesario realizar acciones que tiendan a aumentar la captación de donantes de provincias menos representadas para ampliar la diversidad genética del Registro.

Los países que registran las mayores tasas de donantes inscriptos cada 10.000 son Israel, Alemania y Polonia y Portugal, con cifras de 1.504, 1.191, 535 y 373 respectivamente.

3. Estado actual de la actividad de procuración y trasplante de CPH.

Entre los años 2008 y agosto de 2024 se han realizado 609 colectas de CPH de donantes argentinos (313 para pacientes argentinos y 296 para pacientes del exterior).

Cabe destacar que más del 60% de las mismas se realizaron entre 2020 y 2024, producto de la tipificación de 150.000 muestras de donantes en este período (Gráfico 3).

Entre los años 2008 y 2023, más del 50% de las colectas de donantes argentinos fueron destinadas a pacientes argentinos. De las restantes, 17% a pacientes de Estados Unidos, 8% España, 4% Italia, 18 % otros países (Gráfico 4)

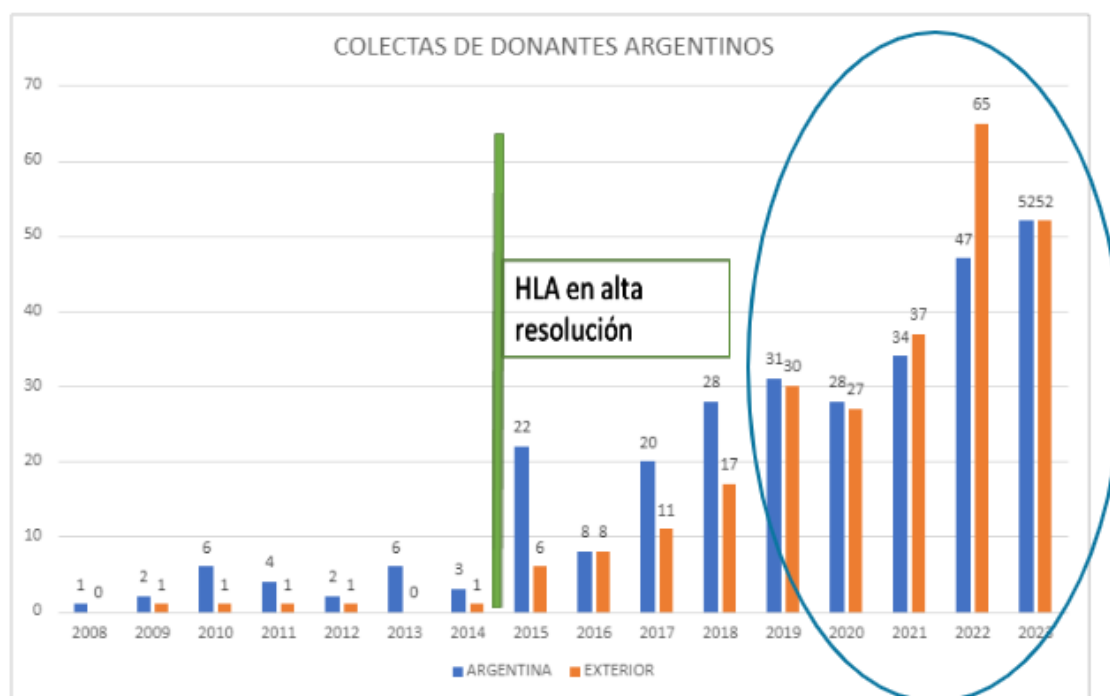


Gráfico 3: Colectas de CPH de donantes argentinos para pacientes argentinos (azul) y para pacientes del exterior (naranja).

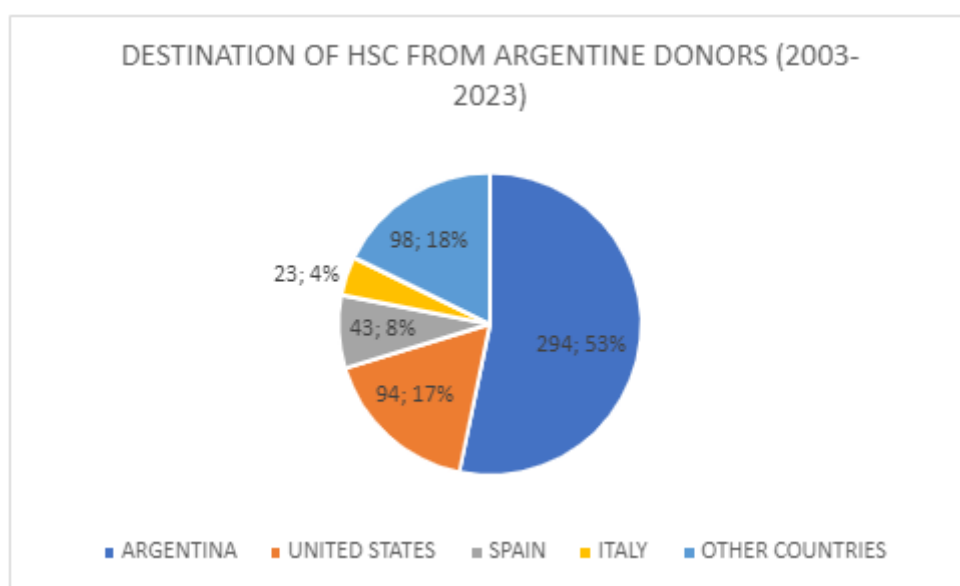


Gráfico 4: Destino de los productos colecta de CPH de donantes argentinos. Período 2008-2023

En los últimos años hubo en nuestro país un crecimiento sostenido en el número de trasplantes de CPH, siendo el 2023 el año récord en el que se realizaron 1.387

totales (Gráfico 5) y 182 trasplantes con donante no relacionado, que resultaron ser un 30% más que en el año 2022 (Gráfico 6).

Esto fue el resultado de distintas intervenciones realizadas como la creación o ampliación de Centros de Trasplante, financiamiento a través del Fondo Solidario de Trasplantes para las búsquedas de donantes No relacionados, y para los 4 tipos de trasplantes de CPH en pacientes con Cobertura Pública Exclusiva, mejoras en los procesos que permitió acortar tiempos y comienzo de la actividad de la Red Federal de TCPH.

Respecto al origen de los donantes, en el 2023, cerca del 30% de los pacientes argentinos se trasplantaron con donantes locales, y se necesitó de la importación de CPH de donantes extranjeros en el resto de los casos. (Gráfico 7)



Gráfico 5: Evolución de los trasplantes de CPH entre 2009-2023 (autólogos, alogénicos con donantes relacionados histoidénticos, haploidénticos y con donantes no relacionados)

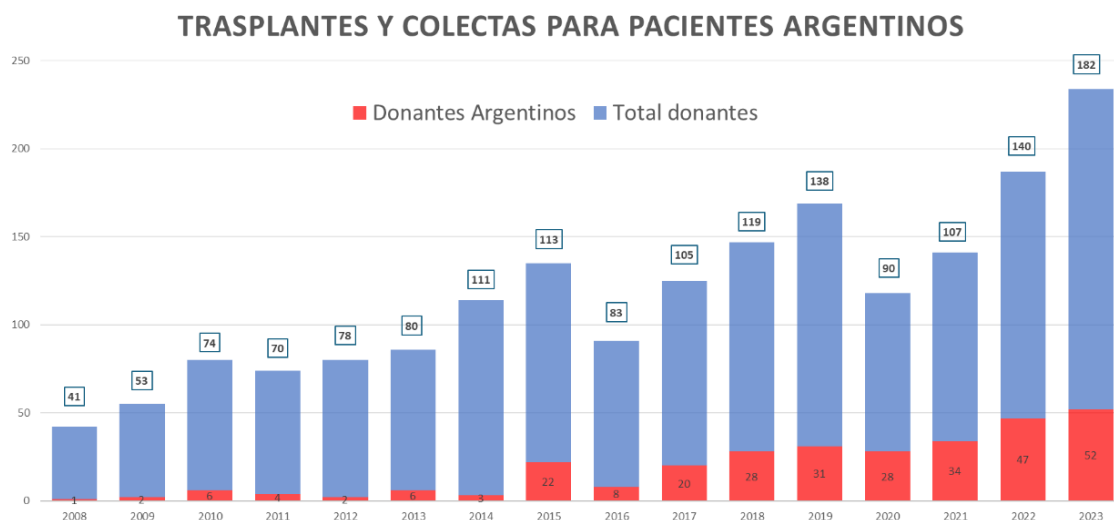


Gráfico 6 : Evolución de los trasplantes de CPH con donante no relacionado en Argentina. Período 2004-2023. En rojo: trasplantes realizados con donantes argentinos.

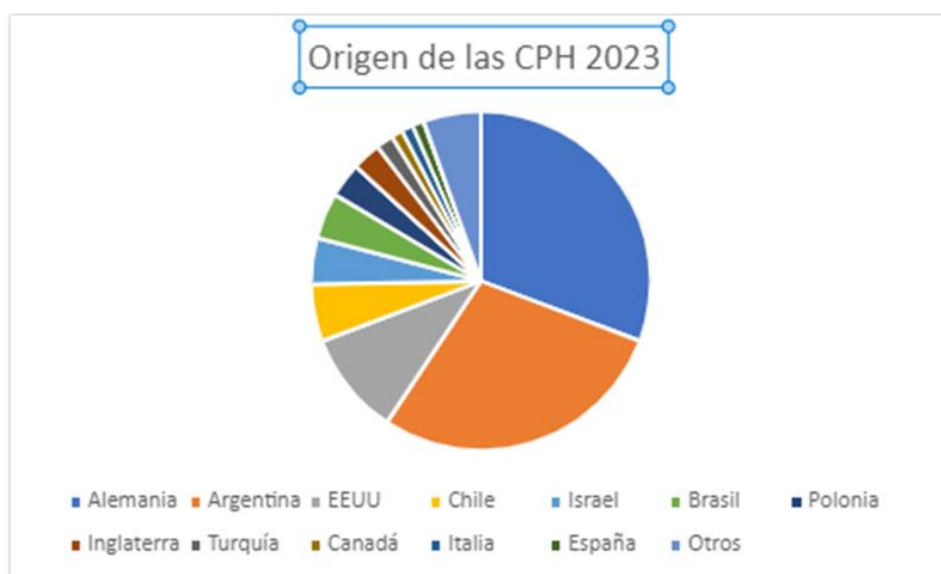


Gráfico 7: Origen de los donantes de CPH de pacientes argentinos trasplantados en 2023.

4. Problemática actual: Compatibilidad de donantes, tiempos de búsqueda y costos.

Un análisis de 115 búsquedas de donantes para pacientes argentinos realizadas en el 1er semestre de 2024 arrojó que un 8% de estos no encuentran un donante compatible 9/10 o 10/10.

La mayoría de estos pacientes presentan alelos autóctonos, aborígenes o combinaciones de haplotipos (autóctonos y de otros orígenes), que no están representados en el Registro Nacional ni en la plataforma Search and Match de la WMDA.

Existen diferencias en los tiempos y en los costos de búsqueda y procuración de CPH según la nacionalidad y registro del donante.

La procuración de CPH de donantes locales disminuye estos tiempos, un aspecto fundamental a considerar debido a que las enfermedades que requieren del trasplante de CPH tienen una alta agresividad, probabilidad de complicaciones e interurrencias y rápida progresión.

Para aumentar las probabilidades de que los pacientes puedan encontrar un donante compatible en el Registro Nacional, y reducir la proporción de aquellos que no lo encuentran en toda la base de datos mundial, es necesario ampliar la cantidad de donantes inscriptos y la diversidad genética, en especial en aquellas provincias que están menos representadas, e incorporar donantes potenciales de pueblos originarios.

Durante los meses de febrero, marzo y abril de 2024 se mantuvieron reuniones con cada uno de los Directores y equipos de los ORGANISMOS PROVINCIALES DE ABLACIÓN E IMPLANTE (OPAI), en el contexto de las COMISIONES REGIONALES DE TRASPLANTE (CORETRAS), en las cuales se abordó la temática de acceso de los pacientes al trasplante y se enfatizó la importancia de incorporar donantes potenciales de sus respectivas provincias.

Se analizó la cantidad de donantes inscriptos en los últimos años, observándose que muchas provincias no han podido incrementarla luego del año 2020.

En la mayoría de los casos, los problemas planteados fueron:

- Disminución de donantes voluntarios de sangre en algunas jurisdicciones
- Donantes fidelizados ya inscriptos
- Donantes mayores a 40 años que no pueden ser ingresados.
- Centros de Captación escasos, distantes y de difícil acceso en algunas provincias.

5. Proyecto de implementación de nueva metodología para incrementar la incorporación de donantes argentinos.

a. Objetivo:

Incorporar una nueva metodología de captación y tipificación de donantes potenciales de CPH a través de hisopado de mucosa yugal en el país.

b. Propósitos:

- Aumentar la probabilidad de que los pacientes argentinos (y del mundo) encuentren un donante compatible en el Registro Nacional.
- Ampliar la cantidad de donantes inscriptos en el registro mediante nuevos métodos de captación.
- Ampliar la diversidad genética de los donantes.
- Incorporar donantes de provincias que actualmente no están representadas en el Registro Nacional.
- Disminuir tiempos y costos del proceso de búsqueda de donante no relacionado y procuración de CPH.

De manera complementaria a la incorporación de donantes de sangre menores de 40 años como donantes potenciales de CPH, se busca promover la captación de donantes y tipificación de su HLA a través de hisopado de mucosa yugal y de muestra de sangre (no asociada a la donación de sangre).

Esta metodología permite tomar la muestra de los donantes para la tipificación de su HLA de manera sencilla y segura. No requiere de complejidad en cuanto a infraestructura ni recursos, lo que permite que los puestos de captación puedan estar en diversos lugares, accesibles a la población objetivo.

Los puestos de captación pueden estar ubicados en: Centros de salud, laboratorios públicos y privados, la Red de Laboratorios de Inmunogenética, el Laboratorio Nacional de Inmunogenética, OPAI, universidades, vacunatorios, comunas y clubes, entre otros.

La metodología de captación de donantes y su tipificación por hisopado está establecida en los Registros del mundo.

Permitiría al Registro autonomía y mayor dominio de la actividad de captación.

Se propone también realizar la promoción haciendo referencia a que las CPH son "Células precursoras/ productoras de la sangre", ya que el uso del término "médula ósea" genera confusiones en la población, y actualmente el 85% de las

colectas son a través de aféresis (en crecimiento), mientras que solamente el 15% es por punción de médula ósea.

6. Aspectos operativos y estimativa inicial de costos.

Esta metodología de captación implica una organización y operatividad diferente a la actual para la captación de donantes de sangre.

Si bien los agentes de captación están capacitados por la DRNDCPH y registrados como se hace actualmente con los técnicos en los Centros de Hemoterapia, no es necesario que sean profesionales de la salud quienes realicen los hisopados.

Se necesita un fuerte trabajo de equipos de comunicación y prensa para que los donantes interesados se acerquen a los puestos de captación.

Se desarrollaría una App (aplicación para celulares) o link en la web del INCUCAI, en la cual el donante pueda hacer un pre-registro con sus datos personales, firmar electrónicamente el consentimiento informado, estos datos migren automáticamente a SINTRA y se escanee el código de barras asociado al kit de hisopado. En caso de que no sea posible utilizar la App, el agente podría inscribir al donante en SINTRA. Las muestras tomadas a través de hisopado se enviarán al LNI del RNDCPH, que realizaría las tipificaciones. En caso de contingencia podría ser necesario derivar las muestras a otro laboratorio.

Costos estimados:

Presupuestos generales

Tipificaciones en LNI (Determinaciones: HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DPA1, HLA-DPB1, HLA-DRB1, HLA-DRB3/4/5, HLA-DQA1, HLA-DQB1, CCR5Δ32)

U\$S 100 por donante

Costo de los hisopos:

U\$S 0,5 cada uno (inicialmente se utilizarían 3 por cada donante para asegurar la obtención de suficiente muestra de ADN)

Costo de distribución de kits desde la DRNDCPH hasta los OPAI y/o centros de captación:

Presupuesto envío cajas con 10 kits de hisopos (en pesos)

Rango	Local	Regional	Nacional 1	Nacional 2
0 - 1	9846.86	12370.29	14964.44	21822.7

local: hasta 50 km

regional: de 51 a 350 km

nacional 1: de 351 a 800 km (y ciudades capitales hasta 1250 km)

nacional 2: más de 801 km

6. Plan piloto.

El plan piloto se desarrollará en las provincias seleccionadas por presentar nula o baja captación como Formosa y Chubut, y en CABA, por proximidad y facilidad en la logística.

La elección de las provincias de Formosa y Chubut se realizó teniendo en cuenta las dificultades que las mismas presentan para la captación de donantes por donación de sangre, único método vigente al momento para la incorporación de nuevos donantes al Registro Nacional. Dentro de estas provincias se seleccionarán clubes, universidades, centros de salud y laboratorios.

La finalidad del plan es poder verificar si con el nuevo método es posible captar donantes más jóvenes y en su mayoría masculinos, dado que la necesidad del Registro Nacional de contar con dicha población.

En CABA se seleccionó el LNI, debido a las facilidades que se presentan por encontrarse en el mismo edificio que la DRNDCPH y bajo su dependencia, para poder corroborar los procesos del nuevo método de manera directa y sencilla.

Objetivo general.

Analizar la incorporación de un nuevo método de captación.

Objetivos específicos.

Verificar si los centros elegidos captan donantes.

Verificar si se logra captar un perfil de población más joven.

Verificar si se logra captar un perfil de población masculino.

Conocer si las campañas de comunicación y difusión llegan al público deseado.
Evaluar si la información de los kits es suficiente y clara para la toma de la muestra.
Evaluar si la capacitación al personal es suficiente para la buena toma de muestras.
Verificar que el ADN extraído de las muestras por hisopado es suficiente para realizar la tipificación.
Verificar si logra implementarse en provincias donde no hubo dificultades en la incorporación de donantes a través de donación de sangre.
Evaluar la implementación de la App o link para el registro de donantes con firma electrónica.
Corroborar los procesos de logística de los hisopos (entrega por el laboratorio, almacenaje, preparación de envíos, distribución, devolución por parte de los centros).

Presupuesto.

Para iniciar el plan piloto durante el 2024 será necesario adquirir:

- 4000 hisopos: aproximadamente U\$2.000.
- 2 kits de extracción de ADN: \$862.000 (pesos).

Esta compra permitiría iniciar las validaciones en el LNI, comenzar con la captación de aproximadamente 1.300 donantes, evaluar el procedimiento y realizar ajustes si es necesario.

7. Publicaciones y sitios web de Registros que utilizan la metodología.

-Barriga, F et al. 5 years DKMS Chile: approach, results and impact of the first unrelated stem cell donor center in Chile. Frontiers in Medicine. 2023.

-Schmidt, A et al. Providing hematopoietic stem cell products from unrelated donors to the world: DKMS donor centers and DKMS Registry. Best Practice and Research Clinical Haematology. March 2024

-Web del Registro DKMS: <https://www.dkms.org/>

-Web del Registro de Reino Unido: <https://www.anthonynolan.org/>

-Web del Registro de EEUU: <https://bethematch.org/support-the-cause/donate-blood-stem-cells/how-to-join-the-donor-registry/>

-Web Registro de Israel: <https://ezermizion.org/swab>

-Web del Registro de Sudáfrica: <https://sabmr.co.za/become-a-donor/>



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: ANEXO ÚNICO EX-2024-95463294- -APN-DRNDCPH#INCUCAI

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 13 pagina/s.