



DIRECTRICES DE LA OMS SOBRE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA CENTROS DE SANGRE

**ANEXO 4 DEL CUADRAGÉSIMO QUINTO INFORME DEL COMITÉ DE EXPERTOS DE LA
OMS SOBRE ESPECIFICACIONES PARA PREPARADOS FARMACÉUTICOS**

OPS



Organización
Panamericana
de la Salud



Organización
Mundial de la Salud
CENTRO REGIONAL PARA LAS
Américas

DIRECTRICES DE LA OMS SOBRE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA CENTROS DE SANGRE

**ANEXO 4 DEL CUADRAGÉSIMO QUINTO INFORME DEL COMITÉ DE EXPERTOS DE LA
OMS SOBRE ESPECIFICACIONES PARA PREPARADOS FARMACÉUTICOS**

Directrices de la OMS sobre buenas prácticas de manufactura para centros de sangre. Anexo 4 del cuadragésimo quinto informe del Comité de Expertos de la OMS sobre especificaciones para preparados farmacéuticos

© World Health Organization 2021

ISBN: 978-92-75-32335-9 (impreso)

ISBN: 978-92-75-32336-6 (pdf)

Algunos derechos reservados. Esta obra está disponible en virtud de la licencia Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 3.0 Organizaciones intergubernamentales de Creative Commons (CC BY-NC-SA 3.0 IGO; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo/deed.es>).



Con arreglo a las condiciones de la licencia, se permite copiar, redistribuir y adaptar la obra con fines no comerciales, siempre que se utilice la misma licencia o una licencia equivalente de Creative Commons y se cite correctamente, como se indica a continuación. En ningún uso que se haga de esta obra debe darse a entender que la Organización Panamericana de la Salud (OPS) respalda una organización, producto o servicio específicos. No está permitido utilizar el logotipo de la OPS.

Adaptaciones: si se hace una adaptación de la obra, debe añadirse la siguiente nota de descargo junto con la forma de cita propuesta: “Esta publicación es una adaptación de una obra original de la Organización Panamericana de la Salud (OPS). Las opiniones expresadas en esta adaptación son responsabilidad exclusiva de los autores y no representan necesariamente los criterios de la OPS”.

Traducciones: si se hace una traducción de la obra, debe añadirse la siguiente nota de descargo junto con la forma de cita propuesta: “La presente traducción no es obra de la Organización Panamericana de la Salud (OPS). La OPS no se hace responsable del contenido ni de la exactitud de la traducción”.

Forma de cita propuesta: Directrices de la OMS sobre buenas prácticas de manufactura para centros de sangre. Anexo 4 del cuadragésimo quinto informe del Comité de Expertos de la OMS sobre especificaciones para preparados farmacéuticos. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2021. Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://doi.org/10.37774/9789275323366>.

Datos de catalogación: pueden consultarse en <http://iris.paho.org>.

Ventas, derechos y licencias: para adquirir publicaciones de la OPS, escribir a sales@paho.org. Para presentar solicitudes de uso comercial y consultas sobre derechos y licencias, véase www.paho.org/permissions.

Materiales de terceros: si se desea reutilizar material contenido en esta obra que sea propiedad de terceros, como cuadros, figuras o imágenes, corresponde al usuario determinar si se necesita autorización para tal reutilización y obtener la autorización del titular del derecho de autor. Recae exclusivamente sobre el usuario el riesgo de que se deriven reclamaciones de la infracción de los derechos de uso de un elemento que sea propiedad de terceros.

Notas de descargo generales: las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, por parte de la OPS, juicio alguno sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto del trazado de sus fronteras o límites. Las líneas discontinuas en los mapas representan de manera aproximada fronteras respecto de las cuales puede que no haya pleno acuerdo.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o de nombres comerciales de ciertos productos no implica que la OPS los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las denominaciones de productos patentados llevan letra inicial mayúscula.

La OPS ha adoptado todas las precauciones razonables para verificar la información que figura en la presente publicación. No obstante, el material publicado se distribuye sin garantía de ningún tipo, ni explícita ni implícita. El lector es responsable de la interpretación y el uso que haga de ese material, y en ningún caso la OPS podrá ser considerada responsable de daño alguno causado por su utilización.

HSS/MT/2021

Diseño y maquetación: L'IV Com Sàrl

ÍNDICE

1.	Introducción	1
2.	Glosario y abreviaturas	3
3.	Gestión de la calidad	8
3.1	Principios	8
3.2	Garantía de la calidad	9
3.2.1	Buenas prácticas de manufactura o fabricación en centros de sangre	9
3.2.2	Control de la calidad	10
3.3	Examen de la calidad del producto	10
3.4	Gestión de riesgos de la calidad	11
3.5	Control de los cambios	11
3.6	Evaluación y comunicación de desviaciones	12
3.7	Medidas correctoras y preventivas	12
3.8	Auditorías internas	12
3.9	Quejas y retirada de productos	13
3.9.1	Quejas	13
3.9.2	Retirada del producto	13
3.10	Mejora del proceso	14
3.11	Retrospección	14
4.	Personal	16
4.1	Organización y responsabilidades	16
4.2	Capacitación	18
4.2.1	Capacitación inicial	18
4.2.2	Capacitación continua	18
4.2.3	Competencia	18
4.3	Higiene personal	19
5.	Documentación	20
5.1	Procedimientos normalizados de trabajo y registros	20
5.1.1	Procedimientos normalizados de trabajo (PNT)	20
5.1.2	Registros	20
5.2	Control de los documentos	21
5.2.1	Gestión de los documentos	21
5.2.2	Conservación y archivo de registros	21
6.	Locales y equipamiento	22
6.1	Locales	22
6.1.1	Diseño y construcción	22
6.1.2	Zonas de donantes	23
6.1.3	Zonas de producción	23

6.1.4	Zonas de almacenamiento23
6.1.5	Laboratorios24
6.1.6	Unidades móviles de extracción24
6.2	Equipamiento.25
6.2.1	Diseño y construcción25
6.2.2	Mantenimiento25
6.2.3	Limpieza26
6.2.4	Calibración26
6.3	Sistemas informáticos26
7.	Certificación y validación28
7.1	Certificación del equipamiento.28
7.2	Validación de procesos de manufactura o fabricación28
7.3	Elección de un sistema analítico adecuado para detectar enfermedades infecciosas.29
7.4	Validación del desempeño del ensayo31
8.	Gestión de materiales y reactivos32
8.1	Materiales y reactivos.32
8.2	Recepción y cuarentena32
8.3	Aprobación de reactivos analíticos y material entrante de producción.32
8.4	Almacenamiento.33
8.5	Rastreabilidad de los materiales y reactivos.33
8.6	Gestión de proveedores o abastecedores33
9.	Manufactura o fabricación.35
9.1	Registro de los donantes.35
9.2	Selección de los donantes35
9.2.1	Vigilancia epidemiológica de la población de donantes.36
9.2.2	Información a los donantes37
9.2.3	Cuestionario y entrevista37
9.2.4	Política y criterios de exclusión.38
9.2.5	Exploración física, criterios de salud y aceptación de los donantes40
9.3	Extracción40
9.3.1	Obtención de sangre entera40
9.3.2	Obtención por aféresis.42
9.3.3	Seguridad de los donantes42
9.4	Preparación de los componentes43
9.4.1	Material de partida43
9.4.2	Métodos de producción44
9.4.2.1	Centrifugación.44
9.4.2.2	Separación44
9.4.2.3	Congelación44
9.4.2.4	Desleucocitación45
9.4.2.5	Irradiación45



9.4.3	Sangre y componentes sanguíneos46
9.4.3.1	Sangre entera46
9.4.3.2	Concentrado de eritrocitos47
9.4.3.3	Concentrado de plaquetas47
9.4.3.4	Plasma para transfusión y plasma para fraccionamiento48
9.4.3.5	Crioprecipitado y plasma criosobrenadante49
9.5	Análisis de laboratorio50
9.5.1	Tamizaje de marcadores de enfermedades infecciosas50
9.5.1.1	Requisitos de los análisis50
9.5.1.2	Manejo de muestras y datos51
9.5.1.3	Análisis y procedimientos postanalíticos52
9.5.1.4	Interpretación de las pruebas y seguimiento de los resultados reactivos53
9.5.2	Determinación del grupo sanguíneo54
9.5.3	Muestras de reserva.54
9.6	Seguimiento de la calidad de la sangre y los componentes sanguíneos54
9.7	Etiquetado.55
9.7.1	Información contenida en la etiqueta55
9.7.2	Nombre del producto56
9.7.3	Fecha de caducidad.56
9.8	Aprobación de la salida del producto.57
9.9	Almacenamiento.58
9.10	Distribución59
9.11	Expedición.60
9.12	Devoluciones60
10.	Manufactura o fabricación, análisis y servicios por contrata61
11.	Autores y agradecimientos63
12.	Referencias65



INTRODUCCIÓN

Los requisitos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la obtención, procesamiento y control de la calidad de la sangre, los componentes sanguíneos y los derivados plasmáticos (1) definen un sistema de garantía de la calidad basado en a) la existencia de una estructura nacional independiente de los fabricantes; b) el cumplimiento del proceso de garantía de la calidad para productos biológicos —es decir, control de materiales de partida, procesos de producción y productos finales—; y c) la adherencia estricta a los principios de buenas prácticas de manufactura o fabricación (BPM). Desde la última revisión de estos requisitos en 1992, se han revisado dos cuestiones pertinentes y adoptado nuevas recomendaciones; más concretamente, en lo relativo a la inactivación y eliminación de virus en los derivados plasmáticos (2004) (2) y al plasma humano para fraccionamiento (2007) (3). Sin embargo, aún no se han abordado diversos temas, como el requisito de un sistema de garantía de la calidad en los centros de sangre. El Comité de Expertos de la OMS en Estandarización Biológica, por consiguiente, consideró que formular unas directrices de la OMS sobre BPM para centros de sangre es de la máxima prioridad para ayudar a los Estados Miembros a satisfacer sus necesidades en este ámbito, de acuerdo con lo solicitado por la Conferencia Internacional de Organismos de Reglamentación Farmacéutica (CIORF) en el año 2008 (4).

La 63.^a Asamblea Mundial de la Salud, en su resolución WHA63.12 sobre la disponibilidad, inocuidad y calidad de los hemoderivados, resaltó también la importancia de establecer sistemas confiables de garantía de la calidad que abarquen toda la cadena, desde la extracción de sangre hasta el procesamiento y distribución de componentes sanguíneos en los centros de sangre (5). En dicha resolución, la garantía de la calidad se consideró una medida necesaria que contribuiría a aumentar la disponibilidad mundial de plasma que satisfaga los criterios reconocidos internacionalmente.

En la resolución WHA63.12 se admite que hace falta un esfuerzo especial para fortalecer a nivel mundial la capacidad técnica de los organismos nacionales de reglamentación (ONR) para garantizar el adecuado control de los hemoderivados. En la resolución se recuerdan otras resoluciones precedentes relacionadas en las que se instaba a los Estados Miembros a promover la plena implantación de programas de sangre sostenibles, coordinados a nivel nacional y bien organizados, con énfasis en la importancia de la donación voluntaria y no remunerada de sangre en poblaciones de bajo riesgo.

En los últimos años, la seguridad y calidad en la cadena de transfusión se ha convertido en un tema importante en muchos países y regiones (6). Los centros de sangre deben establecer y mantener sistemas de calidad basados en los principios de BPM que abarquen todas las actividades que determinan los objetivos y responsabilidades de la política de calidad, y deben implantarlos por medios como la planificación, el control, la garantía y la mejora de la calidad. Un enfoque de buenas prácticas para la manufactura o fabricación de hemoderivados seguros que satisfagan sistemáticamente las especificaciones predefinidas y las expectativas de los clientes proporciona un modelo que permita un sistema documentado de incorporar la calidad a todo el proceso. A la hora de obtener y procesar sangre y plasma de donantes humanos, las consideraciones de BPM deben abordarse en un contexto biológico dadas las características específicas de los materiales de origen humano.

Las directrices recogidas en el presente documento incluyen:

- temas generales de BPM, como gestión de la calidad, personal, documentación, locales y equipamiento, certificación y validación, gestión de materiales, manufactura o fabricación por contrata, y quejas y retirada de productos;
- conceptos de BPM, como gestión de riesgos de la calidad y exámenes de la calidad de los productos;
- temas específicos de la manufactura o fabricación de hemoderivados, desde la selección de donantes hasta la distribución del producto final.

Se abordan en ellas los principios vigentes y ampliamente aceptados de BPM que son pertinentes para la producción sistemática de hemoderivados seguros y de calidad garantizada en los centros de sangre, incluidas las cuestiones conexas relativas a la seguridad de los donantes. La finalidad del presente documento es brindar orientación tanto a los centros de sangre como a los ONR a la hora de implantar y poner en práctica estos principios. No se aborda la práctica de la medicina transfusional ni el manejo de emergencias o crisis a las que se apliquen políticas específicas definidas por el ONR. Tampoco entran dentro del alcance de este documento las cuestiones de personal y protección del medio ambiente.

Existe orientación complementaria, especialmente con respecto a la producción de plasma para fraccionamiento, en las *Recomendaciones de la OMS para la producción, control y reglamentación del plasma humano para fraccionamiento* (3).



GLOSARIO Y ABREVIATURAS

Las definiciones ofrecidas a continuación corresponden a los términos usados en el contexto de estas directrices; en otros contextos, pueden tener diferentes significados.

Aféresis	Proceso por el cual se obtienen de forma selectiva uno o más componentes sanguíneos a partir de un donante, mediante extracción de sangre entera, separación de sus componentes por centrifugación o filtración, y devolución de los componentes no precisados al donante.
Antígeno de superficie del VHB (AgHBs)	Antígeno situado en la superficie del virus de la hepatitis B.
Buenas prácticas de manufactura o fabricación (BPM)	Conjunto de elementos de la práctica establecida que hacen que los servicios o productos cumplan sistemáticamente las especificaciones adecuadas y las normas definidas.
Calibración	Conjunto de operaciones que establecen, en condiciones especificadas, la relación entre los valores indicados por un instrumento o sistema de medición, o los valores representados por una medida material, y los correspondientes valores conocidos de un patrón de referencia.
Calidad	Conjunto de características de una entidad que afectan su capacidad de satisfacer las necesidades declaradas e implícitas, y el desempeño uniforme y confiable de servicios o productos de conformidad con los requisitos especificados. Entre las necesidades implícitas se incluyen los atributos de seguridad y calidad de los productos destinados para uso terapéutico o como materiales de partida para elaboración posterior.
Centro de sangre	Toda entidad, institución, establecimiento u organismo responsable de cualquier aspecto de la obtención, análisis, procesamiento, almacenamiento, aprobación de salida, o distribución de sangre humana o sus componentes destinados directamente a transfusión o para elaboración industrial posterior.

Certificación	Conjunto de acciones empleadas para aportar pruebas documentadas de que cualquier aparato, material fundamental o reactivo usado para producir el producto final y que pudiera afectar la calidad o seguridad de un producto, funciona de manera confiable en la forma prevista o especificada, y produce los resultados esperados.
Componente sanguíneo	Elemento constituyente de la sangre (eritrocitos, leucocitos, plaquetas, crioprecipitado y plasma) susceptible de preparación por diversos métodos de separación y en condiciones tales que puede usarse ya sea directamente con fines terapéuticos o para procesamiento o elaboración posterior.
Contratante	Establecimiento o institución que subcontrata un trabajo o servicio concreto a otra institución y concierda con ella un contrato en el que se definen los deberes y las obligaciones de cada parte.
Contratista	Establecimiento o institución que lleva a cabo por contrato un trabajo o servicio concreto para otra institución.
Cuarentena	Aislamiento físico o por otros medios de los materiales de partida, materiales de envasado, productos intermedios, a granel o acabados, en espera de una decisión sobre su aprobación de uso o rechazo.
Cuasiaccidente	Incidente que, de no haberse detectado a tiempo, podría haber afectado la seguridad de los receptores o los donantes.
Distribución	Suministro de sangre o componentes sanguíneos a otros centros de sangre, bancos hospitalarios de sangre o fabricantes de productos medicinales derivados de la sangre o el plasma. No se incluye en este concepto el suministro de sangre o componentes sanguíneos para transfusión.
Donante	Persona en condiciones definidas de buena salud que dona voluntariamente sangre o componentes sanguíneos, incluido el plasma para fraccionamiento.
Donante (analizado) por primera vez	Donante cuya sangre o plasma se analiza por primera vez en un centro de sangre para descartar marcadores de enfermedades infecciosas.
Donante habitual	Persona que de forma habitual dona sangre, componentes sanguíneos o plasma en el mismo centro de sangre, de acuerdo con los intervalos mínimos establecidos.
Donante que repite	Persona que ha donado ya antes en el mismo centro, pero no dentro del plazo establecido para poder considerarlo donante habitual.
Extracción (u obtención) de sangre	Procedimiento mediante el cual se recoge una única donación de sangre en una solución anticoagulante o estabilizadora, en condiciones diseñadas para reducir al mínimo la contaminación microbiana, el daño celular o la activación de la coagulación de la sangre donada resultante.
Garantía de la calidad	Parte de la gestión de la calidad cuyo objetivo es proporcionar confianza en que se satisfarán los requisitos de calidad.

Gestión de la calidad	Actividades coordinadas para dirigir y controlar una organización en lo que respecta a la calidad.
Gestión de riesgos de la calidad	Proceso sistemático de evaluación, control, comunicación y examen de los riesgos para la calidad de un producto a lo largo de todo su ciclo de vida.
Hemoderivado	Toda sustancia terapéutica derivada de la sangre humana, incluida la sangre entera, cualquier componente sanguíneo y los productos medicinales derivados del plasma.
Manufactura o fabricación	Conjunto de pasos o procesos operativos —compra o selección de materiales y productos, producción, control de la calidad, aprobación de salida, almacenamiento y distribución de los productos y los controles relacionados— empleados para producir un hemoderivado. Incluye también el proceso de donación.
Organismo nacional de reglamentación (ONR)	Término empleado en la OMS para las autoridades nacionales de medicamentos. Los ONR se ocupan de promulgar y hacer cumplir la legislación sobre medicamentos.
Plasma para fraccionamiento	Parte líquida de la sangre humana que queda tras separar los elementos formes de la sangre recogida en un recipiente que contiene un anticoagulante, o separada por centrifugación o filtración continua de la sangre anticoagulada en un procedimiento de aféresis; su uso previsto es para elaboración posterior.
Producción	Conjunto de operaciones implicadas en la preparación de componentes sanguíneos, desde la extracción, pasando por el procesamiento y hasta la finalización como producto acabado (componente sanguíneo).
Reactividad (o positividad) reiterada	Una donación se considera reiteradamente reactiva si da positivo en una prueba de tamizaje, se vuelve a analizar por duplicado usando el mismo ensayo, y al menos uno de los dos reanálisis vuelve a dar positivo.
Sistema cerrado	Sistema desarrollado para la obtención y separación de sangre y componentes sanguíneos en condiciones asépticas, fabricados en condiciones de limpieza, aislados herméticamente del entorno externo y esterilizados por un método validado y aprobado.
Sistema de gestión de la calidad	Sistema de gestión para dirigir y controlar una organización en lo que respecta a la calidad, y para garantizar que están siguiéndose los pasos, procesos, procedimientos y normas relacionadas con las actividades de calidad.
Sistema informático	Sistema que abarca la introducción de datos, el tratamiento electrónico y la producción de información para su uso a efectos de elaboración de informes o control automático.
Técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (TAAN)	Método analítico para detectar la presencia de una región específica de un genoma microbiano dado, que usa técnicas de amplificación como la reacción en cadena de la polimerasa o (PCR).
Unidad móvil	Unidad usada para la obtención de sangre o componentes sanguíneos que opera temporalmente o en ubicaciones móviles fuera de un centro permanente, pero bajo la responsabilidad de un centro de sangre.

Validación	Acciones para probar que un procedimiento, proceso, actividad o sistema operativo da el resultado previsto. Las tareas de validación suelen llevarse a cabo con antelación según un protocolo definido y aprobado en el que se describen las pruebas y los criterios de aceptación.
Virus de la hepatitis A (VHA)	Virus de ARN monocatenario, sin envoltura, que es el agente causal de la hepatitis A.
Virus de la hepatitis B (VHB)	Virus de ADN bicatenario, con envoltura, que es el agente causal de la hepatitis B.
Virus de la hepatitis C (VHC)	Virus de ARN monocatenario, con envoltura, que es el agente causal de la hepatitis C.
Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)	Virus de ARN monocatenario, con envoltura, que es el agente causal del sida o síndrome de inmunodeficiencia adquirida.
Virus linfotrópicos T humanos de tipo 1 y 2 (HTLV-1, HTLV-2)	Virus de ARN monocatenario, con envoltura, habitualmente asociados a los linfocitos T.
Virus del Nilo Occidental (VNO)	Virus de ARN monocatenario, con envoltura, que es el agente causal de la fiebre del Nilo Occidental.



Siglas utilizadas

ADN	Ácido desoxirribonucleico
AgHBs	Antígeno de superficie del Virus de la Hepatitis B
ARN	Ácido ribonucleico
BPM	Buenas prácticas de manufactura o fabricación
CIORF	Conferencia Internacional de Organismos de Reglamentación Farmacéutica
ECJ	Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob
GRC	Gestión de riesgos de la calidad
HTLV	Virus linfotrópico T humano
ICH	Conferencia Internacional sobre Armonización (de los Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos de Uso Humano)
OMS	Organización Mundial de la Salud
ONR	Organismo nacional de reglamentación
OPS	Organización Panamericana de la Salud
PNT	Procedimiento normalizado de trabajo
PRP	Plasma rico en plaquetas
TAAN	Técnicas de amplificación de ácidos nucleicos
vECJ	Variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob
VHA	Virus de la hepatitis A
VHB	Virus de la hepatitis B
VHC	Virus de la hepatitis C
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
VNO	Virus del Nilo Occidental



CAPÍTULO 3

GESTIÓN DE LA CALIDAD

3.1 Principios

La calidad es responsabilidad de todas las personas involucradas en los diversos procesos de un centro de sangre. La gerencia del centro de sangre es responsable de adoptar un enfoque sistemático de la calidad y de la implantación y mantenimiento de un sistema de gestión de la calidad. Debe diseñarse un programa de calidad para garantizar que todo producto (incluido el plasma para fraccionamiento) se elabore de la misma manera desde la selección de donantes hasta la distribución del producto final.

La gestión de la calidad abarca todas las actividades que determinan la política de calidad, los objetivos y las responsabilidades, así como su implantación mediante planificación, control, garantía y mejora de la calidad con el fin de garantizar la calidad y seguridad de la sangre y los componentes sanguíneos.

La consecución de la política y objetivos de calidad es responsabilidad de la alta dirección del centro de sangre, pero requiere de la participación y el compromiso de todo el personal del centro. La alta dirección debe revisar periódicamente el sistema de calidad para verificar su eficacia e introducir las medidas correctoras pertinentes.

En la estructura orgánica del centro de sangre debe haber una unidad de gestión de la calidad integrada por una o más personas. El personal de gestión de la calidad será responsable de garantizar que existen pruebas documentadas de que están cumpliéndose las políticas, procedimientos y prácticas de calidad. La alta dirección, en coordinación con la unidad de gestión de la calidad, debe elaborar e implantar las políticas y objetivos de garantía de la calidad de modo que proporcione orientaciones claras a todo el personal. Las políticas y objetivos de garantía de la calidad deben estar diseñados de modo que garanticen los máximos niveles de seguridad y calidad en los componentes sanguíneos producidos a partir de cada extracción. Las políticas y procedimientos deben cumplir todos los reglamentos y requisitos nacionales y, en su caso, también internacionales.

El personal debe comprender la intención de los objetivos de calidad y su propia función para alcanzar los objetivos. El desempeño del sistema de gestión de la calidad debe evaluarse periódicamente determinando si los objetivos se han

logrado o se están logrando de forma continua. De apreciarse deficiencias en el sistema de calidad, deben corregirse, y la unidad de gestión de la calidad será responsable de supervisar las acciones correctoras y el cumplimiento continuo.

En todo centro de sangre debe haber funciones independientes para cumplir las responsabilidades de garantía de la calidad y control de la calidad. La función de garantía de la calidad debe ser independiente de las operaciones de manufactura o fabricación y debe asegurar que todos los procesos se lleven a cabo y queden documentados. La función de garantía de la calidad debe estar involucrada en todos los asuntos relacionados con la calidad, así como en la revisión y aprobación de todos los documentos relacionados con la calidad.

3.2 Garantía de la calidad

“Garantía de la calidad” es un amplio concepto que abarca todas las cuestiones que de forma individual o colectiva influyen en la calidad de un producto. Consiste en la totalidad de las disposiciones adoptadas con el fin de garantizar que los productos tengan la calidad requerida para su uso previsto. La garantía de la calidad, por consiguiente, incorpora las BPM y otros elementos, incluidos algunos que quedan fuera del alcance de la presente directriz, como el diseño y desarrollo de los productos (7).

La garantía de la calidad es la parte de la gestión de la calidad destinada a asegurar que todos los procesos fundamentales están adecuadamente descritos en las instrucciones escritas (véase el capítulo 5), se llevan a cabo de conformidad con los principios de BPM, y cumplen con la normativa pertinente. El sistema de garantía de la calidad debe estar plenamente documentado, distribuido y explicado a todos los implicados en los procesos de manufactura o fabricación.

Todas las partes del sistema de garantía de la calidad deben estar adecuadamente dotadas con personal competente, locales apropiados, y equipamiento e instalaciones apropiados y suficientes para que todos los pasos de manufactura o fabricación puedan completarse de manera segura y con la calidad requerida.

3.2.1 Buenas prácticas de manufactura o fabricación en centros de sangre

Las BPM son la parte de garantía de la calidad que asegura que los hemoderivados se producen y se controlan sistemáticamente con las normas de calidad adecuadas para su uso previsto, según lo exigido por las especificaciones predefinidas y, si procede, por la autorización de comercialización. El objetivo principal de las BPM es disminuir los riesgos inherentes a cualquier operación en un centro de sangre: contaminación (incluida la contaminación cruzada), mezclas, transmisión de enfermedades u otros desenlaces adversos imprevistos resultantes del uso de hemoderivados. Las BPM abarcan tanto la producción como el control de la calidad. Los requisitos básicos de BPM son:

- Todos los procesos de manufactura o fabricación están definidos claramente por las políticas y los Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNT), se revisan sistemáticamente en función de la experiencia, y se han demostrado capaces de lograr la elaboración sistemática de productos de la calidad requerida que cumplen con sus especificaciones.
- La certificación del equipamiento y los reactivos, y la validación de los procesos y los métodos, se llevan a cabo antes del uso en la manufactura o fabricación de productos destinados a la transfusión o elaboración posterior.
- Se proporcionan todos los recursos necesarios: personal suficientemente cualificado y capacitado, locales adecuados, equipamiento apropiado, materiales adecuados, procedimientos e instrucciones aprobados, almacenamiento y transporte adecuados.

- Existe un sistema para mantener la rastreabilidad de todos los productos aprobados para facilitar la retirada, en caso necesario, de cualquier producto sospechoso de no ajustarse a las normas; y existe también un sistema para tramitar las quejas.
- Existe un sistema para abordar las funciones y actividades destinadas a mejorar el proceso y la calidad.

3.2.2 Control de la calidad

El control de calidad es la parte de las BPM que se ocupa de las especificaciones, la obtención de muestras y su análisis. Se ocupa también de los procedimientos de organización, documentación y aprobación de salida destinados a garantizar que se llevan a cabo las pruebas necesarias y pertinentes y que ningún material sale para su uso o para suministro hasta que su calidad se haya considerado satisfactoria (7). Los apartados 9.5 y 9.6 tratan de los programas de control de la calidad en centros de sangre.

3.3 Examen de la calidad del producto

De forma habitual, deben llevarse a cabo exámenes periódicos o continuos de la calidad con el objetivo de comprobar la uniformidad del proceso existente y la idoneidad de las especificaciones vigentes, para poner de manifiesto tendencias e identificar posibles mejoras tanto del producto como del proceso.

El examen de la calidad del producto puede considerarse asimismo un instrumento para inspeccionar la calidad general de un componente sanguíneo y sus procesos de manufactura o fabricación, incluida la obtención de los materiales de partida. Tal examen debe hacerse normalmente una vez al año y quedar documentado. De conformidad con los requisitos y recomendaciones tanto del ONR como internacionales, puede incluir:

- examen de los materiales de partida;
- examen de los controles fundamentales durante el proceso;
- examen de los resultados del control de la calidad y del seguimiento de la calidad;
- examen de todos los cambios;
- examen del estado de certificación del equipamiento;
- examen de los contratos y acuerdos técnicos;
- examen de todos los casos de desviación importante, error o no conformidad, así como de las medidas correctoras adoptadas;
- examen de los resultados de las auditorías internas y otras inspecciones, así como de las medidas correctoras adoptadas;
- examen de las quejas y retiradas de un producto;
- examen de los criterios de aceptación de donantes;

- examen de las exclusiones de donantes;
- examen de los casos de retrospectión.

3.4 Gestión de riesgos de la calidad

Los centros de sangre deben garantizar que los componentes sanguíneos elaborados en sus instalaciones tienen la calidad necesaria para su uso previsto, cumplen los requisitos ordinarios de calidad y no ponen en riesgo a los receptores debido a seguridad, calidad o eficacia insuficientes en cualquier momento del ciclo de vida del producto. Para lograr de manera confiable los objetivos de calidad, debe existir un sistema garantía de la calidad diseñado de forma integral y correctamente implantado, que incorpore las BPM, el control de la calidad y la Gestión de Riesgos de la Calidad (GRC).

Un enfoque eficaz de la GRC permite asegurar la calidad de un producto al proporcionar medios proactivos para identificar y controlar posibles cuestiones de calidad. También puede facilitar y mejorar el proceso de toma de decisiones en los casos en que hay que evaluar problemas de calidad o desviaciones de los procesos y especificaciones ordinarios, o cuando deban evaluarse los cambios planeados.

Los dos principios básicos de la GRC son:

- La evaluación del riesgo para la calidad y la seguridad debe basarse en el conocimiento científico y vincularse en último término a la protección del donante y el receptor.
- El nivel de esfuerzo, formalidad y documentación del proceso de GRC debe ser proporcional al nivel de riesgo.

Pueden encontrarse ejemplos de los procesos y aplicaciones de GRC en las directrices sobre GRC, como la directriz Q9 de la Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH) de los Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos de Uso Humano (8). En esta guía se describen los procesos y se ofrece una selección de los métodos y herramientas para aplicar los principios de GRC.

3.5 Control de los cambios

Debe haber un sistema formal de control de los cambios para planear, evaluar y documentar todos los cambios que puedan afectar la calidad, la rastreabilidad y la disponibilidad de la sangre o los componentes sanguíneos, o que puedan repercutir en la seguridad de la sangre, los componentes sanguíneos, los donantes o los receptores. El sistema de control de los cambios debe garantizar la aprobación formal de cualquier cambio antes de su implantación. Además, debe garantizar también que se evalúe la repercusión del cambio propuesto y que todas las medidas necesarias (p. ej., cualificación y validación, capacitación del personal, adopción de instrucciones de trabajo, actualización de contratos, definición de tareas de mantenimiento, información a terceros y autoridades) estén definidas y completadas en el momento en que entre en vigor el cambio. La necesidad de nuevos análisis y validación debe determinarse sobre una base científica. Un análisis de riesgos puede resultar apropiado en el marco de la GRC.

Después de implantar un cambio, debe llevarse a cabo una evaluación posterior para determinar si la introducción del cambio puede considerarse satisfactoria y eficaz.

La introducción de nuevos aparatos, procesos o métodos debe considerarse como un cambio.



3.6 Evaluación y comunicación de desviaciones

Debe registrarse e investigarse toda desviación de los PNT o de los procesos validados, así como todo caso de no conformidad con las especificaciones u otros requisitos relacionados con la calidad. Debe evaluarse asimismo su posible repercusión en la calidad del producto afectado o en otros productos.

Debe documentarse la evaluación de la causa de la desviación y de los procesos relacionados que también puedan verse implicarse en la desviación. El departamento de garantía de la calidad o de control de la calidad, según corresponda, debe documentar el examen y la aprobación de la investigación una vez concluida.

Todos los casos de desviación o de no conformidad deben introducirse en un sistema que permita la adecuada revisión de los datos. Esta debe llevarse a cabo periódicamente de un modo que permita el seguimiento y trazado de tendencias en los datos, y que facilite la mejora del proceso.

El manejo de los casos de desviación o de no conformidad debe estar definido por escrito. Las medidas pertinentes deben adoptarse en un plazo razonable para evitar cualquier repercusión en otros productos elaborados en el mismo centro.

En determinadas circunstancias, cabe la posibilidad de aceptar un producto tras evaluar una desviación. La documentación debe incluir la justificación o motivación para aceptar un producto elaborado con desviación de un requisito especificado, y debe ir firmada por la persona responsable.

3.7 Medidas correctoras y preventivas

Es preciso establecer, implantar y mantener un sistema de medidas correctoras y preventivas para garantizar la mejora continua en el centro de sangre. Los procedimientos deben incluir el manejo de los casos de desviación o de no conformidad, quejas, incidentes y resultados de los exámenes, inspecciones y auditorías del sistema de gestión de la calidad, y deben garantizar el adecuado registro de todas las medidas correctoras y preventivas adoptadas.

El sistema de medidas correctoras y preventivas debe garantizar que cada problema de calidad se aborde y se corrija, y que se evite su reaparición. Las acciones deben llevarse a cabo en un plazo razonable predefinido. La gerencia del centro de sangre debe involucrarse en el examen de las medidas correctoras y preventivas.

El centro de sangre debe disponer de métodos y procedimientos para recopilar, documentar y evaluar los datos sobre la calidad. Todo problema del producto o de la calidad debe introducirse en el sistema de medidas correctoras y preventivas. Los datos sobre la calidad incluyen todos los errores, desviaciones, casos de no conformidad, accidentes, cuasiaccidentes y quejas, así como los resultados de las pruebas de control de la calidad y las actividades de seguimiento. Los datos sobre la calidad deben examinarse con una periodicidad determinada para identificar problemas del producto o de la calidad que puedan requerir alguna medida correctora e identificar tendencias desfavorables que puedan requerir alguna medida preventiva.

3.8 Auditorías internas

Con el fin de vigilar la implantación y el cumplimiento del sistema de gestión de la calidad, deben realizarse auditorías internas según un procedimiento establecido. Las auditorías internas deben llevarlas a cabo personas capacitadas, independientes y competentes bajo la responsabilidad de la unidad de garantía de la calidad del centro.

Estas auditorías internas deben ajustarse a un calendario programado y deben abarcar todas las partes de las operaciones, incluidos los sistemas de procesamiento de datos. Cada auditoría debe efectuarse de acuerdo con un plan aprobado de auditoría que evalúe el grado de cumplimiento de los requisitos internos y de la normativa aplicable nacional o internacional.

Todos los resultados de las auditorías deben documentarse y comunicarse a la gerencia. Las pertinentes medidas correctoras y preventivas deben adoptarse de manera oportuna y eficaz, y una vez aplicadas debe evaluarse su eficacia.

El departamento de garantía de la calidad, a quien corresponde la función de auditoría interna, no debe auditarse a sí mismo, sino que debe estar sujeto a auditoría independiente.

Las auditorías internas no sustituyen a las inspecciones oficiales efectuadas por las autoridades nacionales competentes, que comprueban el cumplimiento de la normativa nacional.

3.9 Quejas y retirada de productos

3.9.1 Quejas

Debe haber un sistema para garantizar que todas las quejas se tramiten según PNT escritos —y aprobados—. El examen de la queja debe tener en cuenta si esta guarda relación con un defecto de calidad en un componente sanguíneo. El centro de sangre debe determinar si corresponde iniciar la retirada del producto. El proceso debe estar definido en un PNT. Las quejas, las reacciones y eventos adversos, así como toda información relativa a productos potencialmente defectuosos, deben examinarse con cuidado e investigarse a fondo para dar con la causa última del problema. Debe determinarse si hay también otros productos afectados. Todas las investigaciones y acciones deben llevarse a cabo a tiempo para conseguir que no peligre la seguridad del receptor ni se vean afectados otros productos elaborados en el mismo centro.

Deben adoptarse medidas correctoras inmediatas para atajar la causa última del problema, así como medidas preventivas para impedir que se repita. Debe haber un seguimiento activo de la implantación de las medidas correctoras (véase el apartado 3.7).

Corresponde al personal designado la responsabilidad de tramitar las quejas y coordinar las investigaciones, acciones y medidas que deban adoptarse en un plazo definido. La unidad responsable de la calidad debe intervenir en este proceso.

Debe llevarse registro de todas las quejas, con sus detalles originales. Debe llevarse registro asimismo de todas las decisiones, investigaciones y medidas adoptadas como resultado de una queja. Los registros de quejas deben examinarse periódicamente en busca de tendencias desfavorables o problemas recurrentes, y para garantizar la mejora continua de la calidad.

Según los requisitos nacionales, debe informarse al ONR.

3.9.2 Retirada del producto

Debe existir por escrito un procedimiento eficaz de retirada de productos, que incluya una descripción de las responsabilidades y acciones que deben emprenderse. Debe iniciarse una retirada siempre que se descubra que un

producto no satisface los criterios de aprobación del centro de sangre y del ONR. Ello puede suceder cuando, tras haber aprobado la salida de un producto, se obtiene información que, de haberse conocido con antelación, hubiera impedido su aprobación. Puede estar también indicada la retirada cuando se descubre que el personal no siguió los PNT. Dentro de los plazos predefinidos, deben adoptarse las pertinentes medidas correctoras, incluida la rastreabilidad de todos los componentes afectados y, en su caso, procedimientos de retrospección (véase el apartado 3.11).

Debe nombrarse una persona cualificada dentro del centro de sangre para evaluar la necesidad de retirar un producto e iniciar, coordinar y documentar las acciones necesarias.

Las operaciones de retirada deben iniciarse con prontitud y en cualquier momento. Por consiguiente, los PNT deben incluir datos de contacto de emergencia y fuera del horario habitual. Según los requisitos nacionales, debe informarse al ONR.

Los productos retirados deben destruirse. Si no se destruyen, deben identificarse claramente y almacenarse por separado en una zona segura.

3.10 Mejora del proceso

Las ideas sobre posibles mejoras de cualquiera de los sistemas pueden provenir de la investigación, el desarrollo, lluvias de ideas, o del manejo de los casos de no conformidad, incidentes y quejas, de los resultados de una auditoría o inspección interna o externa, y de las desviaciones detectadas durante las actividades de seguimiento de la calidad.

El proceso debe llevar a cabo un seguimiento de las acciones correctoras o preventivas adoptadas e implantadas. Debe existir un control de la eficacia para determinar la repercusión o eficacia de cualquier cambio introducido. Estas actividades deben documentarse y comunicarse a la gerencia ejecutiva con periodicidad como mínimo anual (en el informe de evaluación de la gestión de la calidad).

3.11 Retrospección

Debe existir un sistema por escrito para efectuar un procedimiento de retrospección. Este proceso debe ser capaz de rastrear en sentido anterógrado los productos obtenidos de un donante hasta sus receptores finales, y también en sentido retrógrado desde el receptor hasta el donante; a ser posible, por medio de una base de datos informatizada.

Este PNT debe seguirse cuando se determine *a posteriori* que una donación de sangre o plasma no debería haberse procesado; por ejemplo, porque la unidad se obtuvo de un donante posteriormente rechazado por dar positivo para un marcador vírico, comportamiento de alto riesgo, exposición a ECJ o vECJ, u otros riesgos relacionados con enfermedades infecciosas (“retrospección a partir del donante”) (3).

Si se confirma que un donante tiene una enfermedad transmisible por hemoderivados o un comportamiento de alto riesgo, dicho donante debe ser excluido permanentemente de nueva donación. Todas las donaciones anteriores de dicho donante deben detectarse e impedir su uso o elaboración posterior, a menos que hayan caducado y, por consiguiente, hayan sido destruidas ya. Si las donaciones ya se han usado o elaborado, deben existir procedimientos para definir las acciones pertinentes. Se recomienda la notificación y asesoramiento del donante por motivos de salud del propio donante y por la seguridad del suministro de sangre.

Debe existir un proceso para investigar toda notificación de presunta reacción asociada a la transfusión en un receptor, con el fin de identificar al posible donante implicado ("retrospección a partir del receptor"). El donante de los productos implicados en la transmisión de una enfermedad o que hayan causado algún daño al receptor debe quedar excluido de nuevas donaciones. Todas las demás donaciones del donante implicado deben rastrearse, y los componentes sanguíneos deben eliminarse del inventario y retirarse si todavía no hubieran caducado.

Toda la información posterior a la donación debe registrarse y conservarse. Debe existir un sistema que permita reaccionar en consecuencia y a tiempo para impedir la distribución de los productos aún no caducados y garantizar así la seguridad de los receptores.

A los receptores de cualquier producto identificado en el proceso de retrospección debe ofrecérseles asesoramiento acerca del riesgo de haber contraído una enfermedad por los productos potencialmente contaminados, así como análisis para determinar marcadores de la enfermedad, consulta y tratamiento médico, si estuviera indicado. En cuanto al plasma usado para fraccionamiento, es preciso enviar notificación al fabricante del producto medicinal en caso de retrospección (3).



El personal debe ser suficiente y estar capacitado para cumplir sus tareas. Debe tener los conocimientos y experiencia adecuados y debe recibir capacitación inicial y continua para garantizar la calidad y la seguridad de la sangre y los componentes sanguíneos.

En los procesos de manufactura o fabricación y distribución (incluidas las fases de obtención, control de la calidad y garantía de la calidad) deben intervenir exclusivamente personas que sean competentes en el proceso de manufactura o fabricación y que hayan leído y comprendido todos los PNT pertinentes.

4.1 Organización y responsabilidades

Las tareas y responsabilidades deben estar claramente documentadas y comprendidas. El personal debe disponer de descripciones claras, vigentes y por escrito de los distintos puestos. Debe haber un organigrama que muestre la estructura jerárquica del centro de sangre con delimitación clara de las líneas de responsabilidad y notificación.

El personal clave comprende las siguientes funciones y sus sustitutos:

- una "persona responsable" (véanse funciones y requisitos en el párrafo siguiente);
- un encargado de procesamiento u operaciones, responsable de todas las actividades de procesamiento y operaciones;
- un encargado de control de la calidad, responsable de todas las actividades de control de la calidad;
- un encargado de garantía de la calidad, que comunica los resultados y cuestiones de calidad directamente a la persona responsable y está autorizado para suspender las operaciones si no se están cumpliendo las expectativas de calidad y de seguridad;

- un médico con la responsabilidad de garantizar la seguridad de los donantes y la seguridad de los componentes sanguíneos distribuidos.

El centro de sangre debe nombrar una “persona responsable”, con las siguientes responsabilidades:

- garantizar que se sigan los criterios aprobados de selección de donantes;
- garantizar que cada unidad de sangre o de componentes sanguíneos se haya obtenido, analizado, procesado, almacenado y distribuido de conformidad con la normativa nacional en vigor;
- proporcionar información a la autoridad nacional competente;
- garantizar que el personal reciba la necesaria capacitación inicial y continua;
- garantizar la existencia de un sistema de gestión de la calidad y un sistema de hemovigilancia (que aseguren tanto la rastreabilidad como la notificación de las reacciones y eventos adversos graves) en el centro de sangre.

La persona responsable debe cumplir los requisitos de cualificación establecidos en la normativa nacional, o al menos las siguientes condiciones mínimas de cualificación:

- Debe poseer un diploma, certificado u otro título de cualificación formal en el ámbito de las ciencias biomédicas otorgado tras finalizar una carrera universitaria u otro curso reconocido como equivalente.
- Debe tener experiencia práctica en las áreas pertinentes, a ser posible durante al menos dos años, en uno o más centros autorizados para llevar a cabo actividades relacionadas con la obtención, análisis, preparación, almacenamiento y distribución de sangre y componentes sanguíneos.

Según la legislación nacional, es posible que el nombre de la persona responsable deba comunicarse al ONR.

El encargado de garantía de la calidad y el encargado de procesamiento u operaciones deben ser personas diferentes, que actúen de forma independiente. El encargado de garantía de la calidad es responsable de conseguir que existan sistemas y protocolos adecuados de calidad para la aprobación inocua y segura de todos los materiales, equipos, reactivos y productos (sangre y componentes sanguíneos).

El encargado de procesamiento u operaciones es responsable de conseguir que existan procesos y procedimientos adecuados de manufactura o fabricación y técnicos para la producción de sangre o componentes sanguíneos.

El médico debe poseer un título de medicina otorgado tras finalizar una carrera universitaria y la licencia o colegiación exigidas por la autoridad nacional.

Las responsabilidades deben delegarse exclusivamente a personas que hayan recibido capacitación para la tarea correspondiente. La delegación debe hacerse por escrito y revisarse periódicamente.



4.2 Capacitación

El personal debe recibir capacitación inicial y continua adecuada para sus tareas específicas. Esta capacitación deben impartirla instructores o personal cualificados, y debe seguir programas escritos prediseñados. Deben existir programas de capacitación aprobados y que incluyan:

- principios pertinentes de la medicina transfusional;
- BPM;
- conocimientos pertinentes de microbiología e higiene.

La capacitación debe documentarse, y deben conservarse los registros de capacitación.

4.2.1 Capacitación inicial

Los programas para la capacitación inicial del personal recién incorporado o el personal que asume nuevas funciones deben tener en cuenta todas las tareas y procedimientos pertinentes, incluidos los temas generales como la garantía de la calidad, las BPM y los sistemas informáticos. Los mismos temas y principios se aplican a la capacitación orientada a la reincorporación del personal tras una larga ausencia del lugar de trabajo. Deben definirse los plazos.

En los registros de capacitación deben quedar identificados al menos el instructor, todas las tareas especificadas (incluidos los PNT pertinentes) y la fecha en que se completó la capacitación. Los registros deben ir firmados tanto por el alumno como por el instructor. Al completar la capacitación, el personal debe ser competente en las tareas objeto de la capacitación. Si se usa una base de datos, el perfil de capacitación del personal debe actualizarse con periodicidad anual.

4.2.2 Capacitación continua

Deben existir programas de capacitación continua (teórica o práctica) para garantizar que el personal mantenga las habilidades necesarias para llevar a cabo las tareas asignadas. Tales programas de capacitación deben tener en cuenta los avances técnicos y científicos. La capacitación debe incluir también cualquier cambio incorporado en los PNT y los requisitos del personal. Pueden ser útiles los cursos de capacitación tanto internos como externos.

4.2.3 Competencia

La competencia general del personal es el resultado de la formación, la experiencia y la capacitación. Como factor clave para la calidad y la inocuidad de la sangre y los hemoderivados, la competencia debe evaluarse con esmero y someterse a supervisión continua.

Al término de la capacitación inicial, debe evaluarse y documentarse la competencia del personal. Una vez determinada la competencia inicial, debe hacerse también una evaluación periódica de la competencia. Deben evaluarse y revisarse periódicamente tanto el contenido de los programas de capacitación como su eficacia.



4.3 Higiene personal

Todo el personal, antes de su contratación y durante el empleo, según corresponda, debe someterse a reconocimientos de salud. Toda persona que en cualquier momento tenga una enfermedad o lesiones abiertas que puedan afectar desfavorablemente la calidad de los productos o la seguridad de los donantes debe quedar excluida de los procesos de manufactura o fabricación del centro hasta que su estado deje de considerarse un riesgo.

Todo el personal debe recibir capacitación en cuanto a higiene personal. Se le deben dar instrucciones de que se lave y desinfecte las manos antes, durante y después de actividades como la extracción de sangre y la producción.

Debe resaltarse en especial la necesidad de proteger a los donantes, empleados y productos frente la contaminación, especialmente con sangre y otros materiales de origen humano.

Para garantizar la protección de los productos, donantes y empleados frente la contaminación, el personal debe usar ropa protectora limpia adecuada a las tareas que realice. La ropa protectora sucia, si es reutilizable, debe almacenarse en un recipiente cerrado separado hasta su lavado apropiado y, en caso necesario, desinfectado o esterilizado. Cuando corresponda, deben usarse guantes desechables o estériles para manipular elementos que puedan entrar en contacto con la sangre o cualquier componente sanguíneo.

Fumar, comer, beber, mascar y tener plantas, alimentos, bebidas, material de fumar o medicamentos personales no debe estar permitido en las zonas de producción, análisis, almacenamiento o distribución, ni en otras zonas donde pueda verse afectada desfavorablemente la calidad de los productos. Los procedimientos de higiene personal, como el uso de ropa y equipamiento apropiados de protección, deben aplicarse a todas las personas que entren en las zonas de producción.



CAPÍTULO 5

DOCUMENTACIÓN

La documentación de los procedimientos y registros es esencial para el sistema de garantía de la calidad. Garantiza que el trabajo se lleve a cabo de forma normalizada y uniforme, y garantiza también la rastreabilidad de todos los pasos. Las instrucciones escritas deben incluir todos los métodos y procedimientos aplicables, y ser accesibles a todo el personal autorizado.

5.1 Procedimientos normalizados de trabajo y registros

5.1.1 Procedimientos normalizados de trabajo (PNT)

Todos los procedimientos fundamentales —como la adquisición y recepción de materiales de partida, la selección de los donantes, la obtención de sangre, la preparación de los componentes sanguíneos, los análisis de laboratorio y las pruebas asociadas de control de la calidad, el etiquetado de los productos, el almacenamiento, la aprobación de salida y despacho, el envío y la retirada de los productos finales— deben estar especificados en instrucciones adecuadas por escrito de conformidad con los principios de BPM y la legislación nacional pertinente. Los procedimientos de garantía de la calidad —como la investigación de quejas, el manejo de desviaciones, la retirada de productos no conformes, el control de los cambios y el control de documentos— deben estar especificados asimismo en las instrucciones escritas.

Todas las actividades deben llevarse a cabo según los PNT. Los PNT y los procesos deben revisarse periódicamente y actualizarse en caso necesario para mejorar la calidad de los productos y servicios proporcionados. El proceso de revisión de documentos debe estar asimismo documentado.

5.1.2 Registros

Toda actividad que pueda afectar la calidad de la sangre y los componentes sanguíneos debe quedar documentada y registrada en el momento en que se lleve a cabo. Las actividades fundamentales deben confirmarse, ya sea por otra persona o electrónicamente. Debe existir documentación para garantizar que el trabajo se realiza de forma normalizada según los PNT, y que todos los pasos fundamentales del proceso sean rastreables; en especial, los que puedan afectar la

calidad del producto. La documentación debe permitir la confirmación de todos los pasos y todos los datos por parte de una revisión independiente. En toda la documentación debe aparecer indicada la persona que realiza la acción, la fecha de la acción y el equipamiento usado para la acción, según corresponda.

Los registros deben ser legibles, exactos, confiables y una representación cierta de los resultados y entradas. La legibilidad de los registros es de suma importancia. Los datos escritos a mano deben serlo con letra clara. La corrección de cualquier registro debe hacerse de modo que permita la lectura y revisión de la entrada anterior, la corrección hecha, la fecha de la corrección y la persona responsable de la corrección.

El encargado u otra persona designada debe revisar con frecuencia los registros fundamentales de manufactura o fabricación y análisis de laboratorio para comprobar su integridad, legibilidad y, en su caso, exactitud.

5.2 Control de los documentos

Todos los documentos deben elaborarse de manera ordenada con un título y número de referencia únicos, e indicación de la versión y la fecha de vigencia. El contenido del documento debe ser claro y no incluir información superflua. El título, la naturaleza, la finalidad y el alcance deben estar claramente descritos. Los documentos deben estar revisados, aprobados, firmados y fechados por las personas autorizadas. Un rastro de auditoría debe indicar la persona responsable de cada paso del control de documentos.

5.2.1 Gestión de los documentos

Debe existir un sistema de gestión de los documentos. Los documentos en los que se describen pasos específicos de manufactura o fabricación u otros pasos fundamentales deben ser fácilmente accesibles para el personal que lleve a cabo dichas tareas. Debe establecerse un PNT de control de los documentos para la elaboración, revisión, aprobación, distribución, implantación, actualización y archivado de documentos. Cuando se haya actualizado un documento, el sistema de gestión de documentos debe funcionar de tal manera que evite el uso involuntario de los documentos reemplazados.

Debe haber un registro de la distribución de cada documento que recoja también al menos las áreas de trabajo o tareas afectadas por dicho documento. Todos los cambios en documentos deben llevarse a cabo con prontitud e ir revisados, fechados y firmados por una persona autorizada para ello. Deben diseñarse, elaborarse y aprobarse PNT, y debe capacitarse al personal de manera uniforme antes de su implantación.

5.2.2 Conservación y archivo de registros

Todos los registros fundamentales para la seguridad y la calidad de la sangre o los componentes sanguíneos —incluidos los datos brutos— deben mantenerse en una zona de almacenamiento segura según la normativa nacional, o preferentemente durante 10 años como mínimo. Es posible que el ONR, los requisitos internacionales o algún acuerdo contractual específico exijan un período más largo de conservación de los registros. Los registros de los donantes excluidos de forma permanente deben conservarse indefinidamente.

Los PNT vencidos deben conservarse también en un sistema de ficheros históricos. Los documentos deben archivar en una zona segura y deben ser fácilmente accesibles para su recuperación por parte del personal autorizado cuando se requiera. El proceso de archivado y recuperación, especialmente si se usan sistemas informáticos, debe estar validado para asegurar que toda la información pueda recuperarse y leerse en cualquier momento hasta el final del período exigido de conservación.

CAPÍTULO 6

LOCALES Y EQUIPAMIENTO

6.1 Locales

6.1.1 Diseño y construcción

Los locales deben estar ubicados, construidos, adaptados y mantenidos en función de las operaciones que se llevarán a cabo en ellos. Deben estar diseñados para permitir su limpieza y mantenimiento eficaces con el fin de reducir al mínimo el riesgo de contaminación. El flujo de trabajo debe estar diseñado y organizado para permitir un flujo lógico del personal, los donantes y los productos que reduzca al mínimo el riesgo de errores. Las zonas de trabajo no deben usarse como pasillo ni como almacén.

Las zonas auxiliares deben estar separadas de la zona de evaluación de donantes y de las zonas de tamizaje, de extracción y de manufactura o fabricación. Los retretes e instalaciones de lavado y, si procede, también los vestuarios y comedores, deben mantenerse ordenados y en condiciones higiénicas.

Las zonas de producción, de análisis y de almacenamiento deben estar aseguradas frente a la entrada de personas no autorizadas.

La iluminación, temperatura, humedad y ventilación deben ser adecuadas y no afectar desfavorablemente la producción ni el almacenamiento. Los locales deben estar diseñados y dotados para ofrecer la máxima protección frente a la entrada de animales, incluidos los insectos.

Los locales deben mantenerse y limpiarse con esmero (véanse los apartados 6.2.2 y 6.2.3), y cuando proceda, desinfectarse de conformidad con los correspondientes PNT detallados por escrito. Deben conservarse los registros de limpieza.

6.1.2 Zonas de donantes

La zona para los donantes de sangre debe estar separada de todas las zonas de producción y de análisis.

El diseño de los locales debe ser adecuado para llevar a cabo las operaciones y debe permitir el flujo lógico de los donantes; a ser posible, en una sola dirección, de modo que los donantes que han pasado por recepción, tamizaje y donación no tengan que regresar a una zona anterior.

La zona para la selección de donantes debe permitir las entrevistas personales confidenciales con la debida consideración para la seguridad tanto de los donantes como del personal.

Las salas de descanso y refrigerio para los donantes deben estar separadas de las zonas de donación o de almacenamiento.

6.1.3 Zonas de producción

El procesamiento de la sangre debe llevarse a cabo en instalaciones apropiadas para tal fin. La zona de donantes y las zonas de producción y de análisis deben estar separadas unas de otras.

Siempre que sea posible, deben usarse sistemas cerrados. El uso de un dispositivo de conexión estéril validado crea un sistema funcionalmente cerrado.

Cuando no sea posible o no se considere adecuado usar un sistema cerrado, debe reducirse al mínimo el riesgo de contaminación o de contaminación cruzada. Por consiguiente, los locales usados para procesar componentes sanguíneos en un sistema abierto deben estar diseñados y certificados como entorno de grado A con fondo de grado B, según lo definido en las BPM de la OMS para productos farmacéuticos estériles (12). Puede ser aceptable un entorno menos estricto si la preparación del producto se combina directamente con otras medidas complementarias de seguridad, como la transfusión inmediata en un plazo definido y limitado tras el procesamiento, o la inmediata colocación del producto en condiciones de almacenamiento que impiden la proliferación microbiana. El personal que efectúe el procesamiento abierto debe llevar ropa adecuada (esto es, batas, mascarillas o guantes apropiados) y debe recibir capacitación periódica sobre manipulación en condiciones asépticas. Debe validarse el procesamiento aséptico. La unidad de garantía de la calidad debe aplicar y evaluar los protocolos de seguimiento ambiental.

Los locales usados para procesar los componentes sanguíneos deben mantenerse en condiciones limpias e higiénicas. Cuando proceda, cabe plantearse el seguimiento de la carga de contaminación microbiológica en las superficies y entornos de los equipos fundamentales, en función de una evaluación del proceso basada en los riesgos. Los registros deben estar disponibles.

Cada zona de procesamiento y de almacenamiento debe asegurarse frente a la entrada de personas no autorizadas y debe usarse exclusivamente para la finalidad prevista.

6.1.4 Zonas de almacenamiento

Las zonas de almacenamiento deben proporcionar suficiente espacio y estar dispuestas de modo que permitan la colocación ordenada y en seco de los materiales almacenados.



Las condiciones de almacenamiento deben controlarse, vigilarse y documentarse para demostrar la conformidad con las especificaciones. Debe garantizarse y documentarse la distribución uniforme de la temperatura en toda la zona de almacenamiento. Esto reviste especial importancia para los materiales fundamentales empleados en el procesamiento de la sangre y los componentes sanguíneos. Deben llevarse a cabo controles de temperatura, y registrarse, al menos una vez al día. Debe haber alarmas adecuadas en los límites superior e inferior de temperatura, que se comprobarán periódicamente; debe llevarse un registro de estas comprobaciones. Las acciones que deban adoptarse cuando salte una alarma tienen que estar definidas por escrito.

El almacenamiento intermedio y el transporte deben llevarse a cabo en condiciones definidas para garantizar que se cumplan las especificaciones.

Las zonas de almacenamiento deben proporcionar una separación eficaz de los materiales o componentes sometidos a cuarentena y los que ya tienen aprobada su salida. Debe haber otra zona aparte para los componentes y materiales rechazados.

6.1.5 Laboratorios

Los laboratorios de análisis deben estar diseñados y contruidos para reducir al mínimo el riesgo de errores y contaminación. Las zonas de laboratorio deben estar separadas de las zonas de procesamiento y de almacenamiento de los productos finales. Si se van a llevar a cabo Técnicas de Amplificación de Ácidos Nucleicos (TAAN), debe considerarse la posibilidad de disponer de locales separados (salas) y sistemas de ventilación para realizar estas pruebas. Debe considerarse la posibilidad de construir una sala independiente para la obtención de muestras y otra sala para la amplificación y detección de ácidos nucleicos, con el fin de reducir al mínimo el riesgo de contaminación o resultados analíticos positivos falsos.

6.1.6 Unidades móviles de extracción

Los locales de las unidades móviles de extracción deben estar correctamente diseñados para realizar las operaciones previstas y deben permitir el flujo lógico del personal, los donantes y los productos con el fin de reducir al mínimo el riesgo de errores. La extracción de sangre en las unidades móviles debe planificarse minuciosamente. Las zonas auxiliares (salas de descanso y refrigerio) deben estar separadas de las zonas de donación o de almacenamiento, pero con posibilidad de observar a los donantes durante el refrigerio tras la donación.

Antes de aceptar unos locales para sesiones móviles de donación, es preciso determinar su idoneidad en función de los siguientes criterios:

- tamaño suficiente para permitir correctamente las actividades y garantizar la intimidad de los donantes;
- seguridad para el personal y los donantes;
- ventilación, suministro eléctrico, iluminación, instalaciones para lavarse las manos, comunicación confiable, espacio suficiente para almacenar y transportar la sangre, y condiciones adecuadas de temperatura.

Cada unidad móvil debe disponer de un plan aprobado en el que se detalle la disposición de la unidad. La configuración de la unidad móvil de extracción debe llevarse a cabo de acuerdo con el plan aprobado.

6.2 Equipamiento

6.2.1 Diseño y construcción

Todo el equipamiento debe estar diseñado e instalado para adecuarse a su finalidad prevista, y no debe presentar riesgo ninguno para los donantes, el personal ni los componentes sanguíneos. Debe permitir su limpieza eficaz, y se recomienda la desinfección para todas las superficies en contacto directo con el sistema de bolsas.

El equipamiento debe ubicarse en una posición adecuada (p. ej., una balanza debe colocarse en una superficie lisa apropiada) donde no repercuta de manera negativa en el ambiente circundante (p. ej., la luz solar directa puede afectar los instrumentos ópticos, como sistemas de aféresis y balanzas).

6.2.2 Mantenimiento

El mantenimiento, la limpieza y la calibración deben realizarse de forma periódica y quedar registrados. El mantenimiento del equipo debe llevarse a cabo en los intervalos especificados según un calendario documentado.

Los programas de mantenimiento deben establecerse en función de las actividades de certificación. Los intervalos deben definirse de acuerdo con las instrucciones del fabricante del equipo. Si el fabricante del equipo no ha definido ningún intervalo, el mantenimiento debe llevarse a cabo al menos una vez al año. Pueden definirse intervalos diferentes en función de una evaluación de riesgos. Si el fabricante no recomienda actividades periódicas de mantenimiento, debe hacerse al menos un control de funcionamiento según los procedimientos documentados. Todas las actividades de mantenimiento deben quedar documentadas. Los informes de mantenimiento a cargo de servicios técnicos externos deben ser comprobados y refrendados por el personal del centro de sangre para decidir si se considera necesario adoptar alguna medida como consecuencia de los resultados del mantenimiento. Los documentos de mantenimiento deben incluir información suficiente para determinar qué tipo de comprobaciones se han realizado.

Debe hacerse también un mantenimiento de los equipos que no se usen habitualmente, como los sistemas de reserva.

Las instrucciones de uso, mantenimiento, servicio, limpieza e higienización deben estar en un idioma que comprenda el usuario. Debe haber procedimientos escritos para cada tipo de aparato, en los que se detallen las acciones que deben adoptarse en caso de funcionamiento erróneo o fallo. Todo equipo defectuoso o que ya no esté en servicio debe rotularse claramente y, a ser posible, llevarse fuera de la zona de trabajo.

El mantenimiento de los dispositivos estériles de conexión debe incluir una comprobación de la resistencia a la tracción. Además, por tratarse de un elemento fundamental, deben llevarse a cabo comprobaciones funcionales periódicas de la integridad de la soldadura de los tubos.

En general, debe considerarse también la posibilidad de realizar pruebas funcionales con otros aparatos como las balanzas antes de volver a usarlas tras haberlas desplazado o trasladado a una unidad móvil.

Debe existir un programa de mantenimiento periódico, con los intervalos adecuados, para todos los aparatos o sistemas fundamentales de laboratorio. Debe implantarse un procedimiento para la aprobación del equipo tras el mantenimiento o la intervención.



Si el mantenimiento se contrata fuera (p. ej., al proveedor), el trabajo debe quedar documentado. Debe evaluarse el equipo para determinar si todavía es capaz del desempeño esperado antes de volver a ponerlo en servicio para la manufactura o fabricación de componentes sanguíneos.

6.2.3 Limpieza

Los procedimientos de limpieza deben establecerse y describirse en un PNT. La limpieza del equipamiento debe tomar en consideración las instrucciones del fabricante. Se recomienda establecer un calendario para la limpieza y, en caso necesario, desinfección periódicas de todas las superficies en contacto directo con el sistema de bolsas (p. ej., centrifugadora, separador, estantes de almacenamiento).

Deben usarse soluciones desinfectantes con actividad antimicrobiana suficiente y aprobada. Debe establecerse un plan de limpieza en el que se especifiquen los intervalos de limpieza y los métodos que deben usarse para los distintos equipos y locales. Los procedimientos de limpieza no deben afectar negativamente el equipo ni los componentes sanguíneos. Las actividades de limpieza deben quedar documentadas.

6.2.4 Calibración

Los instrumentos y sistemas de medición usados para la obtención y separación de la sangre, así como para los análisis de control de la calidad, deben calibrarse periódicamente según las instrucciones del fabricante. La calibración debe efectuarse y documentarse según los PNT establecidos y la normativa nacional. Precisan de calibración las sondas de temperatura (p. ej., en los refrigeradores), las pipetas, las balanzas, los temporizadores y los hemoglobímetro (que usan sangre de referencia o cubetas del fabricante). Los dispositivos empleados para la calibración, como la pesa de referencia usada para calibrar las balanzas, deben estar certificados en cuanto a su exactitud (mediante determinación frente a un patrón conocido). Si la calibración consiste en hacer una medición comparativa con un segundo dispositivo, en tal caso debe definirse la máxima desviación permitida entre ambas mediciones.

6.3 Sistemas informáticos

Un sistema informático puede describirse como una unidad funcional que consta de una o más computadoras, dispositivos periféricos asociados de entrada y salida, y un *software* asociado que usa un almacenamiento común para todo o parte de un programa y para todas las partes de los datos necesarios para ejecutar el programa (9). Un sistema informático ejecuta programas escritos o diseñados por el usuario, realiza manipulaciones de los datos diseñadas por el usuario (incluidas operaciones aritméticas y lógicas) y puede ejecutar también programas que se modifican a sí mismos durante su ejecución. Un sistema informático puede constituir una unidad independiente o constar de varias unidades interconectadas.

Tanto el equipamiento informático (*hardware*) como los programas informáticos (*software*) deben estar protegidos frente al uso o los cambios no autorizados.

Los sistemas informáticos fundamentales deben validarse antes de usarlos. Un sistema se considera fundamental si:

- está directamente vinculado al proceso de toma de decisiones para la manufactura o fabricación de hemoderivados, el análisis de la sangre o los componentes sanguíneos (donante/receptor), el etiquetado y la aprobación de salida;

- se usa para manejar o manipular la información conexas;
- repercute en la calidad del producto, la gestión de la información, el almacenamiento o las herramientas para la toma de decisiones y el control operativos.

La revalidación periódica o los controles anuales para garantizar la confiabilidad deben realizarse en función de una evaluación de riesgos.

Debe haber procedimientos para cada tipo de *software* y *hardware* en los que se detallen las acciones que deben adoptarse en caso de funcionamiento erróneo o fallo. Debe existir un procedimiento de reserva para evitar que se pierdan los registros en caso de inactividad o fallo funcional previstos o imprevistos. El proceso de archivado y recuperación debe estar validado para garantizar la exactitud de los datos guardados y recuperados.

Una vez en funcionamiento normal, los sistemas informáticos fundamentales deben mantenerse en estado validado. Todo cambio debe tramitarse a través del sistema formal de control de cambios, que incluye actividades de certificación o validación. Debe revisarse la documentación aplicable y el personal debe capacitarse antes de incorporar el cambio a la práctica habitual. Toda actualización de *software* debe evaluarse con antelación, y debe haber procedimientos para validar o verificar la aceptabilidad de la instalación de actualizaciones.

La introducción a mano de datos fundamentales, como los resultados de los análisis de laboratorio, debe requerir verificación independiente y aprobación por parte de una segunda persona. Cuando se usa un sistema informático, debe estar garantizado el rastro de auditoría.



CAPÍTULO 7

CERTIFICACIÓN Y VALIDACIÓN

7.1 Certificación del equipamiento

Todo el equipamiento debe estar certificado y usarse de conformidad con los procedimientos validados.

Todo equipamiento nuevo o reparado debe satisfacer los requisitos de certificación en el momento de instalarlo y debe ser autorizado antes de usarlo. Los resultados de la certificación deben quedar documentados.

El grado de la certificación depende de la naturaleza fundamental y de la complejidad del equipamiento. Para algunos aparatos basta con la certificación de instalación y la calibración. Los aparatos más complejos pueden precisar de un enfoque más exhaustivo de la certificación y la validación, que debe incluir los instrumentos, las operaciones asociadas y los programas informáticos implicados.

Pueden encontrarse más orientaciones sobre certificación y validación en las directrices de la OMS sobre validación (10) y en las *Recomendaciones sobre el plan maestro de validación, certificación de instalación y operativa, validación de procesos no estériles y validación de la limpieza* publicadas por el Esquema de Cooperación para la Inspección Farmacéutica (PIC/S, por sus siglas inglesas) (11).

7.2 Validación de procesos de manufactura o fabricación

Todos los procesos fundamentales para la manufactura o fabricación de sangre y componentes sanguíneos deben validarse antes de su implantación de conformidad con un protocolo predefinido de pruebas y criterios de aceptación. Se consideran procesos fundamentales la selección y determinación de idoneidad de los donantes, la preparación de los componentes, el análisis de los donantes para detectar enfermedades infecciosas (véase también el apartado 7.3), la determinación del grupo sanguíneo AB0 y la determinación de anticuerpos si procede (p. ej., para los concentrados de eritrocitos), el etiquetado, el almacenamiento y la distribución.

Deben llevarse a cabo estudios de validación, incluido un muestreo de base estadística cuando sea factible, para garantizar que los productos se elaboran con características de calidad uniforme. Los criterios de aceptación deben

basarse en un conjunto definido de especificaciones para cada componente sanguíneo, incluida una serie de pruebas de control de la calidad —como determinación de peso por volumen, glóbulos sanguíneos residuales (según especificaciones del producto), hemoglobina y factores de coagulación pertinentes (p. ej., factor VIII) o cantidad de proteínas totales/IgG si procede— establecida por el centro de sangre o el ONR (véanse también los apartados 9.4.3 y 9.6). Debe haber datos para garantizar que el producto final cumpla con las especificaciones.

De manera análoga, también los sistemas de aféresis, incluidos sus programas informáticos, deben someterse a certificación y mantenimiento. Deben validarse los procedimientos de aféresis. Los criterios de validación relativos a la calidad de los componentes sanguíneos pueden abarcar, según el producto, los siguientes: peso, rendimiento, cantidad de leucocitos residuales, hemoglobina y factores de la coagulación pertinentes. Los estudios de validación de nuevos procedimientos de aféresis deben evaluar también posibles riesgos de activación de la coagulación, fibrinólisis y sistemas del complemento potencialmente inducidos por el material en contacto con la sangre. Tales estudios suele realizarlos el fabricante de los sistemas de aféresis en respaldo de la autorización por parte de las autoridades reguladoras.

7.3 Elección de un sistema analítico adecuado para detectar enfermedades infecciosas

La calidad del tamizaje de las donaciones de sangre para detectar marcadores de infección depende de que se cumplan varias condiciones:

- Deben usarse exclusivamente sistemas analíticos diseñados y validados para el tamizaje de donantes de sangre. No deben usarse otros sistemas, como las pruebas validadas solo con fines diagnósticos.
- Todos los sistemas analíticos deben estar validados por el fabricante.
- Antes de implantar un sistema analítico para su uso habitual, el laboratorio debe demostrar mediante validación que se cumplen las especificaciones del fabricante (en principio, esto se aplica también si el laboratorio usa pruebas propias).
- El laboratorio debe demostrar que, en la aplicación habitual de los sistemas analíticos, se obtiene el desempeño especificado y se mantiene de manera uniforme.

El tamizaje de las donaciones de sangre requiere por lo general sistemas analíticos que busquen una elevada sensibilidad, aun cuando ello implique menor especificidad. Aunque eso pueda dar lugar a una mayor proporción de resultados positivos falsos, es importante garantizar que todos los componentes con resultados positivos verdaderos se detectan y no se aprueba su salida. En caso de nuevos ensayos o técnicas, deben establecerse especificaciones precisas mediante análisis de muestras de las poblaciones pertinentes (p. ej., donantes, receptores, receptores seroconvertidos) y comparación de los resultados obtenidos con el sistema analítico existente y con el nuevo.

La validación de un sistema analítico consta de cuatro elementos principales:

- reactivos del ensayo, que deben incluir los materiales de control de la calidad (p. ej., muestra positiva de control, muestra negativa de control y calibradores);
- equipamiento;



- *software*, si procede;
- procedimiento y manipulación (método analítico).

Los registros de validación no solo deben probar que se cumplen el alcance y las especificaciones deseadas, sino también proporcionar descripciones precisas de todo el material clave, equipamiento clave y condiciones del procesamiento (p. ej., temperatura y tiempo de incubación, revoluciones por minuto en centrifugación). Además, deben ponerse por escrito, y proporcionarse con el sistema analítico, las instrucciones de manipulación y procesamiento con las que se cumplen las especificaciones del ensayo.

Las especificaciones de un sistema analítico que debe establecer o cumplir el fabricante son:

- especificidad;
- sensibilidad;
- exactitud (grado de proximidad de las mediciones al valor real);
- repetibilidad (replicación de series);
- reproducibilidad (replicación de series, variación por usuario, por día o por partida de reactivos);
- interferencias conocidas (p. ej., sueros hemolíticos, sueros lipídemicos);
- límites inferior y superior de detección (diluciones en serie).

Aparte de analizar poblaciones adecuadas de donantes y receptores, deben usarse materiales apropiados de referencia para definir las especificaciones de desempeño de un sistema analítico. Estos materiales de referencia deben ser rastreables con respecto al patrón internacional de la OMS o a los reactivos de referencia, cuando existan para un marcador específico.

Debe existir la documentación necesaria para cada sistema analítico, e incluir al menos la siguiente información:

- descripción del sistema analítico (reactivos, controles, aparatos, etc.), el equipamiento y los diluyentes (si procede);
- instrucciones de seguridad;
- descripción del principio del ensayo;
- especificaciones;
- descripción del procedimiento de muestreo, el plan de muestreo, la manipulación de las muestras y el procedimiento analítico;
- controles internos de la calidad (positivo y negativo), analizados con cada serie de muestras de donante;

- material de calibración y frecuencia de calibración recomendados (p. ej., cambio de partida de reactivos);
- lectura original de la medición (formato; p. ej., densidad óptica);
- interpretación de la medición o conversión al resultado;
- criterios de aceptación, valores de corte, valores de referencia, límites, prozona, resultados dudosos.

Cuando sea factible, el sistema analítico debe estar aprobado por el ONR para el tamizaje de muestras de sangre.

7.4 Validación del desempeño del ensayo

Además de la validación del sistema analítico por parte del fabricante, es obligada la validación *in situ* del sistema analítico en el laboratorio antes de usarlo para la práctica habitual. Esta validación debe demostrar:

- que las especificaciones de desempeño del sistema establecidas por el fabricante se cumplen en el laboratorio;
- que el personal del laboratorio está correctamente formado y capacitado, y es competente para manejar el sistema analítico.

Antes de usarlo por primera vez, todo equipamiento fundamental, incluidos los correspondientes sistemas informáticos, debe estar plenamente certificado. Debe llevarse a cabo la certificación de instalación, la certificación operativa y la certificación de desempeño, y quedar todas ellas plenamente documentadas. En esta tarea pueden intervenir los proveedores o terceros. Se recomienda vivamente que toda certificación de desempeño la lleve a cabo el usuario final (y no un tercero), pues su objetivo es demostrar que el proceso funciona en la forma prevista.

Además, es preciso demostrar que las especificaciones de desempeño del sistema analítico se cumplen de modo constante en el análisis habitual de donantes. Los medios para lograrlo son:

- inclusión de materiales internos y externos de control de la calidad con cada serie de análisis;
- recopilación de muestras previamente analizadas para su uso como panel interno para el control periódico de la calidad durante el proceso;
- seguimiento de los resultados de los controles (p. ej., seguimiento gráfico mediante un diagrama de Levi-Jennings);
- determinación estadística de la desviación estándar de los resultados de los controles;
- implantación de reglas de desviación (intervalo de advertencia, intervalo de control, reglas de Westgard) para guiar las acciones correctoras;
- seguimiento de las tendencias en los resultados de los controles con un patrón externo o un material de referencia;
- participación satisfactoria de todos los miembros del personal en programas externos de evaluación de la calidad (pruebas de competencia).

CAPÍTULO 8

GESTIÓN DE MATERIALES Y REACTIVOS

8.1 Materiales y reactivos

Solo deben usarse materiales y reactivos de proveedores aprobados que satisfagan las especificaciones y requisitos documentados. Los materiales y reactivos deben satisfacer los requisitos legales para dispositivos médicos. En los procedimientos de gestión de materiales, reactivos y suministros deben definirse las especificaciones para la aceptación de cualquier elemento que pueda influir en la calidad del componente sanguíneo final. En los cuadernos o registros de recepción de estos materiales fundamentales debe indicarse su aceptabilidad en función de las especificaciones definidas, y debe aparecer identificada la persona que los acepta.

8.2 Recepción y cuarentena

Deben realizarse las comprobaciones adecuadas (p. ej., certificados adjuntos, fecha de vencimiento, número de partida, defectos) de los productos recibidos para confirmar que corresponden al pedido y cumplen las especificaciones. Deben inspeccionarse meticulosamente los envases dañados para detectar posibles materiales afectados. Los materiales fundamentales entrantes (como soluciones estériles, sistemas de bolsas de sangre y reactivos analíticos) deben someterse a cuarentena física o administrativa inmediatamente tras su recepción y hasta que se apruebe su uso. Donde la situación de cuarentena se asegure mediante el almacenamiento en zonas separadas, tales zonas deben estar claramente marcadas, y su acceso, restringido al personal autorizado. Si se aplican etiquetas a los recipientes para indicar su situación, puede ser útil el uso de diferentes colores. Todo sistema que reemplace la cuarentena física (p. ej., un sistema informático) debe proporcionar una seguridad equivalente.

8.3 Aprobación de reactivos analíticos y material entrante de producción

El material fundamental debe recibirse en cuarentena y acto seguido proceder a evaluar su aceptabilidad. Tras determinar la aceptabilidad, una persona autorizada debe aprobar los materiales para su uso en la manufactura o fabricación. La aprobación real puede realizarla una persona autorizada o bien hacerse siguiendo la orientación de un sistema informático validado. Los criterios mínimos para la aprobación deben ser la disponibilidad —y comprobación—

de certificados u otros registros de aceptabilidad generados por el fabricante y que contengan información suficiente para determinar la aceptación del producto.

De manera análoga, el laboratorio debe evaluar cada nueva partida de juegos analíticos para comprobar el cumplimiento de las normas de desempeño predeterminadas antes de aprobarla para la práctica habitual.

Los fabricantes de materiales estériles (p. ej., sistemas de bolsas de sangre, soluciones anticoagulantes) deben proporcionar un certificado de aprobación para cada lote. El centro de sangre debe definir por escrito los criterios de aceptación para tales certificados, que deben incluir al menos el nombre del material, el fabricante, el cumplimiento de los requisitos pertinentes (p. ej., farmacopea o normativa de dispositivos médicos) y la confirmación de que los materiales son estériles y apirógenos.

8.4 Almacenamiento

Los materiales y reactivos deben almacenarse en las condiciones establecidas por el fabricante y de una manera ordenada que permita la separación por lotes o partidas y la rotación de existencias. El almacenamiento y el uso deben seguir el principio de usar primero lo que lleve más tiempo almacenado («primero en entrar, primero en salir»). El uso de la fecha de vencimiento como técnica alternativa de gestión de inventarios también es aceptable.

Cuando se requieran condiciones especiales de temperatura de almacenamiento, dichas condiciones deben proporcionarse, comprobarse y vigilarse periódicamente.

8.5 Rastreabilidad de los materiales y reactivos

Deben mantenerse registros de inventario para garantizar la rastreabilidad. En los registros debe documentarse qué lote o partida de materiales o reactivos se ha usado para la extracción, el procesamiento o el análisis de las unidades de sangre o los componentes sanguíneos. El inventario de suministros fundamentales como las etiquetas de donación con número de serie debe controlarse estrictamente para evitar confusiones o etiquetado erróneo debido a un exceso de etiquetas no controladas.

8.6 Gestión de proveedores o abastecedores

Todos los materiales y reactivos pertinentes para la calidad de los productos deben adquirirse u obtenerse solo de proveedores cualificados. La relación entre las dos partes (esto es, contratante y contratista) debe quedar definida en un contrato. El centro de sangre, como parte contratante, es responsable de evaluar la competencia del proveedor (contratista).

El proceso de contratación debe incluir:

- examen de la cualificación antes de adjudicar el contrato, para garantizar que el proveedor satisface las necesidades organizativas y cumple los requisitos de BPM;
- especificaciones pertinentes que definan de manera adecuada la calidad de los servicios o los bienes;
- comprobaciones adecuadas de los bienes recibidos para confirmar que cumplen las especificaciones;



- comprobaciones para garantizar que los bienes en uso siguen cumpliendo las especificaciones;
- notificación de los cambios en los requisitos introducidos por cualquiera de las dos partes antes de implantar cualquier cambio que pueda afectar la calidad de los servicios o los productos proporcionados;
- comunicación regular con los proveedores para ayudarles a comprender y resolver cualquier posible problema.



MANUFACTURA O FABRICACIÓN

9.1 Registro de los donantes

En el momento de presentarse en el centro de sangre, los donantes deben identificarse de manera concluyente declarando su nombre completo, domicilio y fecha de nacimiento. Cada donante debe proporcionar asimismo un lugar de residencia permanente, incluido un número de teléfono si procede, para cualquier comunicación tras la donación, si fuera preciso.

Debe proporcionarse también un documento de identidad con fotografía —p. ej., tarjeta de identidad, pasaporte o licencia de conducir—, especialmente en el caso de los donantes por primera vez. Una minuciosa comprobación de la identidad del donante debe repetirse antes de cada paso que sea pertinente para la calidad de los productos y la seguridad de los donantes, pero al menos antes de la selección del donante y de la punción venosa.

Si se usan bases electrónicas de datos para conservar la información sobre los donantes, debe implantarse un método de doble comprobación u otro método válido para confirmar la exactitud de la información introducida de forma manual.

9.2 Selección de los donantes

La sangre y los componentes sanguíneos deben obtenerse a partir de donantes sanos meticulosamente seleccionados mediante un proceso sistemático y validado que consta de un examen de la evaluación de salud del donante, un interrogatorio de comportamiento social (cuestionario para los donantes) y la exploración médica. Esta evaluación, junto con un examen de los resultados de las pruebas de tamizaje para detectar enfermedades infecciosas, debe usarse para garantizar, antes de aprobar la salida de cualquier componente sanguíneo, que el donante no presenta ningún riesgo importante de transmitir agentes infecciosos. Los ONR cumplen una función esencial a la hora de establecer un marco armonizado para los criterios de selección de donantes, en función de los distintos tipos de productos, los riesgos infecciosos pertinentes y los datos epidemiológicos sobre prevalencia de la enfermedad en el país. El examen de estos datos combinados puede usarse para desarrollar los criterios de selección de donantes. El ONR debe formar parte también de cualquier proceso de toma de decisiones dirigido a modificar la selección de los donantes o los procedimientos de análisis de las donaciones.

Los organismos reguladores y las asociaciones profesionales han publicado respectivamente reglamentos y recomendaciones sobre los criterios para la selección de donantes de sangre entera y componentes sanguíneos (véase, por ejemplo, la *Guía para la preparación, uso y garantía de la calidad de los componentes sanguíneos* del Consejo de Europa [13]) que pueden usarse a modo de referencia. En tales documentos orientativos se explican asimismo los puntos críticos que deben tenerse en cuenta para el procesamiento de la sangre y los componentes sanguíneos.

Siempre que sea posible, las donaciones de sangre deben obtenerse mediante un sistema de donación con participación de donantes habituales y que repiten. La obtención de sangre a partir de donantes habituales y que repiten contribuye de modo importante a garantizar la información médica histórica óptima acerca de los donantes y, por consiguiente, a detectar posibles factores de riesgo.

9.2.1 Vigilancia epidemiológica de la población de donantes

Para garantizar que la seguridad a largo plazo de los componentes sanguíneos sea óptima, los centros de sangre deben mantener una vigilancia epidemiológica continua de la población de donantes. El objetivo de esta vigilancia es conocer, con la mayor precisión posible, la prevalencia y la incidencia, con sus tendencias correspondientes, de los marcadores infecciosos de interés para la seguridad de los componentes sanguíneos. Ello permite adoptar a tiempo las medidas oportunas. El sistema debe ser capaz de recopilar los datos epidemiológicos no solo a nivel nacional o regional, sino también entre las poblaciones de donantes de sangre en centros de sangre concretos dentro de un mismo país o región. Debe prestarse atención a los patrones de viaje de la población de donantes con respecto a la posible transmisión de enfermedades infecciosas (p. ej., malaria, enfermedad de Chagas, vECJ, etc.).

Aparte, la información aportada por la vigilancia epidemiológica puede usarse para:

- detectar, entre las poblaciones de donantes de diversos centros de extracción de sangre, diferencias que puedan estar asociadas a diferencias objetivas en los marcadores víricos en el seno de las poblaciones de donantes;
- detectar diferencias en los procesos de selección y de tamizaje de los donantes en los centros de extracción;
- detectar tendencias en los marcadores infecciosos que puedan reflejar un cambio en la tasa de marcadores víricos dentro de la población o una posible desviación en los procesos de selección o de tamizaje de los donantes en centros concretos de extracción;
- evaluar la pertinencia de medidas preventivas como el refuerzo del proceso de selección de donantes, la incorporación de nuevos criterios de exclusión o la implantación de nuevos análisis de tamizaje para evitar la contaminación de los componentes sanguíneos.

Cuando se usan las donaciones de donantes que lo son por primera vez para preparar componentes sanguíneos, los datos epidemiológicos correspondientes a este grupo específico de donantes deben incluirse en la estimación del riesgo de enfermedades infecciosas transmitidas por la sangre. Se ha señalado que los donantes por primera vez, entre quienes en ocasiones puede haber personas en busca de análisis, constituyen un grupo que en algunas situaciones tiene mayores probabilidades de presentar marcadores víricos de transmisión hemática que los donantes habituales que ya han pasado antes por un proceso de selección o exclusión.

En la actualidad se recomienda recopilar y analizar los datos epidemiológicos en los centros de extracción para VIH1/VIH2, virus de la hepatitis C (VHC) y virus de la hepatitis B (VHB), ya que históricamente representan los principales

riesgos patógenos asociados a los componentes sanguíneos. Es responsabilidad del ONR definir si esta lista debe modificarse o debe incluir otros criterios añadidos, como agentes infecciosos emergentes, en función de las características epidemiológicas locales o regionales. En lo tocante a los tres marcadores recomendados, solo deben registrarse, notificarse y analizarse los resultados positivos confirmados (esto es, determinaciones con reactividad repetida en un análisis de tamizaje y resultado positivo en al menos un análisis de confirmación).

9.2.2 Información a los donantes

Todo nuevo donante potencial debe ser informado (a ser posible, tanto de palabra como por escrito) de que deberá responder diversas preguntas sobre sus antecedentes médicos y su comportamiento personal para que pueda determinarse si reúne los requisitos para donar sangre. La información escrita puede ser un folleto en el que se expliquen los riesgos infecciosos asociados a los hemoderivados, y la repercusión del comportamiento social en los riesgos y factores de riesgo infecciosos. Esta información suele proporcionarla un médico con licencia, o bien una persona cualificada designada bajo la supervisión directa de un médico con licencia. En la información deben quedar claramente explicados los criterios de exclusión que impiden a una persona donar sangre o plasma. Es importante asegurarse de que el posible donante comprenda bien los motivos de exclusión.

Debe pedirse al posible donante que firme un formulario de consentimiento informado para donar sangre, en el cual admita comprender las responsabilidades morales y legales y los riesgos que entraña la donación de sangre, así como las complicaciones ocasionales que podrían ocurrir. El formulario de consentimiento debe incluir también una declaración de que el donante autoriza el uso de su sangre y componentes sanguíneos para transfusión o elaboración posterior.

Debe informarse a los donantes de que entren en contacto con el centro de sangre si apareciera algún evento imprevisto después de la donación, como una enfermedad o el descubrimiento de información nueva no revelada durante el examen médico.

9.2.3 Cuestionario y entrevista

La evaluación de la entrevista con cada donante deberá llevarla a cabo una persona cualificada con capacitación en el uso de criterios de selección de donantes mediante un cuestionario escrito validado con preguntas directas en caso necesario. Para obtener información pertinente y uniforme acerca de los antecedentes médicos (en cuanto a enfermedades y consumo de drogas) y el estado general de salud del donante, se recomienda que el donante lea, rellene y firme un cuestionario predefinido adaptado al tipo de donante (p. ej., donante por primera vez o donante que repite). El cuestionario debe incluir preguntas acerca de los antecedentes médicos del donante, sus hábitos de viaje, comportamientos de riesgo, medicación y otros tratamientos médicos. Puede proporcionarse una lista de países para ayudar al donante a rellenar el cuestionario en lo tocante a viajes o lugares anteriores de residencia. De manera análoga, también puede proporcionarse una lista de medicamentos que puedan constituir una amenaza para el receptor o indicar mala salud del donante. El ONR puede proporcionar los requisitos para tales listas.

Las preguntas deben redactarse de tal modo que el donante pueda identificar con facilidad si tiene buena salud. El cuestionario puede rellenarse de varias maneras; por ejemplo:

- una persona lee las preguntas al donante y anota las respuestas;
- el propio donante lee las preguntas y anota las respuestas;



- programa informático que muestra las preguntas por escrito al donante, y este introduce las respuestas;
- programa informático que lee las preguntas al donante, y este introduce las respuestas;
- otros métodos validados que garanticen que el donante comprende la pregunta, cómo responder completamente la pregunta y cómo registrar la respuesta a la pregunta.

Debe establecerse un vínculo entre el donante, el cuestionario del donante y los productos obtenidos. Tras haber examinado los antecedentes del donante, los componentes obtenidos deben identificarse de tal modo que los productos queden vinculados a la historia clínica, pero preservando la confidencialidad del donante. El producto debe quedar identificado por un número de donación exclusivo vinculado al nombre del donante, pero la información sobre el producto no debe incluir el nombre del donante a menos que el ONR lo exija en casos como las autodonaciones.

Tras leer la información para el donante o haber contestado el cuestionario, los donantes con riesgo de tener una enfermedad de transmisión hemática deben poder excluirse a sí mismos de forma voluntaria y confidencial. Tal autoexclusión confidencial debe ser posible también después de la donación (p. ej., por vía telefónica). Debe haber un medio de documentar tanto el motivo de la autoexclusión como la determinación de la necesidad de la exclusión temporal o permanente. Estos registros deben conservarse de manera parecida a todos los registros de tamizaje de los donantes.

Los procesos de identificación, información, entrevista de selección, y evaluación de los donantes deben tener lugar todos ellos antes de cada donación. Los locales y la disposición del centro de sangre (o la unidad móvil de extracción) deben permitir la adecuada confidencialidad durante el proceso de entrevista y selección de los donantes, para no disuadir al posible donante de responder las preguntas acerca de su comportamiento personal o privado; de lo contrario, la seguridad de la donación de sangre podría verse comprometida.

Debe definirse el intervalo mínimo entre dos donaciones, y posteriormente someterse a auditoría o revisión el cumplimiento con el período de espera antes de cada donación.

9.2.4 Política y criterios de exclusión

Como parte de la política de exclusiones del centro de sangre, es preciso definir claramente, hacer pública e incorporar al material didáctico para los donantes y a los procedimientos del centro una lista de los criterios de exclusión permanente o temporal usados para los posibles donantes. También debe determinarse si el donante fue excluido con anterioridad, y en tal caso examinar los motivos de exclusión para poder tomar una decisión sobre si aceptar o no al donante para la donación actual. Todo donante excluido debe ser informado sobre el motivo de la exclusión, exhortado a no donar en otros centros mientras dure la exclusión, e informado también de que podrá comunicarse el motivo de exclusión a otros profesionales de la salud o dependencias gubernamentales según las recomendaciones del ONR u otros requisitos legales.

Tanto los criterios de aceptación como los de exclusión para la donación de sangre debe formularlos el ONR, y deben ser requisitos nacionales que se apliquen en todo el país. En el ámbito de su función de establecer e implantar una normativa nacional eficaz, corresponde al ONR hacer cumplir tales criterios.

Entre los principales criterios de exclusión permanente consignados en las directrices internacionales cabe mencionar los siguientes:

- signos clínicos o analíticos de enfermedades infecciosas de transmisión hemática como la infección aguda o crónica por VIH, VHC o VHB (en algunas jurisdicciones, pueden considerarse aceptables los donantes con títulos elevados de anticuerpos frente al VHB);
- consumo pasado o presente de drogas por vía intravenosa;
- infecciones bacterianas o protozoarias persistentes.

Otros criterios de exclusión, ya sea permanente o temporal, son:

- relación sexual entre varones;
- varones o mujeres que se dedican a la prostitución;
- personas con hemofilia o deficiencia de otros factores de la coagulación;
- compañeros sexuales de cualquiera de los anteriores o de alguien que el donante sospeche que pueda tener cualquiera de los factores de riesgo mencionados;
- ictericia en los 12 meses anteriores a la donación, pues puede ser un signo clínico de hepatitis A, B o C;
- transfusión de sangre, componentes sanguíneos, derivados del plasma, productos de citoterapia o trasplante de tejidos vascularizados en los 12 meses anteriores a la donación, puesto que la transfusión de sangre y los trasplantes son factores de riesgo para todas las infecciones de transmisión hemática;
- exposición a la sangre de otra persona, incluido un pinchazo accidental con una aguja en los 12 meses anteriores a la donación;
- tatuajes, escarificación, perforación de la oreja o acupuntura en los 12 meses anteriores a la donación, ya que estas prácticas pueden transmitir enfermedades víricas; a menos que existan pruebas claras de que se llevaron a cabo en condiciones estériles;
- factores de riesgo de infección por VTLH;
- factores de riesgo de infección palúdica (malaria); por ejemplo, viaje a países de elevada prevalencia;
- antecedentes familiares confirmados de ECJ;
- encarcelamiento durante más de tres días en los 12 meses anteriores a la donación.

Si se usan criterios de exclusión temporal, debe haber un procedimiento específico con personal capacitado para volver a aceptar a un donante previamente excluido. Existen criterios de exclusión que son temporales (por identificación



de un factor de riesgo), pero que pueden levantarse tras llevar a cabo nuevos controles en el donante o cuando haya transcurrido el período de exclusión. Los ONR pueden recomendar o definir diferentes criterios y cronogramas de exclusión; por ejemplo, al implantar las TAAN para los virus pertinentes.

9.2.5 Exploración física, criterios de salud y aceptación de los donantes

Antes de la primera donación y luego antes de cada donación posterior de sangre, y de forma periódica en el caso de los programas especiales de aféresis, un médico con licencia debe llevar a cabo una exploración física dirigida de conformidad con un procedimiento establecido. En función de la normativa nacional establecida por el ONR, la exploración física puede realizarla otra persona con la formación y capacitación adecuadas bajo la supervisión de un médico con licencia. Corresponde a los ONR, por lo general tras consultar con el centro de sangre, determinar los criterios de salud y los límites aceptables que se tendrán en cuenta durante la exploración física; por ejemplo, determinación de hemoglobina, tensión arterial, peso, edad, frecuencia del pulso y temperatura, u otros criterios considerados de interés para la seguridad de los componentes sanguíneos o los donantes.

En el centro de sangre debe existir un PNT por escrito basado en los pertinentes criterios de aceptación o de exclusión para controlar la aceptación de donantes y los criterios de aplazamiento en cumplimiento con el ONR. Todo resultado anormal en un donante debe remitirse al médico, quien tiene la responsabilidad de adoptar la decisión final acerca de la idoneidad del donante en función de la normativa nacional y el saber médico actual. Si el médico tuviera alguna duda sobre la idoneidad del donante, este debe ser excluido.

Debe existir un sistema informático adecuado (o, en su defecto, un sistema manual) para registrar las historias de los donantes (incluidos sus antecedentes médicos y estado de salud) y garantizar la rastreabilidad de todas las donaciones. Tal información aporta una perspectiva histórica del estado de salud de los donantes, incluidas sus exclusiones temporales anteriores, y contribuye a reforzar el juicio sobre si la donación puede suponer un riesgo para la calidad e inocuidad de los componentes sanguíneos.

Deben conservarse los registros correspondientes a cada actividad asociada a la selección del donante. El registro debe reflejar la decisión de aceptar el donante en función de los antecedentes médicos, el historial de exclusiones, el intervalo entre donaciones, las respuestas a la entrevista o cuestionario, y los resultados de la exploración física. Deben registrarse asimismo el rechazo de un donante y el motivo de la exclusión. Un entrevistador autorizado debe firmar los registros de selección del donante y la evaluación final acerca de su idoneidad.

Al igual que todos los demás pasos de manufactura o fabricación con BPM, los procedimientos de selección y aceptación de los donantes deben seguirse en todo momento con métodos validados. Cualquier desviación de los procedimientos y procesos establecidos puede dar lugar a productos que no cumplan las especificaciones, de modo que tales productos se considerarán no conformes y no debe aprobarse su distribución.

9.3 Extracción

9.3.1 Obtención de sangre entera

Los donantes deben confirmar su identidad (por un método como declarar el nombre y la fecha de nacimiento) inmediatamente antes de la punción venosa. También antes de la punción venosa, debe comprobarse que el sistema de extracción que se va a usar no está dañado ni contaminado, y que es adecuado para la extracción prevista. Toda

humedad o coloración anormal apunta la posibilidad de un defecto, y en tal caso debe desecharse el sistema de extracción. Debe llevarse a cabo una investigación para evaluar la magnitud del problema y deben adoptarse las oportunas medidas correctoras. Los sistemas de extracción deben usarse de conformidad con las instrucciones del fabricante. Debe haber unos procedimientos adecuados de desinfección de las manos e higiene personal, que el personal habrá de seguir antes de cada donación.

Debe seguirse un procedimiento normalizado y validado para preparar el sitio de flebotomía con una solución desinfectante adecuada que se dejará secar según el tipo de desinfectante. Debe comprobarse la fecha de vencimiento del desinfectante. Si se usan frascos rellenables, deben limpiarse antes de volver a llenarlos. La fecha de manufactura o fabricación y la fecha de apertura de los desinfectantes de elaboración propia deben ir indicadas en la etiqueta. La zona preparada de la piel no debe tocarse entre la desinfección y el momento de introducir la aguja. El personal debe procurar no inclinarse ni hablar sobre la piel desinfectada.

Para las donaciones de sangre, las muestras de laboratorio deben extraerse en el momento de la donación. Los procedimientos deben estar diseñados para reducir al mínimo el riesgo de contaminación microbiana de la unidad; por ejemplo, desviar al menos los primeros 10 ml recogidos en el tubo a tubos de ensayo para su análisis. Deben implantarse asimismo métodos que reduzcan al mínimo el deterioro de la muestra; por ejemplo, refrigeración de la muestra si así se indica en las instrucciones del fabricante para el tubo de muestra o el estuche analítico. El proceso de etiquetado de las muestras debe incluir pasos (como etiquetar los tubos de inmediato junto al sillón) que eviten la identificación errónea de las muestras. Las muestras para análisis deben etiquetarse de inmediato de tal modo que donante, muestras y componente sanguíneo queden vinculados sin vulnerar la confidencialidad del donante.

Nada más comenzar el proceso de extracción, debe garantizarse una adecuada mezcla de la sangre con la solución anticoagulante para evitar el riesgo de que se active la cascada de la coagulación. A partir de ese momento, la bolsa colectora debe mezclarse suavemente a intervalos regulares. El mezclado puede hacerse con una balanza mezcladora automática en funcionamiento continuo o bien mezclando a mano periódicamente la unidad como mínimo cada 90 segundos. La obtención de una unidad normal de sangre entera debe llevar unos 1215 minutos (según el componente que se vaya a preparar más adelante), pues si dura más tiempo podrían activarse los factores de la coagulación y los componentes celulares.

Debe llevarse registro de cada actividad asociada a la donación, incluida la identificación de la persona que realizó la punción venosa. En los registros debe figurar igualmente cualquier donación fallida, y las reacciones o eventos adversos.

El plazo máximo de extracción para aceptar una donación destinada al procesamiento de componentes debe estar especificado y controlado. Las donaciones que excedan dicho plazo máximo deben registrarse y desecharse.

El tubo integrado en la bolsa colectora de sangre debe quedar sellado al final lo más próximo posible a la bolsa de sangre, y acto seguido eliminarse.

Debe usarse un sistema de numeración única de las donaciones para identificar cada donante y su donación correspondiente, todos los componentes, muestras y registros asociados, y vincular todos ellos entre sí.

Una vez completada la donación, debe comprobarse que el número de donación correspondiente figure en todos los registros, bolsas de sangre y muestras para enviar al laboratorio. Las etiquetas con el número de donación que no se hayan usado deben desecharse siguiendo un procedimiento controlado. Debe haber procedimientos para evitar la



identificación errónea. Tras extraer la sangre, las bolsas de sangre deben manipularse de tal manera que la calidad de la sangre se mantenga (véase el apartado 9.4.3.1).

Debe existir un PNT en el que se describan las acciones que deben adoptarse después de una donación fallida. Debe ir especificado en él qué hacer con el material ya etiquetado y las circunstancias en que podría ser posible una segunda punción venosa.

Al igual que todos los demás pasos de fabricación con BPM, los procesos de obtención de productos a partir de donantes deben seguirse en todo momento con métodos validados. Cualquier desviación de los procedimientos y procesos establecidos puede dar lugar a productos que no cumplan las especificaciones, de modo que tales productos se considerarán no conformes y no debe aprobarse su distribución.

9.3.2 Obtención por aféresis

En los procedimientos automatizados, se extrae sangre entera del donante, se mezcla con un anticoagulante y se pasa luego a través de un dispositivo automático de aféresis. Se separa el componente deseado de los demás componentes sanguíneos, que se devuelven al donante en una serie de ciclos de extracción-separación y retorno. Los parámetros operativos del sistema de aféresis deben establecerse de conformidad con las instrucciones del fabricante del equipo y con los requisitos de seguridad especificados por el ONR. Por regla general, el anticoagulante —a menudo citrato sódico al 4% o solución anticoagulante A con citrato y glucosa (ACD-A)— se aporta a un ritmo que genere la proporción especificada de anticoagulante a la sangre. El volumen del componente obtenido del donante en un único procedimiento y durante un determinado plazo de tiempo debe estar reglamentado por las políticas internas basadas en el saber médico actual y en la normativa nacional establecida por el ONR. El número de ciclos de obtención-separación y retorno para cada donante depende del volumen total del componente que se pretende obtener. Para determinar el número de ciclos necesarios, es preciso programar el equipo introduciendo datos como el peso, la talla y los valores de hemoglobina del donante, así como el recuento plaquetario antes de la donación si se prevé obtener plaquetas. El tiempo requerido para el procedimiento de donación depende del número de ciclos. Un médico adecuadamente capacitado debe estar disponible durante las sesiones de aféresis.

El proceso de obtención de productos por aféresis a partir de un donante debe seguirse en todo momento con métodos validados. Cualquier desviación de los procedimientos y procesos establecidos puede dar lugar a productos que no cumplan las especificaciones, de modo que tales productos se considerarán no conformes y no debe aprobarse su distribución.

9.3.3 Seguridad de los donantes

Deben adoptarse todas las medidas para evitar cualquier cosa que pueda afectar desfavorablemente al donante antes, durante o después de la donación. Debe prestarse atención especial al posible riesgo de transmisión de enfermedades o infecciones durante los procesos de extracción y obtención de muestras.

A los donantes deben dárseles instrucciones tras la donación con respecto al período de recuperación, como abstenerse de ciertas actividades durante algún tiempo, beber más líquidos de lo habitual y asegurarse de comer adecuadamente después de la donación. Debe aconsejarse a los donantes que se abstengan de actividades como levantar cargas pesadas, accionar aparatos de grandes dimensiones y otras actividades arduas durante algún tiempo, hasta haber recuperado la volemia. Debe proporcionarse también información a los donantes sobre cómo obtener asesoramiento médico si presentan alguna reacción adversa tras abandonar el centro de sangre.

En todo el procedimiento de extracción de sangre o componentes sanguíneos debe supervisarse al donante. Debe formarse al personal para que preste ayuda adecuada en caso de aparecer alguna reacción adversa. Los donantes deben mantenerse en observación tras la donación (p. ej., durante 15 minutos o más) antes de abandonar el centro de sangre, y debe ofrecérseles un refrigerio para reemplazar la pérdida de líquido. Si se considera médicamente necesario, pueden proporcionarse bebidas a los donantes durante la extracción (p. ej., aféresis). En estas circunstancias, hace falta un recipiente adecuado para la bebida. Los donantes deben permanecer en observación por las posibles reacciones previstas a la donación hasta que puedan expresar que se sienten lo suficientemente bien como para marcharse y quedar sin vigilancia. Si el donante presenta cualquier reacción, debe recibir atención inmediata. Debe haber información con respecto a las reacciones del donante y un proceso para seguir y trazar tendencias de las reacciones, con el fin de evaluar el número, el tipo y la gravedad de las reacciones. Esta información se usará para mejorar la seguridad de los donantes.

9.4 Preparación de los componentes

La calidad de los componentes queda garantizada por el control de todas las etapas de manufactura o fabricación, como la identificación de los donantes, la extracción, la separación de los componentes, el etiquetado, el almacenamiento, el envasado y el despacho. En los PNT deben describirse las especificaciones para los materiales que influyan en la calidad del componente sanguíneo final. Más concretamente, deben existir especificaciones para la sangre y los componentes sanguíneos (componentes intermedios y finales), los materiales de partida, las soluciones de aditivos, el material del acondicionamiento primario (bolsas) y el equipo.

Los PNT para la preparación de componentes deben seguirse en todo momento con métodos validados. Cualquier desviación de los procedimientos y procesos establecidos puede dar lugar a productos que no cumplan las especificaciones, de modo que tales productos se considerarán no conformes y no debe aprobarse su distribución.

9.4.1 Material de partida

Los materiales de partida para preparar componentes sanguíneos son las donaciones de sangre obtenidas de donantes adecuados. Las condiciones de almacenamiento o transporte y el tiempo transcurrido hasta el procesamiento son factores que contribuyen a la calidad del producto. Los retrasos en la preparación y las condiciones inadecuadas de almacenamiento o transporte pueden afectar desfavorablemente la calidad del producto final. La sangre y los componentes sanguíneos deben colocarse en condiciones controladas y validadas lo antes posible tras la punción venosa.

Las donaciones y muestras deben transportarse al lugar de procesamiento siguiendo procedimientos que garanticen tanto una temperatura constante aprobada como un aislamiento seguro. Esto reviste especial importancia cuando la sangre se transporta desde centros remotos de extracción.

El transporte o la expedición de los productos a temperaturas adecuadas y el control de la temperatura son importantes para garantizar una calidad óptima. Una manera de asegurar la temperatura de los productos es usar métodos validados de acondicionamiento para mantener la sangre dentro de los límites requeridos de temperatura. Debe haber datos de validación para demostrar que el método de transporte mantiene la sangre dentro del intervalo especificado de temperatura durante todo el período de transporte. Otra posibilidad es usar registradores portátiles de temperatura para registrar la temperatura durante el transporte de la sangre al centro de procesamiento. Si no es el propio centro de procesamiento quien se ocupa de transportar la sangre, deben estar claramente definidas las responsabilidades de la empresa de transporte, y deben llevarse a cabo auditorías periódicas para garantizar que se cumplan.

9.4.2 Métodos de producción

Los componentes sanguíneos pueden prepararse mediante un paso de centrifugación seguido de separación posterior, otro método validado de preparación o mediante la técnica de aféresis durante la extracción.

Aunque se recomienda vivamente usar sistemas cerrados para todos los pasos del procesamiento de componentes sanguíneos, de modo excepcional puede ser necesario recurrir a sistemas abiertos debido a limitaciones locales en un ambiente específicamente diseñado para reducir al mínimo el riesgo de contaminación bacteriana. Cuando se usen sistemas abiertos, debe prestarse gran atención al uso de procedimientos asépticos (12).

Donde se usen dispositivos estériles de conexión para mantener un sistema funcionalmente cerrado, deben usarse correctamente de conformidad con un procedimiento validado. Debe comprobarse que la soldadura resultante esté satisfactoriamente alineada y su integridad esté validada.

El equipamiento fundamental usado para preparar componentes sanguíneos debe ser rastreable hasta los correspondientes registros de manufactura o fabricación.

9.4.2.1 Centrifugación

Los parámetros de centrifugación (revoluciones por minuto, temperatura, tiempo, aceleración, deceleración) son importantes para la composición y las características de los componentes específicos. Estos parámetros fundamentales deben definirse con arreglo a los datos de validación que demuestran un proceso que elabora sistemáticamente productos de calidad. Para cada tanda, en los registros de centrifugación debe quedar identificado el operador y confirmado que el proceso de centrifugación se realizó según las especificaciones.

9.4.2.2 Separación

Tras la centrifugación, el sistema de bolsas debe extraerse con cuidado de la centrifugadora y colocarse en un sistema de expresión de plasma o de separación sanguínea. Las diferentes capas de los componentes (eritrocitos, plaquetas, plasma) deben transferirse a las bolsas satélites dentro de los sistemas cerrados, de una manera diseñada para optimizar la producción del componente propuesto al tiempo que se reduce al mínimo el arrastre de otras fracciones de componentes.

Otra posibilidad es separar los componentes sanguíneos durante la extracción mediante la técnica de aféresis (véase el apartado 9.3.2.).

9.4.2.3 Congelación

La congelación es un paso importante de procesamiento que repercute en la calidad, sobre todo del plasma. Tanto el ritmo de congelación como la temperatura central se consideran parámetros importantes. La congelación rápida del plasma evita o reduce la pérdida de constituyentes fundamentales como el factor VIII en el plasma congelado recuperado u obtenido por aféresis.

Debe existir un sistema para garantizar que el plasma se congela hasta la temperatura central especificada dentro del plazo establecido, teniendo presente que la velocidad de congelación se verá influida por el tipo de recipiente que contenga el plasma, el equipo de congelación y el patrón de carga, así como por el volumen de plasma. La validación del proceso de congelación debe considerar las hipótesis más desfavorables, que tengan en cuenta tanto las posiciones como las cargas mínimas y máximas en el congelador. Registrar la temperatura de las unidades de plasma y el tiempo de congelación durante un proceso de congelación permite evaluar la capacidad de congelación del equipo y garantiza

un proceso normalizado de congelación. Debe haber estudios de validación que demuestren que la temperatura de un paquete congelado alcanza la temperatura de almacenamiento propuesta según las especificaciones. Como ya se ha señalado antes, el objetivo es lograr una congelación rápida y, a continuación, reducir al mínimo los cambios de temperatura del plasma congelado.

La congelación de componentes celulares como los eritrocitos o la citoterapia debe seguir un procedimiento bien definido y validado que garantice la recuperación y la viabilidad del producto celular deseado durante la descongelación y los pasos finales de la preparación.

9.4.2.4 Desleucocitación

La sangre entera puede filtrarse para desleucocitarla antes de la centrifugación. La filtración de la sangre entera reduce el nivel de contaminación plaquetaria y leucocitaria en la preparación de plasma y concentrados de eritrocitos. Otra posibilidad es filtrar los componentes (p. ej., eritrocitos, plaquetas) después de la separación. La introducción de cualquier proceso de desleucocitación, ya sea por filtración o una técnica especial de centrifugación, requiere una minuciosa validación que tenga en cuenta los requisitos nacionales.

Además de las propiedades del filtro, en el resultado final de la filtración influyen también diversos parámetros del proceso (p. ej., velocidad de flujo, temperatura, cebado y enjuague) y las propiedades del componente que se desea filtrar (p. ej., historia de almacenamiento del componente, número de leucocitos y número de plaquetas). El procedimiento de filtración debe incorporar las especificaciones de manufactura o fabricación, como la altura y la temperatura. El método debe validarse plenamente en las condiciones de uso. Debe prestarse gran atención a la velocidad de filtración: una filtración demasiado rápida o demasiado lenta puede indicar un fallo del proceso.

En diversos sistemas de aféresis se usan técnicas especiales de centrifugación o filtración para reducir los leucocitos. Cuando se establece un procedimiento normalizado en el sistema de aféresis, el método debe validarse en las condiciones de uso.

Debe usarse un método adecuado para contar los leucocitos tras la reducción leucocitaria. El método debe validarse para garantizar su linealidad, exactitud y reproducibilidad.

9.4.2.5 Irradiación

Debe llevarse a cabo de forma periódica un plan gráfico de la dosis del equipo de irradiación. Debe establecerse el tiempo de exposición para conseguir que toda la sangre y los componentes sanguíneos reciban la dosis mínima recomendada especificada, sin que ninguna parte reciba más de la dosis máxima recomendada. La dosis mínima recomendada suele ser de 25 Gy (o, lo que es lo mismo, 2500 cGy).

Debe tenerse cuidado en lo tocante al aumento de la pérdida de potasio en los eritrocitos tras su irradiación, ya sea limitando el período máximo de almacenamiento del concentrado de eritrocitos o mediante adición de nuevos pasos de manufactura o fabricación, como el lavado.

En cuanto a la fuente radiactiva, al menos una vez al año deberá tenerse en cuenta la desintegración de la fuente. Debe usarse un segundo dispositivo temporizador independiente para supervisar el tiempo de exposición.

Deben usarse indicadores de radiación para ayudar a diferenciar entre la sangre y componentes sanguíneos irradiados y los no irradiados. Un procedimiento definido debe garantizar la separación de los componentes que no se han irradiado y los irradiados, y garantizar asimismo su etiquetado distintivo.



9.4.3 Sangre y componentes sanguíneos

Los componentes sanguíneos pueden obtenerse con los métodos descritos en el apartado 9.4.2. No obstante, la secuencia y la combinación de los métodos usados para producir componentes sanguíneos pueden variar de un producto a otro.

El propio proceso de recogida es ya en sí crucial para la calidad de los componentes sanguíneos. Deben implantarse medidas como un procedimiento confiable de limpieza y desinfección del brazo, el uso de sistemas cerrados y estériles de recogida, y controles microbiológicos adecuados. Deben definirse asimismo los plazos de tiempo para el procesamiento de los componentes sanguíneos.

Existen recomendaciones detalladas en cuanto a preparación y garantía de la calidad de los componentes sanguíneos; por ejemplo, la *Guía para la preparación, uso y garantía de la calidad de los componentes sanguíneos* del Consejo de Europa (13). En los apartados que siguen se describen a modo de ejemplo los componentes sanguíneos más importantes. Donde existan requisitos del ONR, deben seguirse. Se describen a continuación las especificaciones correspondientes a algunos productos.

9.4.3.1 Sangre entera

La sangre entera para transfusión es sangre que se toma de un donante previamente evaluado y considerado apto por cumplir los criterios de aceptación establecidos por el centro de sangre y el ONR. La sangre entera se recoge en recipientes estériles y apirógenos con un anticoagulante apropiado. Puede usarse sin necesidad de procesamiento adicional. En algunos casos, la sangre entera para transfusión puede usarse también tras proceder a su desleucocitación.

La temperatura de la sangre entera almacenada para transfusión debe permanecer controlada entre 1 y 6 °C, o un intervalo más estricto definido por el ONR. El tiempo de almacenamiento dependerá de la solución anticoagulante o conservante empleada.

Deben llevarse a cabo controles periódicos de la calidad en el producto final para garantizar que el proceso de manufactura o fabricación sea uniforme (véase el apartado 9.6). Como mínimo, deben comprobarse los siguientes parámetros fundamentales durante las pruebas de control de la calidad:

- volumen;
- hemoglobina o hematocrito;
- hemólisis al final del almacenamiento.

El uso principal de la sangre entera es como material original para preparar componentes sanguíneos. Deben desarrollarse procesos de transporte y elaboración posterior para aumentar al máximo el número de componentes que pueden producirse a partir de una donación de sangre entera. Tras la extracción, la sangre entera debe mantenerse a una temperatura controlada adecuada para la manufactura o fabricación del componente deseado, y debe enviarse al centro de producción lo más rápidamente posible. Si la sangre entera se obtiene lejos del centro de producción, los sistemas validados de transporte deben garantizar que se mantienen las temperaturas correctas durante todo el proceso, y que el producto se entrega en un plazo máximo de 24 horas. El período transcurrido entre la extracción y el procesamiento posterior depende del producto, pero no debe exceder las 24 horas.

La sangre entera puede filtrarse también para reducir la cantidad de leucocitos antes del procesamiento posterior.

Los componentes deben elaborarse por un método validado que cumpla con las especificaciones predefinidas para el producto correspondiente.

9.4.3.2 Concentrado de eritrocitos

Los concentrados de eritrocitos se obtienen a partir de la sangre entera mediante centrifugación y eliminación del plasma con o sin capa leucoplaquetaria, según los parámetros de centrifugación. Tras añadir acto seguido una solución nutritiva adecuada, los eritrocitos deben almacenarse cuanto antes a una temperatura de entre 1 y 6 °C. Otra posibilidad es obtener los concentrados de eritrocitos con un sistema de aféresis y almacenarlos asimismo a una temperatura de entre 1 y 6 °C. Toda unidad de eritrocitos que exceda los 10 °C tras haber alcanzado la temperatura de almacenamiento debe desecharse. El concentrado de eritrocitos puede usarse para transfusión sin necesidad de elaboración posterior.

Para obtener concentrados de eritrocitos desleucocitados, puede filtrarse la sangre entera antes de la separación o bien puede filtrarse directamente el concentrado de eritrocitos tras la separación. Debe establecerse un procedimiento plenamente validado para determinar las condiciones óptimas de uso para un método de desleucocitación.

Los concentrados de eritrocitos se conservan en las mismas condiciones de almacenamiento que la sangre entera. El tiempo de almacenamiento depende de la solución anticoagulante o conservante empleada.

Otros métodos de preparación, como la irradiación o el lavado, se aplican para obtener productos eritrocitarios específicos, según la indicación clínica.

Deben llevarse a cabo controles periódicos de la calidad sobre el producto final para garantizar que el proceso de manufactura o fabricación sea uniforme (véase el apartado 9.6). Los parámetros medidos dependen del tipo de concentrado de eritrocitos obtenido. Como mínimo, deben comprobarse los siguientes parámetros fundamentales durante las pruebas de control de la calidad:

- volumen;
- hemoglobina o hematocrito;
- hemólisis al final del almacenamiento;
- leucocitos residuales, en caso de desleucocitación.

9.4.3.3 Concentrado de plaquetas

Los concentrados plaquetarios se obtienen a partir de la sangre entera o por aféresis.

Tras la extracción, la sangre entera puede mantenerse hasta 24 horas en condiciones concordantes con las de preparación del plasma (véase el apartado 9.4.3.4.) y validarse para mantener una temperatura de entre 20 y 24 °C, según las recomendaciones internacionales o del ONR. La unidad de sangre entera se centrifuga para que quede en el plasma un número óptimo de plaquetas (plasma rico en plaquetas [PRP]). A continuación, se obtienen los concentrados de plaquetas mediante centrifugación enérgica del PRP y posterior resuspensión.



No obstante, si la sangre entera se centrifuga de modo que las plaquetas sanguíneas sedimenten principalmente en la capa leucoplaquetaria, esta puede separarse y procesarse posteriormente para obtener un concentrado de plaquetas. Se toma una única capa leucoplaquetaria o un combinado de capas leucoplaquetarias y se procede a su dilución con plasma o una solución nutritiva adecuada, y a continuación se concentran las plaquetas por centrifugación. La cantidad de plaquetas por unidad dependerá del método de preparación elegido. De manera análoga, la cantidad de leucocitos residuales variará en función de los parámetros de centrifugación.

Los concentrados de plaquetas (tanto obtenidos de sangre entera como por aféresis) deben almacenarse en condiciones que garanticen la conservación óptima de su viabilidad y de su actividad hemostática. La temperatura de almacenamiento debe ser de 20 a 24 °C. La agitación continua suave de las plaquetas durante el almacenamiento suele bastar para garantizar que las plaquetas dispongan de oxígeno, pero debe ser lo más suave posible. Debe definirse un tiempo de almacenamiento de conformidad con la normativa nacional establecida por el ONR; normalmente no debe ser superior a cinco días en ausencia de medidas adicionales.

En circunstancias especiales, pueden prepararse concentrados de plaquetas con reducción de volumen, subdivididos, lavados o irradiados para tratamientos específicos.

Deben llevarse a cabo controles periódicos de la calidad en el producto final para garantizar que el proceso de manufactura o fabricación sea uniforme (véase el apartado 9.6). Como mínimo, deben comprobarse los siguientes parámetros fundamentales durante las pruebas de control de la calidad:

- volumen;
- cantidad de plaquetas;
- leucocitos residuales, en caso de desleucocitación;
- pH, medido al final del período máximo recomendado de almacenamiento.

9.4.3.4 Plasma para transfusión y plasma para fraccionamiento

El plasma para transfusión se prepara a partir de sangre entera o a partir del plasma obtenido por aféresis, y se congela dentro de un plazo definido hasta una temperatura que mantenga adecuadamente los factores de coagulación lábiles en estado funcional, compatible con el uso previsto del plasma. Más concretamente, el contenido de factor VIII es fundamental como indicador de la calidad y para garantizar la eficacia del crioprecipitado.

Si el plasma se separa a partir de una unidad de sangre entera refrigerada a 4 °C, la centrifugación debe tener lugar preferentemente en un plazo de 8 horas desde la extracción (14, 15, 16).

Si la unidad de sangre entera se enfría rápidamente a entre 20 y 24 °C y se mantiene a esta temperatura constante tras la extracción, la separación puede tener lugar en un plazo de 18 a 20 horas, pues se ha observado que tales condiciones protegen el factor VIII (17).

Si el plasma se obtiene por aféresis, el proceso de congelación debe empezar cuanto antes, e idealmente no más de 6 horas después de haber completado el proceso de aféresis. En cumplimiento de los requisitos del ONR, deben tenerse en cuenta los plazos de procesamiento con respecto al anticoagulante y el dispositivo usados y el producto que se va a elaborar.

El proceso de congelación debe validarse y llevarse a cabo en un sistema que permita la congelación completa a una temperatura central predefinida en un tiempo predefinido (véase el apartado 9.4.2.3).

La estabilidad del producto depende de la temperatura de almacenamiento. La temperatura de almacenamiento y el período máximo de almacenamiento dependen del uso previsto del producto. Para el almacenamiento a largo plazo (más de un año), la temperatura óptima de almacenamiento es de -25 °C como máximo (18).

Deben llevarse a cabo controles periódicos de la calidad en el producto final para garantizar que el proceso de manufactura o fabricación sea uniforme (véase el apartado 9.6). Como mínimo, deben comprobarse los siguientes parámetros fundamentales durante las pruebas de control de la calidad:

- volumen;
- actividad del factor VIII (especialmente si el plasma se va a usar para tratar deficiencias del factor VIII);
- leucocitos residuales, en caso de desleucocitación;
- fuga;
- alteraciones apreciables a simple vista.

En algunos países se aplica la inactivación de virus o la cuarentena del plasma para transfusión. Pueden consultarse orientaciones complementarias con respecto a la inactivación de virus en las *Directrices de la OMS sobre procedimientos de inactivación y eliminación de virus destinados a garantizar la seguridad vírica de los derivados plasmáticos de sangre humana* (2) y en otras publicaciones (19, 20).

El plasma para transfusión es apto como material original para elaborar productos fraccionados, y en particular concentrados de factor VIII u otros factores lábiles. El plasma preparado de otras maneras debe cumplir las especificaciones de los fraccionadores de plasma y los requisitos de la farmacopea y el ONR. Pueden consultarse orientaciones complementarias con respecto a la producción de plasma para fraccionamiento en las *Recomendaciones de la OMS para la producción, control y reglamentación del plasma humano para fraccionamiento* (3).

9.4.3.5 Crioprecipitado y plasma criosobrenadante

Llamamos crioprecipitado a la fracción crioglobulínica del plasma, que contiene una porción importante del factor VIII, el factor de Von Willebrand, el fibrinógeno, el factor XIII y la fibronectina presentes en el plasma. El crioprecipitado se obtiene a partir de plasma congelado en fresco preparado de tal manera que proteja la estabilidad del factor VIII. El plasma se deja descongelar hasta el día siguiente a una temperatura de entre 2 y 6 °C , o bien mediante una técnica de descongelación rápida. Tras la descongelación, el crioprecipitado y el plasma criosobrenadante se separan mediante centrifugación enérgica. Acto seguido, el criosobrenadante se pasa por expresión a una bolsa de transferencia. Los dos componentes se vuelven a congelar hasta la temperatura central adecuada.

La estabilidad durante el almacenamiento depende de la temperatura de almacenamiento. La temperatura de almacenamiento y el período máximo de almacenamiento dependen del uso previsto del producto. Para el almacenamiento a largo plazo (más de un año), la temperatura óptima de almacenamiento es de -25 °C como máximo.



Deben llevarse a cabo controles periódicos de la calidad en el producto final para garantizar que el proceso de manufactura o fabricación sea uniforme (véase el apartado 9.6). Como mínimo, deben comprobarse los siguientes parámetros fundamentales durante las pruebas de control de la calidad del crioprecipitado:

- volumen;
- actividad del factor VIII;
- fibrinógeno coagulable;
- actividad del factor de Von Willebrand (según corresponda).

En algunos países se aplica la inactivación de virus o la cuarentena del producto.

En ciertas circunstancias puede ser deseable el uso de pequeños combinados de crioprecipitado (esto es, agrupando unidades de crioprecipitado de un único donante).

9.5 Análisis de laboratorio

9.5.1 Tamizaje de marcadores de enfermedades infecciosas

9.5.1.1 Requisitos de los análisis

Las siguientes pruebas, consideradas obligatorias por todos los organismos reguladores, son pertinentes para la preparación de componentes sanguíneos y deben realizarse en cada donación de sangre:

- una prueba aprobada para el antígeno de superficie del VHB (AgHBs);
- una prueba aprobada para anticuerpos anti-VIH1/VIH2;
- una prueba aprobada para anticuerpos anti-VHC.

Las tres pruebas deben dar negativo. Las donaciones inicialmente reactivas deben reanalizarse por duplicado con el mismo ensayo. Los productos procedentes de una donación con reactividad reiterada no deben usarse para aplicaciones terapéuticas y normalmente deben destruirse a menos que puedan ser útiles para investigación u otros fines no terapéuticos. Una muestra de la donación debe evaluarse con una prueba de confirmación. Debe existir un sistema para notificar y asesorar al donante si la prueba de confirmación da positivo. Se recomienda desarrollar y usar algoritmos nacionales que permitan resolver de forma uniforme los resultados discordantes, indeterminados o sin confirmar.

En algunos países se exigen más pruebas serológicas; por ejemplo, una prueba de anticuerpos anti-HBc en las donaciones de sangre entera para reducir aún más el riesgo de exposición de los receptores al VHB por sangre o componentes sanguíneos contaminados (3). El ONR puede requerir más análisis para descartar otros agentes o marcadores (p. ej., anticuerpos contra HTLV-I/II, contra *T. cruzi* o virus del Nilo Occidental [VNO]) en función de la situación epidemiológica en una región o país dados, o de la frecuencia de donación de sangre. Además de las determinaciones de marcadores inmunoquímicos o serológicos de enfermedades infecciosas, en algunos países se han introducido los

análisis de las donaciones de sangre mediante TAAN de genomas víricos, con el fin de aumentar la probabilidad de identificar donantes infectados.

Durante el curso natural de la infección, suele aparecer viremia significativa antes de que puedan detectarse los marcadores inmunoquímicos (anticuerpos) en el suero infectado. Por lo tanto, la infección puede detectarse por TAAN hasta 5060 días antes de que se produzca la seroconversión (p. ej., al VHC). Analizar la presencia de un ácido nucleico es factible para virus como el VHC, el VHB, el VIH, el VHA y el VNO (cuando proceda), así como el parvovirus B19, y la aplicación de esta tecnología puede ampliarse a otros microbios transmisibles. Las TAAN requieren un entorno de laboratorio particularmente complejo, aparatos especiales y personal de laboratorio especialmente capacitado. Son obligatorias, además, una manipulación y una logística muy estrictas, principalmente debido al extraordinario riesgo de resultados positivos falsos debidos al llamado “arrastre” (transferencia involuntaria de ADN amplificado del producto a muestras puras del donante).

A diferencia del análisis de marcadores serológicos en muestras de un único donante, las pruebas de TAAN pueden llevarse a cabo siguiendo las prácticas actuales mediante agrupación de diversas muestras en minicombinados. No obstante, ello requiere un sistema perfectamente validado de etiquetado o identificación de las muestras, una estrategia y proceso de agrupamiento validados, y un algoritmo validado para resolver los resultados del combinado hasta los donantes individuales. En consecuencia, debe haberse establecido un sistema logístico específico no solo en el laboratorio, sino también en el centro de sangre, para extraer y etiquetar adecuadamente las muestras. El rastreo continuo de las muestras durante todo el proceso desde el donante, pasando por la combinación (si procede) y el análisis, hasta aprobar la salida de la donación, puede plantear un reto particularmente exigente.

Debe existir un sistema en el país o la región para autorizar los sistemas analíticos, como un sistema oficial de autorización por parte del ONR o de un laboratorio delegado. El ONR debe definir la sensibilidad mínima necesaria de las pruebas para los diferentes antígenos, anticuerpos o ácidos nucleicos.

9.5.1.2 Manejo de muestras y datos

Pueden obtenerse múltiples muestras de un donante para satisfacer todos los requisitos de análisis (p. ej., determinación del grupo sanguíneo ABO, marcadores víricos, TAAN). Debe haber PNT por escrito en los que se describa claramente la obtención, el transporte y el etiquetado de las muestras de donantes (p. ej., sangre entera, sueros, anticoagulante, tubos, etc.) y en los que se defina el procedimiento de muestreo realizado en el material para analizar (p. ej., cómo y quién lo hace, transferencia de muestras, responsabilidad de las muestras). Todas las actividades de tamizaje, manipulación de las muestras de donantes, muestreo, análisis y procesamiento de los datos deben ir por separado de las pruebas diagnósticas en pacientes (21).

El etiquetado de las muestras en el lugar de extracción y la identificación durante todo el procesamiento posterior son fundamentales y deben estar bajo control en todo momento. Debe estar descrito cada paso de manipulación y procesamiento, así como las condiciones de tratamiento preanalítico de las muestras (p. ej., centrifugación), almacenamiento y transporte (duración, temperatura, tipo de recipiente, almacenamiento tras el análisis).

Las pruebas serológicas deben realizarse en muestras transferidas directamente al analizador desde el tubo con la muestra original.

Pueden usarse muestras alícuotas secundarias para analizar por TAAN los minicombinados de muestras individuales.



Deben tenerse en cuenta los siguientes puntos prácticos para garantizar la rastreabilidad y la integridad de las muestras y datos:

- En el momento de recibir las muestras en el laboratorio, es preciso identificar de manera concluyente las muestras recibidas frente a las esperadas; y debe comprobarse la integridad de la muestra en cumplimiento de las recomendaciones formuladas por el fabricante del estuche analítico.
- A partir de la muestra del donante, deben obtenerse, a ser posible por pipeteado automático, muestras alícuotas para analizar.
- Para facilitar la identificación positiva de todos los aspectos (donación, muestra del donante, muestras alícuotas, etc.), puede ser aconsejable usar un sistema de código de barras. En consecuencia, y comenzando por la donación, deben usarse códigos de barras para el etiquetado. Por si fallaran el sistema automático de lectura de código de barras o los procesadores de datos, debe haber un sistema manual adecuado para la introducción y rastreo de los datos durante todo el proceso hasta aprobar la salida de las donaciones para transfusión. Esta gestión manual de los datos debe incluir la introducción repetida independiente en la base de datos; el formato de los datos debe incluir un algoritmo de dígito de control o una prueba automatizada para comprobar que las dos series de datos sean idénticas.
- Las máquinas y dispositivos de pipeteado deben validarse antes de su uso corriente, y los informes de validación deben estar disponibles.
- Los dispositivos de pipeteado deben calibrarse de forma periódica, y dicha calibración debe quedar documentada.

9.5.1.3 Análisis y procedimientos postanalíticos

El análisis de los componentes sanguíneos debe llevarse a cabo de conformidad con las recomendaciones del fabricante de los reactivos y los estuches analíticos. Debe validarse toda modificación de los reactivos o las instrucciones del fabricante para las pruebas de tamizaje de los donantes. Donde proceda, debe obtenerse la autorización previa por parte del ONR antes de usar el método modificado para aprobar la salida de un componente sanguíneo. Los reactivos de laboratorio para uso prolongado deben marcarse con la fecha de preparación, la fecha de caducidad, las condiciones específicas de almacenamiento y la firma de la persona que los preparó. Deben seguirse las instrucciones de uso y almacenamiento.

Deben definirse de forma precisa por escrito (esto es, PNT) los algoritmos de tamizaje sobre cómo actuar ante las muestras con reactividad inicial y cómo resolver las discrepancias en los resultados tras repetir una prueba. Deben adoptarse todas las medidas disponibles para garantizar que queden excluidos del uso terapéutico la sangre y los componentes sanguíneos con reactividad repetida en el tamizaje de marcadores de enfermedades infecciosas. El material con reactividad repetida debe almacenarse lejos de todos los demás componentes sanguíneos en una zona de almacenamiento específica aparte. A la larga, dicho material debe destruirse para evitar su reingreso accidental en la cadena de transfusión.

Los algoritmos analíticos deben facilitar detalles sobre las pruebas de confirmación adecuadas. En el caso de resultado reactivo reiterado, deben seguirse instrucciones de seguimiento claramente definidas. Entre las acciones se incluyen las siguientes:



- notificación y exclusión del donante;
- descarte de la donación afectada y los productos concurrentes;
- rastreo y destrucción de los productos aún no caducados.

Si los productos procedentes del donante se han procesado para elaboración posterior, debe existir un procedimiento para evaluar tanto la seguridad de los productos elaborados como la necesidad de retirarlos.

Deben definirse asimismo los procedimientos de retrospección a partir del donante o del receptor. Estos procedimientos deben diseñarse de tal manera que pueda reconstruirse inequívocamente la cadena de transfusión: donante, sangre (o hemoderivado) y receptor. El procedimiento debe incluir las acciones de notificación y asesoramiento cuando esté indicado.

Deben considerarse los siguientes puntos prácticos para garantizar que el equipamiento usado para los análisis virológicos funcione correctamente:

- Debe haber un mecanismo que garantice la identificación concluyente de las muestras y su vinculación con el donante. El método preferido es mediante tubos de muestras con códigos de barras.
- Lo ideal es que tanto la adición de los reactivos y muestras como el proceso de análisis estén automatizados, con el fin de reducir al mínimo el riesgo de errores humanos y garantizar la plena rastreabilidad del proceso analítico.
- Si la adición de los reactivos y muestras o la preparación de las placas de ensayo se hicieran a mano, debe mantenerse plena documentación de cada paso de adición, que garantice la identificación de la placa de ensayo y la ubicación del pocillo de reacción.

9.5.1.4 Interpretación de las pruebas y seguimiento de los resultados reactivos

La transferencia e interpretación de los datos brutos es un paso fundamental y, por consiguiente, debe estar documentado y examinado por una persona responsable, como también los parámetros analíticos. Deben garantizarse la rastreabilidad y el archivado de los datos brutos (véase el apartado 5.2).

Los datos debe examinarlos el supervisor, u otra persona autorizada para ello, antes de aceptarlos oficialmente. Si se usan sistemas informáticos, los datos aceptados deben descargarse directamente al servidor, o debe haber un sistema seguro para su descarga manual que garantice la aprobación concluyente. Se desaconseja la transcripción manual de resultados, pues pueden introducirse errores. Deben especificarse los criterios de aceptación y de rechazo.

Debe prestarse atención especial a lo siguiente:

- Los resultados reactivos iniciales deben identificarse por medio de un sistema seguro y validado.
- Debe existir un sistema aceptable para confirmar los resultados reactivos repetidos, que incluya obtención de muestras, etiquetado, análisis e introducción de los resultados.
- Debe haber un algoritmo informático que modifique el estado de reactividad a reactivo repetido, o bien la modificación la llevarán a cabo dos empleados autorizados.

- Debe existir un sistema adecuado de exclusión para los resultados reactivos repetidos.
- Debe haber documentación adecuada que justifique la reinclusión de los donantes excluidos.
- Los donantes deben recibir información sobre el motivo de exclusión, y asesoramiento sobre los comportamientos sociales y su situación como posible futuro donante.

9.5.2 Determinación del grupo sanguíneo

Cada donación debe analizarse para determinar los grupos sanguíneos AB0 y RhD, y al menos en todos los donantes por primera vez deben analizarse los anticuerpos eritrocitarios irregulares de trascendencia clínica. Cuando el plasma se use para fraccionamiento, deberá analizarse de conformidad con las especificaciones del fraccionador, según lo acordado por el ONR pertinente (3).

Los análisis deben llevarse a cabo de conformidad con las recomendaciones del fabricante de los reactivos y los estuches analíticos. Pueden usarse métodos moleculares para determinar los grupos sanguíneos, en caso necesario.

El grupo sanguíneo AB0 y RhD debe verificarse en cada donación posterior, y debe compararse con el grupo sanguíneo históricamente determinado. Si se encuentra una discrepancia, la salida de los componentes sanguíneos afectados no debe aprobarse hasta haber resuelto tal discrepancia de modo inequívoco.

En los donantes con antecedentes de transfusión o embarazo desde la última donación, deben analizarse los anticuerpos eritrocitarios irregulares de trascendencia clínica. Si se detecta alguno de estos anticuerpos, y según corresponda, debe etiquetarse en consonancia la sangre o el componente sanguíneo.

Los ONR pueden establecer requisitos diferentes (más estrictos).

El etiquetado AB0/RhD de los concentrados de eritrocitos de todas las donaciones de primera vez debe basarse en dos determinaciones independientes de AB0/RhD.

9.5.3 Muestras de reserva

Según especifique el ONR, de cada donación debe retenerse una alícuota de la muestra analítica original y quedar almacenada en las condiciones recomendadas por el fabricante de la prueba, de modo que permita repetir la prueba en caso necesario. Debe validarse un procedimiento de reanálisis que garantice la integridad de la muestra (incluidas las condiciones de almacenamiento) y los resultados analíticos. En la validación deben definirse e incluirse el volumen de la muestra, el vial de reserva, el tipo de muestra (suero o plasma), las condiciones de almacenamiento y la duración del almacenamiento, para garantizar la integridad de los resultados analíticos.

9.6 Seguimiento de la calidad de la sangre y los componentes sanguíneos

Los datos de control de la calidad deben demostrar que los procesos fundamentales de manufactura o fabricación están bajo control. La sangre y los componentes sanguíneos deben cumplir con las especificaciones y su análisis debe llevarse a cabo usando métodos analíticos aprobados por el ONR.



Deben validarse todos los procesos —incluidas las transferencias de datos y los sistemas informáticos— que revistan influencia en la calidad de los productos en el ámbito de la extracción, la preparación o el análisis de la sangre y los componentes sanguíneos. Para procesos fundamentales como la congelación rápida del plasma, debe definirse la necesidad de revalidación.

El control de la calidad de la sangre y los componentes sanguíneos debe llevarse a cabo de acuerdo con un plan definido de muestreo basado en métodos estadísticos. Este plan de muestreo debe tener en cuenta los diferentes centros de extracción y producción, el transporte, los métodos de preparación y el equipamiento usado. Los criterios de aceptación deben basarse en una especificación definida para cada tipo de componente sanguíneo. A modo de ejemplo para el plasma fresco congelado, estos datos pueden incluir un seguimiento de factores como peso o volumen, esterilidad, actividad del factor VIII y recuento de células residuales (plaquetas, leucocitos, eritrocitos). El plan de muestreo para analizar la sangre o los componentes sanguíneos debe tener en cuenta que la mayoría de los componentes derivan de un solo donante, y deben considerarse como un único lote.

Ni la sangre entera ni los componentes sanguíneos deben aprobarse para su uso si la prueba de control de la calidad indica que se ha visto afectada la integridad del producto.

El registro de trabajo debe identificar la o las pruebas empleadas para garantizar que las entradas, como el cálculo de los resultados, estén disponibles para el examen.

Deben identificarse claramente los resultados analíticos que no satisfagan los criterios de aceptación, para garantizar que los componentes sanguíneos procedentes de esa donación queden en cuarentena, y que se seleccionen las muestras pertinentes para reanálisis. Antes de repetir los análisis o realizar nuevos análisis, debe investigarse la causa del fallo. De ser posible, debe evaluarse periódicamente el desempeño de los procedimientos analíticos mediante la participación en un sistema formal de evaluación de la competencia.

Cuando corresponda, debe declararse con claridad la práctica de combinar muestras antes de analizarlas, y deben registrarse las donaciones usadas para la muestra combinada. La combinación de muestras —por ejemplo, para determinar la actividad del factor VIII en el plasma— es aceptable solo donde se haya demostrado una garantía de equivalencia mediante datos equiparables en muestras combinadas y muestras individuales.

Los resultados de las pruebas de seguimiento de la calidad deben estar sujetos a examen periódico y análisis de tendencias. Si los resultados de seguimiento de la calidad apuntan a que el proceso no está cumpliendo con los parámetros y especificaciones validados, en tal caso deben adoptarse medidas correctoras y preventivas para corregir los problemas identificados antes de seguir con la manufactura o fabricación y distribución de los productos.

9.7 Etiquetado

9.7.1 Información contenida en la etiqueta

La sangre recogida, así como los componentes sanguíneos intermedios y acabados, debe rotularse con la información pertinente relativa a su identidad y estado de aprobación. Tanto el tipo de etiqueta que debe usarse como el método de etiquetado deben quedar establecidos en sendos PNT por escrito. Siempre que sea posible, se usarán etiquetas de lectura mecánica (códigos de barras).



La etiqueta de un componente sanguíneo acabado debe cumplir los requisitos del ONR o contener al menos la siguiente información:

- número único de donación (este número debe permitir la rastreabilidad hasta el donante y todos los registros de los pasos de manufactura o fabricación hasta el producto final);
- nombre del producto (véase el apartado 9.7.2);
- condiciones requeridas de almacenamiento;
- fecha (y, si procede, también hora) de caducidad (véase el apartado 9.7.3);
- fecha de extracción de la donación a partir de la cual se preparó el componente sanguíneo, o fecha y hora de producción (si procede);
- Fecha y hora de la irradiación (si procede);
- grupo sanguíneo ABO y RhD (si procede);
- nombre u otra identificación del centro de preparación del componente.

En ocasiones corresponde también indicar información sobre el uso del hemoderivado.

En el caso de los componentes sanguíneos autógenos, la etiqueta debe contener además el nombre y la identificación única del paciente, así como el enunciado "autodonación". En algunos países se requiere también la firma del donante.

9.7.2 Nombre del producto

El nombre del componente sanguíneo debe figurar claramente en la etiqueta, con indicación de cualquier procesamiento complementario, como la desleucocitación o la irradiación.

Además, deben mencionarse en la etiqueta el anticoagulante y cualquier solución nutritiva o conservante.

9.7.3 Fecha de caducidad

Todo hemoderivado final debe llevar su fecha de caducidad indicada en la etiqueta. Debe tenerse presente también que ciertos pasos de procesamiento, como la irradiación, influyen en la fecha de caducidad, por lo que pueden hacer necesario su reetiquetado.

La definición de una fecha de caducidad debe validarse y basarse en datos científicos según los pasos de procesamiento aplicados y las condiciones de almacenamiento, o bien debe ser objeto de estudios de estabilidad.



9.8 Aprobación de la salida del producto

Cada centro de sangre debe poder demostrar que un componente sanguíneo ha sido evaluado y aprobado por una persona autorizada; a ser posible, con la ayuda de sistemas informáticos validados. Las especificaciones y criterios de aprobación de los componentes sanguíneos deben definirse, validarse, documentarse y aprobarse por la función de garantía de la calidad. Debe haber un PNT en el que se detallen las acciones y criterios que determinan si la salida de la sangre o el componente sanguíneo puede aprobarse. La decisión de aprobar los componentes sanguíneos debe tomarla la persona responsable del centro; debe quedar claramente documentada y con rastreabilidad garantizada. La aprobación electrónica de productos debe estar sometida a plena validación.

Los procesos de manufactura o fabricación documentados deben seguirse en todo momento con procedimientos y métodos validados. Toda desviación de estos procesos y procedimientos establecidos puede dar lugar a productos que no satisfagan las especificaciones, en cuyo caso deben considerarse productos no conformes y no debe aprobarse su distribución.

Antes de aprobar la salida de los componentes, debe llevarse a cabo y aceptarse (y también registrarse) una revisión de la historia clínica del donante, los registros de extracción y flebotomía, los formularios de consentimiento, los registros de producción y los resultados analíticos. La aprobación de salida de los productos debe organizarse de tal manera que cada componente procedente de la donación haya sido objeto de evaluación para garantizar su conformidad con las especificaciones del producto correspondiente —p. ej., cantidad de plaquetas en las unidades de aféresis, volumen en los derivados del plasma, o aspecto en el caso de los eritrocitos— antes de aprobar su distribución. La decisión de aprobar la salida de un componente no debe tomarse solo a partir de una revisión de los procesos de obtención.

Debe haber un sistema de cuarentena administrativa y física de la sangre y los componentes sanguíneos para garantizar que su salida no pueda aprobarse hasta haber satisfecho todos los requisitos obligatorios.

A falta de un sistema informático para controlar la situación del producto:

- la etiqueta de un componente sanguíneo debe identificar la situación del producto y distinguir claramente los productos aprobados para su salida de los sometidos a cuarentena;
- los registros deben demostrar que, antes de aprobar la salida de un componente, una persona autorizada ha verificado y aceptado todas las historias clínicas de los donantes, los registros de la extracción y flebotomía, los formularios de consentimiento y los resultados analíticos.

Si la sangre o los componentes sanguíneos se han preparado a partir de un donante que ya ha donado en ocasiones anteriores, deben compararse con los registros anteriores —específicamente el grupo ABO/RhD y los resultados de los análisis de marcadores de enfermedades infecciosas— antes de aprobar la salida del producto final, para asegurarse de que los registros actuales reflejan con exactitud los antecedentes del donante.

Donde la aprobación de salida de los productos esté sujeta a información derivada de computadoras, deben comprobarse los siguientes puntos:

- Los sistemas informáticos deben validarse para que sean plenamente seguros contra la posibilidad de aprobar la salida de sangre y componentes sanguíneos que no cumplan todos los criterios analíticos o de selección de los donantes.



- La introducción a mano de datos fundamentales, como los resultados de los análisis de laboratorio, debe requerir verificación independiente por parte de una segunda persona autorizada.
- Debe haber una jerarquía de acceso permitido para introducir, enmendar, leer o imprimir los datos. Deben existir métodos para impedir la introducción no autorizada de datos, como códigos de identidad personales o contraseñas que se cambien de manera periódica.
- Los sistemas informáticos deben evitar la salida de toda la sangre o los componentes sanguíneos considerados inaceptables para su aprobación. Debe ser posible impedir la aprobación de toda donación futura de un donante.

En caso de que no pueda aprobarse la salida del producto final debido al incumplimiento de los requisitos especificados y, por tanto, debido a la posible repercusión en la seguridad del receptor, deben identificarse todos los demás componentes afectados y adoptarse las medidas adecuadas. Debe llevarse a cabo una comprobación para garantizar que, si procede, se identifiquen los demás componentes de esa misma donación (o donaciones) y los componentes preparados a partir de donaciones anteriores de ese mismo donante (o donantes). Los registros del donante implicado deben actualizarse de forma inmediata para garantizar que no pueda hacer ninguna donación más, si procede.

Debe haber un procedimiento definido para la aprobación excepcional de sangre y componentes sanguíneos no estándares con un sistema planificado de no conformidad. La decisión de permitir tal aprobación debe tomarla la persona responsable, y debe quedar documentada claramente y con rastreabilidad asegurada. Los productos cuya salida no pueda aprobarse deben destruirse, y debe conservarse el registro de su destrucción.

9.9 Almacenamiento

Los PNT deben describir la recepción, la manipulación y el almacenamiento del material, la sangre y los componentes sanguíneos. Debe haber un sistema implantado para mantener y controlar las condiciones de almacenamiento, incluido cualquier transporte que pueda ser necesario. La sangre y componentes sanguíneos procedentes de autodonación deben almacenarse por separado. Las zonas de almacenamiento para los componentes sanguíneos que se van a despachar deben estar ubicadas cerca de una entrada o salida para facilitar su envío y limitar el número de personas que entran en las zonas principales de trabajo. Solo las personas autorizadas deben tener acceso a las zonas de almacenamiento.

Las condiciones de almacenamiento deben controlarse, vigilarse y comprobarse. El personal autorizado debe recibir capacitación para adquirir conciencia de los intervalos correctos de temperatura de almacenamiento y establecer los umbrales de alarma. Los registros de temperatura deben estar disponibles para demostrar que los componentes sanguíneos se almacenan a la temperatura necesaria en toda la zona de almacenamiento. Debe existir un sistema de seguimiento y registro de la temperatura que sea independiente del sistema de regulación de la temperatura. Deben estar presentes y comprobarse periódicamente las alarmas adecuadas (límites superior e inferior); las comprobaciones deben registrarse. Según el método usado para medir la temperatura, puede ser aceptable programar un retraso de la alarma para evitar que salte al abrir una puerta o sacar un producto, pero dicho retraso debe estar razonablemente justificado. Si el sensor de temperatura se coloca en una solución de referencia, no es aceptable ningún retraso de la alarma. Deben definirse las acciones adecuadas en caso de alarma, y debe haber una persona autorizada para decidir si usar o rechazar los productos afectados. Pueden ocurrir fluctuaciones de la temperatura, que se evaluarán caso por caso mediante el sistema de gestión de desviaciones (véase el apartado 3.5).

Se recomienda disponer de una zona alternativa de almacenamiento a la temperatura adecuada para la recuperación en caso de que falle el control de la temperatura en el sistema primario. Las zonas de almacenamiento deben estar aseguradas frente a la entrada de personas no autorizadas y deben usarse exclusivamente para la finalidad prevista. Las zonas de almacenamiento deben proporcionar una separación eficaz de los materiales o componentes aprobados y los sometidos a cuarentena. Debe haber otra zona aparte para los componentes y materiales rechazados. Si el control de las temperaturas de almacenamiento se viera afectado por un fallo mecánico o eléctrico pasajero, deben examinarse los registros para evaluar la repercusión en la calidad del derivado plasmático o componente sanguíneo.

Estas son las temperaturas habituales de almacenamiento para los principales componentes sanguíneos:

- concentrado de eritrocitos: entre 1 y 6 °C;
- plasma para transfusión: -25 °C como máximo;
- plaquetas: entre 20 y 24 °C;
- o un intervalo más estricto definido por el ONR.

En el caso del plasma para transfusión es posible aceptar temperaturas superiores de almacenamiento (p. ej., -20 °C), pero pueden dar lugar a un acortamiento significativo del período máximo de almacenamiento.

Debe controlarse también el almacenamiento de las plaquetas. Además de la temperatura, en este caso es muy importante la agitación continua. La velocidad de movimiento debe fijarse, en función de las instrucciones del fabricante, para obtener una calidad óptima del producto. La velocidad de movimiento debe formar parte de la certificación del equipo.

Durante todo el proceso de extracción y manufactura o fabricación debe asegurarse que la sangre o los componentes sanguíneos no se coloquen nunca expuestos a la luz solar directa ni cerca de una fuente de calor.

Todo el equipo de almacenamiento debe estar sujeto a certificación, limpieza y mantenimiento preventivo. Los termómetros o sensores térmicos deben calibrarse con periodicidad anual. La desviación de la temperatura con respecto al dispositivo estándar de medición no debe exceder 1 °C.

9.10 Distribución

Antes de su distribución, los componentes sanguíneos deben inspeccionarse a simple vista. Debe haber un registro en el que se identifique a la persona que distribuye los componentes y al cliente que los recibe. El despacho de componentes sanguíneos debe estar a cargo de personal autorizado.

En el momento del despacho, debe haber un procedimiento implantado para garantizar que todos los componentes sanguíneos despachados hayan recibido la aprobación formal para su uso. Debe existir un PNT de acondicionamiento en el que se especifique cómo envasar el contenido, qué materiales usar y la cantidad de cualquier elemento refrigerante y sus condiciones de almacenamiento antes del uso.



9.11 Expedición

La distribución debe llevarse a cabo de manera segura y controlada para garantizar la calidad del producto durante el transporte. Todas las acciones de transporte y almacenamiento intermedio, incluida la recepción y la distribución, deben estar definidas en las especificaciones y PNT por escrito.

Los recipientes de expedición deben ser de construcción robusta para resistir daños y deben estar validados para mantener condiciones aceptables de almacenamiento para la sangre y los componentes sanguíneos (p. ej., mediante el uso de elementos refrigerantes adecuados o aislamiento durante el transporte). Las condiciones de transporte y almacenamiento para los componentes sanguíneos, el formato de acondicionamiento y la responsabilidad de las personas involucradas deben ser conformes con los PNT acordados entre los centros en cuestión.

9.12 Devoluciones

Los componentes sanguíneos no deben devolverse a las existencias para su posterior distribución, a menos que:

- el procedimiento de devolución de un componente sanguíneo esté regulado por contrato;
- se demuestre para cada componente sanguíneo devuelto que se han cumplido de forma sistemática las condiciones de almacenamiento acordadas;
- se haya mantenido la integridad del recipiente (esto es, no se haya abierto);
- haya material suficiente para hacer pruebas de compatibilidad.

En caso de urgencia médica, los componentes pueden devolverse y distribuirse de nuevo siguiendo un procedimiento definido.

En los registros debe quedar constancia de que el componente sanguíneo se ha inspeccionado y considerado aceptable antes de volver a expedirlo.



10

CAPÍTULO

MANUFACTURA O FABRICACIÓN, ANÁLISIS Y SERVICIOS POR CONTRATO

En los bancos de sangre, todas las tareas que influyan en la calidad de la sangre recogida y en la manufactura o fabricación de componentes sanguíneos —p. ej., procesamiento de los componentes, análisis o apoyo informático— y se lleven a cabo externamente por parte de otra entidad, debe estar sujetas a un contrato específico por escrito. El contrato debe garantizar que el contratista cumpla los requisitos de BPM en todas las disciplinas pertinentes para las actividades del contratante.

El contratante es en último término responsable de asegurarse de que estén implantados los procesos para garantizar el control las actividades externalizadas y la calidad de los materiales adquiridos. Estos procesos deben incorporar la gestión de riesgos de la calidad, y deben incluir:

- evaluación (antes de externalizar operaciones o seleccionar proveedores de material) de la idoneidad y la competencia de la otra parte para desempeñar la actividad o proporcionar el material usando una cadena de suministro definida (p. ej., auditorías, evaluaciones del material, certificación);
- definición de las responsabilidades y los procesos de comunicación de las partes interesadas en lo tocante a las actividades relacionadas con la calidad;
- seguimiento y revisión del desempeño del contratista o la calidad del material suministrado por el proveedor, e identificación e instauración de cualquier mejora necesaria;
- seguimiento de los ingredientes y materiales entrantes para garantizar que proceden de fuentes aprobadas a través de la cadena de suministro acordada.

Los detalles deben especificarse en un contrato o acuerdo de calidades técnicas.

Este contrato o acuerdo debe:

- determinar claramente las responsabilidades de cada parte;
- especificar las responsabilidades de cada parte;
- mencionar cualquier disposición técnica;
- definir el flujo de información, especialmente en lo tocante a las desviaciones y cambios;
- definir el manejo y archivado de los documentos, muestras y otra información y materiales pertinentes;
- especificar que cualquier obligación encomendada al contratista no debe transferirse a un tercero sin previa evaluación y aprobación por parte del contratante;
- permitir al contratante y a las autoridades competentes visitar e inspeccionar las instalaciones del contratista.

El contratante debe proporcionar al contratista toda la información necesaria para permitir el cumplimiento de las expectativas con respecto a los servicios o bienes. De esta forma se garantiza que el trabajo o el servicio se realice de conformidad con la normativa existente. La responsabilidad general de los trabajos y obligaciones externalizados recae siempre en la empresa contratante.

El contrato deben acordarlo y firmarlo los representantes de garantía de la calidad de ambas partes, y debe mantenerse actualizado.



AUTORES Y AGRADECIMIENTOS

Las presentes directrices se formularon bajo la coordinación de la doctora A. Padilla, científica, Garantía de la Calidad y Seguridad de los Medicamentos (Hemoderivados y Sustancias Biológicas Relacionadas), Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza.

El grupo de redacción estuvo formado por:

Sr. J. W. Atkins, Institutos Nacionales de Salud (NIH), Bethesda (Maryland), EE.UU.; Dra. A. Padilla, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza; Dr. C. Schärer, Swissmedic, Berna, Suiza; Sra. D. Schmidkunz Egger, Swissmedic, Berna, Suiza; Dr. G. Werner, Instituto Paul Ehrlich (PEI), Langen, Alemania.

Se solicitaron también aportaciones a:

Sra. S. Douglas, Administración de Productos Terapéuticos (TGA), Melbourne, Australia; Sr. L. Fields, Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), Rockville (Maryland), EE.UU.; Dr. D. Käsermann, Swissmedic, Suiza; Dres. J. Morenas y F. Teskrat, Agencia Francesa de Seguridad Sanitaria de los Productos de Salud (AFSSAPS), Saint-Denis, Francia; Dr. W. Schwarz, PEI, Alemania; Dr. U. Unkelbach, PEI, Alemania; Dr. L. van Loosbroek, Consultor de BPM, Países Bajos; Sr. L. Young, Salud Canadá, Ottawa, Canadá.

Los siguientes expertos aportaron comentarios, consejos e información durante la preparación y el proceso de consulta para formular estas directrices:

Dra. F. Agbanyo, Salud Canadá, Ottawa, Canadá; Dr. M. Farag Ahmed, Organización Nacional para el Control e Investigación de Medicamentos (NODCAR), Agousa, Egipto; Lic. M. P. Álvarez, Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED), La Habana, Cuba; Dr. J. Ansah, Centro Nacional de Transfusión Sanguínea, Accra, Ghana; Dr. C. Bianco, Centros de Sangre de América, Washington, D.C., EE.UU.; Dra. V. Bogdanova, Oficina Federal Médica y Biológica, Moscú, Rusia; Dr. T. Burnouf, Ciencias del Procesamiento de Proteínas Humanas, Francia; Dres. M. Cheraghali, Amini y Maqsoudloo, Organización Iraní de Transfusión Sanguínea, Teherán, Irán; Dr. J. R. Cruz,

Asesor Regional, OMS, AMRO/OPS, Washington, EE.UU.; Dr. F. Darwish, Banco Central de Sangre, Manama, Bahrein; Dr. R. Davey, FDA, Rockville (Maryland), EE.UU.; Prof. S. Diop, Centro Nacional de Transfusión Sanguínea, Dakar, Senegal; Dr. D. El Sherif, Administración Central de Asuntos Farmacéuticos (CAPA), El Cairo, Egipto; Dr. J. Epstein, FDA, Rockville (Maryland), EE.UU.; Dr. P. Ganz, Salud Canadá, Ottawa, Canadá; Sr. A. Gould, Programa de Precalificación de Medicamentos, OMS, Ginebra, Suiza; Dr. I. Hamaguchi, Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas, Tokio, Japón; Dra. M. Heiden, PEI, Langen, Alemania; Dra. S. Hindawi, Servicio de Transfusión Sanguínea, Jeddah, Arabia Saudita; Dra. Ho Jung Oh, Administración de Alimentos y Medicamentos de Corea (KFDA), Seúl, República de Corea; Dr. M. Jutzi, Swissmedic, Berna, Suiza; Dr. H. Klein, NIH, Bethesda (Maryland), EE.UU.; Sra. A. C. Madukwe, Organismo Nacional de Administración y Control de Alimentos y Medicamentos (NAFDAC), Lagos, Nigeria; Sra. G. N. Mahlangu, Servicio de Control de Medicamentos, Harare, Zimbabwe; Dra. G. Michaud, FDA, Rockville (Maryland), EE.UU.; Dra. F. Mofteh, Servicio de Transfusión Sanguínea, Ministerio de Salud y Población, Agousa, Egipto; Dr. Z. Mukhtar, Instituto Nacional de Salud, Islamabad, Pakistán; Dres. C. Munk y P. Strengers, Sociedad Internacional de Transfusión Sanguínea (ISBT), Amsterdam, Países Bajos; Dr. P. Murray, NIH, Bethesda (Maryland), EE.UU.; Dr. K. Nabaee, Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar, Tokio, Japón; Dr. L. Oliva, Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), Buenos Aires, Argentina; Dr. R. Perry, Asociación Internacional de Fraccionamiento de Plasma (IPFA), Amsterdam, Países Bajos; Dr. I. Prosser, TGA, Canberra, Australia; Dra. I. Sainte-Marie, AFSSAPS, París, Francia; Prof. R. Seitz, PEI, Langen, Alemania; Dra. G. Silvester, Agencia Europea de Medicamentos (EMA), Londres, Reino Unido; Dr. G. Smith, TGA, Canberra, Australia; Dr. D. Teo, Grupo de Servicios de Sangre, Singapur; Sra. A. Turner, Autoridad Nacional de Sangre, Canberra, Australia; Dr. A. van Zyl, Inspectoría de BPM, OMS, Ginebra, Suiza; Dra. I. von Hoegen, Asociación de Terapéutica con Proteínas Plasmáticas (PPTA), Bruselas, Bélgica; Dr. T. Vuk, Instituto Croata de Medicina Transfusional, Zagreb, Croacia; Dr. E. Zhiburt, Sociedad Internacional de Transfusión Sanguínea (ISBT), Moscú, Rusia; Dra. P. Zorzi, AFSSAPS, París, Francia.



12

REFERENCIAS

1. WHO Requirements for the collection, processing and quality control of blood, blood components and plasma derivatives. En: *WHO Expert Committee on Biological Standardization. Forty-third report*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1994 (OMS, Serie de Informes Técnicos, n.º 840, anexo 2).
2. WHO Guidelines on viral inactivation and removal procedures intended to assure the viral safety of human blood plasma products. En: *WHO Expert Committee on Biological Standardization. Fifty-second report*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2004 (OMS, Serie de Informes Técnicos, n.º 924, anexo 4).
3. WHO Recommendations for the production, control and regulation of human plasma for fractionation. En: *WHO Expert Committee on Biological Standardization. Fifty-sixth report*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2007 (OMS, Serie de Informes Técnicos, n.º 941, anexo 4).
4. Recommendations of the 13th International Conference of Drug Regulatory Authorities (ICDRA), Berna, 16 al 19 de septiembre del 2008. *WHO Drug Information*, 2008; 33 (4) <http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/regulation_legislation/icdra/Recommendations_13ICDRA.pdf> [consultado 11/2011].
5. Resolución WHA63.12. Disponibilidad, seguridad y calidad de los productos sanguíneos. En: *63.ª Asamblea Mundial de la Salud*, Ginebra, 17 al 21 de mayo del 2010, volumen 1, Resoluciones. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2010 [WHA63/2010/REC/1].
6. *Estándares de trabajo para servicios de sangre*. Washington, DC, Organización Panamericana de la Salud/Pan American Health Organization, Área de Tecnología y Prestación de Servicios de Salud, 2005.
7. Good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles. En: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-seventh report*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2003 (OMS, Serie de Informes Técnicos, n.º 908, anexo 4).
8. *ICH Q9: Guideline on quality risk management*. Ginebra: Consejo Internacional de Armonización de los Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos de Uso Humano, 2005.
9. ISBT guidelines for validation of automated systems in blood establishments. *Vox Sanguinis*, 2010; 98 (1): 119.
10. Supplementary guidelines on good manufacturing practices: validation. En: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Fortieth report*. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2006 (OMS, Serie de Informes Técnicos, n.º 937, anexo 4).

11. *PIC/S recommendations on validation master plan, installation and operational qualification, non-sterile process validation, cleaning validation*. Ginebra: Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme, 2007 [documento PI 006-3].
12. Good manufacturing practices for sterile pharmaceutical products. En: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-sixth report*. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2002 (OMS, Serie de Informes Técnicos, n.º 902, anexo 6).
13. *Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components* (14.ª edición). Anejo técnico a la recomendación n.º R (95) 15 del Consejo de Europa sobre preparación, uso y garantía de la calidad de los componentes sanguíneos. Estrasburgo: Dirección Europea de Calidad del Medicamento y la Asistencia Sanitaria (EDQM), 2008.
14. Hughes C, et al. Effect of delayed blood processing on the yield of factor VIII in cryoprecipitate and factor VIII concentrate. *Transfusion*, 1988; 28: 566.
15. Carlebjork G, Blomback M, Akerblom O. Improvement of plasma quality as raw material for factor VIII:C concentrates. Storage of whole blood and plasma and interindividual plasma levels of fibrinogen. *Vox Sanguinis*, 1983; 45: 233.
16. Nilsson L, et al. Shelf-life of bank blood and stored plasma with special reference to coagulation factors. *Transfusion*, 1983; 23: 377.
17. Pietersz RN, et al. Storage of whole blood for up to 24 hours at ambient temperature prior to component preparation. *Vox Sanguinis*, 1989; 56: 145.
18. Kotitschke R, et al. Stability of fresh frozen plasma: results of 36-month storage at -20 °C, -25 °C, -30 °C and -40 °C. *Infusionstherapie und Transfusionsmedizin*, 2000; 27: 174.
19. Klein HG. Pathogen inactivation technology: cleansing the blood supply. *Journal of Internal Medicine*, 2005; 257: 224-237.
20. Bryant BJ, Klein HG. Pathogen inactivation: the definitive safeguard for the blood supply. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 2007; 131: 719733.
21. WHO guidelines for sampling of pharmaceutical products and related materials. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-ninth report*. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2005 (OMS, Serie de Informes Técnicos, n.º 929, anexo 4).



Contacto
Organización Panamericana de la Salud
525 Twenty-third Street, NW
Washington, D.C., 20037
Estados Unidos de América
www.paho.org

