



**ORIENTACIÓN PARA AUMENTAR
EL SUMINISTRO DE PRODUCTOS
MEDICINALES DERIVADOS DEL
PLASMA EN LOS PAÍSES DE INGRESOS
MEDIANOS Y BAJOS MEDIANTE
FRACCIONAMIENTO DEL PLASMA
OBTENIDO EN EL PROPIO PAÍS**

OPS



Organización
Panamericana
de la Salud



Organización
Mundial de la Salud
OFICINA REGIONAL PARA LAS Américas

**ORIENTACIÓN PARA AUMENTAR
EL SUMINISTRO DE PRODUCTOS
MEDICINALES DERIVADOS DEL
PLASMA EN LOS PAÍSES DE INGRESOS
MEDIANOS Y BAJOS MEDIANTE
FRACCIONAMIENTO DEL PLASMA
OBTENIDO EN EL PROPIO PAÍS**

OPS



Organización
Panamericana
de la Salud



Organización
Mundial de la Salud
CENTRO REGIONAL PARA LAS Américas

Versión oficial en español de la obra original
Guidance on increasing supplies of plasma-derived medicinal products in low- and middle-income countries through fractionation of domestic plasma

© World Health Organization, 2021
ISBN 978-92-4-002181-5 (electronic version)

Orientación para aumentar el suministro de productos medicinales derivados del plasma en los países de ingresos medianos y bajos mediante fraccionamiento del plasma obtenido en el propio país

© Organización Panamericana de la Salud, 2022

ISBN: 978-92-75-12560-1 (impreso)

ISBN: 978-92-75-32560-5 (pdf)

Algunos derechos reservados. Esta obra está disponible en virtud de la licencia Atribución-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: Orientación para aumentar el suministro de productos medicinales derivados del plasma en los países de ingresos medianos y bajos mediante fraccionamiento del plasma obtenido en el propio país. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2022. Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://doi.org/10.37774/9789275325605>.

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.

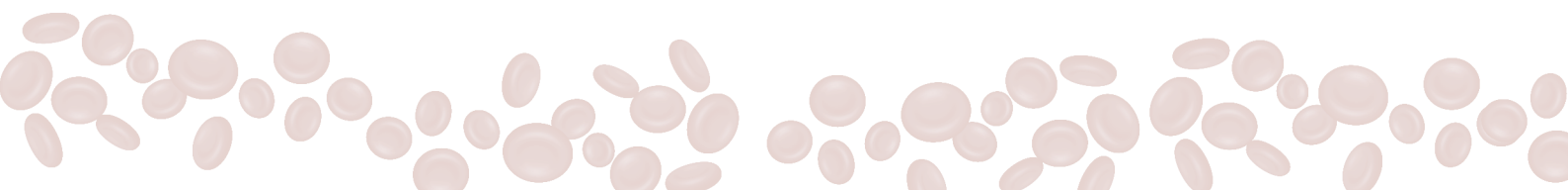
La mención de determinadas sociedades mercantiles o de nombres comerciales de ciertos productos no implica que la OPS los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las denominaciones de productos patentados llevan letra inicial mayúscula.

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.

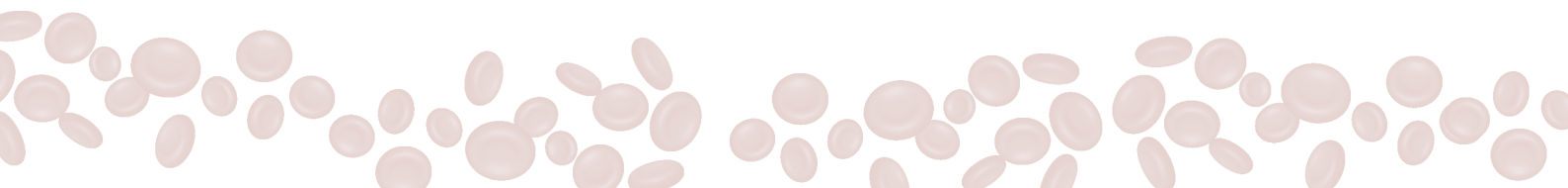
HSS/MT/2022

ÍNDICE

| | |
|---|-------------|
| Prefacio | v |
| Agradecimientos | vi |
| Lista de abreviaturas y siglas | viii |
| Glosario | ix |
| Resumen | xiii |
| | |
| 1. Antecedentes | 1 |
| 1.1 Alcance y objetivos de esta orientación..... | 1 |
| 1.2 Sangre: fuente de componentes sanguíneos para transfusión y de productos proteicos purificados obtenidos por fraccionamiento del plasma | 2 |
| 1.3 Tratamientos con PMDP | 3 |
| 1.4 Necesidades insatisfechas de PMDP..... | 4 |
| 1.5 Desperdicio del plasma recuperado..... | 5 |
| 1.6 Necesidad urgente de fortalecer la capacidad en los países de ingresos medianos y bajos | 6 |
| 1.7 Utilización óptima de los PMDP | 7 |
| 1.8 Acción concertada en la utilización de productos proteicos excedentes..... | 8 |
| | |
| 2. Garantizar un suministro adecuado de productos medicinales derivados del plasma | 9 |
| 2.1 Obstáculos al suministro de plasma adecuado para fraccionamiento | 9 |
| 2.2 Necesidad de un sistema organizado a escala nacional, regulado y con financiamiento estable..... | 10 |
| 2.3 Adopción y cumplimiento de las normas..... | 12 |
| 2.4 Autorización regulatoria de la recolección, el análisis y el procesamiento de la sangre y el plasma..... | 12 |
| 2.5 Auditoría de las buenas prácticas de manufactura por parte del fraccionador | 13 |
| 2.6 Hemovigilancia y farmacovigilancia..... | 14 |
| | |
| 3. Estrategias de obtención de plasma para fraccionamiento | 15 |
| 3.1 Plasma recuperado y plasma obtenido por extracción concomitante..... | 16 |
| 3.2 Plasma fuente | 18 |
| | |
| 4. Captación, retención y protección de los donantes de sangre y plasma | 20 |
| 4.1 Promoción y mercadotecnia social de la donación de sangre y plasma atentas a los aspectos culturales..... | 20 |
| 4.2 Concientización y educación de los donantes de sangre y plasma sobre el valor específico del plasma y sus productos..... | 22 |
| 4.3 Protección de la salud y los derechos de los donantes..... | 23 |
| | |
| 5. Normas y gestión de la calidad en los servicios de sangre | 26 |
| 5.1 Normas de selección de los donantes..... | 26 |
| 5.2 Normas de realización de pruebas de laboratorio con garantía de la calidad para detectar infecciones transmisibles por transfusión | 28 |



| | | |
|------------|--|-----------|
| 5.3 | Buenas prácticas de manufactura y gestión de la calidad..... | 30 |
| 5.3.1 | Organización apropiada y personal capacitado..... | 31 |
| 5.3.2 | Instalaciones y equipos adecuados | 32 |
| 5.3.3 | Sistema de documentación y trazabilidad | 32 |
| 5.3.4 | Validación de los procedimientos operativos y seguimiento de la calidad | 33 |
| 6. | Cooperación bilateral de los países y la Región | 34 |
| 7. | Producción de plasma para fraccionamiento..... | 37 |
| 7.1 | Acuerdo sobre la calidad entre el servicio de sangre y el fraccionador del plasma | 37 |
| 7.2 | Información posterior a la donación y defectos de calidad..... | 40 |
| 7.3 | Método progresivo para mejorar el suministro de productos medicinales derivados del plasma | 40 |
| 8. | Aspectos económicos de la recolección de plasma y la producción nacional de productos medicinales derivados del plasma..... | 42 |
| 8.1 | Buenas prácticas de manufactura | 43 |
| 8.2 | Consideraciones económicas de la recolección de plasma | 44 |
| 8.3 | Consideraciones relativas al costo de producción de plasma en el país y riesgos asociados | 44 |
| 8.4 | Otras consideraciones financieras para los proyectos de fraccionamiento en el país | 46 |
| 8.5 | Producción por contrato..... | 46 |
| 9. | Enfoque progresivo de la producción nacional de plasma, componentes del plasma y concentrados de inmunoglobulina con seguridad virológica reforzada | 48 |
| 9.1 | Motivación de la preparación local de productos alternativos con seguridad virológica reforzada en espera de la disponibilidad de productos medicinales derivados del plasma | 48 |
| 9.2 | Medidas progresivas para avanzar hacia la preparación local de productos de plasma con inactivación de virus | 49 |
| 9.2.1 | Transferencia y aplicación de tecnologías validadas de inactivación de virus..... | 50 |
| 9.2.2 | Medidas progresivas que deben adoptarse..... | 50 |
| 10. | Conclusiones | 52 |
| | Referencias | 55 |

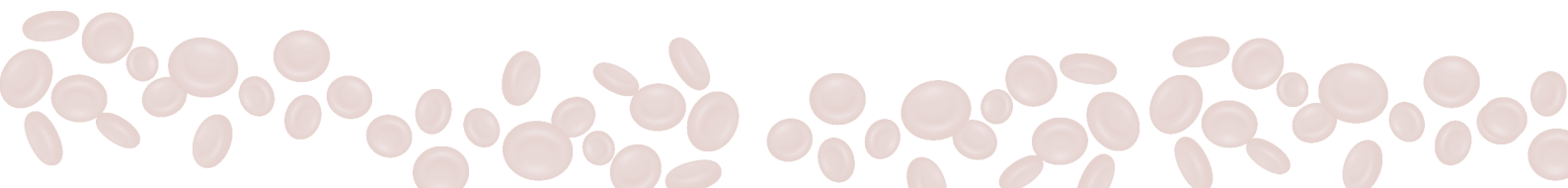


PREFACIO

Los productos medicinales derivados del plasma (PMDP) tienen un papel muy importante en la atención de salud, como en el tratamiento de la hemofilia, de enfermedades inmunitarias, de algunas infecciones y de una diversidad de trastornos graves. Varios de estos productos están incluidos en la Lista Modelo de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de Medicamentos Esenciales, lo cual destaca su importancia en el sistema de salud y la necesidad de que se facilite el acceso a estos productos en todos los países. Sin embargo, la desigualdad del acceso en todo el mundo a los PMDP, especialmente su escasez en muchos países de ingresos medianos y bajos, deja sin un tratamiento adecuado a muchos pacientes con trastornos graves tanto congénitos como adquiridos. Un factor importante que limita la disponibilidad mundial de estos productos es el suministro insuficiente de plasma que cumpla las normas reconocidas internacionalmente para su fraccionamiento. En respuesta a esta situación, la Asamblea Mundial de la Salud aprobó la resolución WHA63.12 en el 2010, en la que se insta a los Estados Miembros “a que tomen todas las medidas necesarias para establecer programas de sangre y plasma sostenibles, gestionados eficientemente y coordinados a nivel nacional, de acuerdo con la disponibilidad de recursos, así como para ponerlos en práctica y prestarles apoyo, con el fin de alcanzar la autosuficiencia, a menos que lo impidan circunstancias especiales”.

En los países en desarrollo está aumentando progresivamente el tratamiento médico con componentes sanguíneos en lugar de sangre entera, lo que ha dado lugar a que la producción de plasma exceda las necesidades clínicas. Este “excedente de plasma” recuperado de las donaciones de sangre entera (plasma recuperado) podría ponerse disposición para fraccionarlo en productos medicinales derivados con el fin ayudar a cubrir las necesidades desatendidas de los pacientes. Sin embargo, a menudo los países de ingresos medianos y bajos no han adoptado las buenas prácticas de manufactura, y el plasma recuperado no es aceptable para ser destinado al fraccionamiento, con lo cual el desperdicio de plasma es considerable.

Esta orientación de la OMS para aumentar el suministro de PMDP en los países de ingresos medianos y bajos mediante fraccionamiento del plasma obtenido en el propio país proporciona un marco estratégico para ayudar a los Estados Miembros a aumentar su propio volumen de plasma de buena calidad para fraccionamiento. La orientación se elaboró en consonancia con el marco de acción de la OMS para avanzar en el aseguramiento del acceso universal a productos sanguíneos que sean seguros, eficaces y de calidad en el período 2020-2023, y acercarse al objetivo de que haya servicios de sangre que funcionen bien y estén gestionados de manera eficiente. El presente documento complementa la orientación de la OMS sobre la centralización del análisis y el procesamiento de las donaciones de sangre, que ayuda a los Estados Miembros en la decisión de si deben centralizar los análisis y el procesamiento de las donaciones de sangre, y ofrece orientación práctica en ese sentido. La centralización del procesamiento de las donaciones de sangre puede ejercer un papel importante en el aumento de la disponibilidad de plasma de buena calidad destinado al fraccionamiento.



AGRADECIMIENTOS

La coordinación de la elaboración y publicación de esta orientación estuvo a cargo de Yuyun Siti Maryuningsih (Jefa, Sangre y Otros Productos de Origen Humano, Departamento de Política y Normas sobre Productos Sanitarios, sede de la OMS, Suiza). Se reconoce con agradecimiento la contribución de las siguientes personas.

Los miembros del grupo de trabajo que contribuyeron a la redacción los capítulos:

Noryati Abu Amin, Centro Nacional de Sangre, Malasia.

Jan M. Bult, Asociación de Tratamientos con Proteínas Plasmáticas, Países Bajos.

Thierry Burnouf*, Instituto de Estudios en Materiales Biomédicos e Ingeniería Tisular, Taipei Medical University; consultor no oficial de la OMS sobre sangre, Francia.

Ubonwon Charoonruangrit, Exdirector del Centro Nacional de Sangre de la Sociedad de la Cruz Roja, Tailandia.

Jicui Dong, sede de la OMS, Suiza.

Jay Epstein,* Grupo de trabajo en Seguridad Hematológica Mundial, Sociedad Internacional de la Transfusión de Sangre, Estados Unidos de América.

Peyman Eshghi, Organización Iraní de Transfusión de Sangre, República Islámica del Irán.

Albert Farrugia, Universidad de Australia Occidental, Australia.

Giuliano Grazzini, Federación Internacional de las Organizaciones de Donantes de Sangre, Mónaco.

Alireza Khadem Broojerdi, sede de la OMS, Suiza.

Giancarlo Liumbruno, Centro Nacional Italiano de Sangre, Roma, Italia.

Yuyun Siti Maryuningsih, sede de la OMS, Suiza.

Micha Nuebling,* Instituto Paul Ehrlich, Red de Reguladores de la Sangre, Alemania.

Christian Schaerer, Swissmedic, Red de Reguladores de la Sangre, Suiza.

Paul Strengers, Asociaciones Internacionales de Fraccionamiento de Plasma, miembro de la esfera de hematología y dispositivos de diagnóstico *in vitro* del Comité de Expertos en Patrones Biológicos, Países Bajos.

Jackie Thomson, Servicio Nacional de Sangre Sudafricano, Sudáfrica.

Junping Yu, sede de la OMS, Suiza.

* Miembros del grupo central de editores.

Personas y organizaciones que examinaron y formularon observaciones sobre la versión preliminar de esta orientación:

Yetmgeta Eyayou Abdella, Oficina Regional de la OMS para el Mediterráneo Oriental, Egipto.

Ranjeet Ajmani, PlasmaGen BioSciences, India.

Soraya Amar, Transfusión Cruz Roja Suiza, Suiza.

Justina Kordai Ansah, Servicio Nacional de Sangre, Ghana.

Paul Ashford, International Council for Commonality in Blood Banking Automation, Estados Unidos de América.

José Luis Salazar Bailón, Centro Nacional de la Transfusión de México, México.

Abdol Majid Cheraghali, Organización de Transfusión de Sangre Iraní, de República Islámica del Irán.

Nam-Sun Cho, Servicios de Sangre de la Cruz Roja Coreana, República de Corea.

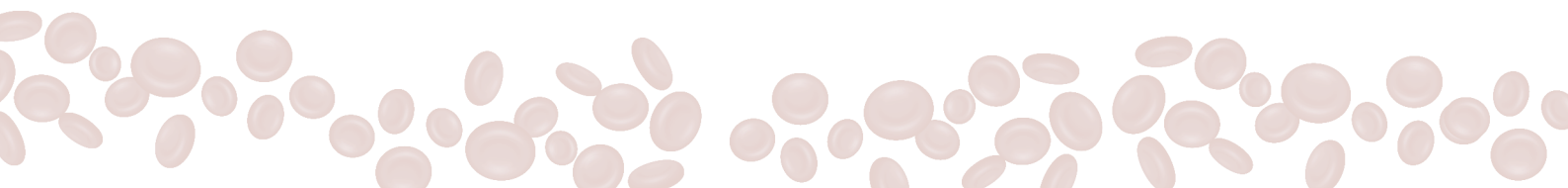
Nabajyoti Choudhury, Health City Hospital, Assam, India.

Dragoslav Domanovic, Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades, Suecia.

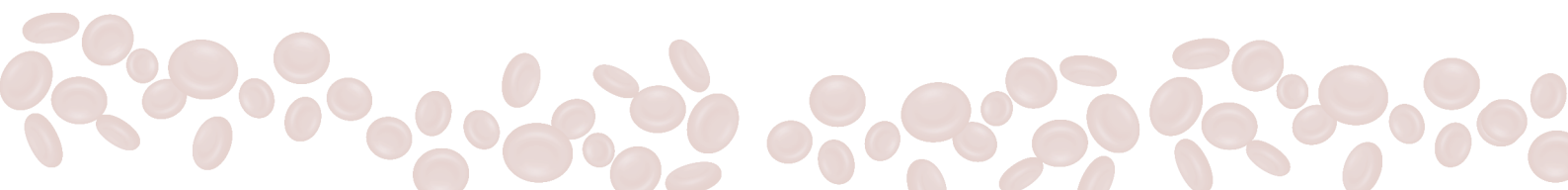
Danielle V. Domersant, Haití.

Mauricio Beltrán Durán, Oficina Regional de la OMS para la Región de las Américas, Estados Unidos de América

Androulla Eleftheriou, Federación Internacional de Talasemia, Chipre.



Jean-Claude Faber, LuxConsulTrans, Luxemburgo.
Peter Flanagan, Servicio de Sangre de Nueva Zelanda, Nueva Zelanda.
Ali Vasheghani Farahani, Administración de Alimentos y Medicamentos del Irán, Teherán, República Islámica del Irán.
Claudia María García, Programa Nacional de Sangre, Guatemala.
Mahrukh Getshen, Hospital Nacional de Referencia Jigme Dorji Wangchuck, Bután.
Anneliese Hilger, Instituto Paul Ehrlich, Red de Reguladores de la Sangre, Alemania.
Salwa Hindawi, Universidad King Abdulaziz, Jeddah, Arabia Saudita.
Jerry Holmberg, Myosotis Carrion Recio Catala y Armelle Cooray, Grifols, Estados Unidos de América.
Alan Kitchen, Oficina Regional de la OMS para Europa, Dinamarca.
Pawinee Kupatawintu, Centro Nacional de la Sangre, Sociedad de la Cruz Roja, Tailandia.
Andre Loua, Oficina Regional de la OMS para África, República del Congo.
Nelson Márquez, Programa Nacional de Sangre de Paraguay.
Neelam Marwaha, Exdirector, Departamento de Medicina de Transfusiones, PGIMER, India.
Catalina Massa, Argentina.
Dora Mbanya, Centro Hospitalario y Universitario de Yaundé, Camerún.
Dominika Misztela, Asociación de Tratamientos con Proteínas Plasmáticas, Estados Unidos de América.
Jeh-Han Omarjee, National Bioproducts Institute, Sudáfrica.
Susan Jimenez Perez, Salud Canadá, Canadá.
Ana Del Pozo, Argentina.
May Raouf, Centro de Donación de Sangre de Dubai, Emiratos Árabes Unidos.
Guy Rautmann, Comité Europeo de la Transfusión de Sangre, Consejo de Europa, EDQM, Francia.
Aparna Singh Shah, Oficina Regional de la OMS para Asia Sudoriental, India.
W. Martin Smid, Sanquin, Países Bajos.
Leire Solis, Organización Internacional de Pacientes de Inmunodeficiencias Primarias, Reino Unido.
Claude Tayou Tagny, Centro Hospitalario y Universitario de Yaundé, Camerún.
Sally Thomas, Organización de Donación de Sangre de la Cruz Roja Australiana, Australia.
Teguh Triyono, Comité Nacional de Servicios de Sangre de Indonesia, Indonesia.
Marion Vermeulen, Servicio Nacional de Sangre Sudafricano, Sudáfrica.
Elizabeth Vinelli, Programa Nacional de Sangre de la Cruz Roja Hondureña, Honduras.
Hans Vrielink, Sanquin, Países Bajos.



LISTA DE ABREVIATURAS Y SIGLAS

| | |
|--------------|--|
| HBsAg | Antígeno de superficie de la hepatitis B |
| FIODS | Federación Internacional de las Organizaciones de los Donantes de Sangre |
| IgG | Inmunoglobulina G |
| VHB | Virus de la hepatitis B |
| VHC | Virus de la hepatitis C |
| VIH | Virus de la inmunodeficiencia humana |
| VLHT | Virus linfotrópico de linfocitos T humanos |
| IgG | Inmunoglobulina G |
| OMS | Organización Mundial de la Salud |
| PMDP | Productos medicinales derivados del plasma |

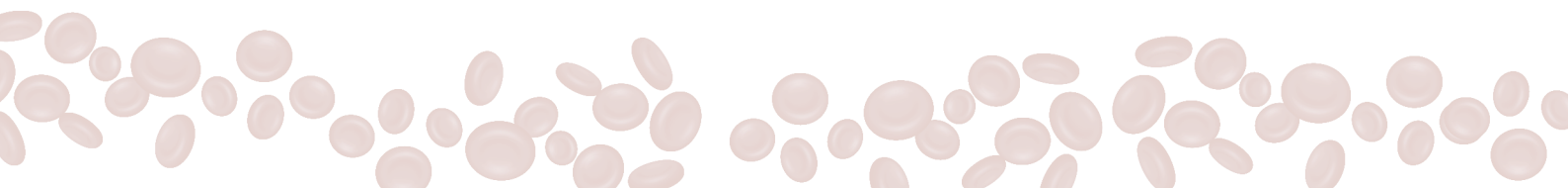


GLOSARIO

| | |
|--|---|
| Aféresis | Proceso mediante el cual se obtienen de manera selectiva uno o varios componentes sanguíneos de un donante, mediante la extracción de sangre entera, la separación en sus componentes por centrifugación o filtración, y la restitución al donante de los componentes que no se necesitan. También se utiliza el término “plasmaféresis” cuando se refiere al procedimiento destinado a la obtención de plasma. |
| Archivo principal sobre el plasma | Documento que proporciona toda la información detallada pertinente sobre las características de todo el plasma humano usado por un fraccionador, como material de partida o materia prima, en la producción de fracciones subintermedias o intermedias de plasma, de los constituyentes del excipiente y de las sustancias activas que forman parte de un producto medicinal. |
| Autoridad regulatoria nacional | Término que emplea la OMS para referirse a las autoridades nacionales que regulan los medicamentos. Las autoridades regulatorias nacionales deben promulgar y hacer cumplir las regulaciones sobre los medicamentos. |
| Buenas prácticas de manufactura o fabricación | Parte de las actividades de garantía de la calidad que garantizan que los productos se fabrican de manera homogénea y se controla que cumplan las normas de calidad apropiadas para su uso previsto y según lo exige la autorización de comercialización o la especificación del producto. Las buenas prácticas de manufactura rigen tanto la producción como el control de la calidad. |
| Servicio de sangre | Toda estructura, establecimiento u organismo que participa en cualquier aspecto de la extracción, el análisis, el procesamiento, el almacenamiento, la liberación o la distribución de la sangre humana o sus componentes (incluido el plasma fuente) con fines de transfusión o producción industrial de productos derivados. El concepto abarca los términos “banco de sangre”, “centro de sangre”, “centro de extracción de plasma” y “servicio de transfusión sanguínea”. |
| Club Compromiso 25 | El concepto del Club 25 (también conocido como Club Compromiso 25 o Compromiso 25), que se puso en marcha por primera vez en Zimbabwe en 1989, ha demostrado ser un método muy eficaz y de costo relativamente bajo de llegar a donantes jóvenes. En el programa original, los estudiantes se comprometían a haber donado sangre 25 veces cuando cumplieran 25 años; ahora, el compromiso varía según el país. Por ejemplo, los miembros del Club 25 de Malawi (de 16 a 25 años de edad) se comprometen a donar sangre al menos 25 veces en su vida; en Sudáfrica, el compromiso consiste en haber donado sangre 20 veces cuando lleguen a los 25 años. |
| Crioprecipitado | Fracción terapéutica de plasma de un solo donante o de una pequeña combinación de plasmas, que se obtiene por descongelación a 24 °C de una unidad de plasma congelado y se utiliza para tratar deficiencias de factor VIII, factor XIII, factor de von Willebrand o fibrinógeno. |



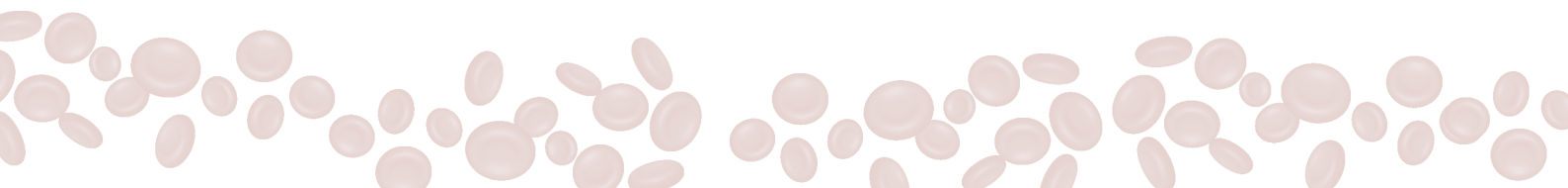
| | |
|--|---|
| Donante conocido analizado | Persona cuya sangre o plasma se ha analizado antes en el sistema de sangre, en busca de marcadores de enfermedades infecciosas. |
| Factores de coagulación | Componentes de las proteínas plasmáticas (como el factor VIII, el factor IX, el fibrinógeno) que intervienen en la coagulación de la sangre. |
| Fraccionador | Empresa u organización que realiza el fraccionamiento del plasma con el fin de producir medicamentos derivados. |
| Fraccionamiento | Proceso (en gran escala) mediante el cual se separa el plasma en fracciones proteicas individuales, que se someten a una purificación adicional para su uso medicinal (recibe diversas denominaciones como “productos del plasma”, “productos medicinales derivados del fraccionamiento del plasma”). El término “fraccionamiento” se suele usar para describir una secuencia de procesos, que incluyen etapas de separación de las proteínas plasmáticas (usualmente por precipitación o cromatografía), etapas de purificación (usualmente por intercambio iónico o cromatografía por afinidad) y una o varias etapas de inactivación o eliminación de agentes infecciosos transmitidos por la sangre (en concreto virus y, posiblemente, priones). |
| Fraccionamiento de plasma por contrato | Convenio en virtud del cual se suministra plasma de un país a un fraccionador autorizado en un país extranjero que, a su vez, provee productos medicinales derivados del plasma para uso en el país contratante, según los términos predeterminados. |
| Fraccionamiento externalizado del plasma | Convenio por el cual el plasma nacional es procesado por un fraccionador autorizado en un país extranjero y los medicamentos derivados de este plasma se devuelven para ser utilizados en el país de origen, según los términos contractuales predeterminados. |
| Garantía de la calidad | Parte de la gestión de calidad que se centra en brindar confianza en el cumplimiento de los requerimientos de calidad. |
| Gestión de la calidad | Actividades coordinadas que dirigen y controlan la calidad dentro de una organización. |
| Herramienta mundial de evaluación comparativa | La herramienta mundial de evaluación comparativa es el principal medio mediante el cual la OMS evalúa objetivamente los sistemas regulatorios, conforme a lo dispuesto por la resolución WHA67.20 de la Asamblea Mundial de la Salud sobre el fortalecimiento de los sistemas regulatorios de productos médicos. |
| Infección transmisible por transfusión | Infección que podría eventualmente adquirirse por una transfusión de sangre. |



| | |
|--|--|
| Inmunoglobulina | Conocida también como “globulina inmune” o “gammaglobulina”, la inmunoglobulina se usa en el tratamiento de la inmunodeficiencia primaria y una serie de afecciones diversas. La inmunoglobulina polivalente se prepara a partir de un gran número de donantes. Las inmunoglobulinas hiperinmunes o específicas se preparan a partir de plasma que contiene concentraciones altas de anticuerpos contra un determinado agente infeccioso o antígeno (como los virus de la rabia y de la hepatitis B, la bacteria causante del tétanos o el factor Rh). |
| Países de ingresos medianos y bajos | Países con recursos limitados y un ingreso nacional bruto por habitante que está por debajo de un valor determinado cada año por el Banco Mundial. |
| Plasma concomitante (obtenido por extracción) | Plasma extraído de manera simultánea durante el procedimiento de aféresis de plaquetas (tromboaféresis). |
| Plasma desprovisto de crioprecipitado | Fracción terapéutica de plasma de un solo donante, obtenida del sobrenadante que se retira al preparar un crioprecipitado, que se utiliza para tratar carencias de factores plasmáticos dependientes de la vitamina K (por ejemplo, el factor IX); se denomina también “plasma pobre en crioprecipitado”, “criosobrenadante” o “sobrenadante de crioprecipitación”. |
| Plasma excedente | Plasma preparado con fines de uso clínico que no se utiliza para transfusión y podría usarse en la preparación de productos derivados si su calidad fuera adecuada para el fraccionamiento. |
| Plasma fresco congelado | Plasma que se congela en un lapso específico, en general de 8 a 24 horas después de la extracción, y se almacena en este estado hasta descongelarlo para transfundirlo. |
| Plasma fuente | Plasma obtenido por plasmaféresis con fines de fraccionamiento adicional para convertirlo en productos medicinales derivados. |
| Plasma hiperinmune | Plasma con una concentración alta de un anticuerpo específico, que se administra con el fin de crear una respuesta inmunitaria pasiva contra el antígeno correspondiente. |
| Plasma para fraccionamiento | Plasma recuperado (u obtenido por aféresis) que se utiliza en la producción de productos medicinales derivados. |
| Plasma para transfusión | Plasma (obtenido a partir de sangre entera o por aféresis) que se administra por instilación directa a los pacientes sin una etapa previa de fraccionamiento. Este plasma puede recibir un tratamiento de inactivación de patógenos. |
| Plasma recuperado | Plasma obtenido a partir de las donaciones de sangre entera que se destina al fraccionamiento para obtener productos medicinales derivados del plasma. |
| Plasmaféresis | Procedimiento para la obtención de plasma (véase “aféresis” arriba). |



| | |
|--|--|
| Procedimientos operativos estandarizados | Instrucciones internas por escrito para realizar un procedimiento específico de manera uniforme. |
| Producto medicinal derivado de plasma | Este término comprende una variedad de medicamentos obtenidos mediante el proceso de fraccionamiento del plasma humano. También se denominan “derivados del plasma”, “derivados plasmáticos”, “productos del plasma” o “productos de plasma fraccionado”. |
| Prueba de amplificación de ácidos nucleicos | Método para detectar la presencia de un segmento predefinido de un ácido nucleico, por ejemplo del genoma de un determinado virus o microbio, en el cual se utilizan técnicas de amplificación como la reacción en cadena de la polimerasa. |
| Transferencia de tecnología | Actividades que incluyen un componente de creación de capacidad en el centro destinatario propuesto, que lo habilita a obtener plasma para fraccionamiento o productos derivados del plasma. Estas actividades se asocian con capacitación del centro beneficiario en el uso de la tecnología, prestación de apoyo técnico y comprobación de que la tecnología se aplica de manera adecuada, y la aprobación del plasma para fraccionamiento u obtención de productos derivados por parte de la autoridad regulatoria nacional pertinente. |



RESUMEN

La presente orientación se preparó en el ámbito del marco de acción de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para avanzar en el período 2020-2023 hacia el acceso universal a productos sanguíneos que sean seguros, efectivos y con garantía de la calidad. La finalidad de la orientación es proporcionar un panorama completo de las medidas que recomienda la OMS para aumentar el acceso a productos medicinales derivados del plasma (PMDP) en los países de ingresos medianos y bajos, mediante una mayor producción de plasma adecuado para la obtención de productos derivados.

Al reconocer la importancia de la provisión de sangre, componentes sanguíneos y derivados del plasma que sean seguros, la 58.^a Asamblea Mundial de la Salud respaldó mediante la resolución WHA58.13 “la plena aplicación de programas de sangre sostenibles, coordinados a nivel nacional y bien organizados, con sistemas de regulación apropiados” y subrayó la importancia de recurrir a donantes de sangre voluntarios, no remunerados, de grupos poblacionales de bajo riesgo. La provisión de sangre, componentes sanguíneos y derivados de plasma de donantes voluntarios no remunerados debe ser la meta de todos los países.¹

El apoyo a nivel mundial al acceso a PMDP de buena calidad y seguros concuerda además con los objetivos de la resolución WHA63.12 de la Asamblea Mundial de la Salud (2010) sobre la disponibilidad, la seguridad y la calidad de los productos derivados de la sangre, dado que responde a una importante necesidad de salud pública desatendida que ha aumentado en forma sostenida con la ampliación del uso de estos productos de gran importancia médica.

Los productos sanguíneos incluyen la sangre entera y los componentes sanguíneos para transfusión directa a los pacientes, a saber, los componentes celulares (glóbulos rojos y plaquetas), el plasma y el crioprecipitado. Por otra parte, los componentes sanguíneos también comprenden los PMDP, que son concentrados de proteínas plasmáticas purificadas que se someten a procedimientos de reducción de patógenos como la inactivación y la eliminación específica de virus. Estos productos son un grupo de más de treinta productos proteicos únicos (como la albúmina, las inmunoglobulinas polivalentes y específicas, y los factores de la coagulación sanguínea) que se producen habitualmente en países con economías avanzadas a partir de la combinación de miles de unidades de plasma, mediante un proceso industrial denominado “fraccionamiento del plasma”. Los PMDP son necesarios para tratar de manera selectiva y segura algunos trastornos específicos que afectan a muchos pacientes, como las deficiencias congénitas o adquiridas de factores de coagulación, el choque hemorrágico y séptico, los trastornos inmunitarios y las infecciones virales o bacterianas.

Varios PMDP se encuentran en la Lista Modelo de la OMS de Medicamentos Esenciales, lo cual pone de manifiesto que pertenecen a los medicamentos más efectivos y seguros para atender necesidades importantes en un sistema de salud. Sin embargo, a escala mundial hay una escasez de estos productos que afecta en mayor grado a los pacientes de los países de ingresos medianos y bajos. La insuficiencia de PMDP en estos países es también consecuencia de un suministro nacional insuficiente de plasma de calidad adecuada para fraccionamiento en el extranjero, y de la incapacidad técnica y económica para llevar a cabo un programa nacional de fraccionamiento del plasma.

Por consiguiente, se alienta firmemente a los gobiernos en los países de ingresos medianos y bajos a corregir las deficiencias en la organización, el apoyo económico y la supervisión regulatoria de sus sistemas

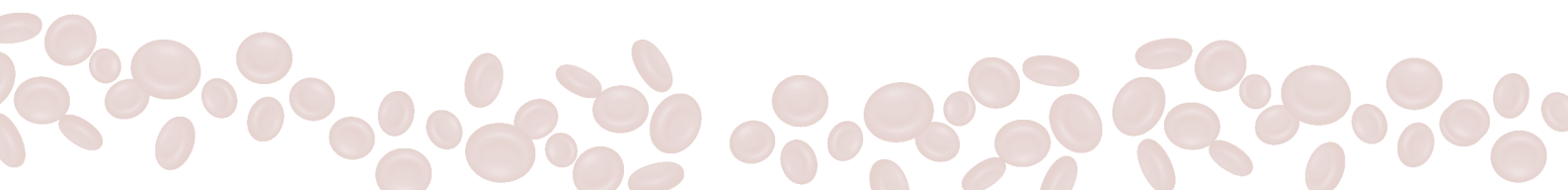
¹ Se reconoce que en la actualidad el suministro mundial de productos medicinales derivados del plasma (PMDP) depende sobre todo del plasma proveniente de donantes de plasma remunerados en varios países de ingresos altos, y tal vez no sería apropiado aplicar el sistema en otros entornos. Los países que permiten la donación remunerada de plasma han adoptado, además otras estrategias de selección de los donantes y análisis de las donaciones, aunadas a una supervisión regulatoria que intenta mitigar cualquier aumento posible de los riesgos infecciosos que puedan asociarse con la compensación de los donantes, además de vigilar y proteger la salud de los donantes habituales de plasma. Asimismo, los sistemas de compensación de la donación de plasma se gestionan de manera que no interfieran con el sistema bien establecido de recolección de sangre entera de donantes voluntarios no remunerados ni con la infraestructura dedicada al suministro de componentes sanguíneos para transfusión de los pacientes en el país.

nacionales de sangre, con el fin de promover la producción de plasma con garantía de la calidad y considerar la posibilidad de realizar un fraccionamiento del plasma en el país o en el extranjero, de manera de aumentar la disponibilidad de PMDP. Estas medidas simultáneas mejorarían la disponibilidad, la calidad y la seguridad de los productos sanguíneos para transfusión.

La necesidad de glóbulos rojos es el factor que impulsa la recolección de sangre entera, de la cual puede separarse el plasma como un producto independiente para transfundir. Cuando el plasma destinado a la transfusión no es necesario para uso clínico, es posible atribuirle una nueva indicación como “plasma recuperado” y destinarlo al fraccionamiento. Lamentablemente, en los países de ingresos medianos y bajos, millones de litros de plasma recuperado se eliminan como desecho porque no se cuenta con la tecnología, la infraestructura y la supervisión regulatoria que puedan garantizar su buena calidad para fraccionamiento. La calidad del plasma depende del cumplimiento de las buenas prácticas de manufactura en todas las etapas de producción, incluida la selección de donantes que reúnan los criterios, la obtención de sangre entera o de plasma por aféresis, los análisis de laboratorio de las donaciones con marcadores de infecciones transmisibles por transfusión, el uso de reactivos, dispositivos y procedimientos de preparación validados, la rotulación adecuada, y condiciones y estructuras apropiadas para la congelación, el almacenamiento y el transporte del plasma. Las deficiencias en el cumplimiento de las buenas prácticas de manufactura tienen como consecuencia la imposibilidad de utilizar el plasma recuperado para obtener PMDP y llevan a un desperdicio poco ético de recursos humanos valiosos. Por el contrario, la utilización del plasma recuperado que se genera y que excede las necesidades clínicas se podría optimizar mediante su fraccionamiento en productos derivados purificados, sin riesgo virológico, ya sea por productores en el exterior (en fraccionamiento por contrato o externalizado) o con la creación de una institución nacional de fraccionamiento y, de este modo, se contribuiría a un mejor tratamiento de los pacientes. A medida que aumentan las necesidades clínicas de PMDP, también se podría aumentar el volumen de plasma para fraccionamiento mediante la separación automatizada del plasma (aféresis), un método que facilita una extracción más frecuente y de mayor volumen, en comparación con el plasma obtenido a partir de donaciones de sangre entera. Sin embargo, la plasmaféresis solo puede considerarse si no desvía a los voluntarios de la donación de sangre entera, que es necesaria para cubrir las necesidades básicas de glóbulos rojos de los pacientes.

La presente orientación está en consonancia con las resoluciones de la Asamblea Mundial de la Salud y los documentos de la OMS. Ha sido diseñada de manera que proporcione una hoja de ruta a los responsables de las políticas, las autoridades regulatorias nacionales, las organizaciones de recolección de sangre, los donantes de sangre y sus asociaciones, los médicos y los pacientes, con el fin de dar prioridad a medidas que reduzcan el desperdicio del plasma que podría fraccionarse para producir PMDP que se necesitan con urgencia en los países de ingresos medianos y bajos. En el documento se destacan los pasos que pueden emprenderse para aumentar la producción de un plasma seguro y de buena calidad a partir de donaciones voluntarias no remuneradas en los países de ingresos medianos y bajos, y para hacer posible su uso para fraccionamiento. En el documento se explican los requisitos que deben reunirse y se abordan las dificultades técnicas y económicas que es necesario superar con el fin de cumplir las normas de calidad del plasma. Se presentan modelos de obtención de productos derivados por fraccionamiento del plasma ya sea en el país o en el extranjero, de una manera económicamente sólida. Se alienta a los países de ingresos medianos y bajos a examinar de manera prospectiva los modelos que mejor se ajusten a su situación específica, teniendo en cuenta el aumento previsto del volumen de plasma disponible con el transcurso del tiempo y la evolución interna de la demanda clínica.

Invertir en un sistema nacional de sangre bien organizado, con financiamiento estable y con una regulación apropiada que pueda generar plasma de calidad adecuada para fraccionamiento es una etapa crucial hacia una eventual suficiencia de PMDP en los países de ingresos medianos y bajos. La ejecución de un programa de este tipo fortalecería la salud pública en todo momento y fomentaría además la capacidad de recuperación del sistema de sangre en las situaciones de crisis, incluidas las pandemias.



1.1 Alcance y objetivos de esta orientación

Los productos medicinales derivados del plasma (PMDP) son fundamentales en la prevención y el tratamiento de morbilidades graves asociadas con una amplia diversidad de trastornos y enfermedades hereditarias y adquiridas (véase el cuadro 1). El plasma humano, utilizado como materia prima para elaborar productos medicinales derivados, se reconoce como un bien público y de interés nacional. Garantizar que el suministro de PMDP seguro, estable, suficiente y obtenido éticamente es una responsabilidad importante de salud pública de todo gobierno nacional. No obstante, el suministro de estos productos derivados esenciales es insuficiente en muchos países de ingresos medianos y bajos. Aumentar en estos países la recolección de plasma adecuado para su fraccionamiento y lograr una mejor comprensión de los procedimientos de producción de plasma, incluida la regulación pertinente, puede favorecer la suficiencia nacional y regional de PMDP. En esta orientación se definen los principales obstáculos a la utilización del plasma obtenido a nivel nacional para fraccionamiento y se proponen aspectos y medidas que deben tenerse en cuenta a escala nacional, regional e internacional que ayudarían a los países a elaborar políticas y estrategias encaminadas a aumentar el suministro de productos medicinales derivados mediante fraccionamiento del plasma recogido en el sistema nacional de sangre. Por consiguiente, los principales destinatarios de este documento son los responsables de las políticas, las autoridades regulatorias nacionales, las organizaciones de recolección de sangre, los donantes de sangre y sus asociaciones, los médicos y los pacientes que necesitan tratamiento con proteínas plasmáticas en los países de ingresos medianos y bajos, y los recolectores y fraccionadores de plasma.

En esta orientación se presenta una perspectiva amplia sobre los pasos que pueden dar los países de ingresos medianos y bajos con el fin de aumentar el acceso económico y sostenible a los PMDP, mediante una mayor generación de plasma y el fraccionamiento del plasma recuperado, que se separa de las donaciones de sangre entera de donantes voluntarios no remunerados. En el alcance de esta orientación se incluyen además aspectos importantes en la ejecución de programas de plasmaféresis encaminados a generar plasma fuente destinado al fraccionamiento. Estos programas solo deben emprenderse en el marco de políticas nacionales con regulaciones eficaces que respalden los servicios nacionales de sangre y que incluyan la incorporación de personal técnico y de gestión competente y capacitado, la aplicación de un sistema de garantía de la

calidad, infraestructura técnica que permita la separación de la sangre entera en componentes celulares, plasma, crioprecipitado y plasma desprovisto de crioprecipitado, y la capacitación de los médicos sobre el uso clínico correcto de los componentes sanguíneos, lo que incluye preferir el uso de componentes individuales en lugar de la sangre entera en la mayoría de contextos (por ejemplo, glóbulos rojos en la corrección de la anemia o crioprecipitado para restituir el fibrinógeno).

En este documento, como parte del marco de acción de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para avanzar en el período 2020-2023 hacia el acceso universal a productos sanguíneos que sean seguros, efectivos y con garantía de la calidad (1), se proporciona orientación general sobre la forma de aumentar la producción de PMDP de buena calidad en los países de ingresos medianos y bajos, usando los recursos de plasma a nivel nacional. En la orientación: *a)* se describen los retos y las principales lagunas tecnológicas y de calidad, además de proponerse medidas progresivas a nivel nacional e internacional que ayuden a los países a formular las políticas y adoptar las estrategias que sean apropiadas para el país, con el fin de aumentar el suministro de PMDP, mediante un programa económicamente sólido de fraccionamiento del plasma recogido en el sistema nacional de sangre; *b)* se formulan sugerencias sobre la supervisión regulatoria de un programa de fraccionamiento de plasma recogido en el país; y *c)* se refuerza el uso de las donaciones de sangre voluntarias no remuneradas y reiteradas. Los expertos médicos y las asociaciones de profesionales de la transfusión locales deben participar directamente en la evaluación de la situación nacional del sistema de transfusión sanguínea y contribuir muy de cerca en el proceso decisorio de fortalecimiento de la capacidad.

1.2 Sangre: fuente de componentes sanguíneos para transfusión y de productos proteicos purificados obtenidos por fraccionamiento del plasma

La sangre humana es fuente de múltiples productos terapéuticos, como los componentes sanguíneos para transfusión (sangre entera, glóbulos rojos, plaquetas, plasma, crioprecipitado y plasma desprovisto de crioprecipitado). Además, el plasma es la materia prima en la producción de PMDP, que se producen a escala industrial mediante fraccionamiento de la mancomunación de plasma obtenido a partir de varios cientos a más de mil donantes. El proceso de fraccionamiento permite la separación del plasma en diversas fracciones proteicas, cada una con un valor clínico extraordinario. El fraccionamiento del plasma en productos terapéuticos proteicos purificados con inactivación de virus permite la optimización de esta materia prima sumamente valiosa. La disponibilidad de algunos PMDP seguros puede reemplazar, con menos riesgos, el uso clínico de plasma fresco congelado, crioprecipitado y plasma desprovisto de crioprecipitado (en el tratamiento de una diversidad de trastornos hemorrágicos o inmunitarios), que pueden transmitir infecciones cuando no se someten a tratamientos de inactivación y eliminación de patógenos, como ocurre en gran parte de los países de ingresos medianos y bajos (2). Con el propósito de optimizar el uso de la sangre donada, casi toda la sangre obtenida en los países de ingresos altos se separa de manera sistemática en sus componentes celulares y el plasma, que se almacena congelado. Este plasma se usa ya sea en la transfusión directa o para fraccionamiento. El plasma obtenido a partir de las donaciones de sangre entera que se usa para fraccionamiento se suele denominar "plasma recuperado". De preferencia, todo excedente de plasma que no se necesita en los hospitales para responder a las necesidades terapéuticas de transfusión directa se debe destinar al fraccionamiento, a condición de que se cumplan los requisitos de calidad del fraccionador. A medida que aumentan las necesidades clínicas de PMDP, el volumen de plasma recuperado que se produce a nivel nacional o mundial se torna insuficiente, por lo que es necesario obtener un volumen adicional de plasma por aféresis. El plasma para fraccionamiento también se puede generar por aféresis, como un subproducto simultáneo de la preparación de productos celulares, como los componentes plaquetarios

(en ocasiones, se denomina “plasma concomitante”). El plasma hiperinmune con una concentración alta de anticuerpos específicos, por ejemplo anticuerpos contra el tétanos, la rabia, la hepatitis B o el anticuerpo antiRho, se obtiene usualmente como plasma fuente (3).

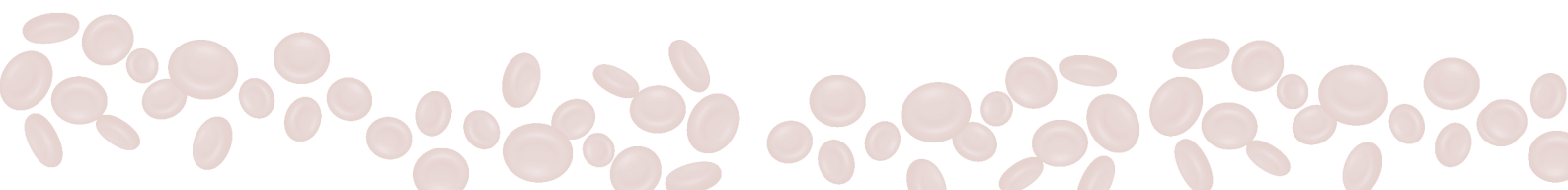
En los países de ingresos altos casi todo el plasma recuperado que excede las necesidades hospitalarias directas se fracciona, pero esto no es así en los países de ingresos medianos y bajos, por las razones que se explican a continuación. El progreso en los países de ingresos medianos y bajos hacia una mayor disponibilidad de PMDP, obtenidos por fraccionamiento del plasma nacional, tiene que comenzar con la corrección de las deficiencias subyacentes de los sistemas nacionales de sangre.

1.3 Tratamientos con PMDP

En la actualidad, se pueden aislar cerca de 30 productos proteicos diferentes del plasma humano (3). Las inmunoglobulinas polivalentes son necesarias para tratar diversos trastornos inmunitarios, incluidas las inmunodeficiencias primarias y secundarias, y las inmunoglobulinas en dosis altas tienen un efecto inmunomodulador en enfermedades (autoinmunitarias) neurológicas, hematológicas y dermatológicas. Las inmunoglobulinas hiperinmunes con una concentración alta de un anticuerpo determinado tienen indicaciones específicas en la prevención o el tratamiento de varias enfermedades infecciosas, como el tétanos, el sarampión y la rabia, o en la prevención de la enfermedad hemolítica del recién nacido (4). Los concentrados de factores de coagulación se administran a los pacientes que sufren deficiencias congénitas o adquiridas, en forma de productos que contienen factores de coagulación únicos o múltiples. La albúmina es un expansor fisiológico del plasma que se administra en afecciones agudas con el fin de reponer la volemia y también está indicada en la restitución proteica en varias hepatopatías o se utiliza como fluido de reemplazo en la plasmaféresis terapéutica. La OMS ha definido varios de estos productos como medicamentos esenciales (4, 5). En el cuadro 1 se indican las opciones terapéuticas de las principales proteínas plasmáticas y sus indicaciones clínicas respectivas (3).

Cuadro 1. Principales PMDM y sus indicaciones clínicas

| Producto | Indicaciones principales |
|---|---|
| Albúmina | |
| Albúmina sérica humana | Reposición de volumen y restitución de proteínas |
| Factores de coagulación sanguínea | |
| Factor VIII ^{a*+} | Hemofilia A |
| Complejo protrombínico (concentrado de complejo protrombínico y concentrado de protrombina, proconvertina, factor Stuart y antihemofílico B [PPSB]) ^{b*} | Hepatopatías complejas; neutralización del efecto de la warfarina o los derivados de la cumarina ^C |
| Factor IX ^{*+} | Hemofilia B |
| Factor VII | Deficiencia de factor VII |
| Factor de von Willebrand | Deficiencia de factor de von Willebrand (de tipo 3 y formas graves de tipo 2) |
| Factor XI | Hemofilia C (deficiencia de factor XI) |
| Fibrinógeno | Deficiencia de fibrinógeno |
| Factor XIII | Deficiencia de factor XIII |



| Producto | Indicaciones principales |
|--|---|
| Concentrado de complejo protrombínico activado | Hemofilia con inhibidores antifactor VIII (o antifactor IX) |
| Inhibidores de la proteasa | |
| Antitrombina | Deficiencia de antitrombina III |
| Alfa-1-antitripsina | Deficiencia congénita de alfa-1-antitripsina con enfisema panacinar clínicamente demostrable |
| Inhibidor de C1 | Angioedema hereditario |
| Anticoagulantes | |
| Proteína C | Deficiencia de proteína C, trombosis |
| Cola de fibrina (adhesivo tisular de fibrina) ^d | Sustancia hemostática tópica, cicatrizante, adhesiva (complemento quirúrgico) |
| Inmunoglobulinas intramusculares (IgIM) | |
| Normal (polivalente) ^{*+} | Prevención de la hepatitis A (también rubéola y otras infecciones específicas) |
| Hepatitis B | Prevención de la hepatitis B |
| Tétanos ^{*+} | Tratamiento o prevención del tétanos |
| Anti-D (anticuerpo antiRho) [*] | Prevención de la enfermedad hemolítica del recién nacido |
| Rabia ^{*+} | Prevención de la rabia |
| Varicela-zóster | Prevención de la varicela |
| Inmunoglobulinas intravenosas (IgIV) | |
| Normal (polivalente) ^{*+} | Tratamiento de restitución en situaciones de deficiencia inmunitaria Modulación inmunitaria en trastornos inmunitarios |
| | Prevención de la infección por el VHB (por ejemplo, en trasplante de hígado) |
| Anti-D (anticuerpo antiRho) [*] | Prevención de la enfermedad hemolítica del recién nacido |
| Inmunoglobulinas M intravenosas | |
| | Choque séptico; fijación de endotoxinas |

^a Algunos concentrados de factor VIII que contienen factor de von Willebrand son eficaces en el tratamiento de la enfermedad de von Willebrand.

^b El complejo protrombínico contiene factor II, factor VII, factor IX y factor X. El contenido de factor VII puede variar según los productos.

^c El complejo protrombínico puede usarse, a falta de productos purificados de plasma, en el tratamiento de restitución en la deficiencia de factor VII, factor X o proteína C. Siempre que esté al alcance, debe usarse el factor IX purificado para tratar la hemofilia B.

^d El adhesivo tisular fibrina se obtiene al mezclar un concentrado rico en fibrinógeno y un concentrado rico en trombina.

^{*} Productos en la Lista Modelo de la OMS de Medicamentos Esenciales (4).

⁺ Productos en la Lista Modelo de la OMS de Medicamentos Esenciales para Niños (5).

Fuente: Recomendaciones de la OMS para la producción, el control y la regulación del plasma humano para fraccionamiento (3).

1.4 Necesidades insatisfechas de PMDP

En 1975, la 28.^a Asamblea Mundial de la Salud, por medio de su resolución WHA28.72, estableció por primera vez en todo el mundo el principio de sistemas de sangre respaldados, gestionados y coordinados a nivel nacional, como una parte esencial del sistema de salud (6). Luego, en el 2005, la 58.^a Asamblea Mundial de la Salud, en su resolución WHA58.13, recomendó “la plena aplicación de programas de sangre sostenibles, coordinados a nivel nacional y bien organizados, con sistemas de regulación apropiados” y subrayó la importancia de recurrir a “donantes de sangre voluntarios, no remunerados, de poblaciones de bajo riesgo”

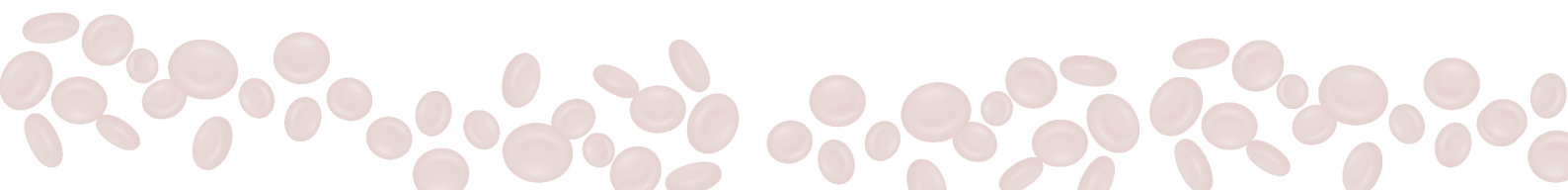
(7). En el 2010, la 63.^a Asamblea Mundial de la Salud, en la resolución WHA63.12 sobre disponibilidad, seguridad y calidad de los productos sanguíneos, manifestó su preocupación por las desigualdades mundiales en el acceso a los productos sanguíneos, en particular a PMDP (8). Las encuestas realizadas a asociaciones de pacientes y los análisis de mercado indican que en los países de ingresos medianos y bajos, la mayoría de los pacientes con trastornos de la coagulación, inmunodeficiencias, trastornos autoinmunitarios y otras enfermedades tratables mediante PMDP no tiene en la actualidad un acceso adecuado al tratamiento (9, 10). La Lista Modelo de la OMS de Medicamentos Esenciales determina los medicamentos más eficaces y seguros para satisfacer las principales necesidades de la población en un sistema de salud. La inclusión de los PMDP en esta lista alentará a los gobiernos a reconocer las necesidades de los pacientes, evaluar la demanda clínica, lograr que los médicos utilicen los productos sanguíneos en condiciones óptimas y garantizar un suministro suficiente de estos medicamentos a nivel nacional. Es posible lograr un acceso adecuado a los PMDP mediante la importación de productos comerciales o la producción de estos derivados a partir de plasma obtenido en el país, ya sea mediante fraccionamiento en el país o por acuerdos específicos de suministro con un fraccionador de plasma (como el fraccionamiento por contrato) (9).

Los países de ingresos altos suelen contar con la capacidad de procurar un suministro suficiente de PMDP, incluso si en estos países el tratamiento de algunas enfermedades o ciertas indicaciones clínicas puede verse afectado por desabastecimientos o restricciones presupuestarias. Por el contrario, los países de ingresos medianos y bajos hacen frente a importantes dificultades crónicas de suministro de PMDP, incluso de los que forman parte de la lista de medicamentos esenciales (inmunoglobulinas y factores de coagulación). Debido a la insuficiencia de productos, en estos países la mayoría de los pacientes con trastornos de la coagulación, inmunodeficiencias y trastornos autoinmunitarios no recibe un tratamiento adecuado. Además, como consecuencia de deficiencias en la producción y la falta de etapas de inactivación o eliminación de patógenos, los pacientes reciben tratamiento con componentes sanguíneos (como plasma, crioprecipitado o plasma desprovisto de crioprecipitado) que pueden ser deficientes desde el punto de vista terapéutico y pueden exponerlos a infecciones transmitidas por la sangre (11, 12). Un punto de partida hacia la suficiencia en PMDP es la determinación nacional del número de pacientes con necesidades absolutas (por ejemplo, hemofilia A y B, deficiencia inmunitaria primaria) y necesidades adquiridas (por ejemplo, enfermedad hemolítica del recién nacido) de productos de proteínas plasmáticas.

1.5 Desperdicio del plasma recuperado

Los países de ingresos medianos y bajos tienen una necesidad urgente de aplicar una estrategia coordinada a nivel nacional a fin de garantizar alguna medida de suministro de PMDP, que facilite el acceso de los pacientes a estos medicamentos seguros, eficaces y que a menudo salvan vidas. Un enfoque obvio hacia este objetivo consiste en facilitar el fraccionamiento del plasma recuperado que se genera en estos países. Si es posible fraccionar una cantidad adicional de plasma recuperado, estos volúmenes del plasma darían lugar a PMDP adicionales que son primordiales para satisfacer las necesidades nacionales (9).

Sin embargo, en la mayoría de los países de ingresos medianos y bajos, millones de litros de plasma que podrían recuperarse de la sangre entera no se separan o se destruyen (9). Esta práctica es un desperdicio desde la perspectiva médica, así como éticamente cuestionable. Las razones para no producir plasma recuperado o para destruirlo son múltiples, entre ellas, la falta de un sistema de transfusión sanguínea coordinado a nivel nacional, centros de extracción de sangre pequeños y dispersos, la inexistencia o las fallas de las buenas prácticas de manufactura y las buenas prácticas de laboratorio en materia de extracción de sangre, la deficiencia en los análisis o el almacenamiento (13), la falta de análisis de los productos, la infraestructura insuficiente para el transporte y el almacenamiento del plasma (por ejemplo, acceso vial inadecuado e inestabilidad del suministro eléctrico) o la falta de supervisión regulatoria, que impiden la



utilización del plasma como materia prima para la producción de productos medicinales derivados (3). Dado que la necesidad de glóbulos rojos obtenidos de la sangre entera aumenta en forma sostenida en los países de ingresos medianos y bajos (14), cada vez se generará un volumen mayor de plasma que podría utilizarse para fraccionamiento y que será desperdiciado, a menos que se adopten medidas para mejorar los sistemas nacionales de sangre. También es necesario contar con un marco jurídico que faculte a los países de ingresos medianos y bajos, que hasta ahora no están autorizados, a enviar el plasma al extranjero para procesamiento a cambio de productos vitales derivados del mismo.

1.6 Necesidad urgente de fortalecer la capacidad en los países de ingresos medianos y bajos

El suministro de PMDP esenciales y seguros es una importante dificultad que subsiste en los países de ingresos medianos y bajos. Es posible mejorar el suministro y la utilización clínica óptima de esos productos mediante una acción concertada. Los cuatro componentes del fortalecimiento de la capacidad son el desarrollo institucional, el desarrollo de recursos financieros, el desarrollo de recursos humanos y programas eficaces de las asociaciones nacionales. Se necesita crear capacidad y contar con liderazgo competente a fin de fortalecer las normas de calidad y seguridad de la producción de componentes sanguíneos en los servicios de sangre y optimizar los recursos de sangre. Se puede adoptar el modelo de centralización del análisis y el procesamiento de las donaciones de sangre en los países con sistemas de sangre fragmentados. Se deberían introducir tecnologías adecuadas de extracción, procesamiento, análisis, rotulación y almacenamiento de la sangre que cumplan con las buenas prácticas de manufactura y se gestionen mediante sistemas de calidad y controles regulatorios, con el fin de lograr un suministro de plasma que sea adecuado para producir PMDP (9). La capacitación de los médicos en la utilización de componentes sanguíneos en lugar de sangre entera fomentará la disponibilidad del excedente de plasma para fraccionamiento. Es preciso fortalecer las autoridades regulatorias nacionales de la sangre con miras a alcanzar un nivel aceptable de supervisión regulatoria fundamentada (9, 15, 16). Además, es necesario adquirir conocimientos sobre las tecnologías de procesamiento del plasma y la depuración de patógenos, como los métodos de eliminación e inactivación de virus, con el objeto de facilitar una transición gradual hacia el establecimiento programas de fraccionamiento del plasma adecuados para el país (en el país o mediante acuerdos externos) y que respondan a los objetivos y las capacidades de los países de ingresos medianos y bajos. En la figura 1 se resumen las esferas progresivas de creación de capacidad y las principales etapas en la toma de decisiones que llevan al fraccionamiento del plasma, según se explica con más detalle en los capítulos siguientes.

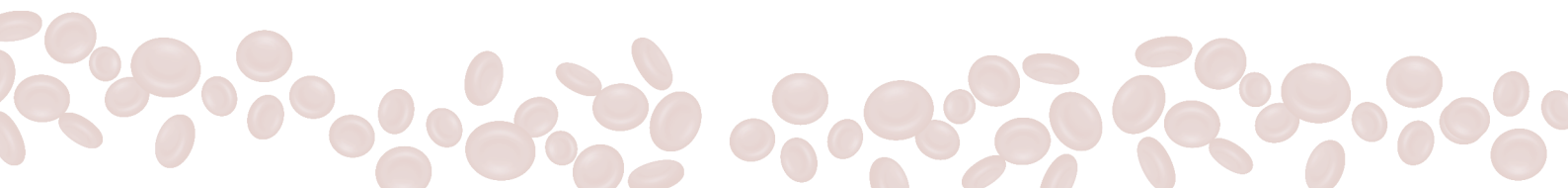
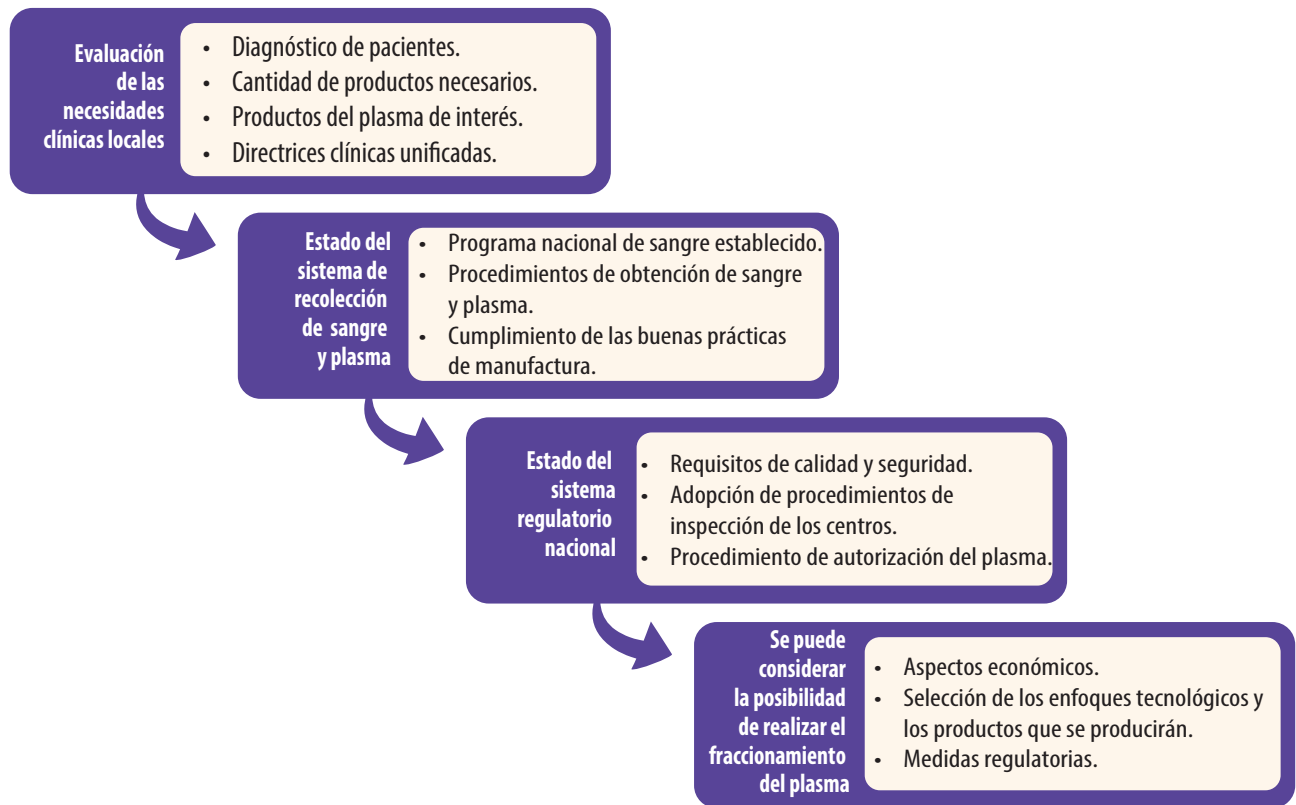


Figura 1. Pasos en la creación de capacidad y la toma de decisiones para un programa de fraccionamiento del plasma que mejore la disponibilidad de PMDP a partir del plasma producido en el país

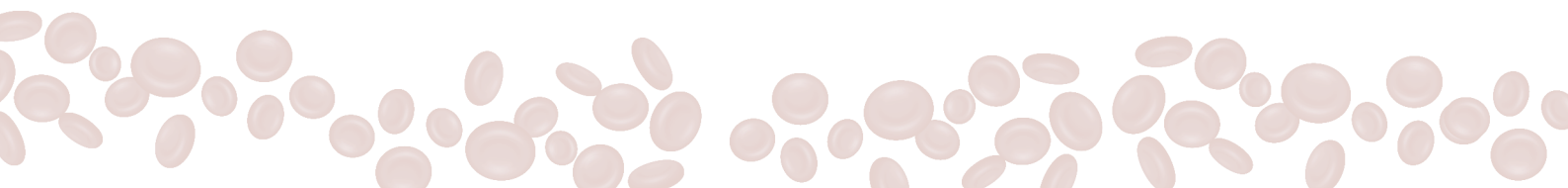


1.7 Utilización óptima de los PMDP

Además de generar suministros suficientes de plasma para la producción de productos medicinales derivados, un programa económicamente viable de provisión de PMDP tiene que garantizar que la utilización de estos medicamentos se fundamente en prácticas médicas y evidencia sólidas. En los últimos años, se ha demostrado que las indicaciones históricas de varios productos tienen una evidencia débil, lo cual justifica un uso más restringido. Por ejemplo, se han reconsiderado algunos usos de la albúmina y las inmunoglobulinas, pues no corresponden a indicaciones clínicas bien definidas. En concreto, se están debatiendo varias aplicaciones de las inmunoglobulinas en inmunodeficiencias primarias y algunas secundarias y en afecciones neurológicas, dermatológicas y hematológicas, puesto que el uso no está respaldado por una evidencia sólida. Sin embargo, las directrices clínicas formulan recomendaciones útiles sobre las indicaciones fundamentadas de las inmunoglobulinas. Es necesario seguir las directrices actualizadas de administración de los concentrados de factores de coagulación, con el fin de reducir los riesgos de aparición de inhibidores. El principio de un método centrado en el paciente es primordial para garantizar el uso óptimo de los PMDP.

1.8 Acción concertada en la utilización de productos proteicos excedentes

En la era actual de opciones terapéuticas del plasma, la inmunoglobulina es el factor determinante de las compras de plasma en la mayoría de los sistemas médicos de los países de ingresos altos. Esta situación puede dar lugar a un exceso de producción de otras proteínas terapéuticas como la albúmina. En los países que utilizan sobre todo factores obtenidos por recombinación genética, también se generan factores VIII y IX derivados del plasma, que superan la demanda. Este excedente de productos proteicos debe ponerse a disposición para aliviar los sistemas médicos de los países que están atrasados en la producción y el suministro de estos tratamientos. Esta ayuda puede lograrse mediante la cooperación regional y se puede incluir en la asistencia que prestan algunos países a los sistemas de salud de otros.



CAPÍTULO 2

GARANTIZAR UN SUMINISTRO ADECUADO DE PRODUCTOS MEDICINALES DERIVADOS DEL PLASMA

La provisión de plasma adecuado para fraccionamiento depende de un sistema organizado de obtención de sangre y plasma y de preparación del plasma, que garantice un cumplimiento uniforme a nivel nacional de las normas de calidad y seguridad establecidas por las buenas prácticas de manufactura y los controles regulatorios (3, 13). La adopción y el funcionamiento de este sistema exige un alto nivel de compromiso nacional, respaldado por la participación del gobierno en la formulación de políticas, la elaboración de marcos jurídicos y medidas regulatorias, y la movilización de financiamiento que garanticen un sistema de sangre bien organizado, conforme y estable.

Un servicio nacional de sangre sólido y bien regulado que funciona en consonancia con las buenas prácticas de manufactura, con sistemas eficaces de vigilancia para supervisar la seguridad de las donaciones de sangre y de los productos derivados de la sangre que se administran, es fundamental en para fortalecer la capacidad nacional y la cooperación regional.

2.1 Obstáculos al suministro de plasma adecuado para fraccionamiento

La materia prima para producir PMDP puede ser el plasma recuperado, que es el plasma separado a partir de las donaciones de sangre entera, o el plasma fuente, que es el plasma destinado al fraccionamiento que se obtiene por plasmaféresis. El plasma es un recurso valioso y estratégico tanto para la transfusión como para la producción de productos medicinales derivados. Sin un sistema organizado, el plasma separado de la sangre entera que no se utiliza en transfusión (plasma excedente) se destruye en lugar de usarlo para fraccionamiento. Los principales obstáculos a la provisión de plasma para fraccionamiento incluyen la falta de cumplimiento de las normas de calidad y seguridad del plasma recuperado reconocidas internacionalmente, y la insuficiencia del suministro nacional de plasma recuperado con garantía de la calidad para satisfacer las necesidades de un fraccionador (por contrato) ubicado en el país o en el extranjero. Otro obstáculo importante es la falta de supervisión regulatoria con recursos suficientes, que impide que haya una garantía del cumplimiento de normas apropiadas de seguridad en todas las etapas de la producción de plasma (selección de donantes, obtención de sangre entera o de plasma por aféresis, análisis de laboratorio, preparación de componentes sanguíneos, y congelación, rotulación, almacenamiento y transporte del plasma).

Hay dos razones principales por las cuales el plasma puede no ser aceptable para un fraccionador: que la calidad sea deficiente y que el volumen no sea suficiente. El primer obstáculo, es decir, el incumplimiento de las condiciones de las buenas prácticas de manufactura es una preocupación fundamental. Las autoridades regulatorias competentes registran y autorizan la comercialización de los PMDP en función de sus criterios de eficacia, seguridad y calidad. Una condición de la autorización de comercialización es que los productos cumplan con los requisitos de las buenas prácticas de manufactura para garantizar su seguridad, calidad y uniformidad de producción. En este contexto, el registro de los PMDP exige documentación científica sobre la calidad de la materia prima, que es el plasma humano donado. La documentación de la calidad del plasma acorde con las buenas prácticas requiere datos científicos sobre todos los aspectos de la extracción y el procesamiento del plasma, incluido el diseño y disposición adecuados para un funcionamiento seguro y eficiente, medidas de admisibilidad de los donantes y seguridad de la obtención de sangre y plasma, análisis de las donaciones para detectar enfermedades infecciosas transmisibles por transfusión, uso de reactivos, dispositivos y procedimientos validados, recogida oportuna y congelación normalizada, medios y condiciones apropiados de almacenamiento y transporte del plasma, pruebas periódicas de control de calidad y trazabilidad bidireccional entre las donaciones y los productos finales (3, 17). Estos requisitos de buenas prácticas de manufactura deberán confirmarse mediante inspecciones regulatorias. Incluso en aquellos países de ingresos medianos y bajos donde la producción corriente de plasma congelado a partir de sangre entera es factible en los servicios de sangre, las deficiencias en la ejecución de las buenas prácticas siguen siendo los principales obstáculos a la disponibilidad de plasma que sea aceptable por un fraccionador.

Un segundo obstáculo a la aceptabilidad del plasma para fraccionamiento en los países de ingresos medianos y bajos se relaciona con la incapacidad de generar un volumen suficiente. En un sistema de tamaño pequeño, incluso si el plasma cumple con las normas de calidad, es posible que los fraccionadores no puedan gestionar en su programa de producción lotes pequeños de plasma recuperado y prefieran evitar o discontinuar el fraccionamiento por contrato. En algunos países de ingresos medianos y bajos, la dificultad de proporcionar un volumen adecuado de plasma también es consecuencia de problemas institucionales, como una organización fragmentada de la recolección de sangre o la falta de un depósito de almacenamiento en frío para el plasma. En un sistema fragmentado, los centros individuales de extracción de sangre no suelen poder ofrecer volúmenes de plasma suficientes para fraccionamiento y que justifiquen los esfuerzos importantes de auditoría de las buenas prácticas de manufactura por parte del fraccionador y la inspección por los reguladores nacionales y (posiblemente también) extranjeros. Además, en los entornos donde la gestión de calidad de los métodos de obtención no está armonizada a nivel nacional o entre los principales servicios de sangre, los volúmenes pequeños de plasma disponible no pueden consolidarse para utilizarlos en el fraccionamiento. Otro obstáculo a la generación de volúmenes suficientes de plasma para fraccionamiento en los países de ingresos medianos y bajos es el alto costo "inicial" de la plasmaféresis, que depende sobre todo del costo de los equipos específicos. El alto costo de estos equipos exige una inversión inicial que solo puede recuperarse luego, cuando se reciben los productos correspondientes.

2.2 Necesidad de un sistema organizado a escala nacional, regulado y con financiamiento estable

Con el propósito de aumentar los suministros de PMDP por medio del fraccionamiento del plasma obtenido en el país, es necesario generar el plasma en sistemas coordinados a escala nacional o regional, que velen por el cumplimiento de las normas internacionales y cuenten con la infraestructura necesaria para recoger, congelar, almacenar y despachar volúmenes suficientes de plasma a un fraccionador. Los prerrequisitos de estos sistemas incluyen servicios de recolección de sangre organizados a escala nacional con financiamiento estable, la adopción de buenas prácticas de manufactura en todas las etapas de generación del plasma y una autoridad regulatoria facultada por ley para establecer y hacer cumplir las normas de la sangre y las

buenas prácticas de manufactura. Donde no se cumplan estas condiciones, es fundamental contar con el apoyo del gobierno para que se adopte un plan de acción que permita establecer el sistema nacional, con hitos claros y personal clave dedicado que trabaje de manera coordinada.

Un primer paso en la creación de un sistema nacional de sangre eficaz es la elaboración de una política nacional de la sangre por el ministerio competente, que suele ser el ministerio de salud, en consonancia con las directrices promulgadas por la OMS u otras organizaciones reconocidas internacionalmente. En el marco de esta política, se define y se pone en práctica un modelo de organización del sistema de sangre y su integración en el sistema de salud pública más amplio. El modelo determinará el número y la ubicación de los servicios de extracción, análisis y procesamiento de la sangre en componentes, incluido el plasma, y los aspectos logísticos del almacenamiento y la distribución de los productos. Un programa nacional de producción de plasma para fraccionamiento promueve o respalda la centralización de las funciones fundamentales (como los análisis de las donaciones y el procesamiento de los componentes) en un número limitado de servicios de sangre y, de ese modo, facilita el cumplimiento de las buenas prácticas de manufactura y puede aumentar la disponibilidad de plasma adecuado para fraccionamiento. Se deben definir las funciones y las responsabilidades de los integrantes gubernamentales y no gubernamentales del sistema, incluidos los operadores localizados y centralizados que recogen y procesan las donaciones de sangre y las instalaciones asociadas que realizan los análisis de laboratorio. Se debe instaurar un mecanismo de coordinación y seguimiento de los programas y un marco jurídico para la regulación de la sangre. Se debe crear una entidad dependiente del ministerio de salud, que esté a cargo de la formulación de políticas y la toma de decisiones relacionadas con la seguridad y la disponibilidad de la sangre, con disposiciones para que pueda obtener aportaciones consultivas de interesados directos, incluidos los usuarios de los PMDP (o sea, el personal médico y los pacientes). Se necesita una política nacional de la sangre que incluya directivas sobre las donaciones de plasma con el objeto de fijar directrices que garanticen la uniformidad en la calidad del plasma recogido en múltiples servicios de sangre.

Además del servicio de transfusión sanguínea y el servicio de recolección de plasma establecidos como un sistema nacional de sangre, se necesita un sistema regulatorio eficaz que instaure y haga cumplir las normas relativas a la sangre. La regulación garantiza que los componentes sanguíneos para transfusión cumplan sistemáticamente las normas de calidad y seguridad. Asimismo, la regulación procura que el fraccionador que recupera el plasma y el plasma fuente reúnan sistemáticamente las condiciones de calidad y seguridad en la elaboración de los PMDP. Una regulación eficaz de la sangre requiere la creación y el funcionamiento de una autoridad regulatoria nacional como autoridad competente para la supervisión de los servicios de sangre y los productos derivados de la sangre. Además, tiene que proporcionarse a la autoridad nacional competente los recursos suficientes para realizar las inspecciones periódicas de los centros de recolección de sangre en el país y del eventual fraccionador que produce los PMDP que se utilizan en el país.

La creación de un programa nacional de sangre exige una asignación sólida y sostenible de recursos, según lo definan los presupuestos de inversión y funcionamiento. El personal directivo tiene la responsabilidad de asegurar los recursos suficientes para el trabajo que se emprenderá. Esta tarea implica elaborar una estrategia a corto y mediano plazo, calcular las necesidades de presupuesto y comprender las exigencias de los organismos de financiamiento, y elaborar los proyectos en consecuencia. En la mayoría de los entornos, se necesitará una combinación de recuperación de costos más un subsidio externo por parte de organismos gubernamentales y de otro tipo para mantener el servicio de sangre. El desarrollo, la ejecución y la transparencia en los informes de determinación de costos son necesarios para demostrar a los financiadores que los gastos se gestionan de manera adecuada y ayudar a reforzar la causa para obtener apoyo financiero.



2.3 Adopción y cumplimiento de las normas

En el contexto de la producción, la calidad significa un estado sin defectos, deficiencias ni variaciones notables con respecto a criterios predeterminados. La calidad exige un compromiso sólido y permanente con criterios establecidos, preespecificados en las normas y las regulaciones que logran la uniformidad de un producto en los países y las regiones, con miras a satisfacer las expectativas específicas de los clientes o usuarios. La necesidad de un cumplimiento estricto de las normas obedece al carácter biológico del plasma y los riesgos inherentes de calidad y seguridad de los PMDP, que se amplifican al mancomunar miles de unidades de plasma para producir cada lote de producto (18). Una regulación eficaz garantiza que las normas se definan y se cumplan en todas las etapas de la producción, desde la selección del donante y la calificación del material de partida, hasta la producción y la distribución de los productos finales. La trazabilidad completa, desde las donaciones hasta los productos finales y los puntos de atención y viceversa, permitirá que se adopten medidas cuando: *a)* se considere que los problemas de calidad y seguridad son de interés para los donantes y sus donaciones anteriores; *b)* los pacientes registren eventos adversos atribuibles a los productos; y *c)* las desviaciones en la producción, el almacenamiento y la rotulación exijan el retiro de productos.

La OMS y diversos organismos regulatorios (19-22) han fijado las normas del plasma para fraccionamiento, con el fin de salvaguardar la calidad, la seguridad y la uniformidad de los productos medicinales derivados del plasma fraccionado, limitar el desperdicio del plasma recuperado y mejorar el suministro de estos productos derivados. Las directrices publicadas por la OMS contribuyen al mejoramiento de los sistemas nacionales de recolección de sangre y los sistemas regulatorios (13). En consonancia con las buenas prácticas de manufactura, las principales redes de seguridad en la producción de plasma para fraccionamiento incluyen la vigilancia epidemiológica de los patógenos conocidos y emergentes que podrían alterar la seguridad del producto; la selección de los donantes con un cuestionario aprobado, basado en los criterios establecidos de admisibilidad de los donantes; el análisis de las donaciones con estuches de pruebas de diagnóstico *in vitro* y plataformas de análisis autorizados y aprobados según los procedimientos y los criterios validados para aceptar o rechazar las donaciones en función de los resultados de las pruebas (como la repetición de una reactividad); y la preparación (separación y congelación), el almacenamiento y el transporte controlados del plasma, según procedimientos validados y aprobados. La inspección periódica de los establecimientos que suministran plasma, tanto por parte de los reguladores nacionales como de los productores extranjeros que pueden recibir plasma, es esencial para garantizar la calidad y la seguridad del mismo.

2.4 Autorización regulatoria de la recolección, el análisis y el procesamiento de la sangre y el plasma

La supervisión regulatoria de la recolección y el procesamiento de la sangre y el plasma faculta al fraccionador a confiar en los procedimientos establecidos para garantizar calidad del plasma en conformidad con normas reconocidas a escala internacional. Si hay una autoridad plenamente competente, la supervisión regulatoria ofrece la garantía del cumplimiento de las normas. La evaluación independiente de las funciones regulatorias relacionadas con la sangre y su ejecución en el país refuerzan la confianza en la competencia regulatoria. La OMS ha incluido la regulación de los productos derivados de la sangre en su herramienta mundial de evaluación comparativa para la evaluación de los sistemas regulatorios nacionales de la sangre y los componentes sanguíneos (23). En la evaluación se examinan las competencias y la madurez de la regulación de la sangre a nivel de la autoridad regulatoria nacional, y se determinan las deficiencias como base para el mejoramiento continuo. En los casos donde se considera que la regulación de la sangre por la autoridad regulatoria nacional funciona plenamente (madurez de nivel 3 o 4), otras autoridades regulatorias nacionales en la región pueden aceptar el resultado de la evaluación como una base sólida para utilizar las decisiones de esta autoridad regulatoria. Por ejemplo, una autoridad

regulatoria nacional menos madura podría aceptar la decisión de una autoridad de la misma región que funciona plenamente, de autorizar la comercialización de un estuche específico de detección del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en los donantes, lo cual permite la aceptación del plasma por un fraccionador. Al combinar el plasma de países cuyas autoridades regulatorias nacionales tienen niveles altos de madurez para la regulación de la sangre (o alcanzan una supervisión eficaz mediante la utilización de las decisiones de otras autoridades), la combinación de plasma se puede ofrecer al fraccionador, que posiblemente tendrá un mayor interés, dados los volúmenes combinados más grandes que se ofrecen. Además, en función de los niveles de madurez de los reguladores de la sangre pertinentes, las autoridades regulatorias nacionales en el país del fraccionamiento pueden optar por aceptar la supervisión de la sangre y el plasma en los países de origen, y limitar al mínimo su propia supervisión regulatoria del plasma.

Los organismos nacionales de control otorgan autorización a los centros de sangre y plasma donde se obtienen, analizan y procesan las donaciones de sangre y plasma, y realizan de manera periódica inspecciones para obtener pruebas del cumplimiento de los requisitos y las normas, incluidas las buenas prácticas de manufactura aplicables (4, 20). La concesión regulatoria de licencias a los centros de sangre y plasma (u otro mecanismo regulatorio formal de autorización) es fundamental para la autorización de comercialización de los PMDP, dado que la obtención, el análisis y el procesamiento de la sangre determinan la calidad y la seguridad de la materia prima para el fraccionamiento. La supervisión regulatoria procura instaurar una estrategia y una logística generales para velar por la calidad del plasma, incluida la provisión de información sobre el origen, la calidad y la seguridad del plasma y la interacción entre el productor y el proveedor del plasma con respecto a los contratos y los sistemas de rendición de informes (24). La información técnica sobre el origen del plasma comprende la identificación de los servicios de sangre que proveen el suministro y su registro de auditorías en materia de cumplimiento de las buenas prácticas de manufactura, incluida la situación en la inspección reciente, las características epidemiológicas de los donantes, la evaluación de riesgos residuales, las características de la donación, los laboratorios que practican las pruebas, los criterios de selección y de exclusión de donantes, la trazabilidad y los procedimientos retrospectivos. En cuanto a la calidad y la seguridad del plasma, se provee información sobre el cumplimiento de las normas (como las normas fijadas por la Farmacopea Europea), la estrategia de análisis del plasma (serología o prueba de amplificación de ácidos nucleicos), el formato de los análisis (análisis de donaciones individuales, minicombinaciones y lotes finales de plasma), las características técnicas de las bolsas recolectoras de sangre, las condiciones de congelación, almacenamiento y transporte, el mantenimiento de inventarios y las características del lote de plasma (20).

2.5 Auditoría de las buenas prácticas de manufactura por parte del fraccionador

Además de las inspecciones periódicas por parte de la autoridad nacional competente, el fraccionador puede realizar auditorías de las buenas prácticas de manufactura, que beneficiarán al servicio de sangre. La adopción de buenas prácticas de manufactura en los servicios de sangre aumenta la seguridad de todos los componentes sanguíneos y consolida la pericia en el centro (13). Los acuerdos y las auditorías por escrito representan una oportunidad de crear una cultura de la calidad, puesto que definen las funciones y las responsabilidades del servicio de sangre y del fraccionador. Los productores de PMDP califican los centros de recolección de sangre y plasma en su calidad de proveedores de plasma. Las auditorías forman parte de este proceso de calificación y se realizan conforme a procedimientos escritos. Las auditorías de los centros de donaciones, que tienen lugar con una frecuencia de uno a cinco años según el riesgo evaluado, son un requisito regulatorio para los fraccionadores y los ayudan a prever las repercusiones de las modificaciones de la regulación. Los criterios de aceptación o los parámetros fundamentales que determinan la calidad del plasma para fraccionamiento, según los aplica el fraccionador, son los siguientes: la selección de los donantes de sangre; el tiempo de obtención de la sangre entera; la centrifugación de la sangre entera; el procesamiento

del plasma; el volumen mínimo de plasma (se recomienda 200 ml o un volumen menor según lo acordado con el fraccionador); los requisitos básicos de la hemoclasificación ABO (sistema de grupos sanguíneos) y de enfermedades infecciosas transmisibles por transfusión; la temperatura, la cinética y el tiempo de congelación del plasma; la composición fisicoquímica del plasma, incluidas las proteínas totales y el factor VIII, las condiciones de almacenamiento y transporte del plasma; la trazabilidad de las unidades de plasma y el sistema de seguimiento de la sangre (gestión retrospectiva); y la hemovigilancia y la farmacovigilancia (3, 13). Se debe adoptar un sistema sólido de gestión de las modificaciones, porque los cambios en el proceso de control pueden incidir sobre la calidad del plasma y las operaciones fundamentales del productor de PMDP y pueden necesitar la adopción de medidas por parte del regulador.

2.6 Hemovigilancia y farmacovigilancia

La hemovigilancia es un conjunto de procedimientos de supervisión que cubre toda la cadena de transfusión desde la donación y el procesamiento de la sangre y sus componentes hasta su provisión y transfusión a los pacientes y el seguimiento del bienestar de los mismos. Los proveedores de plasma recuperado y plasma fuente para fraccionamiento deben participar activamente en un programa de hemovigilancia. La hemovigilancia incluye el seguimiento, la notificación, la investigación y el análisis de los eventos adversos y las reacciones adversas relacionadas con la donación, el procesamiento y la transfusión de la sangre, y las medidas adoptadas con el fin de prevenir la aparición o la recurrencia de cualquier reacción adversa. La hemovigilancia se considera con razón como un elemento esencial del sistema de calidad de todas las instituciones que participan en la recolección, el análisis, el procesamiento, el almacenamiento, la distribución y la utilización clínica de los componentes sanguíneos (25, 26). Un sistema eficaz de hemovigilancia contribuye al reconocimiento y la atenuación de los riesgos de la donación y la transfusión de sangre, y vela por la calidad y la seguridad de los productos. La retroalimentación de la información de seguridad relacionada con la transfusión sanguínea a los centros de sangre y plasma contribuye al seguimiento de la calidad y la seguridad del plasma que se suministra para fraccionamiento. La información de seguridad sobre el uso clínico de los PMDP también puede contribuir al reconocimiento de problemas de interés del plasma que se usó para producir los productos. La participación y la supervisión nacional en esta esfera consisten en la incorporación de la hemovigilancia a la política y el plan nacional de sangre; la organización de un sistema de hemovigilancia con funciones definidas para los centros de sangre y plasma, los hospitales y los prestadores de atención; y la provisión de mecanismos de notificación de los eventos y las reacciones adversas a una comisión o una autoridad gubernamental legalmente autorizada y con la facultad para reunirse, analizar y responder oportunamente ante la información de seguridad. Los comités hospitalarios de transfusión desempeñan una función de gran importancia en un sistema de hemovigilancia que funciona correctamente. Los procesos normalizados a escala nacional que abordan la terminología, las definiciones, los formularios de notificación y los procedimientos de presentación de informes favorecen la eficacia y la eficiencia del sistema.

De manera análoga, como ocurre con todo medicamento, es importante establecer a nivel institucional y nacional un conjunto de procedimientos de vigilancia, conocidos como farmacovigilancia (1). Estos procedimientos deben cubrir toda la cadena desde la donación de la sangre o el plasma hasta el seguimiento de los pacientes después de haber recibido PMDP (23) y deben permitir la toma de decisiones fundamentadas, encaminadas a proteger la salud de los donantes de plasma y los receptores de los productos medicinales derivados (1). La farmacovigilancia es vital con respecto a los PMDP, que son moléculas complejas obtenidas mediante procesos complicados de purificación y depuración de patógenos que determinan directamente su seguridad, su calidad y su perfil de eficacia (27). Se debe contar con un sistema de trazabilidad que cubra desde el servicio de sangre hasta los productos terminados y viceversa, con miras a proteger la salud de los donantes de sangre y plasma y los receptores de los PMDP (3).

CAPÍTULO 3

ESTRATEGIAS DE OBTENCIÓN DE PLASMA PARA FRACCIONAMIENTO

En el presente capítulo se abordan los siguientes temas:

- el plasma excedente separado de la sangre entera (plasma recuperado) u obtenido por plasmaféresis;
- el plasma destinado al fraccionamiento o reconvertido hacia este uso, que se obtiene por aféresis de manera simultánea con un componente celular (aféresis de varios componentes, plasma concomitante); y
- el plasma destinado exclusivamente al fraccionamiento obtenido por plasmaféresis (plasma fuente).

Reconociéndose el valor médico y el significado ético de todas las donaciones humanas, es importante adoptar medidas que procuren una utilización más eficiente del plasma e impidan que se elimine como un desecho. No en todos los países se aprecia plenamente este plasma recuperado, que es una materia prima fundamental en la producción de PMDP. La autoridad de salud competente, como parte de la política nacional de la sangre, debe estimular la concientización sobre el valor del plasma en la producción de PMDP y comprometerse a evitar el desperdicio del plasma que podría fraccionarse. Además, proveer plasma a un fraccionador puede ofrecer rentabilidad económica de la inversión en la calidad. Los ingresos de la provisión de plasma pueden permitir que los servicios de sangre cumplan su misión de proporcionar un suministro suficiente de componentes sanguíneos seguros para la transfusión, con el financiamiento de operaciones primordiales, el refuerzo de la sostenibilidad del centro de sangre y el fortalecimiento de las actividades de promoción de la donación de sangre voluntaria no remunerada y repetida en la comunidad (28, 29).

Los cambios en la práctica clínica de los países de ingresos altos debidos a las prácticas de gestión de la sangre de los pacientes han disminuido la necesidad de transfusiones de glóbulos rojos y de recolección de unidades de sangre entera. El volumen del plasma recuperado que es adecuado para fraccionamiento permanece relativamente constante, tras una reducción del uso clínico del plasma para transfusión. La necesidad mundial de PMDP sigue aumentando (30). El factor impulsor de la demanda actual de plasma para fraccionamiento es la utilización clínica de inmunoglobulinas. Este uso ha aumentado de manera continua, año tras año, y se prevé que seguirá en aumento (31). Por consiguiente, es importante optimizar la calidad y la disponibilidad del plasma recuperado (28, 29). Con el propósito de obtener volúmenes suficientes de plasma para fraccionamiento, los países de ingresos medianos y bajos podrían instaurar de manera progresiva la recolección de plasma por plasmaféresis (o la obtención de otros componentes por aféresis con producción

de plasma para fraccionamiento, como un producto secundario). Este programa podría iniciarse cuando se normalice plenamente la calidad y la seguridad de las donaciones de sangre entera, en un sistema que satisfaga las normas reconocidas internacionalmente y cuando la necesidad clínica de uno o más PMDP justifique la producción ampliada de plasma para fraccionamiento.

3.1 Plasma recuperado y plasma obtenido por extracción concomitante

El plasma recuperado queda disponible después de separar los glóbulos rojos a partir de sangre entera, cuando el plasma generado no se necesita para transfusión. En raras ocasiones, también se puede disponer de plasma para fraccionamiento cuando el plasma para transfusión obtenido por plasmaféresis no se necesita clínicamente. Además, el plasma obtenido por extracción concomitante surge como un subproducto de la obtención de componentes celulares por aféresis, sobre todo de plaquetas. El factor impulsor de producción de plasma recuperado es la demanda de sangre entera y de componentes sanguíneos para responder a la necesidad nacional de transfusión en los hospitales para el tratamiento de la anemia en muchos contextos clínicos diferentes. El aumento en forma sostenida de la recolección de sangre entera en los países de ingresos medianos y bajos con separación de los componentes para hacer frente la necesidad clínica de concentrados de glóbulos rojos ha generado un volumen de plasma recuperado cada vez mayor, que se desperdicia en la actualidad (9, 31). Además, en muchos países, el hecho de no separar los glóbulos rojos de la sangre entera de manera sistemática constituye una oportunidad desaprovechada de generar volúmenes de plasma recuperado que podrían utilizarse para fraccionamiento.

Según se explicó en el apartado 2.1, sería posible obtener plasma recuperado en cantidades suficientes, pero a menudo no puede usarse para fraccionamiento debido a varios factores limitantes:

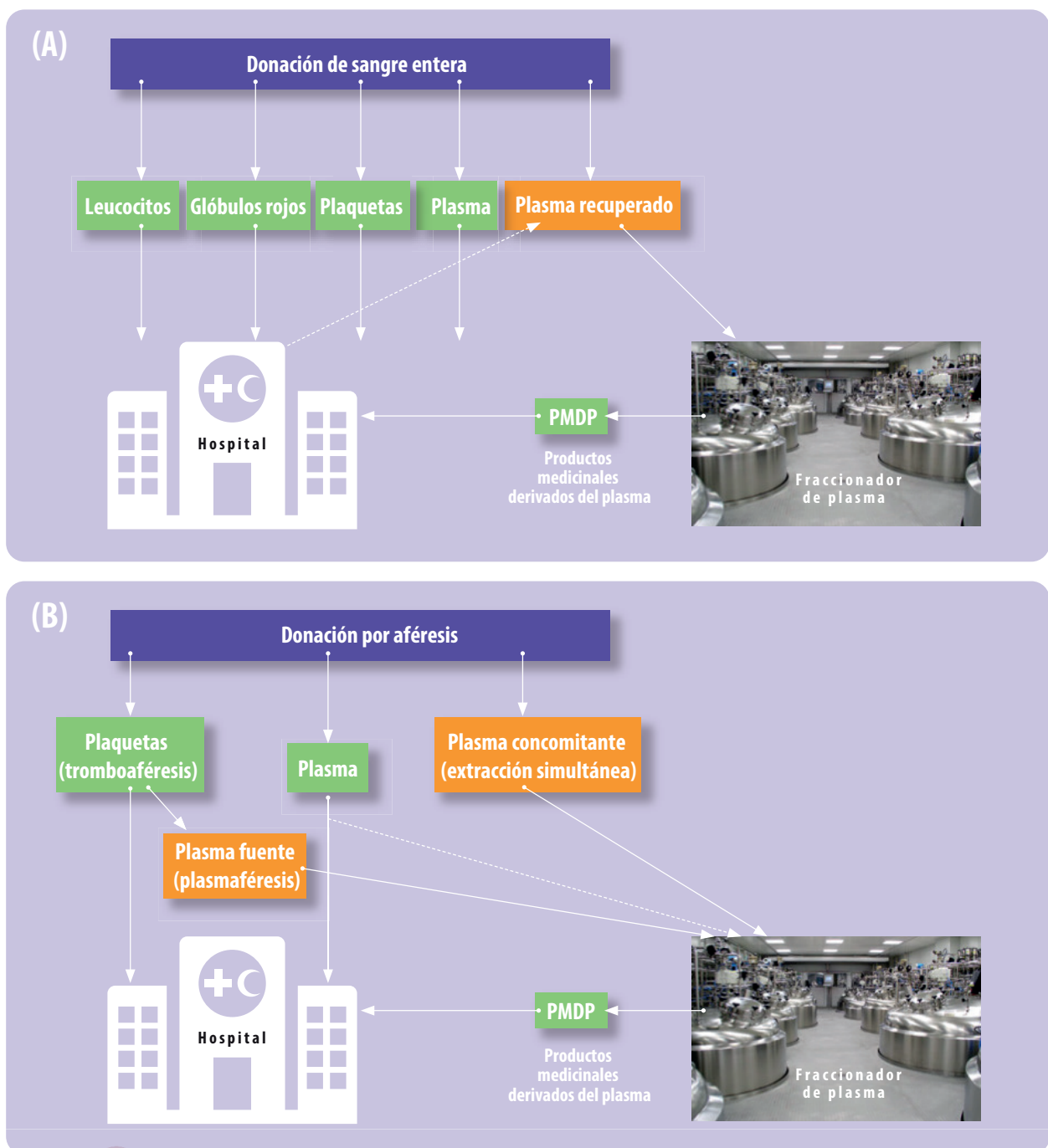
- el incumplimiento de las normas reconocidas internacionalmente sobre la admisibilidad de los donantes, los análisis de laboratorio y las buenas prácticas de manufactura en el procesamiento de productos, cuyo fin es lograr que la calidad del plasma recuperado sea aceptable para fraccionamiento;
- la deficiencia en la organización de la cadena de frío para garantizar que se cumplan las normas correctas; y
- la falta de supervisión regulatoria para conseguir que se cumplan normas adecuadas de las buenas prácticas de manufactura.

El volumen de plasma recuperado disponible es un factor importante. La mayoría de fraccionadores por contrato no puede procesar en su calendario de producción los lotes pequeños de plasma recuperado provenientes de países de ingresos medianos y bajos, aun cuando se valide la calidad del plasma. Esta situación suele surgir en un servicio de sangre fragmentado, donde las cifras de donaciones recibidas son bajas en cada uno de los muchos servicios de sangre no coordinados y no está en vigor la centralización del procesamiento de los componentes sanguíneos. También es difícil velar por la calidad del plasma recuperado en un servicio de sangre fragmentado, donde los centros de recolección no operan según procedimientos uniformes.

Como consecuencia de estos factores, hay grandes volúmenes de plasma recuperado no se utilizan y se desechan. Esta situación es inaceptable desde el punto de vista ético. No solo la utilización del plasma recuperado aumentaría la disponibilidad de PMDP, sino que también disminuiría la dependencia en los productos importados (9, 31). La producción de plasma recuperado que cumpla las normas reconocidas internacionalmente para el fraccionamiento está en consonancia con un objetivo más general de garantizar las buenas prácticas de manufactura del servicio de sangre y, en consecuencia, la calidad y la seguridad de la sangre y los componentes sanguíneos destinados a la transfusión. Aumentar la disponibilidad de plasma

recuperado para fraccionamiento precisa, por lo tanto, un enfoque progresivo que garantice la calidad y la seguridad de la sangre entera, mediante la selección de donantes, análisis de laboratorio apropiados y un procesamiento en conformidad con las buenas prácticas de manufactura (3, 13). El recurso de la plasmaféresis con el objeto de preparar plasma para transfusión directa es poco frecuente en los países de ingresos medianos y bajos, pero podría ser una fuente de plasma para fraccionamiento si no se utiliza clínicamente. Los procedimientos de aféresis que preparan concentrados plaquetarios pueden generar de manera concomitante plasma para fraccionamiento cuando se satisfacen los requisitos de calidad. En la figura 2 se resumen los diversos enfoques usados para obtener componentes sanguíneos y plasma.

Figura 2. Métodos de obtención plasma para fraccionamiento a partir de donaciones de sangre entera (A) o donaciones por aféresis (B)



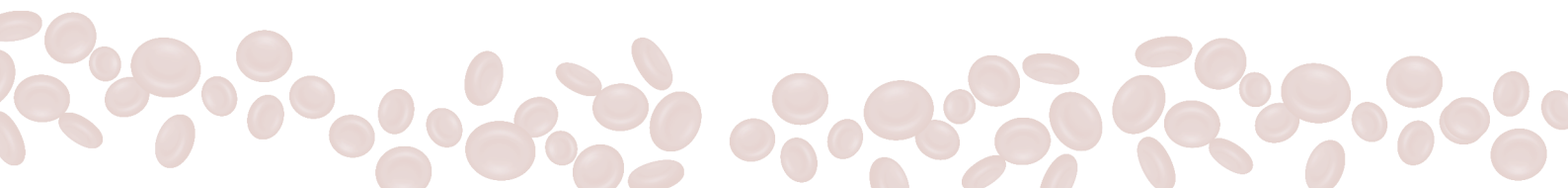
3.2 Plasma fuente

El plasma fuente se define como el plasma recogido por plasmaféresis con la finalidad exclusiva de ser material de partida para un uso posterior en la producción de PMDP. Con el propósito de lograr una buena calidad del plasma fuente y la protección de los donantes, la instauración de un programa nacional de plasmaféresis debe formar parte del avance progresivo del sistema de sangre para proveer sangre de calidad y segura para transfusión. La primera etapa es adoptar a una política nacional de sangre que incluya un programa sobre generación de plasma para fraccionamiento, junto con una supervisión regulatoria eficaz que garantice que la recolección de la sangre y la preparación del plasma obedecen a las normas reconocidas internacionalmente de buenas prácticas de manufactura y a las exigencias de un fraccionador autorizado.

Una vez que se reúnen las condiciones básicas de disponibilidad de plasma recuperado que es adecuado para fraccionamiento, el aspecto central será el volumen del plasma recuperado que puede ponerse a disposición. Es importante comprender con claridad la necesidad clínica de PMDP, con el fin de evaluar si el volumen de plasma recuperado será suficiente para responder a esta necesidad. Si el volumen es insuficiente, se debe evaluar la factibilidad de comenzar la obtención de plasma por plasmaféresis, sin afectar la obtención de sangre entera destinada a satisfacer las necesidades de glóbulos rojos de los pacientes. Dadas las limitaciones de los recursos económicos, los equipos y los recursos humanos en los países de ingresos medianos y bajos, se precisa una planificación estratégica que permita determinar el método más apropiado de recolección de plasma para la producción de productos medicinales derivados, en consonancia con las regulaciones nacionales.

La tarea principal de las organizaciones nacionales de transfusión sanguínea es proporcionar sangre y componentes sanguíneos para transfusión que sean seguros y suficientes, según las necesidades de su población, exclusivamente mediante donaciones voluntarias y no remuneradas. Alcanzar esta meta requiere una vigorosa labor de comunicación entre el servicio de sangre y el público en general, en el marco de una política nacional formulada claramente. Alentar al mismo tiempo a las personas a que participen en la donación regular de plasma por plasmaféresis, con el fin de respaldar la producción de productos comerciales, puede ser problemático frente a las convicciones culturales y éticas de la donación voluntaria y no remunerada de sangre entera. Por este motivo, las actividades de fortalecimiento, encaminadas a promover la donación de plasma mediante el reconocimiento de los donantes y la participación en actividades que destacan su altruismo, se deben realizar con el apoyo del programa de fraccionamiento del plasma, para destacar la gran importancia médica de los PMDP, que es equivalente al interés en la sangre para transfusión. Además, se podría reorientar a muchos donantes de sangre entera hacia la plasmaféresis, cuando no son aptos para la donación de sangre entera, tienen un grupo sanguíneo solicitado con menor frecuencia como fuente de glóbulos rojos o tienen concentraciones altas de anticuerpos específicos de interés para la producción de inmunoglobulinas hiperinmunes.

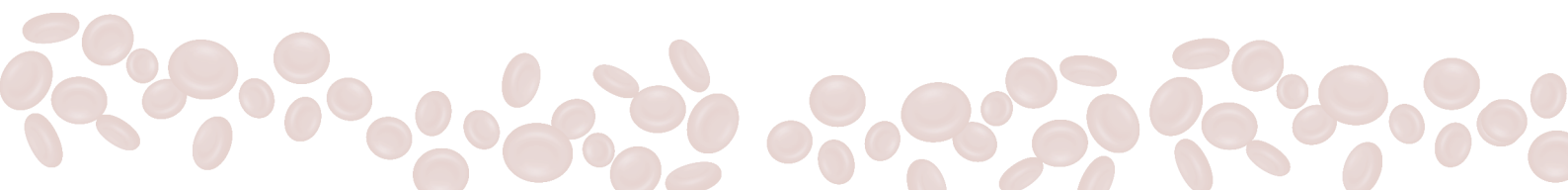
Allí donde los operadores comerciales participan en la recolección de plasma fuente y están sujetos a regulaciones apropiadas, es importante que haya una buena comunicación con las organizaciones locales de recolección de sangre. La meta sería encontrar la mejor forma de una coexistencia constructiva que permita la recolección tanto de sangre como de plasma que satisfaga las necesidades clínicas del país. Abordar este aspecto adquiere una importancia especial en los países de ingresos medianos y bajos que no han alcanzado la autosuficiencia en sangre para transfusión y todavía no han logrado una donación 100% voluntaria y no remunerada. La coexistencia fructífera de ambos sistemas evitará la competencia entre la donación de plasma fuente y de sangre entera. La autoridad nacional que tiene a su cargo la recolección de la sangre y el plasma tiene que encargarse de orientar a ambos sectores en lo relativo a la captación y la retención de donantes y debe considerar con atención la posible repercusión de autorizar las donaciones remuneradas de plasma.



Una ventaja de la tecnología de plasmaféresis es que los glóbulos rojos se devuelven al donante durante el procedimiento y, por consiguiente, un donante de plasma puede donar con mayor frecuencia que un donante de sangre entera. Las donaciones más frecuentes también permiten mantener un perfil con una supervisión más estrecha de la salud del donante. La frecuencia de donación autorizada depende de las regulaciones nacionales, que difieren de un país a otro. Una de las ventajas de la recolección de plasma fuente es que da lugar a volúmenes más grandes por donación, lo cual la hace más atractiva para los acuerdos de fraccionamiento por contrato o fraccionamiento externalizado, cuando un país no cuenta con planta de fraccionamiento. Una condición general es que el plasma fuente tiene que satisfacer los criterios de calidad definidos por el país anfitrión del fraccionador. Este tema se trata en el capítulo 7 de la presente orientación. Además, se exige la supervisión estrecha, por ejemplo de las concentraciones de proteínas plasmáticas, para proteger la salud de los donantes frecuentes por plasmaféresis.

El uso del plasma recuperado se ve limitado por las razones mencionadas arriba. Sin embargo, aun cuando su uso se optimice, el plasma recuperado como fuente única de plasma para fraccionamiento no aportará un volumen suficiente para producir productos medicinales derivados que satisfagan la demanda de estos productos, que es cada vez mayor en los países de ingresos medianos y bajos. La evaluación de las necesidades de estos productos derivados debe ser una actividad estratégica permanente. En los países de ingresos medianos y bajos, no se debe excluir la plasmaféresis como una opción, si es factible económicamente (véase el capítulo 8), se realiza en el marco de una supervisión regulatoria que protege la salud del donante y se gestiona en un programa integral que garantice la recolección suficiente de sangre para transfusión, como responsabilidad primaria. Una vez que se han introducido estos controles, la plasmaféresis puede y debe considerarse como un medio de aportar las cantidades de plasma necesarias para producir volúmenes de productos medicinales derivados que satisfagan la necesidad clínica.

El plasma fuente se recoge con la única finalidad de proporcionar plasma de alta calidad para fraccionamiento y producir productos derivados exclusivos. En consecuencia, el propósito y el valor clínico del plasma fuente es diferente del plasma para transfusión. Por ejemplo, en los países de ingresos medianos y bajos, un número importante de personas tienen concentraciones altas de anticuerpos contra grupos sanguíneos menores y una diversidad de agentes infecciosos. El plasma de estos donantes, conocido como plasma hiperinmune, puede servir de material de partida en la producción de inmunoglobulinas hiperinmunes sumamente necesarias como la inmunoglobulina anti-D (anticuerpo antiRho) y contra la hepatitis B. Durante las pandemias pasadas o recientes, los esfuerzos de muchos países por proporcionar tratamiento experimental con plasma de pacientes convalecientes han demostrado que puede ser muy útil e incluso necesario el acceso a establecimientos de recolección de plasma fuente en condiciones especiales y de urgencia. Además, el desarrollo de inmunoglobulinas hiperinmunes contra los agentes infecciosos emergentes depende en gran medida de la disponibilidad de plasma fuente de los donantes que se recuperaron de la enfermedad.



CAPÍTULO 4

CAPTACIÓN, RETENCIÓN Y PROTECCIÓN DE LOS DONANTES DE SANGRE Y PLASMA

4.1 Promoción y mercadotecnia social de la donación de sangre y plasma atentas a los aspectos culturales

La gestión de los donantes de sangre y plasma es la primera de muchas etapas en la cadena de la transfusión sanguínea, facilita y respalda todas las etapas posteriores de la cadena, y contribuye a que el suministro de sangre sea más seguro y sostenible (32).

El proceso de gestión de los donantes abarca varios factores que deben tenerse en cuenta, con el fin de velar por que la población de donantes sea sana, estable, fiable y flexible. Tiene que abordar las diversidades étnicas para asegurar la disponibilidad de glóbulos rojos compatibles para la transfusión y se debe dimensionar de manera que garantice un suministro suficiente de todos los componentes sanguíneos necesarios, incluido el plasma para fraccionamiento (33). Una gran prioridad es la elaboración y la aplicación de estrategias nacionales y locales de captación y retención de los donantes (34, 35). Esas estrategias deben buscar de manera sistemática mantener un suministro de sangre suficiente, teniendo en cuenta la demanda cada vez mayor de sangre para transfusión debida a los avances médicos en los países de ingresos medianos y bajos y al envejecimiento de la población en muchos países, las necesidades insatisfechas de PMDP, la repercusión de los criterios estrictos de exclusión de donantes y el período máximo de almacenamiento de los componentes sanguíneos (34, 36).

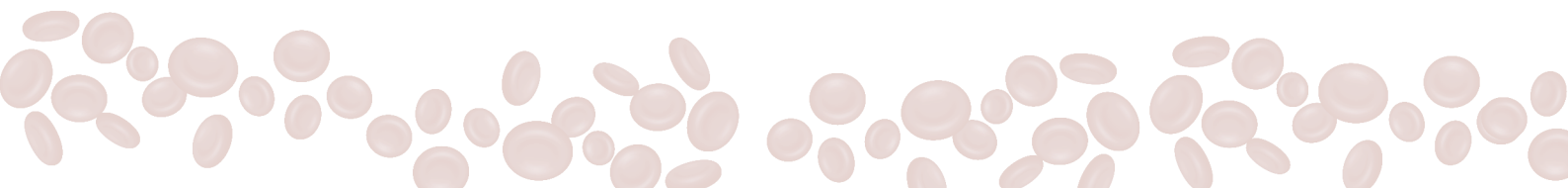
Promover el aumento de las donaciones de sangre y plasma exige reconocer las características comportamentales y psicológicas pertinentes de los donantes, esto es, lo que motiva a algunas personas a donar, pero no a otras. Una promoción eficaz de la donación de sangre y plasma también incluye la comprensión de los aspectos pertinentes en las redes sociales de los donantes y la comunidad, además de centrarse en hacer llamados al altruismo. De ahí que las tasas de donación de sangre y plasma varían de manera considerable según la zona, la ubicación y la comunidad. Diversos grupos étnicos tienen diferentes tasas de donación y existen relaciones firmes entre las tasas de donación y la edad, el sexo, el nivel de instrucción, la situación social, la ocupación y la religión (33, 34, 36). Por lo tanto, las intervenciones encaminadas a captar y retener a los donantes deben tener una orientación social y cultural y un diseño que permita superar toda discriminación. Las intervenciones deben procurar que la donación de sangre y plasma se considere como un proceso inclusivo, que engloba no solo factores a escala individual, sino también la

expresión de compromisos determinados socialmente, incluida la reciprocidad social (34, 37, 38). Desde esta perspectiva, la decisión de donar sangre y plasma se mantiene menos por motivos altruistas generales, que por el deseo de los donantes de reforzar la situación de pertenencia a sus propias redes sociales y mantener las relaciones sociales en las cuales confían. En consecuencia, los donantes están motivados para actuar en favor del interés más amplio de las redes en las cuales han entablado estas relaciones. En coherencia con esta visión, es importante destacar el reconocimiento de la contribución social de los donantes de sangre y plasma en las comunicaciones dirigidas a los medios de difusión que se organizan en el marco del programa nacional de sangre.

Es necesario aplicar principios actualizados de mercadotecnia social a la captación y retención de los donantes de sangre y plasma si se busca lograr un suministro de sangre y plasma seguro y sin riesgos (32), teniendo presente que la captación de donantes es un campo en evolución constante. La mercadotecnia de la captación de donantes debe ser un proceso orientado socialmente que no solo informe a la población acerca de las necesidades de sangre y plasma, sino que también modifique las actitudes y la orientación del público, de manera que más miembros de la comunidad se vuelvan donantes. La mercadotecnia social es además una herramienta potente para estimular a los donantes a repetir periódicamente las donaciones, con el fin de crear bancos de donantes sanos, estables, homogéneos y flexibles.

La mercadotecnia social en la donación de sangre no trata de vender u ofrecer productos, sino de propiciar buenos sentimientos en los donantes y en toda la comunidad. La meta máxima es crear una cultura sólida y positiva de donación de sangre voluntaria, no remunerada, como parte normal de un modo de vida saludable (32). Por consiguiente, es fundamental que toda organización de transfusión de sangre que funcione correctamente establezca una relación duradera con los donantes y su entorno social, ya que así se mejora la constancia y la flexibilidad del suministro, la costo-eficacia y la seguridad de la sangre (33, 34).

En varios países, la compensación por la donación de plasma fuente ha facilitado la recolección de un volumen grande de plasma sin afectar el nivel de obtención de sangre entera en los servicios de sangre ni el suministro de glóbulos rojos. No obstante, la donación voluntaria y no remunerada sigue siendo el fundamento de un suministro de sangre para transfusión sin riesgos, suficiente y sostenible, que también sustenta las necesidades de los pacientes que reciben tratamiento con PMDP. Se debe tener en cuenta el hecho de que en muchos países del mundo, millones de donantes que hacen millones de donaciones de sangre y de plasma por año se agrupan en organizaciones y asociaciones sin fines de lucro, reconocidas a escala nacional, coordinadas a nivel mundial por la Federación Internacional de las Organizaciones de los Donantes de Sangre (FIODS/IFBDO) (39). Estas organizaciones y asociaciones de donantes de sangre cumplen con códigos éticos rigurosos y promueven firmemente la donación de sangre voluntaria no remunerada, como lo recomienda la OMS (34). Estas organizaciones y asociaciones aportan una contribución notable a sus respectivos servicios de sangre nacionales y locales, así como a las organizaciones y los sistemas de atención de salud. En colaboración con los organismos institucionales pertinentes logran este cometido, al promover la donación de sangre y plasma, alertar y educar a los donantes sobre modos de vida saludables y llevar a cabo planes estratégicos y acciones dirigidos a la captación y retención de los donantes asociados. Por esta razón, donde están presentes, las organizaciones y las asociaciones de donantes de sangre representan un recurso valioso para los sistemas nacionales de sangre, que contribuyen a la adopción de políticas apropiadas de mercadotecnia social, en el marco de las cuales pueden desempeñar una función estratégica para mejorar la eficiencia, la costoeficacia y la sostenibilidad de sistemas nacionales y locales de sangre (40).



4.2 Concientización y educación de los donantes de sangre y plasma sobre el valor específico del plasma y sus productos

El plasma humano debe reconocerse como un recurso primordial a escala nacional, regional y mundial. En un estudio reciente en 105 países de ingresos medianos y bajos se encontró que la mediana del número de productos derivados de la sangre de origen humano indicados por la OMS que se encuentran en las listas nacionales de medicamentos esenciales es 4 (entre 0 y 10). Los derivados incluidos con mayor frecuencia fueron las inmunoglobulinas (73%), la inclusión general de los productos derivados del plasma fue alrededor de 50% y los productos menos seleccionados fueron la sangre y los componentes sanguíneos (15%), que se agregaron a la lista de la OMS en el 2013 (41). Esto indica que si bien las instancias normativas en los países de ingresos medianos y bajos son conscientes de la necesidad de salud pública de las inmunoglobulinas, su reconocimiento de la sangre entera y los componentes sanguíneos como medicamentos esenciales es mucho menor. Con este trasfondo es que debe llevarse a cabo la concientización y la mejor educación de los donantes de sangre sobre el valor del plasma y sus productos derivados. De manera análoga, se debe reforzar la concientización de las instancias normativas sobre la importancia del plasma humano para el uso clínico y en particular como materia prima del fraccionamiento y producción de PMDP.

La concientización y la educación de los donantes de sangre sobre la importancia de los componentes del plasma para transfusión y del plasma como materia prima para fraccionamiento y sobre la importancia clínica de los PMDP debe centrarse en su función primordial en la profilaxis y el tratamiento de pacientes con trastornos hemorrágicos, deficiencias inmunitarias, enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias y una variedad de trastornos por deficiencias congénitas. En este contexto, es necesario poner de relieve la importancia continua en los países de ingresos medianos y bajos del plasma fresco congelado, el crioprecipitado y el plasma desprovisto de crioprecipitado como opciones terapéuticas ante la falta de productos medicinales específicos derivados del plasma que salvan vidas (por ejemplo, el factor IX, el factor VIII y el fibrinógeno). En estos países, la intensidad de intervenciones como la mercadotecnia social, en favor de la promoción la donación de sangre y plasma, debe estar en armonía con el estado de desarrollo del sistema de sangre, teniendo en cuenta las brechas que pueden existir en el cumplimiento de las buenas prácticas de manufactura de los servicios de sangre.

Un elemento importante de la concientización sobre el valor del plasma para fraccionamiento es la emisión de una secuencia apropiada de mensajes relacionados con la salud y socialmente pertinentes. Estos mensajes pueden centrarse en factores clave como los siguientes:

- la importancia del plasma donado como recurso esencial que permite el tratamiento de los pacientes con PMDP;
- el desperdicio poco ético del plasma valioso que podría procesarse en PMDP;
- la gran dependencia en productos importados de los pacientes que necesitan PMDP en los países de ingresos medianos y bajos;
- buscar la autosuficiencia de los PMDP más importantes como una meta nacional;
- la realidad actual de que el plasma para fraccionamiento es una materia prima importante económicamente con un riesgo de interrupción del suministro porque la mayor parte se produce en un número muy limitado de países en el mundo; y
- la meta estratégica de aumentar el suministro de plasma del país para mejorar la disponibilidad de los PMDP más importantes.



Por lo tanto, el plasma debe considerarse como un recurso estratégico equivalente a otros materiales naturales cuya independencia nacional o regional y seguridad de suministro se estiman importantes (30). Además, es posible que las inmunoglobulinas producidas a partir de plasma del país tengan una composición de anticuerpos dirigidos contra los patógenos locales que sea más apropiada para el tratamiento de los pacientes inmunodeficientes, que las inmunoglobulinas de plasmas extranjeros. La promoción de la donación de sangre y plasma es por consiguiente una responsabilidad nacional. Cabe señalar que el Día Mundial del Donante de Sangre, que se celebra cada año el 14 de junio, representa una oportunidad especial de crear una cultura de la donación voluntaria de sangre en todo el mundo. Este evento tiene como finalidad celebrar y agradecer a los donantes de sangre y destacar su aporte para salvar vidas en los sistemas de atención de salud de sus comunidades. También tiene la meta de concientizar sobre la necesidad de suministros suficientes de sangre segura y sobre cómo esta necesidad vital solo se puede satisfacer si muchas más personas en todo el mundo contraen el compromiso de donar sangre de manera regular voluntaria y no remunerada (7). Dado que el Día Mundial del Donante de Sangre ofrece una plataforma a los programas de educación de donantes a más largo plazo y a las campañas de donación de sangre durante todo el año, podría servir al mismo tiempo para concientizar a todos los países sobre la importancia del plasma como un recurso estratégico. De igual modo, los mismos mensajes podrían formar parte de programas educativos y planes operativos dirigidos por organizaciones internacionales, como el Club Compromiso 25.

La progresión en la recolección de sangre, desde la sangre entera hasta la sangre entera más el plasma (por plasmaféresis), es el camino hacia una mayor producción de plasma para fraccionamiento. Debe ser el resultado de un programa nacional de autosuficiencia que se centre primero en optimizar la obtención de plasma recuperado que satisfaga las normas de calidad adecuadas para el fraccionamiento. La concientización sobre el valor del plasma para fraccionamiento es un desafío por sí misma. La introducción de la plasmaféresis junto con la obtención de sangre entera, sobre todo en un contexto sin fines de lucro, es un paso hacia adelante. Este avance exige una inversión adicional notable en materia de promoción específica, intervenciones de mercadotecnia social que incluyen la educación y la motivación de donantes y un interés firme en la retención de los mismos. Pese a estas dificultades, la plasmaféresis puede aportar ventajas notables en cuanto a la flexibilidad y la disponibilidad de los donantes para obtener diferentes tipos de donación.

En aras de una introducción satisfactoria de la plasmaféresis, debería llevarse a cabo una comunicación eficaz sobre la importancia de la donación de plasma fuente y, donde sea necesario, sobre la manera como la plasmaféresis complementa con más ventajas la donación de sangre entera, al lado de las iniciativas existentes de promoción de la donación de sangre entera. Se debe aportar información adecuada tanto a los posibles donantes como a los donantes habituales sobre las características básicas de la plasmaféresis, incluida la seguridad, la frecuencia y la duración de la donación y su accesibilidad por cuanto se refiere a los criterios de selección de donantes. Escoger grupos poblacionales específicos de donantes para los programas de plasmaféresis puede ayudar a dirigir la información y las campañas de educación a los posibles donantes de plasma fuente, que tienen mayor probabilidad de participar y que satisfacen los criterios de selección (42).

En conclusión, todo país que decide introducir el fraccionamiento del plasma local debe tener presente que se requieren inversiones importantes en la gestión de los donantes. La eficacia en la captación y retención de los donantes de sangre y plasma dependerá de iniciativas orientadas socialmente que sean eficaces y eficientes, con mensajes centrados en la educación y la concientización de los donantes.

4.3 Protección de la salud y los derechos de los donantes

La protección de la salud de los donantes de sangre y plasma es una responsabilidad básica de todo sistema nacional de sangre, junto con la garantía de un suministro de sangre seguro y la protección de



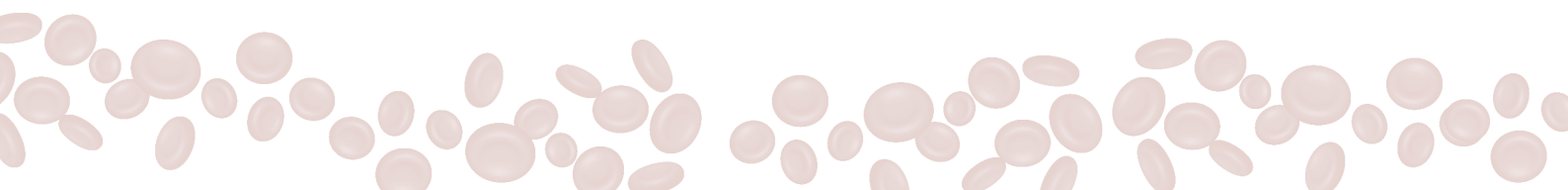
los receptores de la sangre (43). Se deben adoptar todas las medidas factibles para proteger la salud y la seguridad de los donantes y se deben instaurar medidas preventivas apropiadas para conseguir que los productos derivados de las donaciones se utilicen de manera correcta y equitativa en los receptores (44). La protección de la salud de los donantes es también un imperativo para garantizar un suministro continuo de sangre, y más aún de plasma para manufactura. De igual manera que en la supervisión de la seguridad de las transfusiones, debe emprenderse la vigilancia de los donantes como una función básica del sistema de hemovigilancia organizado a nivel nacional para detectar, documentar, informar y adoptar medidas de seguimiento encaminadas a prevenir las reacciones adversas en los donantes. La seguridad de los PMDP, y en cierto sentido su calidad, depende de la salud del donante, que en consecuencia se relaciona con la seguridad y la eficacia del producto en el paciente. Es importante señalar que cuando se introduce la plasmaféresis frecuente, es necesario supervisar con cuidado la concentración de proteínas séricas de los donantes, sobre todo de las inmunoglobulinas (45), con el objeto de garantizar el cumplimiento de los requisitos de seguridad establecidos por la autoridad regulatoria nacional. Además, es más probable que se presente un agotamiento de proteínas en los donantes que viven en países de ingresos medianos y bajos, donde las condiciones nutricionales pueden ser deficientes. Siempre que sea posible, el seguimiento debe adoptar un enfoque personalizado del volumen y la frecuencia de extracción del plasma, con lo cual se procurará que la concentración de inmunoglobulina G (IgG) del donante se vigile periódicamente y que el volumen y la frecuencia de recolección se adapten a la capacidad física de cada donante de reponer la IgG extraída (46).

La protección los derechos de los donantes de sangre forma parte de los principios éticos fundamentales que respaldan toda organización nacional de sangre bien establecida. Los derechos y las responsabilidades de los donantes y los pacientes tienen una importancia equivalente, y no se debe poner en riesgo la salud, la seguridad y el bienestar de los donantes con el fin de satisfacer las necesidades de los pacientes. Al mismo tiempo, no debe restringirse sin necesidad la admisibilidad de los donantes a la donación. Los criterios de aceptación no se deben condicionar de manera arbitraria al sexo, la etnia, la nacionalidad, la religión, la orientación sexual ni la situación social, con lo cual se excluye cualquier tipo de discriminación que no se basa en la evidencia (43, 44).

Todos los profesionales que prestan servicios en las organizaciones sanguíneas deben respetar plenamente los derechos fundamentales de los donantes de sangre y plasma, en conformidad con los cuatro principios básicos de la ética biomédica (la autonomía, la beneficencia, la no maleficencia y la justicia), además del principio general de dignidad (44). Es necesario informar a los donantes sobre sus derechos, desde los programas de educación y las campañas encaminadas a la captación y retención de los donantes. La promoción de la protección de los derechos de los donantes puede estar a cargo de las organizaciones no gubernamentales de donantes de sangre, que ya están bien establecidas en algunos países de ingresos medianos y bajos y también internacionalmente.

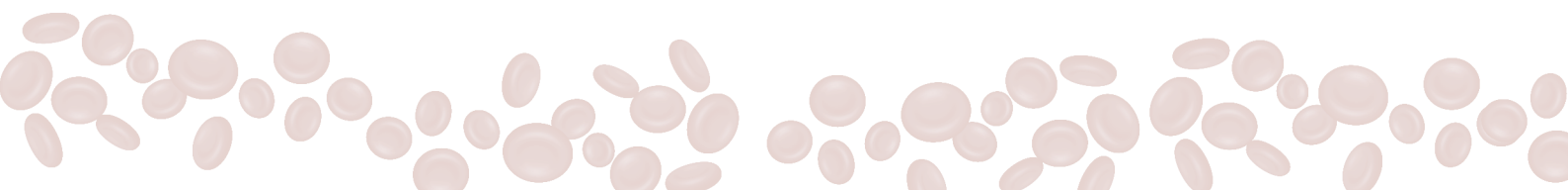
Los derechos de los donantes incluyen los siguientes:

- no ser sometido a coacción para donar;
- recibir información clara y apropiada, incluida la finalidad de la selección de donantes;
- poder retirarse en cualquier momento de la donación de sangre o plasma durante el procedimiento por cualquier motivo, incluidas las dudas en cuanto a su idoneidad como donante de sangre o de plasma, sin necesidad alguna de explicar esta decisión;
- la confidencialidad y la privacidad durante todo el proceso de donación;
- dar un consentimiento informado a la donación después de haber recibido la información pertinente, incluida la información sobre una posible comercialización de los productos derivados de la donación y si la donación podría usarse para investigación, control de calidad u otra finalidad;



- recibir información en caso de que algún dato clínico o de laboratorio relacionado con la selección y la donación pueda ser pertinente para su salud.

Se puede obtener más información sobre este tema, en la publicación de la OMS sobre las directrices de aplicación del asesoramiento al donante de sangre (43) y el código ético relativo a la medicina transfusional de la Sociedad Internacional de Transfusión de Sangre (44).



5

NORMAS Y GESTIÓN DE LA CALIDAD EN LOS SERVICIOS DE SANGRE

La calidad del plasma depende tanto de una selección cuidadosa de los donantes, como de la obtención, el análisis, el procesamiento, el almacenamiento y el transporte adecuados de los productos. La calidad del plasma para producción influye en la diversidad, la calidad y la seguridad de los productos medicinales derivados que se obtienen. Si un servicio de sangre busca proveer plasma recuperado para producir PMDP u obtener plasma fuente por plasmaféresis, es necesario que cumpla con las normas internacionales. La seguridad y la calidad del plasma para fraccionamiento deben garantizarse mediante la adopción de normas en el servicio de sangre donde se prepara el plasma. En la resolución WHA63.12 de la 63.ª Asamblea Mundial de la Salud sobre disponibilidad, seguridad y calidad de los productos sanguíneos se subrayó la importancia de establecer sistemas de garantía de la calidad fiables que cubran la totalidad de la cadena de obtención de sangre, el procesamiento y la distribución de los componentes sanguíneos en los centros de transfusión sanguínea (8). En esta resolución, la garantía de la calidad se contempla como una medida necesaria que contribuye a una mayor disponibilidad mundial de plasma que satisfaga las normas reconocidas internacionalmente. Los fraccionadores solo deben usar plasma para fraccionamiento que provenga de servicios de sangre que están sujetos a inspección y han sido aprobados por una autoridad regulatoria nacional, con el fin de garantizar el cumplimiento de las normas exigidas.

La OMS ha publicado recomendaciones y normas apropiadas, incluido el seguimiento epidemiológico de los donantes de sangre, que pueden usarse como referencia (3, 13, 23, 33). El fraccionador del plasma puede agregar criterios específicos como parte del acuerdo contractual, con el fin de velar por una calidad apropiada del plasma para los procesos de producción específicos.

5.1 Normas de selección de los donantes

La evaluación de la aceptabilidad de los donantes de sangre y su exclusión, donde convenga, busca excluir las donaciones de personas con riesgo de transmitir infecciones por la transfusión, en especial de las personas con una infección de adquisición reciente que no puede detectarse con las pruebas de detección sistemática o con una infección para la cual no se dispone de ninguna prueba eficaz de detección en la sangre. La sangre y los componentes sanguíneos se deben obtener a partir de donantes voluntarios no remunerados, sanos, seleccionados con cuidado en un proceso sistemático y validado que comporta el examen de la evaluación

de salud del donante, los antecedentes de comportamiento social (con un cuestionario al donante) y un reconocimiento médico. Se debe definir con claridad una lista de los criterios de exclusión permanente o temporal que se aplican a los donantes potenciales (33). Las autoridades regulatorias nacionales cumplen la función central de establecer un marco armonizado de criterios de aceptación y exclusión de los donantes, que sea apropiado para el país en el cual se recoge el plasma. Estas normas de selección de donantes deben ser requisitos de carácter nacional que se aplican en todo el territorio nacional. En el ámbito de su función de establecer y ejecutar regulaciones nacionales eficaces, las autoridades regulatorias nacionales deben hacer cumplir estos criterios.

El cuestionario del donante es la herramienta clave de selección, para evaluar la salud y la seguridad del donante y reducir el riesgo de transmisión de infecciones de importancia clínica que se transmiten por la sangre, incluidas las infecciones emergentes para las cuales no se cuenta con ninguna prueba apropiada de detección. En la actualidad, se reconoce que el cuestionario normalizado del donante que incorpora los criterios de selección es necesario para aplicar un enfoque uniforme y coherente y facilitar la ejecución de la evaluación de idoneidad del donante. El cuestionario se debe actualizar según corresponda, en función de una adopción de decisiones basada en los riesgos. El uso de un cuestionario facilita la recopilación sistemática de la misma información acerca de cada donante en cada donación. Se debe utilizar en todo el país un cuestionario estándar que aporte un historial de riesgos demográficos, médicos y de enfermedades infecciosas del donante y, por consiguiente, con la dirección de las autoridades regulatorias nacionales. El cuestionario debe ser sencillo, inequívoco, aceptable culturalmente, fácil de completar y estar disponible en los idiomas nacionales, donde convenga. Se debe capacitar al personal de selección de donantes para que reconozcan a las personas que tienen dificultades con la comprensión de alguna pregunta, por ejemplo, debido a niveles bajos de alfabetización y para que expliquen las preguntas, faciliten a los donantes el proceso y se obtengan respuestas exactas. En el anexo 2 de las directrices de la OMS sobre evaluación de la idoneidad de los donantes para la donación de sangre (33) se incluye un modelo de cuestionario para los donantes de sangre.

El cuestionario del donante se continua con una entrevista confidencial entre el donante y un miembro del personal de selección, durante la cual se examina el cuestionario contestado antes de la donación, con el fin de completar una evaluación de la salud general, los antecedentes médicos del donante y cualquier riesgo de infección transmisible por transfusiones. La entrevista también brinda una oportunidad de verificar si el donante ha comprendido las preguntas y las ha respondido de manera correcta y veraz. Es imprescindible confirmar la identidad del donante en los principales pasos antes de la donación.

Siempre que sea posible, un miembro del personal de selección debe examinar con más detalle los antecedentes médicos del donante, sobre todo en el caso de donantes nuevos. Asimismo, se puede solicitar información pertinente sobre viajes. Cuando existe un riesgo comprobado de transmisión por transfusión de una infección de importancia clínica, pero no se cuenta con ninguna prueba apropiada de tamizaje, se deben formular criterios de selección de los donantes que detecten a los donantes potencialmente infectados y los excluyan durante un período apropiado, según las recomendaciones de la OMS (3). Se deben llevar registros confidenciales de las donaciones y las exclusiones, para que puedan reexaminarse los antecedentes individuales del donante con respecto a cualquier motivo de inquietud actual.



5.2 Normas de realización de pruebas de laboratorio con garantía de la calidad para detectar infecciones transmisibles por transfusión

Las pruebas de laboratorio deben realizarse en un entorno de buenas prácticas de laboratorio, caracterizadas por un sistema de gestión de calidad bien establecido y controles periódicos de evaluación de la calidad. La diversidad y las modalidades de los análisis de las donaciones de sangre son diferentes en los servicios de sangre de diferentes países y regiones, en función de factores económicos, epidemiológicos y de la toma de decisiones basada en los riesgos.

Los servicios de sangre deberían evaluar los posibles riesgos de infección presentes en la población de donantes y adoptar una estrategia para abordar estos riesgos ya sea con los criterios de selección o con pruebas a los donantes, con el fin de reducir al mínimo el riesgo de transmisión de infecciones de los donantes a los destinatarios. Los criterios de selección y la estrategia de análisis deben basarse tanto en la prevalencia, la incidencia y las características epidemiológicas de las infecciones transmisibles por transfusión, como en la información actualizada sobre las infecciones conocidas y emergentes. Los donantes pueden haber estado expuestos por diferentes rutas al VIH, la hepatitis B, la hepatitis C, el virus linfótropo de linfocitos T humanos de tipo 1 y 2 (VLHT-1 y VLHT2) o la sífilis. Las vías de exposición son principalmente el contacto sexual y la exposición percutánea por comportamientos sexuales de riesgo alto, transfusión de sangre contaminada, prácticas de inyección de drogas ilícitas, tratamientos cosméticos y rituales. Algunas infecciones transmisibles por transfusión también pueden contraerse por exposición ambiental determinada geográficamente (por ejemplo, malaria, enfermedad de Chagas, virus del Nilo Occidental, babesiosis, virus del Zika), procedimientos médicos (por ejemplo, hepatitis C por inyecciones y endoscopias contaminadas) o exposiciones transmitidas por los alimentos (por ejemplo, hepatitis E, variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob). La estrategia de análisis puede ser diferente si el plasma se recoge para transfusión o exclusivamente para producción industrial ulterior.

La coordinación y la cooperación entre las instituciones y los organismos nacionales clave y las principales partes interesadas como los servicios de sangre, las instituciones de salud pública, los hospitales, los organismos regulatorios y los organismos profesionales son esenciales para reconocer y controlar las infecciones conocidas y emergentes que se transmiten por transfusión. Esta información incluye el conocimiento de la prevalencia, la incidencia y las características epidemiológicas de la enfermedad; la vigilancia activa de las infecciones emergentes y de posibles zonas endémicas nuevas; la aplicación de criterios adecuados de selección de donantes; el análisis con garantía de la calidad de todas las donaciones; la validación de las etapas de inactivación o eliminación de virus durante la producción; y la vigilancia sistemática de las infecciones transmisibles por transfusión en los receptores de transfusiones.

Cada unidad de sangre o de plasma debe examinarse para detectar infecciones transmisibles por transfusión. Las autoridades regulatorias nacionales cumplen una función primordial en la instauración de un marco armonizado de análisis de las donaciones, que sea apropiado para los riesgos infecciosos de interés y los datos epidemiológicos de prevalencia de la enfermedad en el país donde se recoge el plasma. Estas pautas de realización de pruebas deberían ser requisitos de carácter nacional y ejecutarse en el ámbito de un sistema regulatorio nacional eficaz.

La OMS recomienda el tamizaje mínimo obligatorio de las siguientes infecciones y la utilización de los siguientes marcadores serológicos en todas las donaciones de sangre para transfusión (47):

- VIH1 y VIH2: tamizaje de una combinación de antígenos y anticuerpos del VIH;
- hepatitis B: tamizaje del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg);



- hepatitis C: tamizaje ya sea de una combinación de antígeno y anticuerpo del VHC o de anticuerpos contra el VHC; y
- sífilis (*Treponema pallidum*): tamizaje de los anticuerpos relacionados.

En algunas regiones de la OMS se requieren análisis adicionales de las donaciones de sangre entera con marcadores serológicos, por ejemplo para VLHT1 y VLHT2 o *Trypanosoma cruzi*.

Usualmente, para estos marcadores serológicos se cuenta con análisis inmunoenzimáticos de laboratorio óptimos (como enzimoimmunoanálisis de adsorción en fase sólida o ELISA); sin embargo, en algunas situaciones todavía tienen que usarse pruebas más sencillas como pruebas rápidas o pruebas en el punto de atención, por ejemplo en los casos de urgencia o por falta de infraestructuras. Sin embargo, en general estas plataformas de análisis no son aceptables para el fraccionamiento del plasma, en cuyo caso la exigencia de pruebas depende de la empresa que realiza el fraccionamiento, con base en normas o regulaciones internacionales, por ejemplo, deben considerarse las monografías de la Farmacopea Internacional. Algunas de las pruebas que son obligatorias para los componentes destinados a la transfusión directa no son obligatorias con el plasma para fraccionamiento. Por ejemplo, en las donaciones individuales no se analizan los anticuerpos relacionados con la sífilis. Sin embargo, puede exigirse alguna prueba adicional durante el proceso de fraccionamiento del plasma (por ejemplo, el análisis de muestras tomadas de una primera combinación homogenizada).

En cambio, a fin de reforzar aún más la seguridad de las transfusiones, los servicios de sangre en muchos países desarrollados han introducido el tamizaje basado en pruebas de amplificación de ácidos nucleicos que limitan el riesgo planteado por una infección durante el período silente del diagnóstico serológico y algunas fases de la infección crónica, como en las infecciones inadvertidas por el virus de la hepatitis B. Sin embargo, incluso estos sistemas basados en pruebas de amplificación de ácidos nucleicos, que son sumamente sensibles, comportan un período silente que es no obstante mucho más corto, en comparación con los análisis serológicos.

Las pautas de análisis aplicadas en los servicios de sangre difieren no solo en las distintas regiones económicas, sino también a veces en una misma región; las decisiones respectivas se basan a menudo en características epidemiológicas específicas de los virus y diferentes actitudes de aceptación de riesgos. La OMS ofrece orientación sobre la estimación del riesgo residual, basado en los datos sobre las infecciones virales en la población de los donantes de sangre y población de donantes de sangre y la comparación de diferentes escenarios de prueba (48). Con el propósito de facilitar la cooperación, debe acordarse y aplicarse una estrategia de realización de pruebas normalizada nacional o regional, de manera que todos los servicios de sangre observen las buenas prácticas y procesos de producción uniformes. Se deben instaurar medidas de tamizaje y seguridad uniformes para reducir los riesgos que surgen con el establecimiento de múltiples pautas de pruebas en una organización o un país. La fase virémica aguda de infecciones que luego se transmiten por transfusión, como la fiebre del Nilo Occidental, el virus de la hepatitis E o el virus del Zika, solo se cubren con pruebas de amplificación de ácidos nucleicos. Se han introducido análisis de algunos de estos marcadores en varios países de ingresos altos, en función de aspectos epidemiológicos y de atención de salud y ante la falta de un tratamiento autorizado de reducción de patógenos para los componentes sanguíneos destinados a la transfusión. El tamizaje serológico o con pruebas de amplificación de ácidos nucleicos también se realiza en algunos países de ingresos altos con el fin de prevenir la transmisión del paludismo, la enfermedad de Chagas y la babesiosis.

Los resultados del tamizaje de laboratorio de las donaciones siguen siendo el punto decisorio definitivo para liberar los componentes sanguíneos al uso clínico o la manufactura ulterior. Sin embargo, incluso con los análisis y los sistemas de gran calidad disponibles ahora, el proceso de tamizaje no puede considerarse totalmente eficaz, porque es posible que no se detecte una infección en la sangre debido a que la muestra se extrae durante el período silente de la infección, a una deficiencia en la sensibilidad de la prueba u otro



tipo de error. Para algunas infecciones emergentes las pruebas de detección no están disponibles o no son eficaces. Un donante puede estar infectado por un agente infeccioso, para el cual no se practica la detección sistemática de las donaciones; en estos casos, el proceso de selección de donantes podría detectar y excluir al donante infectado con base en su exploración médica, antecedentes de viajes u otro riesgo percibido.

En el plasma utilizado para fraccionamiento se suele examinar la presencia del VIH, el virus de la hepatitis B y el virus de la hepatitis C mediante amplificación de ácidos nucleicos. En los entornos con recursos limitados, la prueba puede ser realizada por el fraccionador del plasma. Con frecuencia, y donde conviene por razones de ahorro de costos, se examinan minilotes de plasma con base en el análisis de riesgos. En el caso de un resultado positivo, se individualiza la combinación para detectar la unidad de plasma causal. Cuando se ha introducido en el sistema de transfusión de sangre la prueba de amplificación de ácidos nucleicos para el plasma recuperado como un análisis ordinario, se puede garantizar la seguridad virológica paralela de los componentes sanguíneos lábiles. En otras situaciones de realización de pruebas, se pueden considerar notificaciones o procedimientos retrospectivos en el caso de resultados positivos. En Europa, existen requisitos regulatorios para productos específicos producidos por fraccionamiento, que exigen además examinar el plasma con pruebas de amplificación de ácidos nucleicos para el parvovirus humano B19 y el virus de la hepatitis A, que se consideran menos importantes con las unidades de componente único para transfusión que con los productos de lotes grandes.

Es necesario tener un sistema de notificación y asesoramiento del donante si la prueba se confirma como positiva. Se recomienda la elaboración y utilización de algoritmos nacionales, que permitan la resolución armonizada de los resultados discordantes, indeterminados o sin confirmar.

5.3 Buenas prácticas de manufactura y gestión de la calidad

La gestión de calidad es un concepto amplio en el marco de los principios generales de las buenas prácticas de manufactura. El concepto abarca todos los aspectos que de manera individual o conjunta inciden en la calidad de la sangre y los componentes sanguíneos, garantizando de este modo su seguridad, eficacia y uniformidad. La gestión de la calidad es la suma de todas las disposiciones organizadas que se adoptan con el objeto de conseguir que los componentes sanguíneos sean de la calidad requerida para su uso previsto (13).

En la producción de PMDP, las buenas prácticas de manufactura son aún más importantes y complejas debido al carácter biológico de los productos y su material de partida. La ejecución de buenas prácticas de manufactura en los servicios de sangre busca:

- introducir la aplicación de los principios de garantía de la calidad en todas las etapas de la selección de los donantes y en la obtención, la preparación, el análisis, el almacenamiento y la distribución de los componentes sanguíneos;
- respaldar a la aplicación sistemática de los criterios de selección de donantes para cada donación;
- reducir los errores y los problemas técnicos en la obtención, la preparación, el análisis, el almacenamiento y la distribución;
- contribuir a que se liberen productos que cumplen con los requisitos de seguridad y calidad;
- garantizar la documentación adecuada y la plena trazabilidad de cada donación y producto, que hace posible el mejoramiento continuo de la selección de donantes, la obtención, la preparación y el análisis del material de partida; y
- facilitar las redes regionales de cooperación con el fin de lograr el nivel de cumplimiento exigido.



Por consiguiente, los servicios de sangre deben establecer y mantener sistemas de calidad, basados en los principios de las buenas prácticas de manufactura en todas las actividades que determinan la calidad y la seguridad de los productos.

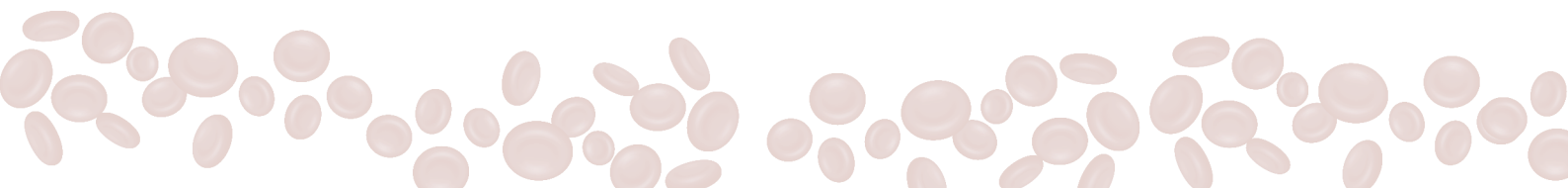
Algunos servicios de sangre han instituido un sistema de gestión de calidad que obtuvo la certificación ISO 9001 y fija los criterios de un sistema de gestión de calidad, pero otros han logrado la certificación ISO 15189, una norma para sistemas de gestión de calidad del laboratorio, dirigida específicamente a los laboratorios de pruebas diagnósticas. Con frecuencia se supone erróneamente que estas certificaciones equivalen al cumplimiento de las buenas prácticas de manufactura; si bien estas normas son valiosas, ninguna tiene por objeto aplicarse a la producción de PMDP. Un sistema de gestión de calidad en consonancia con la norma ISO 9001 se centra principalmente en elementos de garantía de la calidad de un servicio y se orienta hacia el usuario, pero en las buenas prácticas de manufactura estos elementos se adaptan a la situación de fabricación de un producto farmacéutico. El sistema ISO, no obstante, carece de los aspectos de las buenas prácticas que garantizan que la calidad esté incorporada al producto y, por esta razón, las buenas prácticas de manufactura representan la norma internacional bien reconocida que debe observarse durante la fabricación de un producto terapéutico. Un servicio de sangre certificado según la norma ISO no cumple necesariamente los principios de las buenas prácticas de manufactura. El cumplimiento de las buenas prácticas de manufactura es primordial para que los fabricantes satisfagan los requisitos estrictos de calidad y seguridad. Esta diferencia fundamental entre las buenas prácticas de manufactura y las normas ISO se conoce poco, y los servicios de sangre suelen ser renuentes a discontinuar su certificación ISO, con lo cual se crea una confusión sobre la forma de integrar las buenas prácticas en los sistemas ISO del servicio y se continúan los costos de la certificación ISO, que no son desdeñables.

La OMS ha formulado directrices específicas sobre las buenas prácticas de manufactura para los servicios de sangre (13). En estas directrices, la OMS define los aspectos pertinentes de los requisitos del sistema de calidad para estos servicios, incluidos los aspectos de las buenas prácticas que son aplicables y necesarios en la preparación de componentes sanguíneos para transfusión o para producción ulterior de PMDP.

El sistema de calidad debe diseñarse para velar por la calidad y la seguridad de la sangre preparada y los componentes sanguíneos, garantizar la seguridad del donante y el personal y el servicio al usuario (13). Un sistema conforme de buenas prácticas de manufactura requiere una organización apropiada y personal capacitado, instalaciones adaptadas y equipos adecuados, un sistema de documentación con procedimientos aprobados y registros correctos que garanticen la trazabilidad, procedimientos de producción validados y sólidos, materiales correctos y medios de transporte y distribución adaptados.

5.3.1 Organización apropiada y personal capacitado

La organización debe comportar una dotación de personal suficiente con la calificación, capacitación y experiencia necesarias. Se precisa una gestión competente, que asuma la responsabilidad máxima de determinar y procurar los recursos suficientes y apropiados (personal, financiamiento, materiales, instalaciones y equipos) para instaurar y mantener el sistema de gestión de la calidad y mejorar continuamente su idoneidad y eficacia mediante la participación en el examen de la gestión. Debe designarse una persona encargada de lograr que toda unidad de plasma se recoja y se prepare en cumplimiento de las normas existentes. El personal vinculado directamente con la selección donantes, la obtención, el análisis, el procesamiento, el almacenamiento y la distribución de los componentes sanguíneos debe recibir capacitación inicial y formación continua.



5.3.2 Instalaciones y equipos adecuados

Es necesario ubicar, construir, adaptar y mantener locales, incluso instalaciones móviles según corresponda, que convengan a las actividades que se llevarán a cabo. El desarrollo de las operaciones se debe diseñar y organizar de manera que el trabajo proceda en una secuencia lógica y dé lugar a un flujo previsible de personal, donantes y productos, minimizando así el riesgo de errores. La construcción debe facilitar la limpieza y el mantenimiento eficaces para reducir al mínimo el riesgo de contaminación.

Se debe preparar un espacio independiente para las entrevistas personales. Las pruebas de laboratorio se deben realizar en una zona dedicada al laboratorio, separada de la zona de donaciones, cuyo acceso se restringe al personal autorizado. La zona de almacenamiento debe procurar un almacenamiento seguro y protegido del plasma y se deben adoptar las disposiciones necesarias en caso de fallas del equipo o interrupción del suministro eléctrico en las instalaciones de almacenamiento.

Todos los equipos deben ser certificados y se deben utilizar en conformidad con procedimientos validados. El grado de certificación depende del carácter indispensable y la complejidad del equipo y su incidencia en la calidad de los productos. Para algunos equipos, puede ser suficiente la certificación y la calibración al instalarlos. Los equipos más complejos pueden necesitar un método más minucioso de calificación y una validación que comprenda los instrumentos, las operaciones asociadas y los programas informáticos incluidos. La calificación y el mantenimiento deben contribuir a prevenir los problemas inesperados que pueden tener consecuencias sobre la calidad o la disponibilidad de los productos.

5.3.3 Sistema de documentación y trazabilidad

Una documentación adecuada es esencial para el sistema de calidad. Los procedimientos apropiados y actualizados y los registros bien mantenidos garantizan que el trabajo se realice de una manera normalizada y uniforme y que sea sencillo dar seguimiento a todas las etapas. Las instrucciones por escrito deben incluir todos los métodos y procedimientos aplicables, deben estar al alcance de todo el personal autorizado y su cumplimiento debe ser estricto. Un sistema de control de la documentación debe definir la creación, el examen, el historial de las revisiones y el archivo de los documentos.

La documentación debe fijar las especificaciones, los procedimientos y los registros que cubren cada actividad en el servicio de sangre y de recolección de plasma. Los registros aportan pruebas de las diversas medidas adoptadas para demostrar el cumplimiento de las instrucciones, como las actividades, los eventos, las investigaciones y, en el caso de la sangre procesada y los componentes sanguíneos, un historial de cada unidad (incluida su distribución). Los registros incluyen los datos básicos que se usan para generar otros registros. En el caso de los archivos electrónicos, debe haber instrucciones que definan cuáles datos se usarán como datos básicos. Todos los datos sobre los cuales se basan las decisiones de calidad, deben definirse como datos básicos. Los registros deben demostrar el cumplimiento de buenas prácticas de documentación.

Pese a la mancomunación de miles de donaciones de plasma en la producción de productos medicinales derivados, es necesario asegurar la plena trazabilidad entre las unidades individuales de sangre y plasma recogidas y los productos finales de plasma obtenidos. Esta condición es importante para poder rastrear cualquier problema de calidad y seguridad, en especial los problemas relacionados con los riesgos de infección, hasta las donaciones individuales de sangre o plasma y permitir la adopción de las medidas pertinentes que protejan a los donantes y también a los pacientes que reciben los componentes sanguíneos o los PMDP. El sistema que procura la trazabilidad de los componentes y los materiales indispensables se



debe reforzar mediante procedimientos exactos de identificación del donante, la donación, la muestra de laboratorio; el mantenimiento cuidadoso de los registros; y el uso de un sistema de rotulación apropiado.

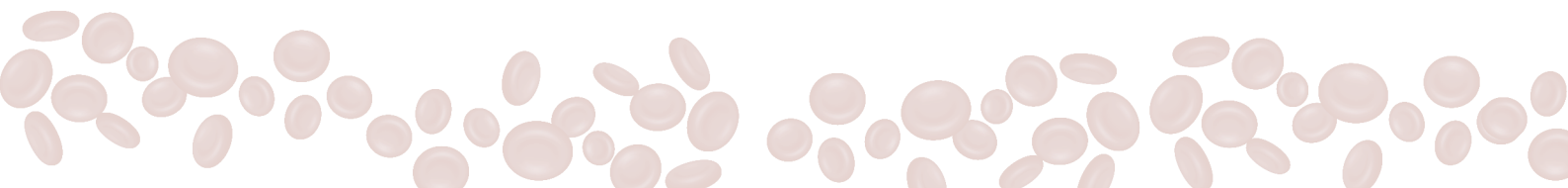
5.3.4 Validación de los procedimientos operativos y seguimiento de la calidad

Todos los procedimientos fundamentales en la producción de sangre y componentes sanguíneos deben validarse antes de la ejecución, según un protocolo predefinido de pruebas y criterios de aceptación. Los procesos fundamentales incluyen la selección de donantes y determinación de su idoneidad, la preparación de los componentes, las pruebas del donante para diagnosticar enfermedades infecciosas, la hemoclasificación ABO y la detección de anticuerpos según corresponda (por ejemplo, para concentrados de glóbulos rojos), el rotulado, el almacenamiento y la distribución.

La obtención de plasma con un sistema certificado de bolsas recolectoras de sangre estériles debería reducir al mínimo el riesgo de contaminación microbiana. El control microbiano debe mantenerse mediante procedimientos asépticos de extracción usando este tipo de sistema cerrado.

Se debe adoptar un sistema que impida que una unidad de plasma se libere antes de haber reunido todos los requisitos exigidos. Antes de liberarla, toda unidad de plasma debe mantenerse separada desde el punto de vista administrativo y físico, de las unidades de plasma liberadas. El sistema debe distinguir con claridad entre el plasma liberado y las unidades aun no liberadas.

Se deben llevar a cabo actividades periódicas de seguimiento y control de la calidad, con el objeto de demostrar que los parámetros de producción y los componentes finalizados satisfacen las especificaciones aprobadas. Debe haber procedimientos escritos para el análisis de los materiales y los componentes sanguíneos en las diferentes etapas del proceso, que describan los métodos y el equipo que debe usarse. Las pruebas realizadas se deben registrar y someter de manera periódica a verificación y análisis de las tendencias.



COOPERACIÓN BILATERAL DE LOS PAÍSES Y LA REGIÓN

Una manera pragmática en un sistema de transfusión de sangre de abordar el desperdicio de plasma recuperado y eventualmente utilizar el plasma obtenido por plasmaféresis, es hacer un contrato con un productor de plasma de otro país para que realice el fraccionamiento, lo cual implica enviar un suministro de plasma obtenido en el país a un fraccionador autorizado. Así se puede solucionar o al menos diferir la inversión inicial de capital necesaria para el fraccionamiento a nivel nacional y el país o los países que están colaborando económicamente en una región específica ganan tiempo para preparar su propio centro de fraccionamiento. La adopción de los requisitos de calidad del plasma aceptado para fraccionamiento por contrato puede servir como transferencia de conocimientos y tecnologías a los servicios de transfusión de sangre menos experimentados (31).

El fraccionamiento por contrato se puede establecer en un tiempo bastante corto y con un volumen relativamente pequeño de plasma (de 10 000 a 50 000 litros). Es necesario resolver o avanzar con prontitud todos los aspectos legales y administrativos que implica la firma del convenio. En general, los productos obtenidos mediante estos contratos son los concentrados de factor VIII, inmunoglobulina, albúmina, concentrados complejo protrombínico y concentrados de factor IX (31, 49).

Se debe elaborar una hoja de ruta nacional para el suministro de plasma y seguirla. En primer lugar, el país tiene que definir la cantidad de plasma recuperado que no se produce en la actualidad (por falta de separación de los componentes de la sangre entera) o que se desecha. También se debe comprobar la situación regulatoria y la supervisión del plasma que se produce y evaluar si es posible que lo reconozcan otras partes interesadas (una autoridad regulatoria nacional extranjera, el fraccionador). Se puede facilitar la obtención de este reconocimiento realizando una evaluación regulatoria comparativa de la regulación nacional de la sangre con herramientas aceptadas internacionalmente, como la herramienta mundial de la OMS para la evaluación de los sistemas regulatorios (23). En cualquier caso, la autoridad regulatoria nacional del país de origen del plasma tendrá que acordar el proceso de exportación del plasma a un fraccionador exterior, por ejemplo, un contratista regional. Se puede considerar la mancomunación de plasma de múltiples países de una región como un medio para aumentar la rentabilidad del fraccionamiento, de acuerdo con las autoridades de los países y el fraccionador. Es necesario llevar a cabo en cada país participante una evaluación de riesgos que determine el riesgo residual de infección por el VIH, hepatitis B y hepatitis C y otras posibles infecciones de interés transmisibles por transfusión. Se deben instaurar pautas de realización de pruebas y prácticas óptimas armonizadas que garanticen una seguridad equivalente de la sangre a nivel nacional

y subregional. Si los riesgos residuales son semejantes entre los países que suministran plasma, se puede considerar la agrupación de los suministros.

En la etapa siguiente, los países que planean suministrar plasma contactarán los posibles fraccionadores y suministrarán la información pertinente (incluida la evaluación del riesgo residual de infecciones transmisibles por transfusión). Se recomienda que el fraccionador de plasma emprenda una auditoría sobre documentos y el análisis de la información presentada. Si el análisis es favorable, el fraccionador de plasma efectuará una auditoría física y aportará un análisis de las lagunas y puede ofrecer apoyo para la elaboración de planes que subsanen las deficiencias.

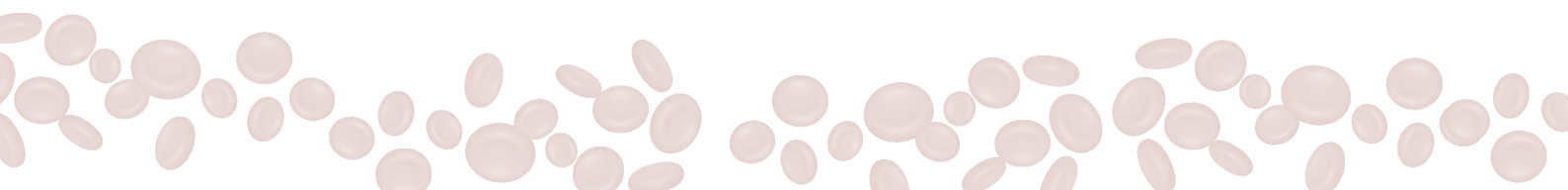
Se debe preparar una lista de tipo “canasta de compras” de las condiciones, incluidos los requisitos de equipos. Luego, el país que provee plasma tendrá que emprender un análisis de costos y beneficios, y decidir la forma de proceder. Después de haber preparado y desplegado un plan de ejecución, el fraccionador debe realizar una auditoría de seguimiento. Se recomienda firmemente la conformación de un equipo dedicado a la gestión del proyecto, con el fin de reforzar la probabilidad de éxito. Una vez que el fraccionador está conforme con el resultado de la auditoría, solicitará la aprobación por la autoridad regulatoria en su país sobre la aceptación del plasma. Según el resultado de la evaluación regulatoria comparativa del país de origen del plasma, la autoridad regulatoria nacional responsable de las actividades de fraccionamiento puede, ya sea confiar en el resultado de la evaluación regulatoria o decidir realizar una inspección del sistema de transfusión sanguínea en el país de origen del plasma, con el fin de confirmar el cumplimiento de las condiciones internacionales. Una vez que la autoridad regulatoria del país del fraccionador concede la aprobación para aceptar el plasma, se debe firmar un contrato entre el fraccionador y el sistema de transfusión sanguínea del país que lo suministra y se acuerda un calendario de entrega. Los requisitos de aprobación regulatoria de PMDP deben analizarse con la autoridad regulatoria nacional del país de origen del plasma. La aprobación regulatoria de PMDP en otras regiones debe buscarse y posiblemente aplicarla. Utilizar las decisiones de otra autoridad regulatoria con base en los resultados de la evaluación comparativa podría ser un método pragmático, sobre todo en los entornos con recursos limitados. También se acordará la distribución de PMDP por medio del sistema de transfusión de sangre o de una cadena farmacéutica de suministro designada.

Al determinar el costo del cumplimiento de las especificaciones del plasma exigidas por el fraccionador, es necesario tener en cuenta varias consideraciones empresariales que incluyen la disponibilidad de financiamiento para el desarrollo de infraestructuras; el valor neto del plasma recuperado y posiblemente del plasma fuente (costo por litro recogido contra los ingresos por la venta del plasma); los costos de transporte y logísticos de aportar el plasma al fraccionador; la duración del contrato de suministro; la cadena de suministro de los productos y el modelo de distribución (incluida la consideración de aspectos legales, de registro de productos y legislativos); y la rentabilidad de todo el proceso. Además, es indispensable cumplir los requisitos para registrar los productos definidos por las diferentes autoridades nacionales de registro.

Los fraccionadores necesitarán información sobre los riesgos relacionados con determinados virus transmisibles por transfusión y la capacidad del proceso de producción de eliminar o inactivar estos patógenos. En general, los fraccionadores exigirán la detección del VIH, la hepatitis B y la hepatitis C mediante pruebas de amplificación de ácidos nucleicos con el fin de acreditar el plasma para fraccionamiento. El cribado basado en estas pruebas moleculares de las donaciones disminuye el riesgo de contaminación de la combinación de plasma para fraccionamiento y evita el rechazo de combinaciones que podrían tener resultados positivos de ARN o ADN de virus. Es necesario definir si correspondería al fraccionador, en lugar del sistema de transfusión de sangre, la realización de las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos y si sería aceptable llevar a cabo las pruebas en minicombinaciones de donaciones. La OMS ha abordado en una directriz las consecuencias de los diferentes algoritmos de realización de pruebas sobre la seguridad de la sangre (48). Cabe notar que la introducción de las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos para las donaciones de sangre individuales y el mejoramiento de la infraestructura por sí sola podría no ser suficiente



para obtener la aprobación de procesar todo el plasma disponible de un país determinado. También será necesario determinar otros factores como la solidez de la calidad del producto, la cadena de frío y los sistemas de tecnologías de la información con respecto a los requisitos de las autoridades y el fraccionador. Se precisa una evaluación completa para lograr una apreciación justa, incluidos los datos de vigilancia epidemiológica.



PRODUCCIÓN DE PLASMA PARA FRACCIONAMIENTO

Siempre y cuando se garantice la calidad del plasma y se generen volúmenes suficientes para fraccionamiento, se puede mejorar la disponibilidad de PMDP en los países de ingresos medianos y bajos, ya sea mediante la producción nacional a partir de plasma donado localmente o suministrando el plasma para fraccionamiento a fraccionadores establecidos fuera del país (fraccionamiento por contrato o fraccionamiento por externalización).

7.1 Acuerdo sobre la calidad entre el servicio de sangre y el fraccionador del plasma

Se firmará un acuerdo contractual entre el servicio de sangre y el fraccionador (3, 9, 49), con el objetivo de velar por el cumplimiento de la calidad y los requisitos de seguridad del plasma como material de partida adecuado para la producción de PMDP. Una meta fundamental puede ser disminuir el volumen de plasma que se desecha en la actualidad y garantizar su uso para fraccionamiento en un establecimiento autorizado y mediante métodos validados de producción. En el marco del programa de fraccionamiento por externalización, no solo se suministra el plasma al fraccionador como materia prima, sino que el acuerdo contractual también contiene disposiciones en virtud de las cuales los productos medicinales derivados, elaborados a partir de este plasma, se devolverán al país de origen del plasma, con lo cual se proporcionan productos seguros a los pacientes que los necesitan en los países de ingresos medianos y bajos. Un programa de fraccionamiento externalizado es una opción, cuando se dispone de un volumen suficiente de plasma de calidad garantizada en el país, pero no se cuenta con una planta de fraccionamiento propia, adecuada.

En estos acuerdos se deben abordar todas las esferas fundamentales que se consideran importantes en relación con el plasma como materia prima en la producción de PMDP seguros y eficaces. De hecho, las normas de calidad referentes a la calidad del plasma para fraccionamiento vigentes en el servicio de sangre inciden, tanto como el propio proceso de fraccionamiento, en la calidad y la seguridad de los productos derivados. Es un requisito que se acuerden las normas de calidad entre el servicio de sangre y el fraccionador. La autoridad regulatoria nacional competente para la supervisión del fraccionamiento del plasma debe realizar inspecciones periódicas, cuyo objetivo es comprobar que este contrato existe, que cumple las regulaciones vigentes y que ambas partes lo ejecutan de manera adecuada y rigurosa (3, 9, 49).

En las recomendaciones de la OMS para la producción, el control y la regulación del plasma humano para fraccionamiento (3) se especifican las esferas que deben formar parte de un acuerdo sobre la calidad entre un servicio de sangre y un fraccionador. En el cuadro 2 se resumen las esferas de especial importancia al formular un acuerdo sobre la calidad. En otros documentos de la OMS se suministra información adicional (9, 49).

Cuadro 2. Esferas de especial importancia en un acuerdo sobre la calidad entre un servicio de sangre y un fraccionador

| Núm. | Tema | Explicación |
|------|---|---|
| 1 | Selección de donantes | De conformidad con la autoridad regulatoria nacional, deben acordarse los criterios de selección de donantes basados en la evidencia. En general, los procedimientos de selección de donantes incluyen: <ul style="list-style-type: none"> • la estrategia de captación de donantes con riesgo bajo de infecciones transmisibles por transfusión; • la provisión de material didáctico a los candidatos donantes; y • la evaluación de la admisibilidad del donante. |
| 2 | Exclusión o aceptación de donantes | La lista de requisitos para la aceptación o la exclusión de donantes incluirá: <ul style="list-style-type: none"> • la identificación de los donantes; • los criterios de exclusión temporal o permanente de los donantes; y • los criterios de autoexclusión. |
| 3 | Pruebas que garantizan la seguridad del donante | Se deben vigilar con intervalos especificados las proteínas plasmáticas y las concentraciones de IgG de los donantes frecuentes de plasma. |
| 4 | Características epidemiológicas de la población donante | Se deben adoptar disposiciones para vigilar y notificar las características epidemiológicas de la población donante. Esto debe incluir al menos la infección por el VIH, la hepatitis B y la hepatitis C. |
| 5 | Ubicación de los servicios de sangre | La ubicación de los servicios de sangre debe ser conveniente para los donantes y los miembros del personal. Debe haber infraestructura que permita el transporte del plasma al fraccionador. Las instalaciones para la recolección deben seguir las recomendaciones de la OMS (3). |
| 6 | Frecuencia de las donaciones | Se pueden hacer donaciones a intervalos aprobados por la autoridad regulatoria nacional. El servicio de sangre debe tener un sistema que garantice que el donante no exceda la frecuencia aceptada de las donaciones. |
| 7 | Selección de los donantes y análisis de las donaciones | Se deben definir los requisitos, incluidos: <ul style="list-style-type: none"> • la selección de los donantes para factores de riesgo de infecciones transmisibles por transfusión; • los análisis de las donaciones mediante pruebas aprobadas por la autoridad regulatoria nacional; y • la preparación y el análisis de las minicombinaciones. |
| 8 | Validación de los reactivos de las pruebas | Debe haber un procedimiento de validación y aprobación de los reactivos y los estuches de pruebas pertinentes. |

(Cont.)



| Núm. | Tema | Explicación |
|------|--|---|
| 9 | Registro | El servicio de sangre y el fraccionador deben tener un sistema de gestión de documentos de conformidad con el sistema de gestión acordado, que incluya: <ul style="list-style-type: none"> • los criterios de selección y las características epidemiológicas de los donantes; • los procedimientos de recolección; • los registros de calidad de las pruebas de laboratorio; • los procedimientos operativos estandarizados de la producción; • los procedimientos de garantía de la calidad; • el proceso de liberación de lotes; • el control de las modificaciones; • los procedimientos de auditoría e inspección; y • los períodos de retención. |
| 10 | Especificaciones del plasma | Se deben proporcionar especificaciones del plasma, que incluyen: <ul style="list-style-type: none"> • los volúmenes de plasma recogido; • el rendimiento de PMDP producidos a partir del plasma del país; y • la documentación sobre el cumplimiento. |
| 11 | Especificaciones de los envases | Cada donación se almacena en envases específicos, autorizados por la autoridad regulatoria nacional y aprobados por el fraccionador. |
| 12 | Rotulación | Se deben adoptar condiciones detalladas sobre la rotulación de las unidades individuales de plasma y la trazabilidad. |
| 13 | Congelación, almacenamiento y expedición | Se deben adoptar disposiciones sobre la congelación, el almacenamiento y la expedición del plasma con garantía de la calidad. |
| 14 | Notificación de defectos de calidad después de la donación | Se deben especificar las condiciones de los eventos de notificación obligatoria, incluidas las disposiciones sobre la notificación de los defectos de la calidad después de la donación. |
| 15 | Modificación | Se describirá el procedimiento para el examen y la aprobación de toda propuesta de modificación de los procedimientos. |
| 16 | Auditoría | Se especificarán el procedimiento y la frecuencia acordados de la auditoría del servicio de sangre por parte del fraccionador. |
| 17 | Inspección regulatoria | Se deben acordar mecanismos sobre la forma de notificar al servicio de sangre o el fraccionador acerca de una inspección regulatoria prevista, con qué frecuencia esto ocurre y cómo debe comunicarse el resultado de esta inspección. |
| 18 | Funciones y responsabilidades | Personal clave, personas de contacto. |

Fuente: Adaptado de las recomendaciones de la OMS para la producción, el control y la regulación del plasma humano para fraccionamiento (3).

De manera simultánea con este acuerdo, las autoridades regulatorias de los países interesados deben colaborar en la supervisión del acuerdo de fraccionamiento del plasma (49). En la figura 3 se resume el proceso.

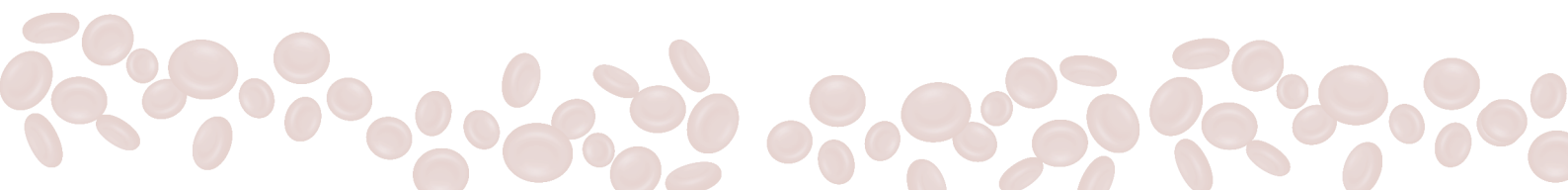


Figura 3. Partes que participan en un acuerdo de fraccionamiento del plasma



Fuente: Adaptado de la hoja de información de la OMS sobre el programa de fraccionamiento del plasma por contrato (49).

7.2 Información posterior a la donación y defectos de calidad

Los productores de PMDP tienen que informar a la autoridad regulatoria nacional cuando ocurren notificaciones espontáneas de eventos adversos relacionados con estos productos. Las respuestas adecuadas frente a los eventos y las reacciones adversas en los receptores de los productos dependen de la existencia de una trazabilidad bidireccional en toda la cadena. Asimismo, es necesario que las donaciones individuales se puedan seguir hasta los productos finales. De esta manera, la información ulterior recibida acerca de una donación de plasma que hubiese dado lugar a considerarlo inadecuado para el fraccionamiento, permite la adopción de medidas contra los productos finales (como la devolución al productor), cuando sea necesario. Por lo tanto, los servicios de sangre y los fraccionadores tienen que instaurar y aplicar mecanismos que faciliten la notificación de toda información importante relacionada con la unidad de plasma que podría tener consecuencias sobre la calidad o la seguridad de la misma.

En el caso de un evento adverso inesperado u otra información importante, el fraccionador debe examinar todos los documentos relacionados con el proceso de producción, los controles de calidad durante la producción, la garantía de la calidad, la liberación de lotes, las condiciones de almacenamiento y expedición, los registros de donantes y los registros de las pruebas del lote de interés que debe retirarse. El procedimiento para abordar esta situación debe describirse en el contrato, con el fin de garantizar que se cuente con la información esencial para la notificación de un caso (50).

7.3 Método progresivo para mejorar el suministro de productos medicinales derivados del plasma

El desarrollo de un sistema que dé lugar a un mayor suministro del plasma para fraccionamiento que recibe un fraccionador por contrato o un fraccionador nacional no será el mismo en cada país. Es necesario tener

en cuenta factores múltiples, como se describe en los capítulos 26 y como se especifica a continuación. Se supone que:

- cada país conoce la necesidad clínica de componentes sanguíneos y PMDP; y
- cada país cuenta con sistemas de calidad que se han validado para proporcionar un historial de seguridad del plasma que sea aceptado por un fraccionador.

Una vez que se conocen las necesidades nacionales de componentes sanguíneos para transfusión, es necesario determinar la cantidad del plasma recuperado que se puede poner a disposición para fraccionamiento. Si este volumen es insuficiente para producir PMDP que satisfagan la necesidad clínica, el país dependerá de la importación de los productos derivados y al mismo tiempo deberá considerar opciones para aumentar el volumen de plasma recuperado. La reorganización y la centralización encaminadas a disminuir la fragmentación del sistema pueden contribuir a lograr el objetivo de una mayor disponibilidad de plasma recuperado, a condición de que se satisfagan las necesidades clínicas de plasma y que los componentes sanguíneos se preparen en un sistema con garantía de la calidad (51).

Al reconocer el tiempo necesario y la importancia de la inversión de recursos económicos para producir en el país un volumen de plasma con garantía de la calidad que sea suficiente para fraccionamiento industrial y saber que el costo y la escasez mundial de algunos PMDP pueden hacer imposible su importación, se pueden considerar otras estrategias intermedias que favorezcan una producción nacional de fracciones de plasma con reducción de patógenos. Estas estrategias deben tener por finalidad procurar a los pacientes opciones de tratamiento más seguras que el uso de componentes de plasma sin reducción de patógenos (como el plasma, el crioprecipitado y el plasma desprovisto de crioprecipitado). Estas estrategias también deben evitar el desperdicio cada vez mayor de una cantidad de plasma que todavía no satisface los requisitos de volumen para fraccionamiento. Existen tecnologías que permiten la preparación de plasma, crioprecipitado y concentrados de inmunoglobulinas con reducción de patógenos a partir de combinaciones de plasma de volumen reducido. En concreto, a la espera de la disponibilidad y asequibilidad de PMDP pertinentes en los países de ingresos medianos y bajos, tratar los crioprecipitados con tecnologías reconocidas de inactivación de virus puede aumentar de manera extraordinaria la seguridad clínica del crioprecipitado de producción local y ofrecer la opción de un producto terapéutico seguro y eficaz a los pacientes con hemofilia A, enfermedad de von Willebrand y agotamiento o disfunción del fibrinógeno (12, 52). La instauración de estas tecnologías debe estar precedida de una evaluación exhaustiva de la necesidad nacional real de estos productos y la factibilidad de suministrarlos en un sistema con garantía de la calidad y en la escala apropiada (12).

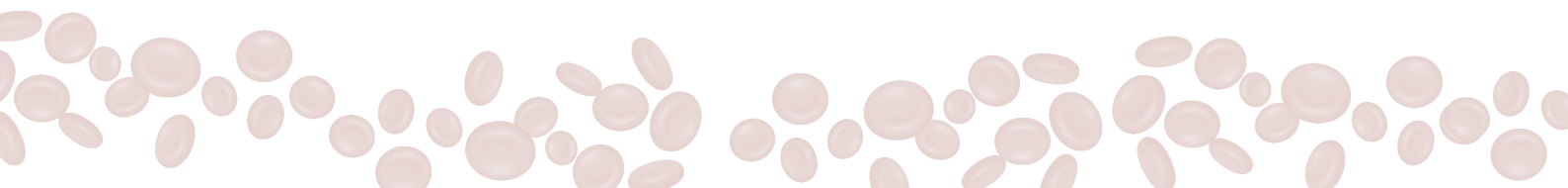
Una vez que la demanda de sangre y de componentes sanguíneos para transfusión está plenamente satisfecha y se logra preparar el máximo volumen de plasma recuperado, a continuación el país determinará si es posible desarrollar programas de obtención de plasma por plasmaféresis con el fin de reducir aún más la dependencia en las importaciones de PMDP. Al generar de manera fiable volúmenes de plasma de calidad y en cantidad suficiente para fraccionamiento, se puede negociar un contrato de fraccionamiento con un fraccionador exterior, en el cual se especifican los volúmenes de plasma que se suministrarán. Con el transcurso del tiempo, un país puede examinar la posibilidad de continuar con el fraccionamiento por contrato o establecer una planta nacional de fraccionamiento (9). Esta última opción exigirá importantes recursos financieros y humanos y se debe evaluar con cuidado su factibilidad. En el capítulo 8 se presentan más detalles sobre los aspectos económicos de este tipo de operación.

En el cuadro 3 se describe el método progresivo necesario para mejorar el suministro de PMDP a nivel nacional.



Cuadro 3. Método progresivo para mejorar el suministro de PMDP a nivel nacional

| Progresión | Descripción | Acción |
|------------|---|---|
| Fase 1 | <ul style="list-style-type: none"> La calidad y el volumen de plasma recuperado disponibles a nivel nacional son insuficientes para el fraccionamiento. | <ul style="list-style-type: none"> Estimar de la necesidad de PMDP. Importar PMDP. Preparar fracciones de proteínas plasmáticas con reducción de patógenos mediante tecnologías validadas que preservan la eficacia del producto. |
| Fase 2 | <ul style="list-style-type: none"> El plasma recuperado disponible satisface los requisitos de calidad y cantidad para fraccionamiento. El establecimiento cuenta con un sistema de calidad controlable basado en las buenas prácticas de manufactura vigentes. Se satisface plenamente la demanda de sangre y componentes sanguíneos. | <ul style="list-style-type: none"> Iniciar un programa para fraccionar el plasma recuperado (por ejemplo, fraccionamiento por contrato). Producir más plasma por aféresis para fraccionamiento, que incluye el plasma obtenido por extracción concomitante y el plasma fuente, con el fin de satisfacer de manera progresiva la demanda clínica de PMDP. Reducir la cantidad de PMDP importados. |
| Fase 3 | <ul style="list-style-type: none"> El volumen de plasma para fraccionamiento producido a nivel nacional es suficiente. | <ul style="list-style-type: none"> Considerar la posibilidad de un centro nacional o regional de fraccionamiento. Importar los PMDP que no se producen en el país. |



ASPECTOS ECONÓMICOS DE LA RECOLECCIÓN DE PLASMA Y LA PRODUCCIÓN NACIONAL DE PRODUCTOS MEDICINALES DERIVADOS DEL PLASMA

Cuando se desarrollan iniciativas nacionales en materia de suministro nacional de plasma para producir y distribuir PMDP en el país, las ambiciones y los objetivos de un suministro suficiente a menudo se anteponen a la comprensión de los factores que participan en la garantía de la viabilidad económica a largo plazo de un programa de fraccionamiento de plasma. Estos factores incluyen los recursos, las instalaciones, los materiales, el personal capacitado, la gestión, las tecnologías de producción, la capacidad, los planes de producción, una cartera equilibrada de productos, la comercialización y las ventas. Es necesario llevar a cabo una evaluación de los factores determinantes de los costos, las inversiones, el rendimiento de las inversiones (incluso en un entorno sin fines de lucro) y los ingresos necesarios para la continuidad y la sostenibilidad. El cumplimiento de las buenas prácticas de manufactura en la obtención, la producción y la distribución de PMDP exige un financiamiento considerable. La producción y el suministro de estos productos deben tener en cuenta no solo la regulación en relación con el abastecimiento, la fabricación, la eficacia, la seguridad, el almacenamiento y la distribución del plasma, sino también otros factores como las economías de escala, el registro, la autorización de comercialización, la fijación de precios, la comercialización, las ventas y la competencia con otros proveedores de PMDP. Dado que la economía del fraccionamiento está regida —debido al costo del plasma y la alta complejidad de la tecnología— por la medida en que el plasma se puede procesar en el mayor número de productos vendibles, la adhesión a los planes empresariales y la supervisión financiera son fundamentales para llevar a cabo las operaciones de manera eficiente y rentable.

8.1 Buenas prácticas de manufactura

El plasma para fraccionamiento se debe producir en cumplimiento de los principios de las buenas prácticas de manufactura descritos en el capítulo 5 y las recomendaciones de la OMS (3). Todas estas actividades de las buenas prácticas de manufactura implican los costos. Algunas organizaciones de transfusión de sangre consideran estas prácticas solo desde la perspectiva del gasto y cuestionan si sus costos de ejecución tendrán un beneficio para la organización. La ejecución de las buenas prácticas de manufactura mejora la calidad del trabajo, pero también reduce los costos altos de las fallas causados por incidentes, readaptación, devoluciones al fabricante y reclamaciones. Es necesario reconocer el alto costo de las fallas. Al tener en cuenta las medidas de control y la adopción de medidas preventivas, se disminuirán los costos de los fallos. El objetivo de este proceso es alcanzar un punto óptimo de equilibrio financiero entre los costos de la calidad y la prevención.

8.2 Consideraciones económicas de la recolección de plasma

Es importante no subestimar la inversión necesaria para diseñar, construir, validar, autorizar, acreditar y operar una red tecnológicamente apropiada que provea plasma con garantía de la calidad para fraccionamiento. Todos los proveedores de plasma deben adherir a las normas mínimas de calidad que son las buenas prácticas de manufactura y estas se aplican tanto al plasma recuperado como al plasma fuente. El costo de producir plasma recuperado es relativamente bajo porque es un subproducto excedente de la preparación de componentes sanguíneos que generan ingresos. Como tal, el costo de la producción de plasma recuperado se reparte en una variedad de componentes (usualmente glóbulos rojos, plaquetas, plasma y crioprecipitado). Sin embargo, se puede incurrir en costos adicionales al organizar el transporte y el almacenamiento con control de calidad del plasma recuperado para fraccionamiento.

Si un país considera la posibilidad de elaborar un programa de recolección de plasma fuente, es necesario que tenga presente que la meta máxima debe ser obtener plasma a un costo acorde con el precio promedio del plasma para fraccionamiento en el mercado. La organización debe cumplir los siguientes objetivos que contribuyen a reducir al mínimo los costos de recolección. El tamaño de la zona y la región donde pueden captarse los donantes determina el tamaño máximo del centro de recolección. La gestión de datos de los donantes debe ser eficiente y, cuando sea posible, las citas deben fijarse de manera electrónica por el centro o el donante. Con el propósito de crear un vínculo entre el donante y el centro de recolección, se debe invertir en medios que disminuyan al mínimo los períodos de preparación y aporten entretenimiento durante los períodos de espera y de donación. La eficiencia del personal aumentará con el tamaño del establecimiento. El tamaño del establecimiento de recolección es una consideración importante. La dimensión óptima se puede calcular con base en el potencial de captación de donantes.

Durante el proceso de recolección, los mismos donantes deben ocuparse del registro y responder al cuestionario médico. El reconocimiento médico del donante debe consistir solo en una conversación breve con el médico o el asistente, durante la cual solo es necesario abordar las respuestas incongruentes o poco claras del formulario normalizado que rellenan los donantes. Las pruebas de laboratorio realizadas después de la donación deben incluir los análisis que exige la ley. Los costos del procedimiento de aféresis pueden disminuirse si se reservan las camas de tal manera que un par de asistentes capacitados controle un grupo de camas. La recolección debe tender a la uniformidad, mediante la obtención de un producto con un tipo de máquina de aféresis, con el fin de optimizar la operación y los costos de mantenimiento. Con esta estrategia se pueden normalizar las actividades, los materiales y la disposición, reducir al mínimo las desviaciones y manejarlas con eficacia.

El proceso de producción, incluida la congelación, el almacenamiento, el transporte y los controles de calidad necesarios, se debe respaldar con el uso de tecnologías de la información y la comunicación. Este refuerzo comporta tanto un apoyo completo con un sistema de información hecho a medida, como la comunicación automatizada con todas las máquinas de apoyo para presentar informes e intercambiar los principales parámetros del reconocimiento médico, la obtención y los procedimientos posteriores.

8.3 Consideraciones relativas al costo de producción de plasma en el país y riesgos asociados

Los riesgos se asocian con el inicio del fraccionamiento en el país, dado que se trata de una actividad de producción sumamente especializada y están vinculados con la multiplicidad de PMDP que se producen,

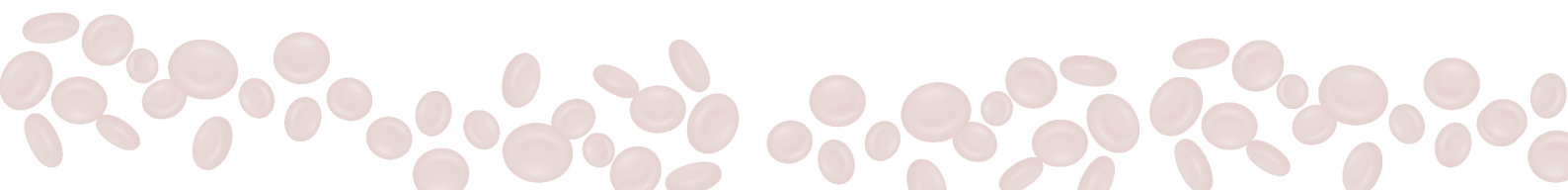


la complejidad del esquema de purificación de cada producto y la integración de tratamientos destinados a reducir los virus en el proceso de producción (18). Esta complejidad de producción exige estudios de ingeniería muy cuidadosos durante el diseño de las instalaciones, la selección de los equipos de producción y servicios y el flujo de productos, los recursos humanos para la producción y los desechos, entre otros. También es vital velar por la disponibilidad permanente de especialistas capacitados en todos los niveles, que velen por seguridad continua y la supervisión apropiada.

La economía singular del fraccionamiento exige obtener tantos productos como sea técnicamente factible de cada combinación industrial de plasma y en fase con las necesidades clínicas. La creación de una instalación de fraccionamiento de plasma requiere una inversión de capital que a menudo se subestima. Los costos de construcción de una planta farmacéutica que cumpla con las exigencias farmacéuticas y biotecnológicas son altos y los procesos de producción precisan una evolución continua de la tecnología y los productos, que garantice su conformidad con los requisitos de validación y la adaptación a una demanda clínica en evolución. El cumplimiento de los requisitos regulatorios es un proceso continuo que exige inversiones periódicas.

En general, estos costos pueden dividirse en costos fijos y costos variables. Los costos fijos se aplican a la planta de fraccionamiento, el equipo, las diferentes secciones con procesos preliminares y derivados, los laboratorios, los medios de almacenamiento y transporte y el personal sumamente capacitado y competente. Debido a los costos fijos altos, la economía de escala es un elemento importante que debe tenerse en cuenta. Las plantas grandes que fraccionan volúmenes importantes de plasma son más rentables que las plantas pequeñas, porque los costos fijos se reparten en un volumen de plasma más grande y el mayor número de unidades y productos que se venden. Por consiguiente, en los países de ingresos medianos y bajos, un fraccionador nacional debe considerar el tamaño óptimo de la planta, teniendo en cuenta el presupuesto disponible, la rentabilidad, la demanda clínica y la gestión de la planta para optimizar su eficiencia. Los costos variables se basan en el volumen del plasma fraccionado y los materiales de partida de la producción. Del plasma se pueden fraccionar varios productos medicinales derivados (como albúmina, concentrados de factores de la coagulación y productos de inmunoglobulinas) y algunos costos conjuntos (captación de donantes, costos de obtención, análisis, etapas iniciales de fraccionamiento) se pueden repartir entre los diversos productos. El flujo de ingresos depende de cuántas proteínas se pueden elaborar con un rendimiento dado y venderse, a partir del volumen máximo del plasma fraccionado. Entre más alto sea el rendimiento y la variedad de productos, habrá más posibilidad de repartir los costos fijos, variables y conjuntos en los diversos productos, haciendo que el costo por unidad disminuya de manera considerable.

A partir de los datos epidemiológicos mundiales, se puede calcular el número de pacientes que necesitan tratamiento con PMDP por país. En los países de ingresos medianos y bajos, la cantidad de pacientes y la demanda clínica de estos productos varía entre los diferentes países debido al infradiagnóstico, la disponibilidad variable de médicos capacitados, la insuficiencia del suministro y la diversidad de las políticas de reembolso de los productos. La rentabilidad de la producción nacional de plasma exige que se calcule con la mayor exactitud posible, el tipo de productos medicinales derivados del plasma necesarios y el volumen de la necesidad clínica presente y futura y que se incluyan estos cálculos en los planes empresariales de la operación. El fraccionamiento del plasma para satisfacer la demanda alta de un producto puede crear un excedente de otros productos para los cuales no existe demanda. Esta situación creará un desequilibrio entre la producción y las ventas y el fraccionamiento no será rentable. Dada la repartición de los costos variables y conjuntos, se recomienda una cartera de tres productos (actualmente inmunoglobulinas, albúmina y un factor de coagulación) como el mínimo posible para una operación viable en los países de ingresos medianos y bajos, habitualmente con volúmenes más pequeños de plasma procesado. Un desequilibrio en la demanda de diversos productos de plasma podría contrarrestarse de varias maneras: fraccionar un volumen inferior de plasma y no satisfacer la necesidad clínica de un producto único; mejorar el tratamiento de los pacientes que dependen de PMDP con un mejor acceso a los productos necesarios desde el punto de vista



clínico; o colaborar con otros países de la región con miras a racionalizar el suministro de productos con excedentes o con déficits. La competencia siempre está presente y puede favorecer la disminución del precio de los productos derivados.

8.4 Otras consideraciones financieras para los proyectos de fraccionamiento en el país

La planificación de proyectos de fraccionamiento nacional en los países de ingresos medianos y bajos también debe tener en cuenta los siguientes aspectos financieros.

Inversión. El principal costo fijo será la inversión en una planta de producción, con todo el proceso de construcción hasta su finalización y validación. Los costos que implica incluirán la inversión en terreno, la adquisición de equipos (incluida la logística y el impuesto de importación), los costos de diseño y construcción, los costos de transferencia de tecnología y capacitación, la aprobación de la calidad y los costos de validación del cumplimiento y otros imprevistos.

Operación. Los costos variables tendrán que considerarse cuando se emprenda la operación comercial y la fábrica comience la producción. Los costos variables abarcarán algunos elementos de recursos humanos, materias primas (incluido el plasma y otros productos químicos y materiales desechables para la producción) y los costos de producción general que varían según la capacidad de producción y el volumen final previsto. El volumen de producción también repercute en los costos de servicios (agua, electricidad, combustible y gestión de residuos). Los costos de laboratorio que se relacionan con el control y la garantía de la calidad en todas las etapas de la producción también se consideran costos variables. Cuando se liberan lotes de PMDP, los costos implicados incluirán los costos de depósito, el mantenimiento de procedimientos normalizados de almacenamiento, y expedición y la distribución a los clientes finales. Los costos de gestión incluyen la mercadotecnia, la logística, los seguros, las medidas de seguridad y la responsabilidad de la gestión medioambiental y los aspectos sociales. Las actividades de vigilancia poscomercialización, incluida la farmacovigilancia, el reconocimiento médico, la gestión de las reclamaciones y la compensación y la atención al cliente, se consideran costos variables, dado que aumentan con el volumen de producción y la utilización de los productos. En el caso de transferencia de tecnologías, el cargo de regalías corresponderá a lo acordado en el contrato y el propietario deberá considerar los costos asociados con la investigación y el desarrollo para impulsar las mejoras de calidad de los productos y los procesos.

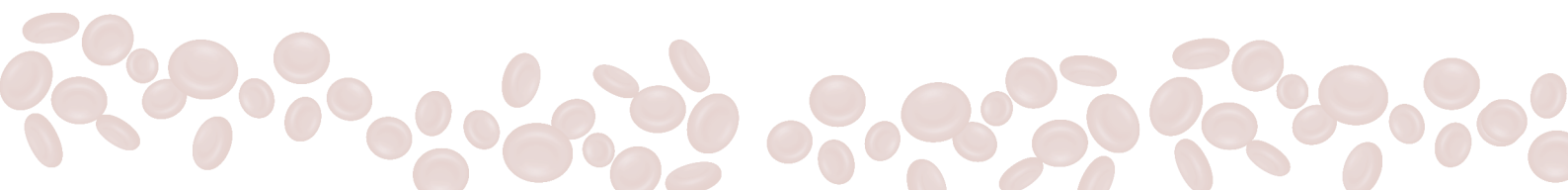
Mantenimiento. Los costos de mantenimiento periódico, incluida la reparación y el reemplazo de equipos (sobre las piezas de repuesto indispensables), pueden asignarse en el presupuesto anual como un costo variable o reembolsarlos con los ingresos derivados de la venta de productos. Después de dos a tres años de funcionamiento, la fábrica tiene que planificar un período importante de cierre para la renovación, la reparación y el reemplazo de los equipos indispensables o incluso para la ampliación de la capacidad de producción mediante nuevas inversiones.

8.5 Producción por contrato

Se suele considerar menos arriesgado iniciar el desarrollo del fraccionamiento de plasma del país con un fraccionamiento por contrato o fraccionamiento externalizado. Estos sistemas implican que un operador en el extranjero fraccione el plasma nacional en productos que se utilizarán en el país que suministró el plasma. En el caso de la producción externalizada, todos los productos producidos con el plasma de un país regresan al país de donde proviene el plasma. No siempre ocurre así con los acuerdos de producción por contrato, ya que se puede llegar a acuerdos diferentes con respecto a los productos elaborados. Por ejemplo, se puede

proporcionar plasma a cambio de productos del fraccionador. Cuando se aspira lograr un fraccionamiento en el país, se escogerá de preferencia un fraccionador por contrato o externalizado con miras a una futura transferencia de la tecnología de fraccionamiento. El fraccionamiento por contrato o externalizado en un ambiente regulado exige una calidad considerable del plasma importado o exportado (véase el capítulo 5). La colaboración exitosa con un productor por contrato o externalizado exige sostenibilidad, continuidad, el establecimiento de capacidad suficiente para fraccionar el plasma adicional, garantizar la calidad del plasma, instaurar medidas adicionales de seguridad de ser necesario y alinear el volumen de plasma con los volúmenes normales de producción. Se ha calculado que cerca de 45% del costo global de los productos de fraccionamiento del plasma corresponde al costo del plasma. Además, el fraccionador cobra al proveedor del plasma los costos incurridos en el proceso de fraccionamiento. No es sencillo calcular los márgenes de utilidad para el fraccionador con el fraccionamiento externalizado y dependen del tipo de contrato y la diversidad de productos requeridos. Los cargos varían considerablemente y pueden abarcar consideraciones estratégicas relacionadas tanto con el acceso general que tiene el fraccionador al mercado en el país del cliente, como con el ingreso inmediato por la actividad de externalización (49).

En resumen, para asegurar el éxito a largo plazo, la participación en un programa de fraccionamiento del plasma debe decidirse con la plena comprensión de todos los aspectos económicos y debe llevarse a cabo de manera gradual y progresiva.



ENFOQUE PROGRESIVO DE LA PRODUCCIÓN NACIONAL DE PLASMA, COMPONENTES DEL PLASMA Y CONCENTRADOS DE INMUNOGLOBULINA CON SEGURIDAD VIROLÓGICA REFORZADA

Según se ha subrayado en esta orientación, garantizar un suministro suficiente de PMDP a partir del plasma obtenido localmente, ya sea mediante fraccionamiento en el extranjero o fraccionamiento en el país a escala industrial, es un proceso a largo plazo que plantea desafíos a muchos países de ingresos medianos y bajos. A la espera de avances en el fraccionamiento industrial del plasma, se pueden adoptar medidas progresivas, encaminadas a mejorar la disponibilidad de plasma, componentes del plasma y concentrados de inmunoglobulina seguros mediante una producción local a pequeña escala de productos alternativos.

9.1 Motivación de la preparación local de productos alternativos con seguridad virológica reforzada en espera de la disponibilidad de productos medicinales derivados del plasma

Se acepta que el tratamiento óptimo de los pacientes con algunos trastornos hemorrágicos congénitos y adquiridos incluye la administración de concentrados de factores de coagulación específicos (derivados del plasma u obtenidos por recombinación genética) (53). Asimismo, el mejor tratamiento de los pacientes que presentan afecciones con inmunodeficiencia son los concentrados de inmunoglobulinas fraccionadas a escala industrial. Sin embargo, el acceso a estos productos en la mayoría de los países de ingresos medianos y bajos está excesivamente limitado, aunque estos preparados farmacéuticos se encuentren en la Lista Modelo de la OMS de Medicamentos Esenciales (4). A falta de concentrados de factores de coagulación, el tratamiento de restitución en la hemofilia A, la enfermedad de von Willebrand y la deficiencia o la disfunción del fibrinógeno en muchos de estos países depende en gran parte del uso de crioprecipitados sin inactivación de virus que se producen en el país (11, 54) y el tratamiento de la hemofilia B depende de la transfusión de plasma sin inactivación de virus. La mayoría de los pacientes con inmunodeficiencia en los países de ingresos medianos y bajos no recibe ningún tratamiento específico por falta de acceso a un concentrado de inmunoglobulina (55).

Por consiguiente, es una prioridad inmediata corregir los problemas existentes de suministro para el tratamiento de los trastornos hemorrágicos y la inmunodeficiencia en los países de ingresos medianos

y bajos. Además, también es primordial abordar los problemas de seguridad que plantean las opciones limitadas de tratamiento disponibles en estos países. El uso de los productos que se generan a partir de donaciones mal analizadas o donaciones sin inactivación de virus expone muchos pacientes a un riesgo considerable de contraer infecciones transmitidas por transfusión (infección por el VIH, hepatitis B, hepatitis C e infecciones emergentes, por ejemplo, por el virus del Nilo Occidental, el virus del Zika o del dengue) (2, 11, 12). Es posible responder a estos problemas con la instauración de tecnologías eficaces de inactivación de virus que se han desarrollado para el plasma (utilizado como producto terapéutico o como una fuente de crioprecipitado), el crioprecipitado (12, 45, 53) y los preparados de concentrados de inmunoglobulina en pequeña escala (56).

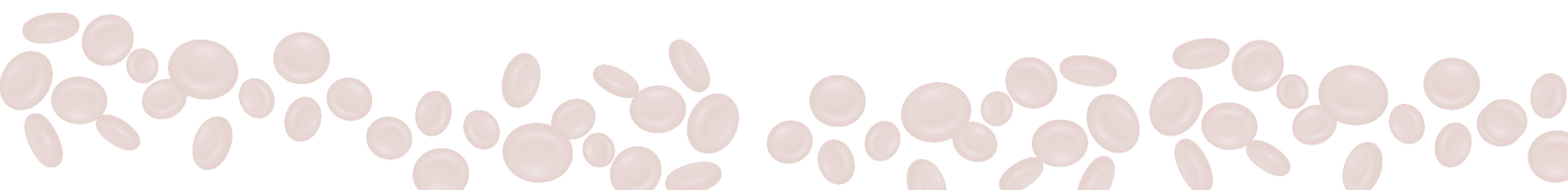
La disponibilidad de plasma, crioprecipitado, plasma desprovisto de crioprecipitado e inmunoglobulinas tratados con tecnologías confirmadas de inactivación de virus que preservan eficacia del producto puede aumentar de manera considerable la seguridad clínica del plasma y los componentes del plasma de producción local. Esta estrategia puede ofrecer un mejor tratamiento a los pacientes con una gran diversidad de trastornos hemorrágicos (hemofilia A, enfermedad de von Willebrand y agotamiento o disfunción de fibrinógeno, y hemofilia B) o inmunodeficiencias, hasta que estén disponibles los concentrados de factores de coagulación e inmunoglobulinas. La introducción de estas tecnologías debería tener lugar después de una evaluación exhaustiva de la necesidad actual de estos productos en el país y de la factibilidad de suministrarlos en un sistema con garantía de la calidad y en la escala apropiada (2). En consecuencia, se deben producir localmente suministros de plasma, componentes del plasma e inmunoglobulinas más seguros en espera de la disponibilidad de PMDP generados por fraccionamiento del plasma local (57).

9.2 Medidas progresivas para avanzar hacia la preparación local de productos de plasma con inactivación de virus

La preparación de plasma, crioprecipitado, plasma desprovisto de crioprecipitado e inmunoglobulinas con inactivación de virus depende en primer lugar de la separación del plasma de la sangre entera. Después de una evaluación cuidadosa de las necesidades clínicas de plasma para transfusión y componentes del plasma al nivel nacional, el gobierno debe adoptar medidas encaminadas a procurar una disponibilidad suficiente de recursos de infraestructura, financieros y humanos a los servicios de sangre locales con el fin de promover la producción de plasma. El apoyo financiero ayuda a estos servicios a adquirir y operar el equipo necesario para la separación de la sangre y el almacenamiento de los componentes sanguíneos y a iniciar un mejoramiento progresivo del suministro, la seguridad y la calidad del plasma y los componentes del plasma, que incluye la introducción de métodos de inactivación y eliminación de virus y la concentración de inmunoglobulinas en pequeña escala. Estas medidas se pueden iniciar en los servicios de sangre más avanzados del país y luego extenderlas a otros centros, según sea necesario, en función de los conocimientos técnicos existentes en el país. Además, el plasma recuperado que no satisface las normas de congelación y almacenamiento para la producción de factores de coagulación, puede usarse en la producción de proteínas estables como las inmunoglobulinas y la albúmina (3).

9.2.1 Transferencia y aplicación de tecnologías validadas de inactivación de virus

Existen tecnologías de inactivación fotoquímica o con solventes y detergentes que permiten la preparación de unidades aisladas de plasma con reducción de patógenos, a partir de sangre entera o por procedimientos de aféresis (58). El crioprecipitado y el plasma desprovisto de crioprecipitado se pueden preparar a



partir de este plasma con reducción de patógenos mediante procedimientos corrientes de producción de crioprecipitado y aislamiento del plasma sobrenadante pobre en crioprecipitados (58). Además, existen tecnologías de tratamiento específico de inactivación de virus de lotes pequeños de crioprecipitado con una combinación de solvente y detergente (45, 53, 59) y de los concentrados de inmunoglobulina obtenidos a partir de combinaciones pequeñas de plasma mediante la purificación con ácido caprílico (56, 60). La decisión sobre el tamaño del lote debe tomarse según el resultado de un análisis de evaluación de riesgos que tenga en cuenta todas las medidas que contribuyen a la seguridad virológica, incluida la selección de los donantes, el espectro y la sensibilidad de las pruebas diagnósticas de virus realizadas a las donaciones individuales y los lotes y la solidez de los procedimientos de reducción que inactivan o eliminan los virus. El uso de una tecnología transferida de inactivación de virus debería servir como una etapa intermedia que garantice algún acceso al tratamiento, hasta que estén disponibles los PMDP de plasma local en cantidades suficientes (12, 29).

9.2.2 Medidas progresivas que deben adoptarse

Se recomienda adoptar las siguientes medidas progresivas sobre los servicios de sangre de los países de ingresos medianos y bajos, con el objeto de mejorar gradualmente la disponibilidad de plasma y de componentes del plasma que cumplan las normas para una transfusión segura en condiciones óptimas a los pacientes que necesitan tratamiento con derivados del plasma.

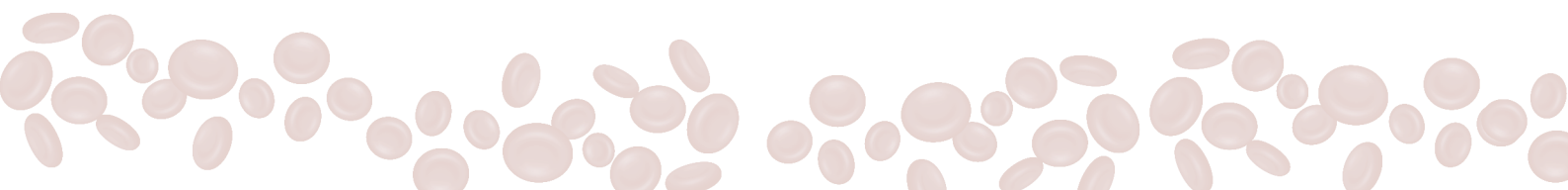
Asegurarse de que los servicios que participan en la recolección, el análisis y el procesamiento de las donaciones de sangre observen las buenas prácticas de manufactura reconocidas internacionalmente. En concreto, instaurar un procedimiento de selección de los donantes de sangre y de recolección, infraestructuras de análisis de las donaciones, un sistema de selección y validación de las pruebas diagnósticas *in vitro* y un sistema de trazabilidad en cada servicio de sangre participante, con el fin de procurar que se satisfagan los requisitos de calidad y seguridad reconocidos internacionalmente para la donación de sangre:

- Aumentar y mejorar la separación de la sangre entera en sus componentes para generar un volumen cada vez mayor de plasma que debe congelarse (plasma fresco congelado) y almacenarse, siguiendo las directrices locales e internacionales pertinentes, en condiciones de funcionamiento que preserven su calidad natural, incluido el contenido de factores de coagulación.
- Aumentar y mejorar el procesamiento de cada plasma fresco congelado, aplicando procedimientos rigurosos de descongelación, centrifugación, congelación y almacenamiento que faciliten la preparación de crioprecipitado natural de donante único y de plasma desprovisto de crioprecipitado natural de donante único, en condiciones que preserven la actividad funcional de los factores de coagulación, como el factor VIII, el factor de von Willebrand, el fibrinógeno y el factor IX.
- En concordancia con el mantenimiento de un inventario adecuado de los componentes del plasma, considerar la posibilidad de introducir un período de cuarentena de tres a seis meses para el plasma, el crioprecipitado y el plasma desprovisto de crioprecipitado, de manera que pueda realizarse a los donantes de sangre habituales, cuando sean aptos para una donación ulterior, una nueva serie de análisis de marcadores virales. Si los resultados de los marcadores virales son no reactivos, el plasma, el crioprecipitado o el plasma desprovisto de crioprecipitado producidos con la donación anterior pueden entonces liberarse para transfusión. Si el donante no regresa al final del período de cuarentena, las unidades no deben transfundirse, pero se pueden reasignar para una producción adicional en productos finales por métodos que incluyan la inactivación de virus (por ejemplo, por fraccionamiento o producción a pequeña escala de inmunoglobulinas). Si bien es difícil realizar la cuarentena en los países de ingresos medianos y bajos con una proporción baja de donantes habituales analizados, una

vez que es plenamente funcional, este sistema contribuye a evitar los riesgos de transfundir plasma o componentes del plasma de donaciones que se obtuvieron antes, durante el período silente de la infección por virus.

- Cuando una cuarentena no sea factible técnicamente, considerar un período de retención de dos semanas, durante las cuales los servicios de sangre deben almacenar el plasma o los componentes del plasma. El objetivo de este período de retención es el retiro del plasma o sus componentes en los casos donde la información obtenida después de la donación inhabilitaría al donante.
- Considerar la transferencia de tecnologías validadas de inactivación de virus para el plasma, el crioprecipitado y el plasma desprovisto de crioprecipitado y de métodos de producción en lotes pequeños de componentes de plasma con inactivación de virus, como crioprecipitados e inmunoglobulinas en los entornos donde los concentrados comerciales no están disponibles o son inasequibles.
- Considerar la organización de instalaciones pequeñas y de equipos para el tratamiento de inactivación de virus del plasma, el crioprecipitado y el plasma desprovisto de crioprecipitado.
- Ampliar el número de servicios de sangre capaces de preparar plasma, crioprecipitado, plasma desprovisto de crioprecipitado y concentrados de inmunoglobulinas en pequeña escala con inactivación de virus, mientras progresan los esfuerzos encaminados a establecer el fraccionamiento del plasma en el país.

Sopesar los pros y los contras de los diferentes modelos de fraccionamiento del plasma con las ventajas y las desventajas de la preparación local de componentes sanguíneos seguros usando tecnologías de inactivación en los servicios de sangre existentes es un ejercicio primordial después de haber realizado una evaluación nacional de la situación. La mejor opción debe ser realista y sostenible en el entorno actual y futuro.



10

CAPÍTULO

CONCLUSIONES

En los países de ingresos medianos y bajos se produce un desperdicio extraordinario del plasma generado, que podría usarse para producir PMDP que se necesitan con urgencia si se cumpliesen las normas de calidad del plasma. En la presente orientación se promueve y se proporciona una hoja de ruta sobre las medidas que pueden adoptarse para disminuir este desperdicio de plasma y aumentar el suministro de PMDP en los países de ingresos medianos y bajos. Los principales destinatarios de la orientación son las autoridades regulatorias nacionales, las organizaciones de recolección de sangre, los donantes de sangre y sus asociaciones, los médicos y los pacientes. Los puntos principales comunicados en la orientación son los siguientes.

- El plasma humano es un recurso estratégico que se puede procesar en más de 30 proteínas terapéuticas únicas, que se usan para tratar diversos trastornos hematológicos e inmunitarios y enfermedades infecciosas específicas.
- La Lista Modelo de la OMS de Medicamentos Esenciales incluye varios PMDP (por ejemplo, inmunoglobulinas normales, factores de coagulación VIII y IX e inmunoglobulina anti-D).
- Los PMDP se producen mediante un proceso industrial complejo denominado “fraccionamiento del plasma”, que precisa grandes volúmenes de plasma que cumpla con criterios estrictos de calidad y seguridad.
- El fraccionamiento del plasma comporta tecnologías de purificación de proteínas y tecnologías de inactivación y eliminación específicas de virus. Muchos países de ingresos altos tienen acceso local a estas tecnologías o compran PMDP en el extranjero.
- El suministro de PMDP en los países de ingresos medianos y bajos es excesivamente deficiente con respecto a las necesidades de los pacientes, lo cual depende tanto de la escasez mundial como de los costos de estos productos y causa aumento de la mortalidad, la morbilidad y mayores gastos en la atención de salud.
- Con el propósito de aumentar el acceso a los PMDP por fraccionamiento del plasma en el país donde este se produce, los países de ingresos medianos y bajos deberían en primer lugar reforzar las infraestructuras locales de recolección de sangre o plasma de donantes voluntarios no remunerados y velar por su calidad y seguridad, mediante la aplicación de las buenas prácticas de manufactura y una supervisión regulatoria eficaz.

- La aplicación de las buenas prácticas de manufactura en los servicios de sangre es un prerrequisito para el fraccionamiento del plasma en el país, también mejorará la calidad y la seguridad de los componentes de la sangre para transfusión y con ello se mejorará la atención del paciente y se disminuirá el riesgo de enfermedades infecciosas transmitidas por transfusión.
- La mejora de las infraestructuras y la calidad de las prácticas de obtención de la sangre requiere liderazgo competente y recursos humanos locales, además de apoyo financiero inicial, pero con el tiempo mejorará la eficacia del servicio nacional de sangre y garantizará su sostenibilidad.
- Las autoridades regulatorias nacionales son una parte interesada primordial en la garantía de la calidad y la seguridad de la sangre y el plasma recogidos.
- Todo programa encaminado a aumentar el volumen y mejorar la calidad de la sangre y el plasma recogidos necesita recibir el respaldo de las organizaciones locales de donantes de sangre.
- Se alienta firmemente a los países de ingresos medianos y bajos a que supervisen las necesidades clínicas de sangre y de componentes sanguíneos a nivel del país y que fomenten una educación adecuada de los médicos sobre las indicaciones clínicas de los componentes de la sangre, basadas en la evidencia.
- Una vez que se ha llevado a cabo esta evaluación, deben adoptarse medidas progresivas que procuren un aumento continuo del volumen de plasma con una calidad adecuada para fraccionamiento.
- Una opción intermedia, en espera de alcanzar la suficiencia de PMDP mediante la compra y el fraccionamiento del plasma local, consiste en la producción local de plasma con reducción de patógenos o de fracciones de plasma como crioprecipitado e inmunoglobulinas, mediante métodos validados. Esta estrategia debe estar precedida de una evaluación exhaustiva de las necesidades actuales de estos productos y de la factibilidad de suministrarlos en un sistema con garantía de la calidad y en una escala apropiada.
- Es posible que en una región múltiples países agrupen sus volúmenes de plasma disponibles para fraccionamiento, si se cumplen en cada país las normas de calidad del plasma y se establece el reconocimiento mutuo de esta práctica en las diferentes autoridades regulatorias competentes.
- Cuando se alcanza el volumen de plasma necesario que reúne las condiciones para el fraccionamiento, se pueden considerar varias opciones de producción de PMDP.
- Una opción es la instauración de un programa de fraccionamiento del plasma por contrato o por externalización, en virtud del cual se suministra el plasma nacional a un fraccionador autorizado en un país extranjero, que por su parte provee PMDP, según los términos predeterminados.
- Otra opción es la construcción de una instalación local de fraccionamiento del plasma, que debe funcionar en condiciones bien definidas que garanticen la calidad y la seguridad de los productos medicinales derivados que se producen. Se precisa una planificación cuidadosa para velar por la rentabilidad de esta operación.
- Este reforzamiento de la capacidad requiere líderes locales competentes en la medicina de las transfusiones, que estén estrechamente vinculados con el proceso de toma de decisiones.
- Existen directrices, recomendaciones e informes de la OMS disponibles, incluidas las publicaciones mencionadas en esta orientación, destinadas a ayudar a los países de ingresos medianos y bajos a mejorar el acceso a los PMDP.



En conclusión, en aras de la salud pública, se alienta a los países de ingresos medianos y bajos a que adopten medidas graduales encaminadas a aumentar el acceso a los PMDP absolutamente necesarios, mediante la facilitación del fraccionamiento del plasma en el país. Esta estrategia exige: *a)* reconocer que el plasma es un recurso nacional que no debería desperdiciarse por razones éticas y pragmáticas; *b)* adoptar medidas concretas encaminadas a mejorar y velar por la calidad y la inocuidad del plasma tanto para transfusión como para manufactura ulterior; y *c)* establecer un contrato con un fraccionador en el extranjero u organizar una instalación de fraccionamiento en el país.

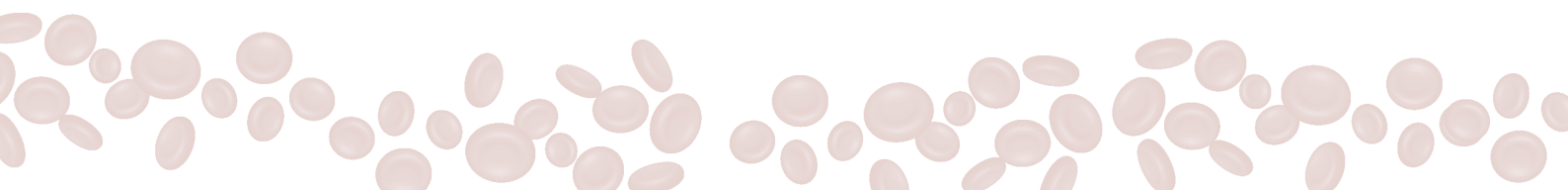


REFERENCIAS

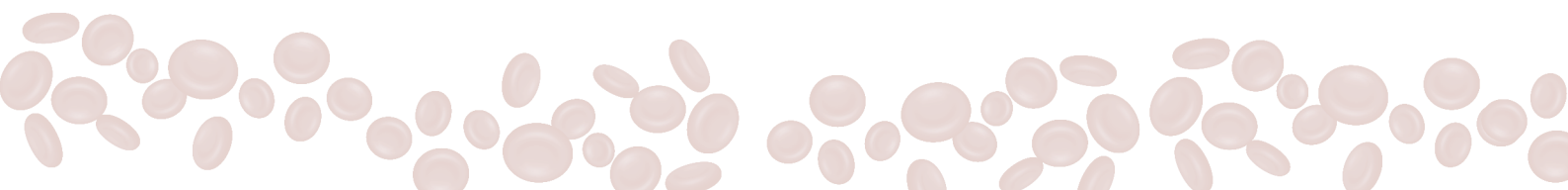
1. WHO Action Framework to Advance Universal Access to Safe, Effective and Quality-Assured Blood Products 2020–2023. Ginebra: Organización Mundial de la Salud (<https://www.who.int/publications/i/item/action-framework-to-advance-uas-bloodprods-978-92-4-000038-4>, consultado el 21 de diciembre del 2020).
2. Faber JC, Epstein J, Burnouf T. Improving haemophilia therapy in developing countries: virus-safe cryoprecipitate. *Vox Sanguinis*. 2019;114:635–6.
3. WHO recommendations for the production, control and regulation of human plasma for fractionation. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2005 (<https://www.who.int/biologicals/publications/ECBS%202005%20Annex%204%20Human%20Plasma%20Fractionation.pdf?ua=1>, consultado el 21 de diciembre del 2020).
4. Organización Mundial de la Salud. Model List of Essential Medicines: 21st list 2019. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2019 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/325771>, consultado el 21 de diciembre del 2020).
5. Organización Mundial de la Salud. Model List of Essential Medicines for Children: 5th list (modificación más reciente de junio del 2015). Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015 (https://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/20/EMLc_2015_FINAL_amended_JUN2015.pdf?ua=1, consultado el 21 de diciembre del 2020).
6. Resolución WHA28.72. Utilización y suministro de sangre y productos sanguíneos de origen humano. 28.^a Asamblea Mundial de la Salud, mayo de 1975. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 1975 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/105214/WHA28.72_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y, consultado el 15 de enero del 2021).
7. Resolución WHA58.13. Seguridad de la sangre: propuesta para el establecimiento del Día Mundial del Donante de Sangre. 58.^a Asamblea Mundial de la Salud, mayo del 2005. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2005 (http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/23085/WHA58_13-sp.pdf?sequence=1&isAllowed=y, consultado el 15 de enero del 2021).
8. Resolución WHA63.12. Disponibilidad, seguridad y calidad de los productos sanguíneos. 63.^a Asamblea Mundial de la Salud, mayo del 2010. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2010 (https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63/A63_R12-sp.pdf?ua=1, consultado el 21 de diciembre del 2020).
9. Improving access to safe blood products through local production and technology transfer in blood establishments. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015 (https://www.who.int/phi/publications/blood-prods_technology_transfer.pdf, consultado el 21 de diciembre del 2020).
10. Prevot J, Jolles S. Global immunoglobulin supply: steaming towards the iceberg? *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2020;20:557–64.
11. Faber JC, Burnouf T. Bitter progress in the treatment of haemophilia A in low-income countries. *Lancet Haematology*. 2018;5:e239.
12. Recommendations on local production of virus-inactivated cryoprecipitate. International Society of Blood Transfusion Working Party on Global Blood Safety; 2019 (http://www.isbtweb.org/fileadmin/user_upload/Final_Clean_Local_preparation_of_virus-inactivated_cryoprecipitate.pdf, consultado el 21 de diciembre del 2020).
13. WHO guidelines on good manufacturing practices for blood establishments. Serie de Informes Técnicos de la OMS N. °961, Anexo 4. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2011 (https://www.who.int/bloodproducts/publications/GMP_Bloodestablishments.pdf, consultado el 23 de diciembre del 2020).



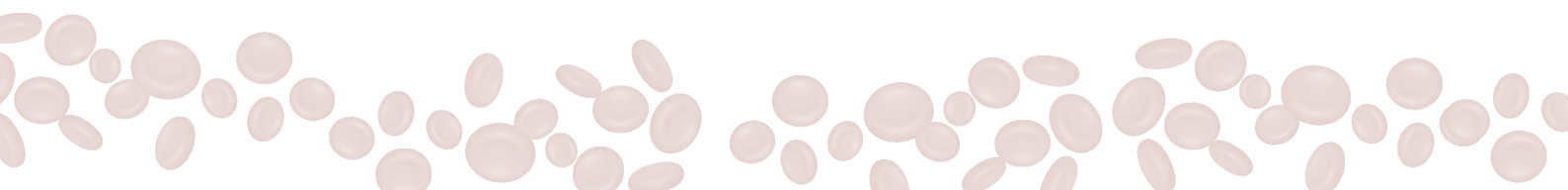
14. Global Database on Blood Safety: report 2004–2005. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2008 (https://www.who.int/bloodsafety/global_database/GDBSReport2004-2005.pdf?ua=1, consultado el 22 de diciembre del 2020).
15. Aide-mémoire: strengthening national regulatory authorities. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2003 (https://www.who.int/bloodproducts/publications/en/A_80815.pdf?ua=1, consultado el 22 de diciembre del 2020).
16. Assessment criteria for national blood regulatory systems. En: WHO Expert Committee on Biological Standardization: sixty-second report. Serie de Informes Técnicos de la OMS N.º 979. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2013 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/89156>, consultado el 22 de diciembre del 2020).
17. Design guidelines for blood centres. Manila, Filipinas: Oficina Regional de la OMS para el Pacífico Occidental; 2010 (<https://www.who.int/bloodsafety/publications/guidebloodcentres/en/>, consultado el 23 de diciembre del 2020).
18. Guidelines on viral inactivation and removal procedures intended to assure the viral safety of human blood plasma products. Serie de Informes Técnicos de la OMS N.º 924. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2004 (https://www.who.int/bloodproducts/publications/WHO_TRS_924_A4.pdf, consultado el 23 de diciembre del 2020).
19. Current good manufacturing practice for blood and blood components. En: Code of Federal Regulations Title 21, Chapter I, Subchapter F, Part 606. Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA); 2019 (<https://ecfr.io/Title-21/pt21.7.606>, consultado el 23 de diciembre del 2020).
20. Annex 14: Manufacture of medicinal products derived from human blood or plasma. En: EudraLex: The rules governing medicinal products in the European Union. Volume 4: EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Comisión Europea: Dirección General de Sanidad y Consumidores; 2011 (https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/annex14_rev30-03_2011_en.pdf, consultado el 23 de diciembre del 2020).
21. Guideline on plasma-derived medicinal products. Agencia Europea de Medicamentos: Comité para Medicamentos de Uso Humano; 2011 (https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-plasma-derived-medicinal-products_en.pdf, consultado el 23 de diciembre del 2020).
22. Human plasma for fractionation: plasma humanum ad separationem. European Pharmacopoeia Monograph 0853. European Pharmacopoeia Monograph 7.0 2008:0853 https://file.wuxuwang.com/yaopinbz/EP7/EP7.0_02__715.pdf
23. WHO Global Benchmarking Tool + Blood (GBT + Blood) for evaluation of national regulatory systems of blood products including whole blood, blood components and plasma derived products. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2019 (https://www.who.int/medicines/regulation/benchmarking_tool_plus_blood/en/, consultado el 23 de diciembre del 2020).
24. Plasma master file (PMF) certification. Agencia Europea de Medicamentos (<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/plasma-master-file-pmf-certification>, consultado el 23 de diciembre del 2020).
25. Guía para establecer un sistema nacional de hemovigilancia. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2017 (<https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/33882/9789275319468-spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y>, consultado el 23 de diciembre del 2020).
26. Aide-mémoire for national health authorities: national haemovigilance system. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015 (https://www.who.int/bloodsafety/am_National_Haemovigilance_System.pdf?ua=1, consultado el 23 de diciembre del 2020).



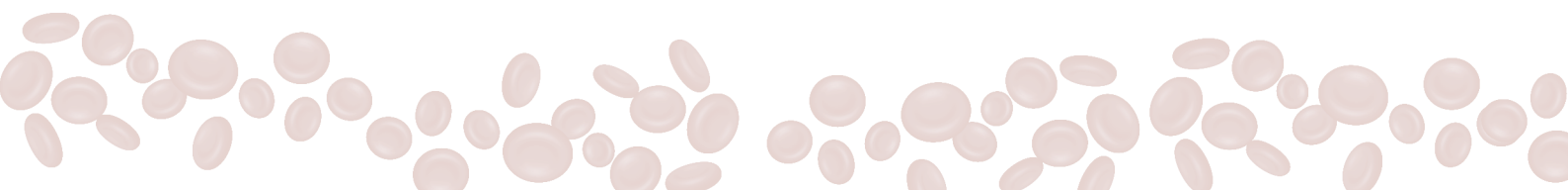
27. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Product- or population-specific considerations II: biological medicinal products. Agencia Europea de Medicamentos; 2016 (https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-product-population-specific-considerations-ii_en-0.pdf, consultado el 23 de diciembre del 2020).
28. Burnouf T, Epstein J, Faber JC. Recovered plasma for fractionation: call for quality standards to end wastage. *Vox Sanguinis*. 2020;115:213–4.
29. Recommendations on increasing availability of recovered plasma for fractionation. International Society of Blood Transfusion Working Party on Global Blood Safety (http://www.isbtweb.org/fileadmin/user_upload/Final_Clean_-_Plasma_for_fractionation_and_safe_blood_products_TB.pdf, consultado el 23 de diciembre del 2020).
30. Strengers PFW, Klein HG. Plasma is a strategic resource. *Transfusion*. 2016;56(12):3133–7.
31. Burnouf T, Seghatchian J. “Go no Go” in plasma fractionation in the world’s emerging economies: still a question asked 70 years after the COHN process was developed! *Transfusion and Apheresis Science*. 2014;51:113–9.
32. Donor management manual. DOMAINE project; 2010 (https://webgate.ec.europa.eu/chafea_pdb/assets/files/pdb/2007202/2007202_d04_en_ps.pdf, consultado el 28 de diciembre del 2020).
33. Blood donor selection: guidelines on assessing donor suitability for blood donation. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2012 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/76724>, consultado el 28 de diciembre del 2020).
34. Towards 100% voluntary blood donation: a global framework for action. Ginebra: Organización Mundial de la Salud y Federación Internacional de Sociedades de la Cruz Roja y de la Media Luna Roja; 2010 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/44359>, consultado el 28 de diciembre del 2020).
35. Aide-mémoire for ministries of health: developing a national blood system. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2011 (https://www.who.int/bloodsafety/publications/am_developing_a_national_blood_system.pdf, consultado el 28 de diciembre del 2020).
36. Smith A, Matthews R, Fiddler J. Recruitment and retention of blood donors in four Canadian cities: an analysis of the role of community and social networks. *Transfusion*. 2013;53(Suppl. 5):1805–1845.
37. Renzaho AMN, Polonsky MJ. The influence of acculturation, medical mistrust, and perceived discrimination on knowledge about blood donation and blood donation status. *Transfusion*. 2013;53(Suppl. 5):1625–1715.
38. Polonsky MJ, Renzaho AMN, Brijnath B. Barriers to blood donation in African communities in Australia: the role of home and host country culture and experience. *Transfusion*. 2011;51(8):1809–19.
39. A path to voluntary blood movement. Comité Internacional de la Juventud de la Federación Internacional de Organizaciones de Donantes de Sangre; 2020 (<http://www.fiobs-ifbdo.org/>, consultado el 28 de diciembre del 2020).
40. Ricciuti E, Bufali MV. The health and social impact of blood donors associations: a social return on investment (SROI) analysis. *Evaluation and Program Planning*. 2019;73:204–13.
41. Samukange WT, Gardarsdottir H, Leufkens HGN, Mantel-Teeuwisse AK. Selection of blood, blood components and blood products as essential medicines in 105 low- and middle-income countries. *Transfusion Medicine Reviews*. 2019;34(2):94–100.
42. Veldhuizen I, van Dongen A. Motivational differences between whole blood and plasma donors already exist before their first donation experience. *Transfusion*. 2013;53(8):1678–86.



43. Blood donor counselling: implementation guidelines. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014 (https://www.who.int/bloodsafety/voluntary_donation/Blooddonorcounselling.pdf?ua=1, consultado el 28 de diciembre del 2020).
44. Código ético relativo a la medicina transfusional. Ámsterdam, Países Bajos: Sociedad Internacional de Transfusión Sanguínea (https://www.isbtweb.org/fileadmin/user_upload/ISBT_Code_Of_Ethics_Spanish.pdf, consultado el 28 de diciembre del 2020).
45. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components, 20th edition. Consejo de Europa; 2020 (https://www.edqm.eu/sites/default/files/medias/fichiers/Blood/blood_guide_20th_edition_table_of_contents.pdf, consultado el 28 de diciembre del 2020).
46. Hellstern P. The rationale behind German guidelines on donor plasmapheresis: Germany: regulation on minimal IgG level for individualised donor management + current changes in the volumes and donation intervals. International Symposium on Plasma Supply Management, 29 de enero del 2019. Strasbourg, Francia.
47. Screening donated blood for transfusion-transmissible infections: recommendations. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2009 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44202/9789241547888_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y, consultado el 28 de diciembre del 2020).
48. Guidelines on estimation of residual risk of HIV, HBV or HCV infections via cellular blood components and plasma. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2017 (https://www.who.int/bloodproducts/brn/ResRiskGL_WHO_TRS_1004_web_Annex_4.pdf?ua=1, consultado el 28 de diciembre del 2020).
49. Information sheet: plasma contract fractionation program. Ginebra: Organización Mundial de la Salud.
50. Guidance for industry: good pharmacovigilance practices and pharmacoepidemiologic assessment. Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA); 2005 (<https://www.fda.gov/files/drugs/published/Good-Pharmacovigilance-Practices-and-Pharmacoepidemiologic-Assessment-March-2005.pdf>, consultado el 4 de enero del 2021).
51. Centralization of testing and processing activities. Ginebra: Organización Mundial de la Salud. Guidance on centralization of blood donation testing and processing. Geneva: World Health Organization; 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240020825>.
52. Position statement on use of pathogen-reduced cryoprecipitate in settings where commercial clotting factor concentrates are unavailable or unaffordable. Ginebra: Red de Organismos Reguladores de la Donación y Transfusión de Sangre de la OMS; 2019 (https://www.who.int/bloodproducts/brn/BRN-Position-Statement-on-Pathogen-reduced-Cryoprecipate_12112019.pdf?ua=1, consultado el 4 de enero del 2021).
53. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW et al. WFH guidelines for the management of hemophilia, third edition. *Haemophilia*. 2020;26(S6):1–158.
54. Global status report on blood safety and availability, 2016. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2017 (<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254987/1/9789241565431-eng.pdf>, consultado el 8 de enero del 2021).
55. Bousfiha AA, Duff C, Hsieh E. Ensuring access to immunoglobulin therapies for people with primary immunodeficiency: a need to improve individuals' quality of life and the sustainability of health-care systems. *Frontiers in Immunology*. 2017;8:1165.
56. El-Ekiaby M, Vargas M, Sayed M, Gorgy G, Goubran H, Radosevic M et al. Minipool caprylic acid fractionation of plasma using disposable equipment: a practical method to enhance immunoglobulin supply in developing countries. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2015;9:e0003501.



57. Burnouf T, Faber JC, Radosevic M, Goubran H, Seghatchian J. Plasma fractionation in countries with limited infrastructure and low-/medium income: how to move forward? *Transfusion and Apheresis Science*. 2020;59(1):102715.
58. Gehrie EA, Rutter SJ, Snyder EL. Pathogen reduction: the state of the science in 2019. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2019;33:749–66.
59. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components, 20th edition. Consejo de Europa; 2020.
60. Position paper on use of convalescent plasma, serum or immune globulin concentrates as an element in response to an emerging virus. Ginebra: Red de Organismos Reguladores de la Donación y Transfusión de Sangre de la OMS; 2017 (https://www.who.int/bloodproducts/brn/2017_BRN_PositionPaper_ConvalescentPlasma.pdf?ua=1, consultado el 8 de enero del 2021).





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

