

# GUÍA PARA LA EVALUACIÓN DE CONCENTRADOS DE FACTORES DE COAGULACIÓN



Segunda edición

Preparado por Albert Farrugia, BSc, PhD  
para la Federación Mundial de Hemofilia

Publicado por la Federación Mundial de Hemofilia

© World Federation of Hemophilia, 2003, 2008

Las organizaciones de hemofilia interesadas tienen autorización para reproducir o traducir este documento, de manera parcial o total, siempre que hagan el reconocimiento adecuado a la FMH. Sin embargo, no se autoriza la reproducción o traducción parcial o total de este documento para su venta o para su uso con fines comerciales.

Esta guía también está disponible como archivo PDF en [www.wfh.org](http://www.wfh.org).

### **Federación Mundial de Hemofilia**

1425 René-Lévesque Boulevard West, Suite 1010

Montréal, Québec H3G 1T7

Canadá

Teléfono: (514) 875-7944

Fax: (514) 875-8916

Correo electrónico: [wfh@wfh.org](mailto:wfh@wfh.org)

Internet: [www.wfh.org](http://www.wfh.org)

La Federación Mundial de Hemofilia (FMH) no respalda oficialmente a unos fabricantes ni unos productos de tratamiento en concreto; las referencias a nombres de productos no se deben interpretar como un reconocimiento oficial de los mismos por parte de la FMH. La FMH no es una agencia reguladora, por lo que no puede hacer recomendaciones sobre la seguridad de unos hemoderivados concretos. Las autoridades reguladoras de cada país deberán hacer estas recomendaciones teniendo en cuenta la legislación aplicable, las políticas nacionales de salud y las mejores prácticas clínicas.

## **Agradecimientos**

En la preparación de la presente guía han participado muchas personas. La Federación Mundial de Hemofilia (FMH) desea dar las gracias a Dr. Terry Snape por la elaboración de una primera versión del texto y a los revisores: Dr. Thierry Burnouf, Dr. Thomas Lynch, Dra. Hannelore Willkommen, Dra. Dorothy Scott, los miembros del comité ejecutivo de la FMH David Page, Dr. Bruce Evatt, Dr. Paul Giangrande, Brian O'Mahony y los miembros del Comité de la FMH sobre seguridad, abastecimiento y accesibilidad de hemoderivados. Agradecemos también a Elizabeth Myles y a Mark Brooker por su colaboración en la edición de esta guía. Desearíamos agradecer a Grifols y a la doctora Sol Ruiz por su apoyo en la traducción al español. Todas las opiniones expresadas en la presente guía pertenecen a su autor principal y no son necesariamente compartidas por la FMH ni por ninguno de los revisores de la guía.

# SUMARIO

	<b>PÁGINA</b>
<b><u>INTRODUCCIÓN</u></b>	<b>1</b>
<b><u>SECCIÓN 1:</u></b> Factores que afectan la calidad y la seguridad de los concentrados de factores de coagulación	<b>3</b>
<b><u>SECCIÓN 2:</u></b> Concesión de licencias, regulación y control de concentrados de factores de coagulación (Europa y Norteamérica)	<b>15</b>
<b><u>SECCIÓN 3:</u></b> Establecimiento de procedimientos de concesión de licencias, regulación y control en países carentes de sistemas reguladores bien establecidos	<b>21</b>
<b><u>SECCIÓN 4:</u></b> Evaluación de concentrados de factores de coagulación	<b>27</b>
<b><u>SECCIÓN 5:</u></b> Aspectos relacionados con la seguridad de lotes pequeños de crioprecipitado, fabricados a escala local	<b>35</b>
<b><u>CONCLUSIÓN</u></b>	<b>41</b>
<b><u>APÉNDICES</u></b>	
Apéndice 1: Registro de concentrados de factores de coagulación	<b>43</b>
Apéndice 2: Ejemplo de cuestionario para la evaluación de productos	<b>53</b>
Apéndice 3: Glosario	<b>57</b>
Apéndice 4: Recursos de la FMH	<b>59</b>



# INTRODUCCIÓN

La selección de productos terapéuticos para el tratamiento de la hemofilia es una labor complicada. En países con abundancia de recursos, las agencias reguladoras son las encargadas de tomar las principales decisiones para determinar si un producto es lo suficientemente seguro y de buena calidad. Ejemplos de estas agencias son la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) y la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMA), que se dedican a evaluar productos y a conceder licencias de comercialización. Muchos países no cuentan con los recursos suficientes para crear una agencia de estas características; sin embargo, a pesar de la ausencia de una agencia reguladora acreditada, aún es posible tomar decisiones acertadas en cuanto a la adquisición de productos para el tratamiento de la hemofilia. Para ello, las autoridades deben comprender y poner en práctica una serie de principios establecidos a la hora de evaluar las distintas características de los productos ofrecidos. Esta guía pretende facilitar estos principios para ayudar a los funcionarios de la administración pública y otras personas responsables de la selección de productos terapéuticos para el tratamiento de la hemofilia para los sistemas sanitarios de sus países.

Los productos para el tratamiento de la hemofilia se dividen en dos tipos principales: los derivados de plasma donado por donantes de sangre humana y los elaborados mediante tecnología recombinante. Esta guía se centra en los derivados del plasma. Los procesos actuales para la fabricación de productos para el tratamiento de la hemofilia, cuando se gestionan correctamente, pueden generar productos con unos riesgos tan reducidos como la mayoría de los demás fármacos que se usan hoy día. Sin embargo, debido a que los productos para el tratamiento de la hemofilia elaborados con sangre humana tienen un historial comprobado de transmisión de agentes infecciosos a través de la sangre, como el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y la hepatitis, es imprescindible asegurarse de que los productos que se consideren para la compra sean seguros y no contengan infecciones víricas. En la sección 1 de la presente guía se describen los factores que afectan a la calidad, la seguridad y la eficacia de los productos para el tratamiento de la hemofilia y, en particular, las medidas tomadas para garantizar que no contengan virus. Se estudia en profundidad el impacto de la calidad del plasma sanguíneo en la seguridad del producto. También se analizan en detalle los métodos para la reducción de virus durante la fase de fabricación.

Los sistemas reguladores en los Estados Unidos y la Unión Europea (UE) para la reglamentación y el control de productos medicinales farmacéuticos están bien establecidos y sus métodos pueden ser útiles para países que desean crear un marco propio para la evaluación y la selección de productos. Las prácticas estadounidenses y europeas aparecen resumidas y comentadas en la sección 2; sin embargo, cabe destacar que sus sistemas son muy complejos y puede que no se ajusten a las circunstancias de un país que esté creando un sistema regulador nuevo.

En la sección 3 se ofrecen consejos para las autoridades reguladoras en países que carecen de un sistema establecido para la regulación de los derivados del plasma y que quieren desarrollar procedimientos para garantizar la seguridad y la calidad de los derivados del plasma. También se estudian los aspectos relacionados con las pruebas de los productos acabados y las posibles aportaciones (y limitaciones) de dichas pruebas para evaluar la seguridad de un lote determinado de productos en lo que respecta al riesgo de infección.

A partir de los principios enunciados en los apartados anteriores, la sección 4 ofrece un modelo de evaluación de productos para los encargados de tomar estas decisiones en países carentes de agencias reguladoras establecidas. Incluye los requisitos que se deben cumplir como mínimo para que un producto se pueda considerar para su compra, así como casos hipotéticos donde se explica cómo se evalúan los productos.

Muchos países en vías de desarrollo siguen usando crioprecipitados de producción local para tratar la hemofilia A. En la sección 5 se estudian las medidas dirigidas a garantizar la seguridad y la calidad de los crioprecipitados de producción local, que son algo distintos a los concentrados debido a la naturaleza del producto.

En los apéndices se incluye diverso material práctico para ayudar a las autoridades a evaluar los productos. En el apéndice 1 se incluye el “Registro de concentrados de factores de coagulación” que consiste en una lista de productos para el tratamiento de la hemofilia disponibles en la actualidad e incluye información sobre fuentes de plasma, pruebas serológicas a plasma donado y procedimientos de reducción de virus. Asimismo, facilita información sobre los fabricantes y las agencias reguladoras que han estudiado propuestas y concedido licencias para su distribución.

El apéndice 2 consiste en un ejemplo de cuestionario para la evaluación de productos para el tratamiento de la hemofilia que incluye la información necesaria para evaluar la seguridad y la calidad de un producto. El fabricante debe llenarlo antes de que comience el proceso de evaluación de un producto.

A menudo, el lenguaje y las siglas empleadas por los funcionarios de las agencias reguladoras y la administración pública son de difícil comprensión. El apéndice 3 consiste en un glosario que define los procesos empleados en la fabricación y el control de los productos para el tratamiento de la hemofilia. En el apéndice 4 se relacionan otros recursos de la FMH.

Esta guía fue escrita pensando específicamente en los productos para el tratamiento de la hemofilia, pero muchos de los principios son aplicables a todos los medicamentos derivados del plasma. El término “derivados de plasma fraccionado” se usa a lo largo de la guía para abarcar a todos los productos derivados de lotes (pools) grandes de plasma (más de 1 000 donaciones) mediante un proceso que incorpora métodos posteriores de purificación.

# FACTORES QUE AFECTAN LA CALIDAD Y LA SEGURIDAD DE LOS CONCENTRADOS DE FACTORES DE COAGULACIÓN

## Introducción: determinantes de la seguridad vírica de los derivados del plasma

---

Puesto que en el pasado los productos para el tratamiento de la hemofilia elaborados con sangre humana han sido transmisores de agentes infecciosos transportados por la sangre (como el virus de inmunodeficiencia humana y la hepatitis), es imprescindible asegurarse de que los productos cuyo uso se está considerando sean seguros y no contengan infecciones víricas. Desde los años ochenta, los fabricantes y las agencias reguladoras de la fabricación de derivados de plasma fraccionado han respondido a la preocupación acerca de los virus que se transmiten por la sangre elaborando una serie completa de medidas destinadas a reducir, si no eliminar, el riesgo de infección. Dichas medidas se basan en los siguientes principios:

- 1) Selección de donantes de sangre y plasma apropiados.
- 2) Análisis de la materia prima del plasma mediante pruebas de laboratorio.
- 3) Eliminación de todo virus contaminante mediante el proceso de fabricación.

De estos tres principios, la eliminación de virus mediante el proceso de fabricación es el que ha mejorado en mayor medida la seguridad de los productos para el tratamiento de la hemofilia.

Entre las medidas para mejorar la seguridad vírica de los derivados del plasma se encuentran:

- Procedimientos de selección que garantizan la exclusión de donantes con comportamientos de alto riesgo.
- Pruebas serológicas obligatorias de VIH, hepatitis B y hepatitis C en todas las donaciones de plasma.
- Retención en inventario y exclusión del plasma basándose en información posterior a la donación.
- Técnica de amplificación de ácidos nucleicos (NAT) de VHC-ARN (y cada vez más para otros virus, como VIH, VHB, B19 y VHA) en lotes mínimos, y exclusión de donaciones reactivas.
- Pruebas de marcadores víricos y material genómico vírico en muestras de lotes de la materia prima del plasma.
- Inclusión de uno o varios métodos específicos validados para la inactivación y/o eliminación de virus durante el proceso de fabricación.
- Capacidad total de seguimiento del plasma desde los donantes hasta los productos finales.

Asimismo, algunas agencias y fabricantes realizan también pruebas de marcadores víricos y material genómico en los productos acabados. Las ventajas de este proceso como medidor de la seguridad de los productos para el tratamiento de la hemofilia se tratan en profundidad en el apartado sobre pruebas de productos finales de la sección 3, página 21.

La combinación de procedimientos de selección de donantes apropiados, de análisis con la generación actual de pruebas serológicas normalizadas y, en particular, la inclusión de medidas para inactivar o eliminar los virus han hecho que los derivados de plasma fraccionado no contengan virus graves conocidos que se transmiten por la sangre, como VIH, VHB y VHC. Los derivados de plasma fraccionado fabricados siguiendo los procesos actuales y las normas de correcta fabricación se encuentran entre los productos terapéuticos de menor riesgo que se usan hoy día.

## Calidad del plasma

---

Entre los factores que afectan a la calidad y seguridad del plasma se encuentran:

- 1) Factores relacionados con la manipulación del plasma, como su separación, almacenamiento y transporte, así como los métodos empleados para su obtención (*recuperado* de sangre completa o entera u obtenido por *aféresis*).
- 2) Epidemiología de donantes (infecciones víricas, enfermedad de priones).
- 3) Selección de donantes y procedimientos de pruebas (incluida la técnica NAT) para reducir el periodo ventana en la infección con diferentes virus.

Todos estos factores afectan la seguridad de los derivados de plasma fraccionado con respecto a los agentes infecciosos transmisibles. También afectan el rendimiento y la actividad específica de los productos.

## Selección de donantes

---

Los procedimientos de selección de donantes están diseñados para identificar y excluir a los donantes que corren el riesgo de estar infectados con virus que pueden transmitirse mediante una transfusión de sangre. En países desarrollados, los procedimientos de selección de donantes han alcanzado un alto grado de sofisticación y complejidad, y los reguladores han incluido estos procedimientos en su evaluación de la seguridad general del material empleado en la fabricación de derivados del plasma.

Entre los criterios de exclusión de donantes empleados en diversos marcos reguladores se encuentran:

- Historial de infecciones de transmisión sanguínea.
- Uso de drogas por vía intravenosa.
- Comportamiento sexual de alto riesgo (sexo entre hombres, prostitución).
- Haber recibido sangre, tejidos, etc.
- Comportamiento de riesgo (tatuajes, *piercing*, etc.)
- Intervenciones médicas, como cirugías, ciertas enfermedades, etc.

Como ocurre con todas las demás medidas descritas en la presente guía, la capacidad para poner en práctica estas medidas puede variar de un país a otro. Las autoridades reguladoras deben estudiar cuáles son las necesidades internas de cada país antes de imponer medidas específicas.

## Tipos de plasma

---

Los tipos de plasma pueden diferenciarse según la condición de pago al donante (remunerado o no remunerado) y el método de obtención (recuperado u obtenido por aféresis). El *plasma recuperado* es un subproducto de sangre completa donada y normalmente se obtiene de donantes no remunerados. El *plasma obtenido por aféresis* se obtiene de donantes, la mayoría remunerados, mediante el proceso llamado plasmaféresis, que extrae únicamente el plasma del donante. Una vez extraído y procesado con métodos que excluyen e inactivan o eliminan los virus envueltos (VIH, VHC y VHB), tanto el plasma recuperado como el obtenido por aféresis presentan el mismo grado de seguridad vírica en los productos derivados.

En el pasado, antes de que se regulara el sector de la sangre, se consideraba que el plasma para fraccionamiento obtenido de donantes remunerados presentaba un mayor riesgo de infección vírica que el plasma de donantes voluntarios procedentes de la misma población. Sin embargo, hoy día ha dejado de ser así en los sistemas sanguíneos desarrollados de Norteamérica y Europa, gracias a los estrictos regímenes reguladores que encontramos en estas regiones y a la introducción de normas igualmente rigurosas para el sector. La aplicación de la técnica NAT en el plasma destinado a fraccionamiento en estos sistemas ha reducido enormemente el contenido vírico de VIH y VHC para todos los tipos de donantes. Esta equivalencia en el grado de seguridad no tiene por qué darse necesariamente en otras poblaciones de donantes, por lo que las autoridades deben estudiar cada fuente de plasma basándose en los factores de seguridad descritos en la presente guía, independientemente de que se trate de donantes remunerados o no remunerados.

La incorporación de métodos de reducción de virus inactiva o elimina este pequeño contenido vírico con igual eficacia tanto para el plasma recuperado como para el obtenido por aféresis. Además, la adopción de medidas por parte de la industria del plasma obtenido por aféresis (en su mayoría obtenido de donantes remunerados), como la retención en inventario del plasma o los requisitos para ser donante, han hecho que este plasma, en cuanto a su seguridad como materia prima, sea potencialmente más seguro que el plasma recuperado de sangre completa, al que no se pueden aplicar muchas de estas medidas.

Las fuentes de plasma remuneradas y no remuneradas deben evaluarse por separado y con relación a toda la gama de medidas de seguridad expuestas en la presente guía. Es sabido que en determinadas poblaciones de donantes de plasma por aféresis de países en vías de desarrollo, el riesgo que presentan los donantes remunerados es alto y podría ser mayor que el que presentan los donantes no remunerados, aunque no existen datos precisos para valorar este hecho. Fundamentalmente, las autoridades deben evaluar cada fuente de plasma por separado.

## Pruebas de detección en donantes

---

Las donaciones individuales de sangre se someten a pruebas para garantizar que los virus que se transmiten por la sangre no pasen al lote de plasma. Las pruebas de detección que se encuentran actualmente disponibles son para la hepatitis B (VHB), la hepatitis C (VHC) y el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Todas las donaciones de plasma deben someterse a pruebas de detección de estos tres virus.

Las pruebas de detección de infecciones víricas mediante la reacción inmunológica del donante son limitadas ya que existe un periodo “ventana” antes de que la reacción inmunológica del cuerpo genere niveles suficientes del marcador inmunológico. Durante este periodo el donante es infeccioso pero

la infección no puede detectarse. En infecciones con el VHB, el marcador serológico detectado en las pruebas tradicionales es un antígeno (HbsAg) relacionado con el virus, en vez de un indicador de reacción inmunológica; pero el periodo ventana sigue existiendo. Con la técnica NAT, este periodo se acorta mediante la detección del genoma vírico, que aparece en la sangre antes que los marcadores inmunológicos. La reciente introducción de la técnica NAT ha reducido la carga vírica de los lotes de plasma y ha aumentado, por consiguiente, el margen de seguridad en caso de que no funcionen los procedimientos de reducción de virus. Sin embargo, es una técnica muy cara y, dada la eficacia de los procedimientos de reducción de virus, no se trata de un requisito indispensable.

<b>PRUEBA</b>	<b>RECOMENDADA</b>	<b>OBLIGATORIA</b>
Anti-VIH	Sí	Sí
Anti-VHC	Sí	Sí
HbsAg (hepatitis B)	Sí	Sí
VIH ARN <sup>1</sup> (NAT)	Sí	No
VHC ARN (NAT)	Sí	No
VHB ADN (disponible próximamente)	Sí	No
B19 <sup>2</sup> ADN (disponible próximamente)	Sí	No
VHA <sup>3</sup> ARN (disponible próximamente)	Sí	No

<sup>1</sup> ADN = Ácido desoxirribonucleico. Estos dos constituyen los elementos esenciales del código genético.

<sup>2</sup> B19 = Parvovirus humano B19

<sup>3</sup> VHA = Virus de la hepatitis A

## Retención en inventario del plasma

La retención en inventario consiste en retener el plasma almacenado (congelado) antes de procesarlo en concentrados. La donación de plasma se retiene hasta que las pruebas al donante muestren que la donación no se obtuvo mientras el donante se encontraba en el periodo ventana de la enfermedad. El uso de la retención en inventario del plasma hasta que se compruebe que el donante de plasma cumple los requisitos necesarios mejora aún más la seguridad y es un método aconsejable, aunque no obligatorio. Por lo general, esta medida sólo puede tomarse en el caso del plasma por aféresis, ya que los donantes por aféresis pueden donar con mayor frecuencia, lo cual puede traducirse en un mayor número de donaciones durante el periodo ventana infeccioso. Las características específicas de la retención en inventario del plasma varían entre las organizaciones que la practican. Su eficacia es mayor cuando no se utilizan las donaciones que no se han sometido a una segunda prueba, independientemente de si el donante regresa o no. No siempre se toma esta precaución, por lo que, al valorar las ventajas relativas en cuanto a seguridad de las fuentes remuneradas y no remuneradas de plasma, deben estudiarse las características específicas de la retención en inventario del plasma de cada proveedor.

## Garantizar la seguridad de las materias primas

---

Los procedimientos de selección de donantes que excluyen a donantes de grupos de alto riesgo, en combinación con las pruebas serológicas de las donaciones de plasma, son las medidas más importantes a fin de garantizar una materia prima segura para el proceso de fraccionamiento. El fraccionador sólo puede garantizar la seguridad de la materia prima mediante el uso de proveedores que excluyan donantes de grupos de alto riesgo y usen pruebas de detección de virus de buena calidad. Las secciones 2, 3 y 4 incluyen más consejos sobre cómo pueden cerciorarse las autoridades reguladoras de la seguridad de la materia prima empleada en la producción de hemoderivados. Algunos fraccionadores podrían adquirir plasma del mercado abierto en vez de obtenerlo de sus propios centros o de centros que suscriban sus normas. El plasma procedente de este mercado abierto no estará sujeto a las mismas exigencias de seguridad y regulación a las que se somete el plasma procedente de centros acreditados, por lo que las autoridades deberían desestimar el uso de productos elaborados con este tipo de plasma.

## Procesos de reducción vírica

---

Existen dos tipos de procesos de reducción vírica: la inactivación (muerte del virus) y la eliminación del virus mediante la purificación proteica. Los procedimientos de eliminación vírica durante el proceso de fabricación son los que han tenido mayor impacto en la mejora de la seguridad de los productos para el tratamiento de la hemofilia. Todos los componentes de la cadena de seguridad de la sangre que se describen en la presente guía son necesarios para la seguridad de los productos; pero los procesos de fabricación pueden desempeñar un papel de especial importancia. Por ejemplo, el tratamiento con solvente-detergente hizo que los productos para el tratamiento de la hemofilia no representaran un riesgo de contagio de hepatitis C antes de que la introducción de pruebas de virus aumentara la seguridad de las transfusiones de sangre normal y de crioprecipitados de donantes únicos con respecto a la transmisión del VHC. Las autoridades encargadas de evaluar qué medidas son imprescindibles para garantizar la seguridad de los productos y qué medidas resultan prescindibles aunque mejoren dicha seguridad, deben tener en cuenta las características de los derivados del plasma, como los productos para el tratamiento de la hemofilia, con relación a los productos hospitalarios de los principales bancos de sangre.

Pese a que la selección de donantes y el sometimiento de sus donaciones a pruebas de detección, junto con una técnica NAT adecuada (y retención en inventario del plasma en los casos en que pueda aplicarse) han reducido considerablemente el riesgo de que los virus transmitidos por la sangre entren al lote de fraccionamiento, debemos suponer que en cualquier lote de plasma para fraccionamiento puede haber niveles de virus capaces de transmitir una infección. La inclusión en el proceso de fraccionamiento de uno o varios métodos validados para inactivar y/o eliminar determinados virus, principalmente los virus envueltos (VIH, VHB y VHC), se traduce en derivados del plasma que, en esencia, no presentan el riesgo de portar estos virus. Sin embargo, los procesos actuales de inactivación y eliminación son menos eficaces contra virus no envueltos (principalmente el VHA y el parvovirus B19, aunque este problema también puede abarcar virus y agentes infecciosos “desconocidos”).

Existe una variedad de métodos de reducción vírica disponibles, entre ellos el de solvente-detergente, el tratamiento térmico (pasteurización, calor seco o calor por vapor) y la nanofiltración. Las ventajas y limitaciones de estos métodos se detallan en la tabla 2, página 10 que aparece a continuación.

Las fallas de pruebas, de procesamiento o de sistemas críticos de calidad tienen más posibilidades de producir un lote de producto con mayor riesgo de infección que cualquier deficiencia básica en el diseño o la competencia del proceso. Debido a la importancia de la eliminación vírica para la máxima seguridad de los derivados del plasma, no pueden admitirse fallas en las etapas del proceso del que depende la eliminación vírica. La validación de los procesos y los sistemas que siguen las normas de correcta fabricación más exigentes —capacidad de rastreo, segregación de las etapas de fabricación del producto para evitar la contaminación cruzada, capacitación, documentación, control de cambios, informes de desviaciones— son los elementos básicos para la fabricación confiable de derivados del plasma seguros y eficaces.

## **Virus no envueltos**

---

Los métodos actuales para la inactivación y/o eliminación vírica son eficaces con virus envueltos, pero su eficacia contra virus no envueltos es menor. Pese a que algunos métodos de eliminación vírica, especialmente la nanofiltración, han demostrado ofrecer al menos una reducción parcial de la carga vírica de virus no envueltos durante la fabricación del producto, deben usarse otras estrategias, en particular la vacunación, siempre que sea posible, de las personas que recibirán concentrados de plasma durante toda su vida (contra el VHA, por ejemplo). Para los virus no envueltos conocidos, muchos fabricantes han creado programas que incluyen pruebas límite del lote de plasma usando la técnica NAT, las cuales apuntan a un nivel máximo de contaminación vírica, en vez de la eliminación absoluta. A falta de métodos validados de reducción vírica en las diferentes etapas del proceso de fabricación, este sería el mejor método general que existe actualmente para reducir la carga vírica del lote de plasma y, por tanto, para reducir las posibilidades de transmisión de los virus sometidos a pruebas siguiendo esta metodología.

## **Variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (vECJ)**

---

Experimentos con diferentes especies animales demostraron que las enfermedades conocidas como encefalopatías espongiformes transmisibles (EET) son transmisibles a través de sangre, plasma y fracciones de plasma. Estos experimentos demostraron que una parte considerable de la infecciosidad de la sangre se encuentra de hecho en el plasma y es trasladada a las fracciones plasmáticas cuando el plasma se transforma en productos terapéuticos. No obstante, dependiendo de la fracción estudiada y de la técnica de fabricación utilizada, mucha de la infecciosidad es eliminada o retirada del producto terapéutico como resultado del proceso de fabricación.

Por lo menos algunos de los estudios en animales se han confirmado en humanos, dado que cuatro receptores de sangre o glóbulos rojos de donantes que contrajeron una EET —la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (vECJ)<sup>1</sup>— también resultaron infectados con la enfermedad. Por lo tanto, esta enfermedad constituye un riesgo para la seguridad de la sangre y se enfrenta con la misma combinación de medidas usadas para minimizar el riesgo de transmisión viral. La única medida de selección de donantes posible en la actualidad a fin de minimizar el riesgo de que la sangre de donantes que incuban la enfermedad entre al lote de plasma es el aplazamiento de personas que han estado expuestas a EET por haber viajado o residido en un país en donde la enfermedad ingresó a la cadena alimenticia. Estas medidas de aplazamiento han sido aplicadas por varios países. El objetivo

<sup>1</sup> La ECJ es la forma humana de la encefalopatía espongiforme bovina (EEB), una enfermedad del ganado que ha afectado animales del RU y del continente europeo, y que se piensa entró a la cadena alimenticia mediante el consumo de productos cárnicos contaminados. Para información actualizada sobre la prevalencia de EEB en diferentes países, visite [www.oie.int](http://www.oie.int).

principal de tales políticas han sido viajes al Reino Unido (RU) o estancias en ese país durante el periodo en el que la EET estuvo entrando en la cadena alimenticia de dicha nación, aunque algunos países también han incluido el aplazamiento de donantes con historial de viajes y/o residencia en otros países con una menor epidemia de EET.

**Tabla 2: Ventajas y otros aspectos que conviene considerar para la elección de tratamientos de reducción vírica de derivados del plasma**

TRATAMIENTO	VENTAJAS	ASPECTOS QUE CONSIDERAR
<p><b>Solvente-detergente (SD)</b> Tratamiento con una mezcla de sustancias químicas, solventes y detergentes, que inactivan los virus mediante la eliminación de la envoltura lipídica que recubre algunos tipos de virus. Por ende, no es eficaz contra agentes que no tienen esta envoltura.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sumamente eficaz contra virus envueltos.</li> <li>• Equipo relativamente sencillo.</li> <li>• Efecto no desnaturizante en las proteínas.</li> <li>• Alta recuperación de la actividad funcional proteica.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exige un paso posterior en el proceso de fabricación para la eliminación de los agentes solventes-detergentes.</li> <li>• Ineficaz contra los virus no envueltos, p. ej. B19 o VHA.</li> </ul>
<p><b>Pasteurización</b> Este es un término genérico para el tratamiento con calor de una proteína en solución, a una temperatura de 60 °C durante 10 horas. Su eficacia para inactivar virus depende de las condiciones exactas en las que se realiza. Cuando se utiliza para el tratamiento de proteínas frágil, tales como los concentrados de factor, la solución debe incluir sustancias químicas protectoras para preservar la proteína; estas sustancias también podrían preservar el virus.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Potencial para inactivar virus envueltos y no envueltos en lípidos, incluido el VHA. Cada proceso necesita ser evaluado con base en la información presentada por el fabricante.</li> <li>• Equipo relativamente sencillo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Depende de las condiciones.</li> <li>• Los estabilizantes proteicos pueden proteger a los virus.</li> <li>• No inactiva al B19.</li> <li>• Baja recuperación de factores de coagulación frágiles.</li> <li>• Posible generación de neoantígenos.</li> </ul>
<p><b>Calor por vapor</b> Actualmente sólo utilizado por un fabricante.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Puede inactivar virus envueltos y no envueltos, inclusive el VHA.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Posible riesgo de transmisión del VHC y VHG.</li> <li>• No inactiva al B19.</li> </ul>
<p><b>Calor seco final</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Este método consiste en calentar el producto final en estado liofilizado en el envase usado para administrar y reconstituir el concentrado. La eficacia de la eliminación viral depende en gran medida de la combinación exacta de tiempo y temperatura a la que se somete el producto. Los fabricantes describen las siguientes condiciones:</li> <li>• 60 °C durante 72 horas</li> <li>• 80 °C durante 72 horas</li> <li>• 100 °C durante 30 minutos</li> <li>• 100 °C durante 120 minutos</li> <li>• 65 °C durante 96 horas</li> </ul> <p>Por ejemplo, se sabe que 60 °C son menos eficaces que 80 °C, durante periodos similares. Cada proceso debe evaluarse con base en la información presentada por el fabricante.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Puede inactivar virus envueltos y no envueltos, inclusive el VHA.</li> <li>• Tratamiento aplicado al envase final.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No inactiva al B19.</li> <li>• Pérdida del 10 al 20% de actividad del factor de coagulación</li> <li>• Exige un control estricto del contenido de humedad residual.</li> </ul>
<p><b>Nanofiltración en membranas de 15 nm</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eliminación de virus basada en un efecto de exclusión por tamaño.</li> <li>• Eliminación de todos los virus más importantes, inclusive VHA y B19.</li> <li>• Es posible que elimine priones.</li> <li>• La integridad y la capacidad de eliminación del filtro se valida después de su uso.</li> <li>• Alta recuperación de actividad proteica.</li> <li>• No desnaturiza las proteínas.</li> <li>• Los riesgos de contaminación en el procesamiento posterior se limitan cuando la filtración se realiza antes del llenado aséptico.</li> <li>• Los filtros se encuentran a la venta, sin derechos de patente.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No aplicable a concentrados proteicos de alto peso molecular (sin pérdida significativa de proteína).</li> </ul>
<p><b>Nanofiltración en membranas de 35 nm</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Parecido a las membranas de 15 nm.</li> <li>• Aplicable a algunos concentrados de factor VIII y de factor de Von Willebrand.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No elimina completamente los virus pequeños.</li> </ul>

Adaptado de: Ala F, Burnouf T, and El Nagueh M, *Plasma Fractionation Programmes for Developing Countries*, WHO Regional Publications, Eastern Mediterranean Series, No. 22, 1999, and Burnouf T and Radosevich M, "Reducing the risk of infection from plasma products; specific preventative strategies," *Blood Reviews*, 2000, 14: 94-110.

Las autoridades que se enfrentan a la decisión de excluir o no a los donantes en situación de riesgo de transmisión de la vECJ deben valorar detenidamente el efecto de medidas preventivas de estas características en su abastecimiento total de sangre. En muchos países en vías de desarrollo escasea la sangre, por lo que estas naciones no pueden permitirse perder donantes por el posible riesgo de transmisión de la vECJ. Además, en regiones donde predominan otros riesgos comprobados, como la infección del VIH y el VHC, la decisión de no aceptar donantes acreditados habituales por un posible riesgo de transmisión de la vECJ pudiera resultar en una mayor utilización de donantes nuevos con una proporción mayor de estas infecciones comprobadas. Los donantes nuevos siempre presentan mayores niveles de marcadores víricos que los donantes habituales, por lo que las autoridades de países en vías de desarrollo, donde puede que no se optimicen los procedimientos de selección y las pruebas de detección, deben cerciorarse de que los riesgos que aún no han sido probados no sean desplazados por los reales.

Actualmente no existe una prueba de detección de la vECJ, y es poco probable que se cuente con una en los próximos años, a pesar del considerable esfuerzo para desarrollarla. Si la experiencia con infecciones virales puede servir como guía, es probable que la exclusión de donaciones infectadas, con el objeto de lograr la seguridad de los lotes de productos de plasma no sea posible mediante medidas de selección y pruebas.<sup>2</sup>

Lo anterior convierte a la eliminación de la infecciosidad a través del proceso de fabricación en la principal ruta para minimizar el riesgo de transmisión de la vECJ a través de productos de plasma.

El nivel de eliminación logrado mediante los diferentes procesos es considerable y probablemente haya contribuido a la ausencia de infección por la vECJ observada hasta ahora en receptores de productos de plasma, incluyendo personas con hemofilia. Es sabido que plasma de personas que subsecuentemente presentaron la vECJ se ha usado para fabricar estos productos, incluyendo concentrados de factor. Autoridades encargadas de la reglamentación, entre ellas la FDA de Estados Unidos<sup>3</sup>, han desarrollado evaluaciones para calcular el riesgo que representan estos productos, usando principios también descritos por la FMH. Contamos con diversas publicaciones relevantes en [www.wfh.org](http://www.wfh.org).

Todos los cálculos coinciden en que el riesgo depende en gran medida del nivel de eliminación logrado por el proceso de fabricación, y que los concentrados de alta pureza representan un menor riesgo, ya que el agente infeccioso se elimina de manera más eficaz. Esto debiera tomarse en cuenta al evaluar la seguridad de los concentrados, al mismo tiempo teniendo en mente que aun los receptores de productos de baja pureza fabricados a partir de lotes de plasma recolectados durante el periodo de penetración de la EEB a la cadena alimenticia del RU no han presentado la vECJ, a pesar de la conclusión de las autoridades del RU de que estos pacientes tienen un mayor riesgo de padecer la vECJ en comparación con la población del RU en general.<sup>4</sup>

En resumen, es importante reiterar que no ha habido casos de la vECJ transmitida por derivados de plasma, inclusive concentrados de factores de coagulación. Las hemorragias siguen siendo la principal causa de mortalidad y morbilidad entre las personas con hemofilia, y es importante conservar el acceso a productos que previenen estos episodios. Autoridades reguladoras y fabricantes están ahora totalmente conscientes del riesgo de transmisión de la vECJ a partir de derivados de plasma y han instaurado medidas a fin de garantizar que los procesos de fabricación se optimicen para eliminar la infecciosidad potencial. La inclusión de tales medidas debería formar parte del proceso de evaluación de los concentrados de factores de coagulación.

<sup>2</sup> Infecciones como el VIH y el VHC continuaron transmitiéndose a través de productos para el tratamiento de la hemofilia aun después de la introducción de medidas de selección y pruebas que generalmente no son suficientemente sensibles para evitar que donaciones infectadas se incluyan en lotes de plasma que contienen miles de unidades.

<sup>3</sup> <http://www.fda.gov/cber/blood/vcjdisk.htm>

<sup>4</sup> [http://www.hpa.org.uk/webw/HPAweb&HPAwebStandard/HPAweb\\_C/1195733818681?p=1191942152861](http://www.hpa.org.uk/webw/HPAweb&HPAwebStandard/HPAweb_C/1195733818681?p=1191942152861)

## Pureza frente a seguridad

---

La pureza se refiere al porcentaje del ingrediente deseado (p. ej.: factor VIII) en los concentrados, en comparación con otros ingredientes presentes. Los concentrados del mercado varían mucho en su pureza (véase el “Registro de concentrados de factores de coagulación” del apéndice 1, página 43). Por lo general, los productos que se elaboran con mayor pureza tienden a relacionarse con bajos rendimientos de fabricación, debido a una menor cantidad de factor von Willebrand (la proteína natural portadora del factor VIII), por lo que resultan más costosos.

En algunos productos, una mayor pureza implica ventajas clínicas. Por ejemplo, los concentrados de factor IX de gran pureza que carecen de los factores II, VII y X se prefieren para el tratamiento de la hemofilia B a los denominados concentrados de complejo de protrombina elaborados con una mezcla de estos factores, ya que se disminuye el riesgo de complicaciones tromboembólicas. No se ha demostrado de manera convincente que la pureza de los concentrados de factor VIII mejore la seguridad de estos productos, siempre que se adopten medidas de eliminación vírica apropiadas. Sin embargo, la preocupación que despierta el riesgo actualmente desconocido de transmisión de la vECJ ha influido en los fabricantes, quienes han validado sus procesos para la posible eliminación en el producto final de agentes del tipo de la vECJ. Estos estudios han demostrado que varios procesos de fabricación de productos de factor VIII y factor IX pueden eliminar niveles considerables de agentes contaminantes del tipo de la vECJ. Por lo general, cuanto más se purifique el producto, mayor será este nivel de eliminación.

## Conclusiones

---

Desde los años ochenta se han introducido varias medidas para reducir el riesgo de transmisión vírica por derivados de plasma fraccionado. No todas las prácticas se consideran normas obligatorias en las agencias reguladoras y su uso por los distintos fraccionadores debe evaluarse en contexto, teniendo en cuenta su seguridad, accesibilidad y costo. Por ejemplo, pudiera ser que la fuente de donación sea importante, pero otras prácticas, como la técnica NAT, que acortan el periodo ventana, y la retención en inventario del plasma, reducen el riesgo de que las unidades infecciosas se añadan al lote. Algunas medidas podrían tener sólo ventajas limitadas para los usuarios de productos para el tratamiento de la hemofilia y podrían afectar el rendimiento y la viabilidad financiera de los procesos de fraccionamiento. Por ejemplo, limitar el tamaño del grupo de donantes puede reducir el riesgo de transmisión vírica, pero probablemente sólo para usuarios poco frecuentes de derivados del plasma. Estas posibilidades deben tenerse en cuenta a la hora de tomar decisiones sobre la compra de productos.

Los procedimientos de selección de donantes que excluyen a donantes de grupos de alto riesgo y las pruebas serológicas de las donaciones de plasma son las medidas más importantes a fin de garantizar una materia prima segura para el proceso de fraccionamiento. Sin embargo, la inactivación durante el proceso de fabricación es la práctica que ha tenido mayor impacto en la seguridad de los derivados de plasma fraccionado. Incluso la admisión de una eficacia limitada contra virus no envueltos en lípidos (para los que puede usarse la técnica NAT a fin de limitar la carga vírica del lote de plasma), la eliminación o inactivación dentro del proceso de fabricación ha significado que los riesgos de recibir un producto infectado sean extremadamente bajos (suponiendo el cumplimiento de las condiciones validadas del proceso). El establecimiento y el mantenimiento de las que se conocen como normas de correcta fabricación en Europa y buenas prácticas de fabricación en el continente Americano, y de condiciones que cumplan los requisitos de licencia (es decir, validadas) son fundamentales para eliminar estos aspectos de riesgo.

## RESUMEN

---

- En el pasado, los derivados de plasma fraccionado han transmitido virus transportados por la sangre (VHB, VHC y VIH).
- Los derivados del plasma fabricados siguiendo los procesos actuales y las buenas prácticas de fabricación o normas de correcta fabricación se encuentran entre los productos terapéuticos de menor riesgo usados actualmente.
- La seguridad de los productos es resultado de medidas adoptadas en varios aspectos:
  - Mejora en la selección de donantes (exclusión de donantes en situación de riesgo).
  - Mejora en las pruebas de detección en donantes (incluida la técnica NAT).
  - Tipo y número de métodos de inactivación y/o eliminación vírica durante el proceso de fabricación.

De los anteriores, la inactivación vírica durante el proceso de fabricación es la medida que más ha contribuido a la seguridad de los productos.

- Los tipos de plasma se clasifican según:
  - La condición de pago al donante (remunerado o no remunerado) que, regulada de acuerdo a las normas actuales, es similar en lo que respecta a la seguridad de los productos fabricados.
  - El método de obtención. En la práctica, todos los métodos permiten elaborar productos seguros y eficaces si los procesos se optimizan adecuadamente y se observan las normas de correcta fabricación.
- La inclusión en el proceso de fraccionamiento de uno o varios métodos con capacidad validada de inactivar o eliminar determinados virus, principalmente virus envueltos (VIH, VHB y VHC), se traduce en derivados del plasma que esencialmente no presentan riesgo de portar estos virus. Los procesos de inactivación y eliminación son menos eficaces contra virus no envueltos (principalmente VHA y B19).
- Actualmente no existe una prueba de detección de la vECJ y no hay métodos de fabricación establecidos para inactivar el agente. Los casos de la vECJ en la población donante del RU han hecho necesaria la exclusión de plasma para fraccionamiento procedente de donantes del RU y han llevado a la exclusión de donantes de otras poblaciones que se consideran en situación de riesgo. No hay un riesgo demostrado de transmisión de la vECJ a través de derivados del plasma.



# CONCESIÓN DE LICENCIAS, REGULACIÓN Y CONTROL DE LOS CONCENTRADOS DE FACTORES DE COAGULACIÓN EN EUROPA Y NORTEAMÉRICA

## Introducción

---

Se han establecido y formalizado sistemas de concesión de licencias, regulación y control de medicamentos con el fin de asegurar que la relación riesgo-beneficio, presente en toda intervención médica, se optimice para garantizar la seguridad de los pacientes. Entre las responsabilidades de las autoridades reguladoras nacionales conforme a estos sistemas se encuentran:

- El establecimiento y mantenimiento de un sistema de concesión de licencias y control que incluye:
  - La revisión de expedientes y la inspección previa a toda aprobación.
  - El registro de productos e instalaciones.
  - La inspección y aplicación de las normas a instalaciones y productos.
- La provisión de normas y directrices.
- La exigencia de que los titulares de licencias adopten y mantengan sistemas de calidad adecuados.
- La provisión de sistemas de vigilancia de productos después de su comercialización.

Los sistemas reguladores de Europa y Estados Unidos están muy desarrollados y son sumamente complejos, por lo que sobrepasan la capacidad de la mayoría de los sistemas sanitarios de países en vías de desarrollo con recursos limitados. Sin embargo, conviene que las autoridades de estos países conozcan las políticas de las principales agencias reguladoras, ya que pueden servirles a fin de desarrollar un marco propio para la evaluación y selección de productos para el tratamiento de la hemofilia. Las políticas de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) y de la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMA) aparecen resumidas en esta sección, junto con otras políticas de armonización.

## Reglamentos y directrices de la FDA

---

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) es la entidad reguladora de mayor envergadura del mundo, con gran número de competencias en cuanto a garantía de calidad de alimentos, medicamentos y productos sanitarios fabricados para su venta y abastecimiento en Estados Unidos. Los reglamentos que ordenan la fabricación y distribución de fármacos se definen en el título 21 del Código de Reglamentos Federales (CFR 21) y en los artículos 1-999 de la Farmacopea de los Estados Unidos. Las secciones del CFR 21 que guardan relación con los derivados del plasma son:<sup>5</sup>

---

<sup>5</sup> Disponible en <http://www.access.gpo.gov>

- Secciones 210 y 211, que describen las buenas prácticas de fabricación actuales.
- Secciones 600 a 680, que establecen los requisitos que deben satisfacer los productos biológicos.

También ofrece orientación (diferente de los reglamentos) a los fabricantes (e inspectores) en una serie de publicaciones impresas y en Internet, entre las que se encuentran:

- Directrices preliminares de la FDA.
- Guías de inspección de la FDA.
- Artículos 1 000 y siguientes de la Farmacopea de los Estados Unidos.

El Centro de Evaluación e Investigación Biológica de los Estados Unidos (CBER por sus siglas en inglés) se encarga de la supervisión de los productos biológicos, incluidos los derivados del plasma, en los siguientes campos:

- Supervisión reguladora, que cubre todos los aspectos de la concesión de licencias y la aplicación de la normatividad.
- Evaluación e investigación de productos, incluida la normalización.
- Adquisición y evaluación de información nueva, incluida la vigilancia.

## Reglamentos y directrices de la EMEA

---

Las disposiciones reglamentarias en Europa se definen a través de un conjunto integral de “directivas”, publicadas por la Unión Europea (UE), y mediante la Farmacopea Europea, publicada por el Consejo de Europa (CE), una entidad que abarca un mayor número de miembros que la UE. Todos los Estados miembros de la UE deben incorporar las directivas de la UE a su legislación nacional para su aplicación.

La directiva más importante<sup>6</sup> relativa a la fabricación de productos de plasma es la 2001/83/EEC, que resume y reemplaza las directivas anteriores: 65/65/EEC, que establece las bases para la reglamentación de productos medicinales patentados; 75/318/EEC, que proporciona normas para productos regulados por la directiva 65/65/EEC; 75/319/EEC, que establece procedimientos administrativos que deben usarse con la directiva 65/65/EEC; y 89/381/EEC, que amplía el ámbito de aplicación de las anteriores para abarcar hemoderivados.

En Europa, la especificación de medicamentos se realiza mediante la monografía 853 de la Farmacopea Europea, “Plasma humano para fraccionamiento”, la única monografía de la Farmacopea Europea que especifica una materia prima. En otras monografías se tratan todos los derivados del plasma suministrados a la UE por dos o más fabricantes. Estas monografías reúnen únicamente las especificaciones mínimas del producto descrito. Los productos deben satisfacer las especificaciones farmacopeicas pertinentes durante todo su periodo de validez.

Las normas para la fabricación y el suministro de productos farmacéuticos para la UE se describen en un compendio de nueve volúmenes: “Normas sobre medicamentos de la Unión Europea”. El volumen 4, titulado “Normas de correcta fabricación”, establece los requisitos mínimos que deben cumplirse en la fabricación de medicamentos. El anexo 1 (Fabricación de medicamentos estériles) y el anexo 14 (Fabricación de productos derivados de sangre o plasma humano) resultan de especial interés con relación a los productos para el tratamiento de la hemofilia.

<sup>6</sup> Busque los documentos relevantes ingresando el número de la directiva en el campo de búsqueda en [http://europa.eu.int/geninfo/query\\_en.htm](http://europa.eu.int/geninfo/query_en.htm). Los primeros dos dígitos de la designación de una directiva corresponden al año en que se redactó la directiva.

El Grupo de Trabajo de Biotecnología de la EMEA, a través de su Comité de Especialidades Farmacéuticas, también publica directrices sobre diversos aspectos de los derivados del plasma, que reflejan las mejores prácticas en este campo (disponibles en [www.emea.eu.int](http://www.emea.eu.int)).

Además, desde 2003 la Comisión Europea ha instaurado una serie de directivas<sup>7</sup> que han establecido un sistema de supervisión centralizada para los establecimientos de recolección de sangre y plasma en la UE. De relevancia inmediata para los productos de tratamiento de la hemofilia son las implicaciones para el plasma sujeto a fraccionamiento, el cual queda cubierto por estas medidas. Por ejemplo, el plasma importado a la UE para fines de fraccionamiento por contrato y reexportación al país de origen está sujeto a este marco regulatorio, con lo cual se requiere que dicho plasma, al momento de ser importado a la UE, cumpla con ciertas normas. Si bien países en vías de desarrollo que desean establecer contratos de fraccionamiento con fabricantes europeos establecidos pudieran percibir tales normas como de difícil cumplimiento, son evidentes los beneficios que para todas las partes representa el sistema de hemoderivados para estos países, incluyendo los productos para el tratamiento de la hemofilia, entre otros. Algunas de las medidas, como el uso de un archivo maestro de plasma (plasma master file o PMF por sus siglas en inglés) en Europa ofrece un elevado nivel de garantía de la calidad de la materia prima.

## **El concepto de archivo maestro de plasma (*plasma master file o PMF*)**

---

El concepto del archivo maestro de plasma (plasma master file o PMF por sus siglas en inglés) fue desarrollado por la EMEA<sup>8</sup>. El objetivo del PMF es especificar plasma para distintos derivados del plasma y establecer una manera rápida y simplificada de garantizar niveles adecuados de calidad y seguridad del plasma como materia prima. Los elementos más importantes del PMF son:

- Exigencia de un contrato formal que regule la compra y el suministro de plasma.
- Descripción del sistema de aseguramiento de la calidad aplicado al suministro y al uso de plasma.
- Sistema de selección de donantes (incluyendo epidemiología de la población).
- Requisitos para las pruebas de muestras de donantes y lotes.
- Sistemas de comunicación y revisión de información posterior a la donación.

El PMF es obligatorio en Europa y está apoyado por directivas para la presentación de información relevante, en particular información que describa la epidemiología de poblaciones de donantes de plasma y sangre que, junto con la información del proceso de fabricación, permite tanto a fabricantes como a autoridades calcular el riesgo residual que representa el producto final respecto de varios agentes infecciosos. Dado que los diferentes fabricantes obtienen su plasma de un entorno dinámico en el que las empresas cambian la fuente de su materia prima según su conveniencia y las presiones del mercado, el perfil de seguridad de la materia prima puede cambiar de un año a otro. A través de la actualización obligatoria del PMF, las autoridades pueden monitorear estos cambios y, en caso necesario, intervenir para excluir plasma de proveedores con un perfil de seguridad inaceptable.

Entre los principios fundamentales del PMF se encuentran:

- La exclusión de donantes en situación de riesgo.
- La serología obligatoria en todas las donaciones de plasma.
- La exclusión de donaciones basada en información posterior a la donación.
- La capacidad de rastreo del donante al producto.

<sup>7</sup> Fácilmente accesibles en [http://www.mhra.gov.au/home/idcplg?IdcService=SS\\_GET\\_PAGE&nodeld=209](http://www.mhra.gov.au/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&nodeld=209)

<sup>8</sup> <http://www.emea.europa.eu/hmts/human/humanguidelines/quality.htm>

Aunque el PMF se ha propuesto y desarrollado para el marco europeo, es un excelente modelo para evaluar la seguridad del plasma y puede adaptarse a otros países como documento autónomo adecuado a las necesidades particulares de cada lugar. Contiene toda la información sobre el plasma como materia prima que necesitan las autoridades nacionales para garantizar su calidad y seguridad. El ejemplo de cuestionario para la evaluación de productos del apéndice 2 incluye elementos extraídos de la directiva del PMF. Las autoridades deberían insistir en la presentación de un PMF completo por parte de los fabricantes, y deberían asegurarse de que los proveedores de materia prima cuyo perfil de seguridad no se adecúe a los requisitos del PMF sean excluidos del grupo que proveerá concentrados para el tratamiento de la hemofilia. Esto es particularmente importante en la globalizada industria del plasma actual, en la que algunas de las empresas más grandes instalan plantas tanto en países sujetos a la supervisión de la EMEA como en otros que quedan fuera del alcance del mandato de la EMEA. El plasma no aceptable para la EMEA puede incorporarse, mediante fabricación en plantas no reguladas por la EMEA, a productos destinados a mercados no regulados por la EMEA, situación que no es deseable en términos de seguridad para los pacientes. A pesar del papel fundamental de la inactivación viral en el proceso de fabricación, es probable que un fabricante que no pueda garantizar un abasto confiable de materia prima segura, de acuerdo con lo establecido en el PMF, no pueda garantizar ante ninguna autoridad su capacidad para fabricar productos de plasma eficaces y seguros.

### **Características comunes a las regulaciones de EE. UU. y la UE**

- Revisión de la información de las solicitudes de autorización de comercialización:
  - Garantías de las fuentes de plasma: plan maestro de plasma (PMF).
  - Consistencia de proceso/lote, incluida la eficacia de los métodos de inactivación/eliminación vírica.
  - Revisión de la información sobre seguridad y eficacia y sobre farmacocinética.
- Inspección y aplicación de las normas en:
  - Grupo de donantes de plasma, instalaciones de recolección y sistemas de calidad.
  - Instalaciones, procesos y sistemas de calidad de fabricación.
- Revisión y salida de lotes por la agencia de control.
  - Revisión de protocolos y prueba de muestras por lotes.
  - Acceso a información sobre tendencias del comportamiento de lotes a través del tiempo.
- Vigilancia posterior a la comercialización: - seguimiento obligatorio.

*Fuente: T. Snape, "Assessment of Products Not Licensed by the FDA and the EMEA", Foro Mundial de la FMH, 21-22 de enero de 2002.*

## Armonización de los requisitos reglamentarios

---

Se ha puesto en marcha un programa para facilitar la armonización de los requisitos para la fabricación y el abastecimiento de medicamentos farmacéuticos en EE UU, la UE y Japón, las tres grandes regiones comerciales donde los requisitos están más institucionalizados. Este programa, bajo los auspicios de la Conferencia Internacional para la Armonización (ICH por sus siglas en inglés), ha avanzado en el campo de las definiciones, pero queda mucho por hacer en cuanto a su aplicación. Entre las directrices<sup>9</sup> establecidas por el momento se encuentran:

- El documento técnico común de la ICH (formato para la solicitud de registro).
- Las directrices de calidad de la ICH (prueba y validación de métodos de prueba).
- Las directrices de eficacia de la ICH (buenas prácticas clínicas).

## RESUMEN

---

- Los sistemas de regulación, concesión de licencias y control de los derivados del plasma se encuentran bien establecidos dentro del marco legislativo de los Estados Unidos y la UE.
- El concepto de archivo maestro de plasma (plasma master file o PMF por sus siglas en inglés) permite realizar evaluaciones de seguridad y facilita el movimiento de plasma y productos intermedios y finales entre países.
- Hay intentos de armonizar los requisitos de fabricación y abastecimiento de medicamentos farmacéuticos en los Estados Unidos, la UE y Japón.

---

<sup>9</sup> Las directrices están disponibles en [www.ifpma.org/ich5.html](http://www.ifpma.org/ich5.html)



# ESTABLECIMIENTO DE PROCEDIMIENTOS DE CONCESIÓN DE LICENCIAS, REGULACIÓN Y CONTROL EN PAÍSES CARENTES DE SISTEMAS REGULADORES BIEN ESTABLECIDOS

## Introducción

---

Las autoridades reguladoras nacionales que trabajan sin sistemas bien establecidos de concesión de licencias, regulación y control de derivados del plasma deben actuar —y deben dejar ver que actúan— como protectores de la salud pública, sin restringir artificialmente la disponibilidad de los productos y sin aumentar innecesariamente su costo.

El establecimiento y mantenimiento de un marco reglamentario complejo supera la capacidad de la mayoría de los sistemas de salud de países en vías de desarrollo; sin embargo, pese a la falta de dicha infraestructura, la mayoría de estos países puede desarrollar un marco adecuado para la toma de decisiones relativas a la evaluación y selección de productos para el tratamiento de la hemofilia.

Hay una serie de dificultades que pueden obstaculizar la evaluación y selección de productos, como por ejemplo:

- Limitaciones de las propias autoridades reguladoras
  - Falta de experiencia
  - Falta de recursos
- El abastecimiento de derivados del plasma no es sencillo
  - Varias generaciones de productos (p. ej., para métodos de purificación proteica y eliminación vírica) siguen estando a la venta y las ventajas de un producto determinado no siempre están claras
  - Variabilidad en la calidad del plasma usado para la fabricación
  - Variabilidad en las normas de fabricación empleadas
  - Los distribuidores locales pueden carecer de la información suficiente sobre las especificaciones de los productos
- Los responsables de tomar decisiones deben responder a cambios de circunstancias
  - La disponibilidad y el precio de los productos dependerán de factores ajenos
- La imagen de un producto en cuanto a su calidad pudiera diferir de la realidad

## Medidas recomendadas y riesgos que deben evitarse

---

Para ejercer el máximo control en la selección de productos de tratamiento, las autoridades reguladoras deben procurar incorporar varias de las medidas siguientes (o todas ellas) en sus políticas:

- Formar alianzas con otros compradores para aprovechar al máximo los recursos.
- Forjar, si se puede, una relación directa y controlada con proveedores o fabricantes.
- Si es posible, seleccionar productos con licencia de una agencia reguladora reconocida.
- Obtener información sobre el plasma y el proceso de fabricación con antelación mediante un cuestionario que preceda a la formalización del contrato (véase el ejemplo de cuestionario para la evaluación de productos del apéndice 2).
- Evaluar a los posibles proveedores que cumplan con los requisitos de seguridad y calidad de la agencia reguladora, haciendo hincapié en el abastecimiento de plasma (especialmente la capacidad de rastreo, pruebas y selección de donantes) y en los procesos de fabricación y distribución.
- Utilizar muestras previas a la expedición para ayudarles en la selección, pero no como fundamento para elegir un producto (es poco probable que los métodos de prueba disponibles se hayan validado para el producto, y la pre-selección de lotes limita el tiempo de caducidad de los lotes seleccionados).

Entre los posibles riesgos que las personas encargadas de tomar decisiones y elaborar reglamentos deben evitar se encuentran:

- Permitir que se seleccionen proveedores o productos basándose exclusivamente en el precio. Por ejemplo, el precio bajo de un producto puede deberse a su incumplimiento de (costosas) medidas de calidad, como asegurarse de que los donantes procedan de poblaciones en situación de bajo riesgo mediante métodos adecuados de selección. Si un fabricante puede tener acceso a grandes volúmenes de plasma de donantes remunerados de extracción socio-económica baja, es imprescindible que adopte medidas de selección estrictas para garantizar la seguridad del producto.
- Permitir que la selección de proveedores y productos dependa de intereses políticos.
- Crear una dependencia de representantes de proveedores (mediadores o agentes), que pueden limitar la comunicación en cuestiones de calidad cruciales.
- Confiar en las pruebas del producto final para cerciorarse de su idoneidad.

## Uso de distribuidores de productos importados

---

Debido a la carencia de instalaciones nacionales para el fraccionamiento del plasma, muchos países que intentan tener acceso a productos para el tratamiento de la hemofilia suelen recurrir a los agentes o distribuidores del fabricante en el país. Los distribuidores asumen el papel de patrocinadores de los productos y organizan su presentación ante las autoridades gubernamentales, preparan su distribución una vez que se aprueban y se encargan de las cuestiones de responsabilidad civil, etc. Por lo general, el uso de agentes es menos deseable que tratar directamente con los fabricantes, ya que los primeros no suelen estar familiarizados con los productos especializados empleados para el tratamiento de la hemofilia. Como los agentes tienden a cambiar cada cierto tiempo y, en ocasiones, representan a más de un fabricante, puede resultar difícil mantener cierto nivel de continuidad y consistencia en los procesos de selección de productos, especialmente cuando no existe una agencia reguladora reconocida, ya que la inestabilidad es igual en ambas partes.

Si se usan distribuidores, las agencias reguladoras deben establecer procedimientos para asegurarse de que éstos cumplen los siguientes requisitos mínimos en el abastecimiento de productos para el tratamiento de la hemofilia:

- Demostrar que el distribuidor es el agente exclusivo del fabricante en el país en cuestión, mediante una declaración del fabricante.
- Capacidad demostrada para proporcionar la infraestructura necesaria, en especial espacio de almacenamiento refrigerado apropiado.
- Capacidad demostrada para garantizar el posible rastreo del producto hasta el usuario final y de proceder a la retirada de productos si fuera necesario.
- Todas las demás cuestiones especificadas en los requisitos del ejemplo de cuestionario para la evaluación de productos, incluido en el apéndice 2 de la presente guía.

Tanto si la agencia gubernamental trata directamente con un fabricante o a través de un agente, sería muy conveniente que estableciera contacto con el fabricante, de preferencia con el departamento encargado de registros de autorización. Toda la información de este contacto, incluidos todos los intercambios de correspondencia, deben incluirse en la documentación preparada para cada adquisición, a fin de maximizar la continuidad.

## **La función de las pruebas de producto final**

---

La realización de pruebas de producto final por parte del fabricante para comprobar que se ajusta a una especificación predeterminada es un elemento fundamental del control de calidad del producto para su puesta a la venta. Las autoridades reguladoras, como la FDA y la EMEA, suelen aplicar algún tipo de supervisión independiente a este proceso mediante la revisión periódica de los resultados de las pruebas de los fabricantes y/o la realización de pruebas por las mismas agencias en laboratorios oficiales de control de medicamentos. Estas pruebas, que se realizan en los productos antes de su salida oficial al mercado, se llaman “pruebas para liberación de lote”. No se trata de una práctica común a todas las agencias reguladoras, ya que algunas consideran que no se mejora la garantía de calidad del producto duplicando las pruebas de salida del fabricante. La calidad del producto depende de que los métodos de prueba y los criterios de salida al mercado hayan sido aprobados como parte del proceso global de revisión y de que cumplan todas las normas de correcta fabricación. Cabe destacar que el proceso global es lo que aporta calidad y seguridad al producto; no es posible garantizar la calidad del producto mediante la realización de pruebas cuando faltan estos elementos.

Si las autoridades nacionales creen que las pruebas de producto final aportan cierto nivel de garantía de calidad y seguridad, deben aplicar (o adaptar) las medidas adoptadas por agencias reguladoras reconocidas o el protocolo de liberación de lotes del Departamento Europeo para la Calidad de los Medicamentos.<sup>10</sup> Sin embargo, para las autoridades a las que va dirigida esta guía, las pruebas de producto final no deberían constituir un requisito obligatorio a fin de medir la seguridad de los productos para el tratamiento de la hemofilia. Sea cual sea la posición adoptada con respecto a las pruebas de producto final, éstas no deben sustituir el proceso de revisión explicado en la presente guía.

---

<sup>10</sup> Accessible from <http://www.pheur.org/site/download.php>

## ¿Pueden aplicarse pruebas de detección de patógenos a productos finales?

---

Todos los lotes de productos finales se someten a pruebas de esterilidad a fin de minimizar el riesgo de infección bacteriana. Estas pruebas de esterilidad están diseñadas para la evaluación de productos farmacéuticos y son validadas con este propósito para productos individuales tales como concentrados para el tratamiento de la hemofilia.

También es importante señalar que las pruebas a productos finales no pueden usarse para garantizar la seguridad viral. Las pruebas usadas para detectar agentes virales en el plasma, ya sea que se apliquen a donaciones o a lotes, y ya sean de tipo serológico o molecular, no están diseñadas o validadas para realizarse en productos finales. Usar estas pruebas en productos finales es sumamente inadecuado y no aporta nada a la garantía de seguridad de los productos. En particular, la experiencia demuestra un elevado nivel de falsos positivos cuando se usan tales pruebas para este fin. Su aplicación podría resultar en valoraciones incorrectas de la calidad y seguridad del producto y entorpecer su puesta en el mercado. Es necesario reconocer dos aspectos principales:

- Aun suponiendo que algún virus haya llegado hasta el producto final a pesar de las varias medidas para su eliminación, cualquiera de estos virus se encontraría en bajas concentraciones. Por ende, consideraciones estadísticas pronostican que la posibilidad de que una concentración tan baja de virus pase desapercibida es elevada<sup>11</sup>. Lo anterior se muestra en la figura 1, donde dos partículas virales se encuentran presentes en un volumen de 10 ml de producto. Esta concentración de virus bien podría resultar ineficaz, pero el análisis demuestra que la posibilidad de que permanezca sin detectar, independientemente de las características de la prueba utilizada, es del 82%.
- Aun si las pruebas fueran capaces de detectar virus en productos, y aun si las limitaciones en el tamaño de la muestra anteriormente descrita pudieran superarse, un resultado positivo para un marcador viral no quiere decir que el virus vivo en sí se encuentre en el producto. Por ejemplo, se ha demostrado que el tratamiento con solvente-detergente, que inactiva la infección del VHC de manera muy eficaz, no tiene efecto en la reactividad del VHC en muestras de productos sometidas a pruebas de detección de ácido nucleico.<sup>12</sup> Por lo tanto, la detección de un resultado positivo en una muestra usando esta técnica en el producto final llevaría a la conclusión errada de que el producto es infeccioso. Se sabe, a través de pruebas retrospectivas a lotes de albúmina, que muchos de estos lotes resultaron reactivos a la prueba de ácido nucleico para la detección del VIH en los años ochenta; si tales pruebas hubieran estado disponibles y se hubieran usado para evitar la comercialización del producto, se hubiera producido una crisis de escasez de albúmina. La albúmina nunca ha transmitido el VIH a pesar de la amplia prevalencia del virus en el lote de plasma porque los procesos de inactivación viral destruyeron la infecciosidad, aunque permitieron que se conservara la reactividad a las pruebas.

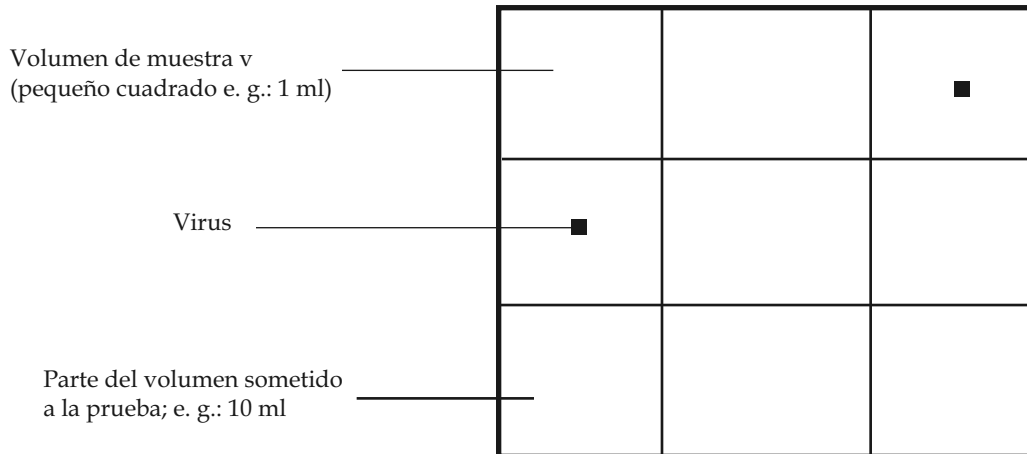
La seguridad de los productos de plasma se garantiza mediante la adherencia a buenas prácticas de fabricación o normas de correcta fabricación. Ninguna cantidad de pruebas de detección de virus aplicadas al producto puede sustituir estos requisitos indispensables.

---

<sup>11</sup> Willkommen H, Lower J. Theoretical considerations on viral inactivation or elimination. *Dev Biol Stand*, 1993; 81:109-16.

<sup>12</sup> *Transfusion*. 1997 Sep; 37(9):935-40

**Figura 1: Distribución de una pequeña cantidad de virus en un volumen relativamente grande**



Concentración de virus  $c = 2/10 \text{ ml} = 200/1 = 10^{2.3}/1$

Probabilidad  $p_-$  de obtener una prueba de resultado negativo (distribución de Poisson):

$$P_- = e^{-cv}$$

$$P_- = e^{-200 \cdot 0.001} = e^{-0.2} = 0.82$$

Fuente: Willkommen H, Lower J. *Theoretical considerations on viral inactivation or elimination.*  
*Dev Biol Stand*, 1993; 81:109-16.

## RESUMEN

- Las agencias reguladoras de países que carecen de sistemas institucionalizados para la regulación de los derivados del plasma deben garantizar la seguridad y calidad de los derivados del plasma mediante:
  - La formación de alianzas con otras agencias reguladoras en situación similar.
  - El trabajo directo con los fabricantes, no mediante agentes o representantes.
  - La consideración en primer lugar de productos con licencia de una agencia reguladora reconocida.
  - La organización de la preselección y evaluación de los proveedores.
  - Su enfoque en las evidencias de la calidad del plasma y la fabricación segura en vez de en las pruebas del producto final.
  - La consulta a instituciones o expertos independientes.
- Las pruebas a productos finales para la detección de patógenos tales como virus son inadecuadas en la mayoría de los casos y pueden afectar la seguridad de los pacientes y el abasto de productos. Nunca pueden ser un sustituto de la supervisión adecuada de la totalidad del ciclo de fabricación.



# EVALUACIÓN DE LOS CONCENTRADOS DE FACTORES DE COAGULACIÓN

## Introducción

---

A la hora de valorar las opciones y decidir qué producto comprar, no hay una fórmula infalible. Existen requisitos mínimos que deben satisfacerse, pero las autoridades deben evaluar cada producto individualmente y sopesar detenidamente sus pros y sus contras para tomar una decisión. Esta sección se centra en el proceso de evaluación, ofreciendo en primer lugar una idea general sobre la información esencial que debe facilitar el fabricante y, a continuación, resumiendo los requisitos básicos que debe satisfacer un producto para que se considere seguro. En este capítulo se exponen varios casos hipotéticos como ejemplos del proceso de evaluación.

## Información del fabricante sobre el producto

---

Para evaluar un producto adecuadamente, las agencias reguladoras nacionales deben disponer de información sobre:

1. La calidad del plasma como materia prima, incluyendo:
  - El estado reglamentario del proveedor de plasma
  - La epidemiología de los donantes
  - Los criterios de exclusión de donantes
  - Las pruebas de detección realizadas en la sangre/el plasma
  - Las medidas de garantía de calidad
  - La retención en inventario del plasma
  - El tamaño del lote de plasma
  - Las pruebas del lote de plasma
2. El proceso de fabricación, incluyendo:
  - Los métodos de fabricación cruciales y los controles relacionados con los mismos dentro del proceso de fabricación
  - Los métodos de inactivación/eliminación vírica
  - La consistencia de los procesos
  - Las especificaciones de la liberación del lote
3. El producto final, incluyendo:
  - La potencia del producto y su periodo de validez.
  - Otros mercados donde el producto se encuentre a la venta
  - La historia del producto
  - Los estudios clínicos que demuestren la eficacia del producto

Esta información se puede obtener del fabricante mediante el ejemplo de cuestionario para la evaluación de productos del apéndice 2.

## Requisitos básicos

---

Hay una serie de requisitos que el producto debe satisfacer para que se considere seguro, entre ellos:

### 1. El fabricante debe tener plena confianza en la seguridad y calidad del plasma como materia prima mediante arreglos contractuales adecuados con el proveedor de plasma.

El proveedor de plasma debe contar con licencia de las autoridades sanitarias nacionales competentes. El fabricante debe especificar las medidas adoptadas para garantizar que los donantes hayan sido seleccionados según un criterio de bajo riesgo de transmisión de virus transportados por la sangre, incluidos cuestionarios que identifiquen comportamientos de alto riesgo, la exclusión de centros de donación de alto riesgo, como las prisiones, y sus intentos por reunir un grupo de donantes habituales y acreditados. La retención en inventario del plasma y los donantes habituales se consideran elementos muy positivos, pero no siempre son posibles, especialmente cuando el plasma se obtiene de donaciones de sangre completa o entera. Para cerciorarse de la idoneidad del plasma como materia prima, lo mejor sería que el fabricante realizara inspecciones de los centros de donaciones conforme a estos criterios y otros aspectos de las buenas prácticas de fabricación o normas de correcta fabricación. El fabricante debe encargarse de realizar estas inspecciones, aunque también se considera satisfactoria la consulta de inspecciones realizadas por autoridades reguladoras nacionales, siempre que se hayan llevado a cabo durante el periodo de vigencia del contrato entre el proveedor y el fabricante.

**Las autoridades no deben aceptar bajo ninguna circunstancia un producto cuya fuente de materia prima sea desconocida y no se especifique, incluso si el fabricante declara que la sangre ha sido sometida a pruebas o que el producto ha sido sometido a inactivación vírica. En este sentido, no se recomienda el uso de plasma “no-caracterizado” procedente del mercado abierto o de agentes intermediarios.**

### 2. Los análisis de sangre deben incluir pruebas de marcadores serológicos del VIH, el VHB y el VHC realizadas en cada una de las donaciones.

Las pruebas de detección se deben realizar con equipos de análisis de última generación de la prueba en cuestión, preferiblemente en un formato registrado ante una autoridad otorgante de licencias. Si bien las tecnologías empleadas para la detección de infecciones durante la ventana serológica, como la técnica NAT, también son aconsejables para aumentar los márgenes de seguridad vírica, es poco probable que resulten imprescindibles para garantizar la seguridad vírica de productos sometidos a métodos confiables de inactivación vírica y obtenidos de plasma sometido a pruebas serológicas. Lo mismo sucede con las pruebas serológicas y/o NAT del lote de plasma realizadas por el fabricante. La confianza en la calidad de las pruebas de detección serológicas es pues fundamental. Por este motivo, **es imprescindible que exista un sistema de aseguramiento de calidad que garantice los resultados de las pruebas de detección vírica.**

**3. La inactivación y/o eliminación vírica mediante métodos de fabricación deliberados y bien validados es imprescindible para la seguridad de los productos para el tratamiento de la hemofilia.**

Aunque son varios los métodos de inactivación vírica que han demostrado mejorar significativamente la seguridad de los productos para el tratamiento de la hemofilia, **el tratamiento con solvente-detergente es el método actual por excelencia para la reducción de virus envueltos altamente infecciosos y debería considerarse definitivamente como la opción preferente en la evaluación de productos. Asimismo, la nanofiltración es la opción preferente si consideramos los virus no envueltos, además de que ofrece la posibilidad de reducir el riesgo de la vECJ.**

El tratamiento con solvente-detergente no es eficaz para la inactivación de virus no envueltos, que también se resisten a otras técnicas de inactivación vírica, por lo que se aconseja adoptar otros métodos dirigidos específicamente a estos virus. La nanofiltración es una opción para el factor IX y otras proteínas del plasma de menor tamaño; sin embargo, podría no ser la mejor opción para los concentrados de factor VIII hasta que no se introduzcan y validen más membranas. En el caso de los concentrados de factor VIII, se ha demostrado que el calentamiento en solución y, en menor medida, el tratamiento por calor seco contribuyen a la eliminación de virus no envueltos.

Otra ventaja de los procedimientos con solvente-detergente y la nanofiltración es el bajo riesgo de inducción de neoantígenos proteicos.

Cualquier eliminación incidental de virus durante el proceso de fabricación que contribuya a la seguridad global del producto debería ser bienvenida. Sin embargo, estas contribuciones durante el proceso de fabricación deben considerarse suplementarias a un método de eliminación vírica intencional y no sustitutorias del mismo.

**Partiendo de que se ha demostrado reiteradamente que los virus envueltos, incluidos el VHC, el VIH y el VHB, son los que presentan un mayor riesgo para la población hemofílica, las autoridades deberían enfocar su atención a productos de probada seguridad contra estos virus mediante el empleo de mecanismos de inactivación vírica validados y controlados.**

**4. Se recomienda la adopción de otras medidas para mejorar la seguridad frente a virus no envueltos, como la vacunación de las personas que reciban hemoderivados en los casos en que se disponga de dicha vacuna (p. ej., para el virus de la hepatitis A) y la reducción de la carga vírica del lote de plasma a niveles no relacionados con infecciones mediante la realización de pruebas (p. ej., técnica NAT).**

Se ha demostrado que la técnica NAT contribuye a mejorar la seguridad frente a la infección causada por el parvovirus humano B19. Los fabricantes han comenzado a incorporar esta técnica y las autoridades podrían decidir exigir la aplicación de la técnica NAT para virus determinados, predominantes en la población donante que haya aportado el producto. Con los procedimientos de inactivación vírica validados contra virus envueltos infecciosos, la aplicación de esta técnica en lotes de plasma probablemente sea más provechosa en el caso de virus no envueltos que no hayan sido sometidos a pruebas de detección. En combinación con la nanofiltración, la técnica NAT podría reducir el riesgo de virus pequeños no envueltos, como el B19, en el lote de plasma, aunque esto aún no se ha confirmado con estudios clínicos.

**5. Una valoración de la eficacia constituye una característica importante de la supervisión reguladora y debería incluirse aun para productos que supuestamente son muy similares a otros productos mejor caracterizados.**

Se sabe que algunos países en vías de desarrollo compran productos de fabricantes que han adquirido procesos mediante transferencia de tecnología. Por ende, el objetivo de estos procesos es fabricar productos muy similares a los fabricados con la tecnología de origen, que habrían sido completamente caracterizados en cuanto a sus propiedades fisicoquímicas y clínicas. Las pruebas clínicas son costosas y difíciles con pequeñas poblaciones de pacientes como en el caso de la hemofilia. Hay, por lo tanto, reticencia comprensible de parte de fabricantes y autoridades de estos países para participar en el riguroso marco de las pruebas clínicas establecidas por la EMEA. Si bien este marco puede modificarse de acuerdo con las circunstancias particulares, no es recomendable abandonar o no completar cualquier valoración de la eficacia. Por lo menos debería realizarse una evaluación de los aspectos farmacocinéticos del producto a fin de garantizar una recuperación y una semivida normales en comparación con controles históricos. También debería intentarse realizar una evaluación de la corrección de la hemorragia en circunstancias clínicas controladas, con tantos pacientes como sea posible. Una vez que un país logra el acceso a productos a cualquier nivel, estas modestas medidas no deberían ser inalcanzables.

**6. Debería realizarse un monitoreo del desempeño del producto después de la aprobación para su ingreso al mercado, a fin de detectar posibles efectos adversos.**

Las consideraciones descritas en el punto 5 para la valoración de la eficacia también se aplican aquí.

Dado que pequeños cambios en el proceso de fabricación de productos biológicos tales como los concentrados para el tratamiento de la hemofilia pueden afectar su desempeño in vivo de maneras no siempre predecibles a partir de la evaluación para su aprobación previa. Es importante monitorear el historial del producto en el mercado. Actualmente, la principal preocupación sobre los productos para el tratamiento de la hemofilia ha pasado de la seguridad viral a la generación de inhibidores. El monitoreo constante de pacientes sumamente expuestos a estos productos debería ser una característica de la atención de la hemofilia en países que pueden permitirse cierto nivel de tratamiento y, por lo tanto, deberían tomarse muestras y analizarse a fin de determinar el estado viral del paciente y los niveles cuantificables de inhibidores. Los documentos de la EMEA pueden ofrecer orientación a este respecto y las autoridades de cada país pueden adaptar estas directrices a sus circunstancias particulares. Las pruebas de laboratorio relevantes son similares a las usadas para la evaluación de la calidad del plasma para el estado viral y los niveles de factor. Pueden firmarse acuerdos contractuales con los fabricantes relevantes a fin de que realicen estos análisis como parte de cualquier acuerdo de abastecimiento.

**7. Las personas que reciban factor IX para el tratamiento de la hemofilia B deberían recibir concentrados específicamente enriquecidos con este factor y purificados para eliminar otros factores de coagulación. Los concentrados de factor VIII y factor IX de alta pureza son preferibles, cuando sea posible, siempre que los procesos de fabricación sean seguros en relación con agentes virales conocidos y los productos no provoquen la formación de inhibidores, y siempre que la compra de tales concentrados no ocasione restricciones en el tratamiento debido a su alto costo.**

## Casos hipotéticos

---

Para ilustrar la aplicación de estos principios se ofrecen ejemplos de los tipos de elecciones a las que se enfrentan las autoridades.

### Ejemplo 1

---

En respuesta a una licitación, se ofrecen los siguientes productos de factor VIII:

**Producto A:** Concentrado elaborado con un plasma del cual el fabricante apenas sabe nada, excepto su país de origen. El fabricante afirma que realiza pruebas de marcadores serológicos de los agentes transmitidos por la sangre VIH, VHC y VHB en los lotes de plasma una vez que el plasma se ha descongelado para su transformación. El fabricante también aplica la técnica NAT para detectar el VHC en estos lotes y el producto final se somete a una inactivación vírica con solvente-detergente y tratamiento de calor seco. El fabricante ha realizado estudios limitados sobre la inactivación vírica para las condiciones y las fuentes de plasma específicas al producto. El producto es el más barato de los ofrecidos.

**Producto B:** Concentrado elaborado con un plasma caracterizado por un sistema de calidad plenamente documentado que incorpora los principios del concepto europeo de archivo maestro de plasma (PMF por sus siglas en inglés). El producto ha sido sometido a tratamiento con solvente-detergente. El fabricante ha validado este proceso para la inactivación de virus de conformidad con los requisitos del Comité de Especialidades Farmacéuticas de la EMEA.

**Producto C:** Concentrado elaborado con un plasma caracterizado por un sistema de calidad plenamente documentado que incorpora los principios del concepto europeo de archivo maestro de plasma (PMF por sus siglas en inglés). El producto está altamente purificado con columnas de afinidad de anticuerpos monoclonales y se ha tratado con solvente-detergente. El producto es estabilizado con albúmina; su precio es el doble que el del siguiente producto más caro.

**Producto D:** Concentrado elaborado con plasma obtenido en centros bajo contrato con el fabricante. No parece existir un sistema completo de calidad, pero el fabricante dispone de información sobre la epidemiología vírica de los donantes y protocolos de selección para excluir grupos de alto riesgo. El producto se fabrica mediante un proceso que incluye dos métodos de purificación por intercambio de iones que, según se ha demostrado en estudios publicados, eliminan niveles considerables de material infeccioso, incluidos agentes del tipo de la vECJ. El producto se somete a dos métodos de inactivación vírica: tratamiento con solvente-detergente y pasteurización. El fabricante dispone de estudios clínicos limitados y ha ofrecido resultados que aparecen en publicaciones para demostrar su eficacia.

**Producto E:** Concentrado elaborado con plasma caracterizado por un sistema de calidad plenamente documentado que incorpora los principios del concepto europeo de archivo maestro de plasma (PMF por sus siglas en inglés). El producto es un concentrado de pureza intermedia que incorpora calor seco terminal a 80° C por 72 horas durante su fabricación. El lote de plasma se somete a la técnica NAT para la detección del VHC y el VIH. El producto fabricado por la compañía ha demostrado su seguridad a lo largo de los años, según acreditan varios estudios clínicos de diseño adecuado.

## Evaluación

Algunos de los aspectos que deben tenerse en cuenta al evaluar los productos de este caso hipotético son:

- 1) Hay una falta de información total sobre la calidad del plasma del producto A. La realización de pruebas de lotes por parte del fabricante no se puede aceptar en sustitución de un sistema de calidad plenamente documentado. A pesar del empleo de métodos de inactivación vírica acreditados, la capacidad limitada del fabricante para validarlos constituye una deficiencia. Este producto, a pesar de su precio ventajoso, debe descartarse.
- 2) El producto B se inactiva únicamente mediante tratamiento con solvente-detergente, el método más eficaz para eliminar los virus más infecciosos. Sin embargo, la ausencia de un segundo método de inactivación vírica supone una desventaja, por lo que las autoridades reguladoras deberían considerar otros productos.
- 3) El producto C está muy altamente purificado y se ha tratado con solvente-detergente, dos características atractivas; sin embargo, su rentabilidad frente a otros productos es probablemente baja. Deberían considerarse otros productos.
- 4) El producto D presenta características atractivas, pero el fabricante debería realizar sus propios estudios de validación sobre la eliminación de agentes infecciosos de la que afirma proviene la seguridad de su producto. El contrato de la compañía para el abastecimiento de plasma debería evaluarse rigurosamente para establecer su conformidad con las características básicas del archivo maestro de plasma (PMF por sus siglas en inglés). Aunque pudiera no ser necesario realizar un ensayo clínico completo, convendría disponer de pruebas que confirmen su eficacia y una farmacocinética normal.
- 5) El producto E resulta satisfactorio en todos los aspectos, excepto en la ausencia de un segundo método de inactivación vírica. Este hecho no refleja el apego a las mejores prácticas, pero su buena trayectoria de seguridad clínica hace que valga la pena considerarlo. Existen algunas pruebas de que el calor seco puede reducir el riesgo de transmisión de virus no envueltos. Debe solicitarse información al fabricante sobre su proceso de validación para la inactivación de virus distintos al VHC, al VIH y al VHB. También debe pedírsele que comente acerca de la capacidad del proceso de fabricación para eliminar agentes del tipo de la vECJ y que facilite información sobre sus planes para fabricar un producto sometido a una inactivación vírica doble.

## Ejemplo 2

---

En respuesta a una licitación, se ofrecen los siguientes productos de factor IX:

**Producto X:** Concentrado de complejo de protrombina elaborado con plasma caracterizado por un sistema de calidad plenamente documentado que incorpora los principios del concepto del archivo maestro de plasma (PMF por sus siglas en inglés) europeo. El producto se somete a tratamiento de calor seco a 80° C durante 72 horas como único método de inactivación vírica.

**Producto Y:** Concentrado de pureza intermedia enriquecido específicamente con factor IX mediante cromatografía de afinidad. Se ha sometido a inactivación vírica mediante tratamiento con solvente-detergente y nanofiltración. El plasma como materia prima se define satisfactoriamente y el lote de plasma se ha sometido a la técnica NAT para la detección del VHC y el VIH.

**Producto Z:** Concentrado elaborado con una materia prima de plasma definida satisfactoriamente, que contiene factor IX purificado hasta la homogeneidad bioquímica (100% de pureza) mediante cromatografía de anticuerpos monoclonales y tratado con solvente-detergente como único método de inactivación vírica.

### **Evaluación**

Algunos de los aspectos que deben tenerse en cuenta al evaluar los productos de este caso hipotético son:

- 1) El uso de concentrados de complejo de protrombina para el tratamiento de la hemofilia B es inaceptable en la práctica actual de la medicina. Asimismo, el método único de purificación no es eficaz contra los agentes del tipo de la vECJ. Un solo método de inactivación vírica puede tener algún efecto frente al riesgo de virus, pero la eliminación de la EET (encefalopatía espongiiforme transmisible) sólo se logra con el proceso de purificación, por lo que cabe esperar que sea más eficaz si se emplean varios métodos de purificación. El producto podría considerarse para el tratamiento de indicaciones no relacionadas con la hemofilia, como la reversión con warfarina, etc.
- 2) No se ha demostrado que la pureza al nivel de homogeneidad bioquímica del factor IX incida en la seguridad de los productos para el tratamiento de la hemofilia B.
- 3) La nanofiltración separa los virus de las proteínas con peso molecular de factor IX, por lo que se recomienda como método para la eliminación de virus no envueltos. Asimismo, contribuye a la eliminación de virus envueltos.

## **RESUMEN**

---

- Las agencias reguladoras nacionales deben evaluar cada producto por separado y sopesar sus pros y sus contras al tomar una decisión.
- Para evaluar adecuadamente un producto, las agencias reguladoras deben disponer de información sobre:
  - La calidad del plasma como materia prima
  - El proceso de fabricación
  - El producto final
- Deben satisfacerse unos requisitos mínimos:
  - El fabricante debe confiar plenamente en la seguridad y calidad del plasma como materia prima.
  - Las donaciones de plasma se deben someterse individualmente a pruebas de marcadores serológicos del VIH, el VHB y el VHC.
  - El proceso de fabricación debe incorporar métodos de inactivación y/o eliminación vírica deliberados y validados.
  - Se recomienda tomar otras medidas de seguridad destinadas a mejorar la seguridad frente a virus no envueltos, como la vacunación de las personas que reciban concentrados durante toda su vida y la reducción de la carga vírica del lote de plasma.
  - Se recomienda el empleo de concentrados altamente purificados de factor VIII y, en particular, de factor IX, siempre que no signifique restricciones en el tratamiento debido a su alto costo.



# ASPECTOS RELACIONADOS CON LA SEGURIDAD DE LOTES PEQUEÑOS DE CRIOPRECIPITADO, FABRICADOS A ESCALA LOCAL

## Introducción

---

Algunos centros de donación de sangre vinculados a la comunidad hemofílica local producen concentrados de factor de coagulación en sus propias instalaciones. En países desarrollados, esta práctica ha desaparecido casi por completo desde que los grandes laboratorios farmacéuticos comenzaron a elaborar concentrados. Sin embargo, se sigue realizando en países en vías de desarrollo y supone la principal fuente de productos para el tratamiento de la hemofilia A en una serie de países, como Cuba y Tailandia. Por este motivo, conviene evaluar dichos productos en los aspectos relacionados con la calidad y la seguridad que interesan a las autoridades. Es reiterar que los productos preferidos para el tratamiento de la hemofilia son concentrados fabricados por fraccionadores farmacéuticos acreditados y sometidos a toda una serie de medidas reguladoras y de control de calidad.

## Productos disponibles

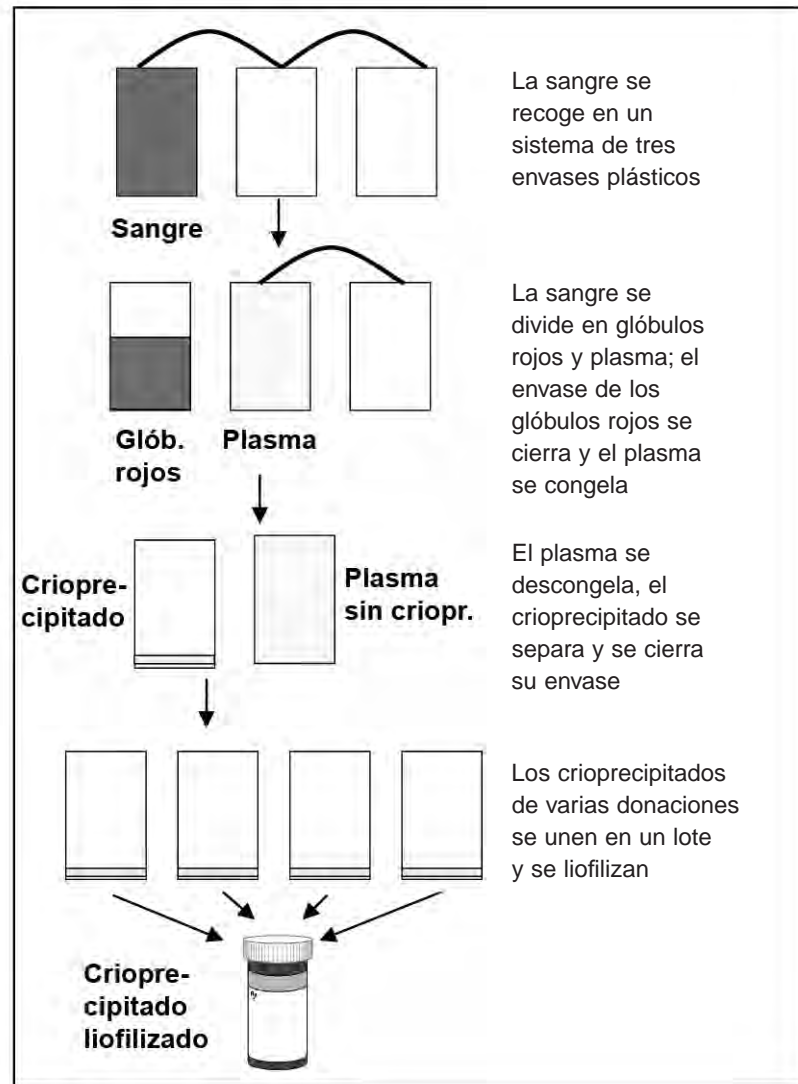
---

El producto más importante en esta categoría es el crioprecipitado de lote pequeño para el tratamiento de la hemofilia A. La tecnología necesaria para elaborar este producto es relativamente sencilla, pero puede hacerse más compleja y rigurosa a medida que se introducen mejoras. El crioprecipitado se forma cuando el plasma congelado se descongela a temperaturas que no superan los 4° C, aproximadamente. En estas condiciones, una proporción de las proteínas del plasma permanece insoluble y puede separarse del resto del plasma descongelado. La proteína insoluble recibe el nombre de crioprecipitado y se compone principalmente de las proteínas fibrinógeno y fibronectina, insolubles en frío. Cuando el plasma se congela en condiciones que mantienen la actividad del factor VIII, el crioprecipitado también se enriquece con factor VIII. Las compañías farmacéuticas siguen usando este proceso para extraer factor VIII destinado a la fabricación a gran escala de concentrados de factor VIII.

Los crioprecipitados producidos en centros de donación de sangre pueden usarse en terapia sin otras modificaciones; sin embargo, para que su uso sea más cómodo para los pacientes, pueden someterse a otros procesos, como la liofilización. En la producción de crioprecipitados, esquematizada en el cuadro 1, puede usarse sangre completa o entera y plasma por aféresis.

La producción de crioprecipitados ha sido objeto de estudio desde hace muchos años. Se conocen las variables que influyen en la cantidad de factor VIII presente en el crioprecipitado (*el rendimiento*). Con cuidados para aprovechar al máximo la cantidad de factor VIII presente en el crioprecipitado, pueden obtenerse unas 600 unidades de factor VIII por litro de plasma. El producto final es un concentrado liofilizado que la persona con hemofilia puede guardar en el refrigerador de su casa para reconstituirlo y administrárselo ella misma.

**Figura 2: Producción de crioprecipitado**



## Cuestiones relacionadas con la calidad y la seguridad

En países desarrollados, los crioprecipitados siguen produciéndose en pequeñas cantidades, principalmente por su contenido de fibrinógeno, pero están sujetos a procesos reglamentarios de supervisión distintos de los destinados a garantizar la calidad y la seguridad de los concentrados producidos a gran escala. Sin embargo, cuando los crioprecipitados constituyen el tratamiento básico para la hemofilia A, las medidas para garantizar su calidad y seguridad son muy importantes y deben atraer el interés de las autoridades, del mismo modo que la supervisión de los concentrados.

Debido a la naturaleza del producto, son varios los aspectos del proceso de evaluación de los crioprecipitados que difieren del que se aplica a los concentrados:

- Dado que los crioprecipitados se elaboran usando niveles relativamente bajos de procesamiento, se trata de un producto bruto que no satisface muchos de los criterios de aceptabilidad comercial aplicables a los concentrados de plasma de gran pureza, como potencia, pureza y solubilidad; sin embargo, este hecho no supone un problema importante en lo que concierne a su seguridad.
- Dado que los crioprecipitados se producen a partir de pequeños lotes de donaciones que suelen dar lugar a uno o dos viales de producto por lote, las posibilidades de identificar al producto mediante muestras representativas de lotes de productos son limitadas; es decir, no es posible marcar un vial de crioprecipitado liofilizado con su potencia.
- Las técnicas de reducción vírica descritas en la presente guía no pueden aplicarse fácilmente a la fabricación de crioprecipitados. Esto se debe a que se basan en una tecnología que no puede adaptarse fácilmente a los centros de donación de sangre y porque la baja pureza del producto impide su inactivación vírica mediante tratamiento térmico.

## **Medidas propuestas para garantizar la seguridad de los crioprecipitados de lotes pequeños**

---

Pese a las limitaciones descritas, los centros de sangre pueden producir crioprecipitados con niveles de seguridad y calidad suficientes, siempre que se asuman y se respeten los siguientes principios:

- 1) A pesar de ser conveniente y deseable, la pureza del producto no es un requisito básico para la seguridad de los concentrados de factor VIII. Siempre que el crioprecipitado liofilizado pueda reconstituirse en un volumen que permita una terapia de sustitución adecuada, los niveles de pureza alcanzados en la producción del centro de sangre son suficientes. En este contexto, la imposición de niveles de potencia y pureza de países desarrollados en este contexto no es adecuada.
- 2) Puesto que no es posible evaluar la potencia del producto final, la garantía de calidad de estos productos depende de una validación rigurosa del proceso antes de que el producto se introduzca en el entorno terapéutico. La validación debe demostrar, mediante análisis del producto realizados en varias fases del proceso, la capacidad de dicho proceso para elaborar sistemáticamente un producto que se encuentre dentro de unos límites determinados de los parámetros básicos, como la potencia. Dado que estos límites no pueden garantizarse realizando pruebas en las fases de producción; deben crearse sustitutos de los controles mensurables aplicados durante el proceso de fabricación que influyen en la calidad. Por ejemplo, el laboratorio de producción debe poder facilitar, con cada lote de producto liofilizado, información sobre las temperaturas indicando que la congelación, descongelación, liofilización de plasma, etc., se han realizado todas dentro de los límites relacionados con la conservación óptima del factor VIII, como se ha confirmado en pruebas realizadas en la fase de desarrollo.

Este proceso de validación resulta laborioso e implicará el consumo de un producto valioso que no podrá usarse para el tratamiento de pacientes; sin embargo, productores y autoridades deben comprender la importancia de este proceso si pretenden obtener productos con buena calidad constante. Los productores de crioprecipitados liofilizados pueden dirigirse a la FMH para recibir asesoramiento sobre la optimización y validación de sus procesos.

- 3) Debido a las limitaciones antes descritas, los crioprecipitados no pueden someterse al mismo nivel de eliminación vírica que los concentrados. Es posible que los crioprecipitados liofilizados puedan someterse a tratamientos térmicos mediante la modificación de su método de producción. Sin embargo, en un centro de sangre, el tratamiento térmico no puede superar los 60° C, temperatura a la cual no puede inactivarse el VHC. Quizá puedan adaptarse otras tecnologías para el tratamiento de los crioprecipitados; la FMH estudiará ejemplos de estas adaptaciones en los próximos años.

En el futuro inmediato, sin embargo, los elementos básicos que garantizan la seguridad de los crioprecipitados deben ser la selección adecuada y el sometimiento a pruebas de donantes de sangre o plasma en situación de bajo riesgo. Estos son, por supuesto, principios obligatorios para la seguridad de todo hemoderivado, pero en los crioprecipitados son aún más importantes, ya que la inactivación vírica —la medida que más contribuye a la seguridad de los concentrados— tiene una aplicación limitada. Por consiguiente, el productor y el organismo supervisor deben optimizar los procedimientos de selección y las pruebas de detección a fin de reducir las posibilidades de contaminación vírica del plasma como materia prima.

Las siguientes son algunas medidas que deberían incluirse en un programa:

- Los donantes deben seleccionarse en poblaciones de bajo riesgo, lo cual sólo es posible manejando el tipo de información epidemiológica que se obtiene mediante instrumentos como el archivo maestro de plasma (PMF por sus siglas en inglés) (véase la página 17).
- Una vez recolectado, el plasma debe ponerse en cuarentena hasta que vuelva a citarse al donante y a someterse a pruebas de marcadores infecciosos. Todos estos análisis deben realizarse con las pruebas más sensibles disponibles. Si el donante no regresara para la segunda prueba, no debe usarse el plasma. La repetición de pruebas debe realizarse a intervalos que permitan a los donantes seroconvertir los virus transmitidos por la sangre, en caso de estar infectados en el momento de la donación. El periodo de cuarentena debería guardar relación con el periodo ventana de infección del virus en cuestión. Esto dependerá de si se han llevado a cabo pruebas de detección con la técnica NAT
- Deben introducirse pruebas de detección de virus con tecnología molecular. Con la técnica NAT, el periodo ventana de los virus importantes puede reducirse de manera significativa. Esta medida podría tener un efecto mínimo en la seguridad de los derivados del plasma en países desarrollados debido a los métodos de inactivación vírica; sin embargo, su uso en productos como los crioprecipitados, que no pueden someterse a dichos métodos de inactivación, mejoraría su seguridad considerablemente.

- Los productores y las autoridades tal vez podrían mejorar aún más la seguridad y calidad de los productos por otros medios. Por ejemplo, la optimización de los rendimientos de factor VIII puede permitir un cierto nivel de inactivación vírica, ya que la pérdida de rendimiento debida a dicha inactivación podría tolerarse si los rendimientos fueran altos. Con el tiempo, los lotes de plasma de donantes habituales, seleccionados cuidadosamente y sometidos a pruebas repetidamente, pueden convertirse en una fuente de materia prima muy segura, en comparación con personas que donan por primera vez. Vale la pena estudiar la posibilidad de estimular farmacológicamente a los donantes para producir más factor VIII con el objeto de mejorar los rendimientos.

## Conclusión

---

La producción de crioprecipitados seguros es una opción posible para países que no tienen acceso a concentrados de plasma. Exige un alto nivel de atención tanto en la generación de una materia prima segura como en la elaboración técnica del producto. Cabe destacar que los elementos de seguridad descritos brevemente en este capítulo exigen la implantación de políticas y la realización de inversiones que supondrían ventajas en todos los aspectos relacionados con la seguridad de la sangre. Este nivel de inversión encarecería el costo de los crioprecipitados. Los conocimientos técnicos que se obtienen con la optimización de la producción de crioprecipitados deben verse, asimismo, como provechosos a largo plazo, para cuando el desarrollo económico del país haga posible el fraccionamiento de plasma.

## RESUMEN

---

- Los crioprecipitados liofilizados de lotes pequeños son una opción viable para el tratamiento de la hemofilia A en países que no tienen acceso a instalaciones de fraccionamiento.
- Prestando atención a las técnicas pueden elaborarse productos suficientes para satisfacer la mayoría de las necesidades comunes de tratamiento.
- La seguridad del producto no puede garantizarse mediante su inactivación vírica; por lo tanto, la selección de donantes y las pruebas de detección son aún más importantes.



## CONCLUSIÓN

La elección de productos adecuados para el tratamiento de la hemofilia no es una labor sencilla; depende de los recursos y las circunstancias particulares de cada país. Sin embargo, los principios y la información ofrecidos en esta guía pueden servir de orientación a las autoridades reguladoras al tomar decisiones acerca de la compra de productos para el tratamiento de la hemofilia.

La FMH actualiza la presente guía periódicamente y agradece comentarios que pudieran contribuir a mejorarla. Por favor envíe sus sugerencias a:

Federación Mundial de Hemofilia  
1425 Rene-Levesque Boulevard West, Suite 1010  
Montreal, Quebec H3G 1T7  
Canadá  
Tel.: (514) 875-7944  
Fax: (514) 875-8916  
Correo electrónico: [wfh@wfh.org](mailto:wfh@wfh.org)  
Internet: [www.wfh.org](http://www.wfh.org)



## REGISTRO DE FACTORES DE CONCENTRADOS DE COAGULACIÓN

### Octava edición, 2008

Por Mark Brooker

#### Introducción

---

Este registro fue creado en 1997 por Meirione Costa e Silva, de Brasilia, y la doctora Carol Kasper, para la Sociedad Internacional sobre Trombosis y Hemostasia. Su propósito es ayudar al personal médico a identificar los concentrados disponibles y a mantenerse a la vanguardia de los cambios en las empresas farmacéuticas.

El registro ofrece un panorama de los productos disponibles y aclara las diferencias entre ellos. También ayuda a médicos y farmacéuticos a identificar productos que se ofrecen a los pacientes durante sus viajes al extranjero o productos que podrían traer consigo o que deben enviárseles. De manera similar, los pacientes que viajan al extranjero podrían llevar consigo sus propios concentrados, los cuales podrían no ser conocidos por el personal de salud del país visitado.

Se recomienda a las agencias que contemplen la posibilidad de hacer compras importantes de concentrados de factor consultar la publicación de la FMH titulada *Guía sobre licitaciones nacionales para la compra de concentrados de factor de coagulación*, escrita por Brian O'Mahony.

El plasma obtenido a partir de donaciones de sangre entera se conoce como plasma recuperado. El plasma obtenido por aféresis se conoce como plasma fuente. Los donantes de sangre entera no reciben ninguna remuneración considerable en ninguno de los países incluidos en el registro. Los donantes de plasma por aféresis son remunerados en la mayoría de los países.

Varios centros nacionales de fraccionamiento producen concentrados a partir de plasma recuperado de manera local para uso interno. Unos cuantos fraccionadores (por ejemplo, CSL en Australia, Grifols en España, Sanquin en Holanda) aceptan plasma de países pequeños, lo fraccionan por separado y lo devuelven al país de los donantes transformado en concentrados, proceso conocido como fraccionamiento por contrato o por cuota. Varios fraccionadores usan plasma fuente de países que permiten la aféresis remunerada. Dicho plasma puede mezclarse con pequeñas cantidades de plasma recuperado de donantes no remunerados.

En los cuadros, los concentrados se agrupan primero de acuerdo con el método de fraccionamiento y luego de acuerdo con el método de inactivación viral o grado de pureza, desde el más bajo hasta el más elevado. Los fraccionadores hacen referencia al grado de pureza de los concentrados de coagulación como actividad específica o la cantidad del factor de coagulación deseado por miligramo de proteína total, menos cualquier cantidad de albúmina agregada (AE s/Alb). La actividad específica puede medirse de hecho o puede ser una aproximación. A la retención del plasma después de la

donación y antes de su procesamiento a fin de obtener mayor información sobre un donante se le conoce como retención de inventario o cuarentena.

Los cuadros 1A y 1B describen medidas que ayudan a garantizar el uso seguro del plasma. La gama de pruebas serológicas varía ligeramente de un país a otro. Las pruebas más sensibles de ácido nucleico que detectan virus directamente son cada vez más usadas.

El cuadro 2 enlista los concentrados de FVIII fabricados mediante técnicas generalmente relacionadas con un menor nivel de purificación. Muchos contienen factor von Willebrand (FvW), que estabiliza al FVIII y es necesario para el tratamiento de la enfermedad de von Willebrand (EvW). El cuadro 3 incluye concentrados de FVIII fabricados mediante técnicas que permiten un mayor grado de pureza, incluyendo concentrados de FVIII recombinantes. Los concentrados de complejo de protrombina, que no son de alta pureza, se describen en el cuadro 4.

El cuadro 5 enumera los concentrados usados principalmente en pacientes con inhibidores. Actualmente, todos son concentrados activados (agentes de desvío). En el cuadro 6 se describen únicamente los concentrados de factor IX. Los concentrados para deficiencias de factor poco comunes están incluidos en el cuadro 7. No se encuentran ampliamente disponibles y existen algunas deficiencias para las que no se fabrica concentrado alguno. NovoSeven<sup>®</sup>, el concentrado de factor VII activado recombinante, se utiliza cada vez más para pacientes con deficiencia congénita de factor VII y ahora está autorizado para tal uso en Estados Unidos. El producto Factor X P Behring<sup>®</sup>, concentrado de factores X y IX, ofrece un contenido hasta dos veces mayor de FX en comparación con el FIX y no tiene FII o FVII. Por ende, su uso es casi exclusivo para el tratamiento de pacientes con deficiencia de factor X.

Existe virtualmente un solo concentrado de FvW, el Wilfactin<sup>®</sup>, de LFB, incluido en el cuadro 7. Otro producto de LFB, el Wilstart<sup>®</sup>, disponible solo en Francia, combina 1000 UI de Wilfactin<sup>®</sup> y 500 UI de Factane<sup>®</sup>, para tratamiento de hemorragias agudas en pacientes con EvW o como dosis quirúrgica inicial. El Wilate<sup>®</sup>, de Octapharma, en el cuadro 2, se desarrolló para el tratamiento de EvW así como de la hemofilia A. Otros productos más, en los cuadros 2 y 3, también contienen FvW y se usan tanto para el tratamiento de la EvW como de la hemofilia.

Los concentrados para las deficiencias de factores antitrombóticos se incluyen en el cuadro 8. El único plasminógeno disponible está combinado con estreptoquinasa en el producto de disolución de coágulos, Eminase<sup>®</sup> (Roberts Pharmaceutical Corporation, New Jersey).

En 2007 no se informó de escasez de concentrados de factor VIII y IX en Estados Unidos; tampoco se recibió ningún informe de violaciones a la seguridad. Desde 1987, no se ha transmitido el VIH a través de ningún concentrado estadounidense. Desde que los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos iniciaron su amplio programa de monitoreo de personas con hemofilia en 1998, los concentrados de factor de coagulación fabricados en Estados Unidos no han transmitido virus de hepatitis A, B ó C.

CUADRO 1A: PRUEBAS SEROLÓGICAS A PLASMA DE DONANTES INDIVIDUALES

PROCEDENCIA DEL PLASMA	Sifilis	VIH 1-2	Antígeno p-24	HTLV-1	HTLV-2	HBcAb	HBsAb	HBsAg	VHC Ab	ALT <sup>1</sup>	parvovirus B-19
EE.UU. aféresis remunerada (Talecris, Grifols, otros <sup>4</sup> )	Sí <sup>2</sup>	Sí	No <sup>3</sup>	No	No	No	No	Sí	Sí	Sí	No
EE.UU. recuperado, no remunerado	Sí <sup>2</sup>	Sí	No <sup>3</sup>	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	No
Baxter BioScience: EE.UU., Austria, Alemania	Sí <sup>2</sup>	Sí	No	No	No	No	No	Sí	Sí	Sí	No
CSL Behring: Austria, Dinamarca, Alemania, EE.UU.	Sí	Sí	No	No	No	No	No	Sí	Sí	No	No
Biotech: Austria, Bélgica, Alemania, EE.UU.	Sí	Sí	No	No	No	No	No	Sí	Sí	Sí	No
Intersero: Austria, Bélgica, Alemania	Sí	Sí	No	No	No	No	No	Sí	Sí	Sí	No
Alemania, no remunerado	Sí	Sí	No	No	No	No	No	Sí	Sí	Sí	No
Octapharma: Suecia, Austria, Alemania	Sí	Sí	No	No	No	Sí <sup>5</sup>	No	Sí	Sí	No	No
Centros de Sangre Comunitarios de EE.UU. no remunerado (Octapharma)	Sí	Sí	No	Sí <sup>5</sup>	Sí <sup>5</sup>	Sí <sup>5</sup>	No	Sí	Sí	No	No
Serv. de Sangre de la Cruz Roja Finlandesa: Finlandia, no remunerado	Sí	Sí	No	1a donación y cada 3 años	1a donación y cada 3 años	No	No	Sí	Sí	No	No
Sanguin: Holanda	Sí	Sí	No	Sí	Sí	No	No	Sí	Sí	No	No
LFB: Francia	Sí <sup>6</sup>	Sí	No	Sí	Sí	Sí <sup>7</sup>	Sí <sup>6</sup>	Sí	Sí	No	No
Grifols: España, Rep. Checa, Eslovaquia	Sí	Sí	No	No	No	No	No	Sí	Sí	Sí	No
Kedrion: Italia	Sí	Sí	No	No	No	No	No	Sí	Sí	Sí	No
National Bioproducts Institute: Sudáfrica <sup>11</sup>	Sí	Sí	No	No	No	No	No	Sí	Sí	No	No
Serv. de Sangre de la Cruz Roja Australiana <sup>9</sup>	Sí	Sí	No	Sí	Sí	No	No	Sí	Sí	No	No
Serv. de Sangre de Nueva Zelanda <sup>9</sup>	Sí	Sí	No	1a donación	1a donación	No	No	Sí	Sí	No	No
Centro de Medicina de Transfusión, Singapur <sup>9</sup>	Sí	Sí	No	No	No	No	No	Sí	Sí	No	No
Centro Nacional de Sangre, Malasia <sup>9</sup>	Sí	Sí	No	No	No	No	No	Sí	Sí	No	No
STS de la Cruz Roja de Hong Kong <sup>9</sup>	Sí	Sí	No	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	No	No
Japón	Sí	Sí	No	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Cruz Roja Coreana: Corea del Sur <sup>10</sup>	Sí	Sí	Sí	No	No	No	No	Sí	Sí <sup>10</sup>	Sí	No
Prods. Sanguíneos RAAS Shanghai: China	Sí	Sí	No	No	No	No	No	Sí	Sí	Sí	No

1. En EE.UU. no se requiere la prueba ALT para la liberación del plasma. En Europa, el requisito depende del país.
2. Realizada cada 4 meses, de acuerdo con el Código de Reglamentos Federales de EE.UU.
3. No requerida si se utiliza una prueba NAT para VIH-1 aprobada por la FDA como alternativa a la prueba p24 Ag para VIH-1.
4. Varios fraccionadores europeos utilizan plasma fuente de EE.UU. obtenido por aféresis remunerada, según se indica: fraccionadores de otros países utilizan plasma no remunerado de EE.UU. (recuperado de donaciones de sangre entera). El plasma recuperado en EE.UU. proviene de la Cruz Roja de EE.UU. y de otros bancos de sangre autorizados en EE.UU.
5. Relevante sólo para hemoderivados para transfusión, pero no para plasma destinado a fraccionamiento.
6. No se requiere para plasma recuperado por aféresis que sólo se utilizará para fraccionamiento.
7. Sólo para donantes primerizos o para evaluación hepática posterior a seroconversión.
8. Sólo se realiza cuando la prueba de detección de Hc Ab es positiva.
9. CSL Bioplasma en Australia fracciona plasma por contrato (o cuota) para el Servicio de Transfusión Sanguínea de la Cruz Roja Australiana, para el Servicio de Sangre de Nueva Zelanda, para el Servicio de Transfusión Sanguínea de la Cruz Roja de Hong Kong, para el Centro de Medicina de Transfusión de Singapur y para el Centro Nacional de Sangre de Malasia, en Kuala Lumpur.
10. En Corea se realizan pruebas NAT para VHC a donaciones individuales.
11. Desde 2005 se han realizado pruebas NAT para VHC VHB y VIH-1 en donaciones individuales de plasma abastecidas por los Servicios de Transfusión de Sangre de Sudáfrica.

CUADRO 1-B: RETENCIÓN DE INVENTARIO DE PLASMA Y PRUEBAS NAT A LOTES MÍNIMOS

COMPañA O FRACCIONADOR	RETENCIÓN DE INVENTARIO	TAMAÑO DEL LOTE MÍNIMO	PRUEBAS NAT AL LOTE MÍNIMO	PRUEBAS NAT AL LOTE DE FABRICACIÓN	PRUEBAS NAT AL PRODUCTO FINAL
CSL Behring: EE.UU., Alemania	60+ días	512 o menos	VHA, VHB, VHC, VIH-1, parvovirus B-19	VHA, VHB, VHC, VIH, parvovirus B-19	No
Baxter BioScience: EE.UU., Austria	60+ días	512	VHA, VHB, VHC, VIH-1, parvovirus B-19	VHA, VHB, VHC, VIH 1-2, parvovirus B-19	No
Talecris: EE.UU.	60+ días	96 ó 480	VHB, VHC, VIH 1, parvovirus B-19	VHB, VHC, VIH-1, parvovirus B-19	No
Grifols: EE.UU., España, Rep. Checa, Eslovaquia	60+ días	512 o menos	VHA, VHB, VHC, VIH, parvovirus B-19	VHB, VHC, VIH, parvovirus B-19	
BPL, Reino Unido: Usa plasma de EE.UU.	60 días	512	VHA, VHB, VHC, VIH 1-2, parvovirus B-19	Requisito europeo <sup>1</sup>	
Biotech: Alemania	60 días	960	VHA, HBC, VHC, VIH 1, parvovirus B-19	VHB, VHC, VIH	
Intersero: Alemania	60+ días	960	VHA, VHB, VHC, VIH-1, parvovirus B-19	VHB, VHC, VIH	
Cruz Roja Alemana BSO NSTOB	2 meses	48	VHA, VHB, VHC, VIH-1, parvovirus B-19	Requisito europeo <sup>1</sup>	
Octapharma: Suecia, Austria, Alemania, EE.UU.	2 meses <sup>6</sup>	16 - 512	VHB, parvovirus B-19, VHA, VHC, VIH-1.	Requisito europeo <sup>1</sup>	No
Cruz Roja Finlandesa: Finlandia		1 ó 96	VHB, VHC, VIH (individual) VHA, parvovirus B-19 (lote mínimo)	Los Servicios de Sangre de la Cruz Roja Finlandesa no fabrican lotes de plasma	
Sanquin: Holanda		480	VHC, VIH, VHB (individual) Parvovirus B19 (lote mínimo)	VHA, VHB, VHC, VIH, parvovirus B-19	
LFB: Francia	80 días <sup>4</sup>	(1) 100; (2) 1000	(1) parvovirus B-19; (2) VHA, VHC <sup>5</sup>	VHA, VHB, VHC, VIH-1, parvovirus B-19	
Kedrion: Italia	60+ días	480 o menos	VHB, VHC, VIH, parvovirus B-19, (VHA en caso necesario)	Requisito europeo <sup>1</sup>	
National Bioproducts Institute: Sudáfrica		1 <sup>3</sup> y 216	VHC, VIH, VHA, Parvovirus B19	VHC, VIH, VHA	
CSL Bioplasma: Australia		480	VHC, VIH (excepto plasma de ARCBS y NZBS)	VHC, VIH (ARCBS y NZBS)	
Serv. de Sangre de la Cruz Roja Australiana, fraccionada en CSL Bioplasma		1 <sup>3</sup> ó 24 <sup>3</sup>	VHC, VIH		
Serv. de Sangre de Nueva Zelanda, fraccionada en CSL Bioplasma		1 <sup>3</sup> ó 16	VHC, VIH		
SIS de la Cruz Roja de Hong Kong, fraccionada en CSL Bioplasma		24 (ARCBS), 480 (CSL)	VHC, VIH (tanto en ARCBS como en CSL)		
Centro de Medicina de Transusión, Singapur, fraccionada en CSL Bioplasma		1 <sup>2</sup> (Singapur) 480 (CSL)	VHC, VIH (CSL)		
Centro Nacional de Sangre, Malasia, fraccionada en CSL Bioplasma		480 (CSL)	VHC, VIH (CSL)		
Cruz Verde: Corea del Sur	45 días	< 450	VHA, VHC	VHA, VHB, VHC, VIH	VHA, VHB, VHC, VIH
Cruz Roja Japonesa: Japón	6 meses	20	VHB, VHC, VIH-1	VHB, VHC, VIH-1	VHA, VHB, VHC, VIH, parvovirus B-19
Kaketsuken: Japón	6 meses	(1) 50, (2) 500	(1) VHB, VHC, VIH-1 (2) VHA, parvovirus B-19	VHA, VHB, VHC, VIH-1, parvovirus B-19	VHA, VHB, VHC, VIH-1, parvovirus B-19
Benesis: Japón	6 meses	50	VHB, VHC, VIH-1	VHB, VHC, VIH-1	VHA, VHB, VHC, VIH-1, parvovirus B-19
Prods. Sanguíneos RAAS Shanghai: China	60+ días	48	VHB, VHC, VIH-1	VHB, VHC, VIH-1	VHB, VHC, VIH-1

1. La Farmacopea Europea requiere que las pruebas de VHC sean NAT.
2. Desde octubre de 2005 se realizan pruebas NAT para VHC, VHB y VIH a donaciones individuales.
3. "1" indica pruebas a bolsas individuales.
4. Período de observación mínimo de 80 días entre el día de la recolección y el descongelamiento y período de 90 días entre el día de la recolección y la primera etapa del proceso de fabricación.
5. Estas pruebas no las realiza LFB cuando ya han sido realizadas por el centro de pruebas local durante la calificación biológica de la donación.
6. 60 días de retención en inventario sólo para plasma de EE. UU.

**CUADRO 2: CONCENTRADOS DE FACTOR VIII FABRICADOS MEDIANTE PRECIPITACIÓN (PPT), FILTRACIÓN EN GEL O CROMATOGRAFÍA DE INTERCAMBIO DE IONES**

MARCA	COMPANÍA	LUGAR DE FABRICACIÓN	PROCEDENCIA DEL PLASMA	EXPORT/ NACIONAL	MÉTODO DE FRACCIONAMIENTO	INACTIVACIÓN VIRAL	AE s/Alb U/lmg FVIII <sup>1</sup>	COMENTARIOS
Factor 8 Y	BioProducts Lab.	Elsfree, Inglaterra	EE.UU.: aféresis remunerada	Ambos	Ppt heparina/glicina	Calor seco, 80° C, 72 hrs.	2.5 - 4	Contiene FwW
Haemosolvale	National Bioproducts	Durban, Sudáfrica	Sudáfrica y EE.UU.: no remunerado	Ambos	Ppt heparina/glicina	TNBP/polisorbato 80	4-11	Sin adición de albúmina; contiene FwW
HEMORAAS SD plus H	RAAS Shanghai	Shanghai, China	China: aféresis remunerada y no remunerada	Ambos	Ppt PEG/glicina	Calor seco 100° C, 30 min.	< 30	Sin adición de albúmina; contiene FwW
Haemate P (= Haemate HS)	CSL Behring	Marburg, Alemania	EE.UU., Alemania, Austria: remunerado y no remunerado	Ambos	Precipitación múltiple	Pasteurización, 60° C, 10 hrs.	38	Adición de albúmina; contiene FwW; rel. FwW/FVIII > 2.2
Humate P	CSL Behring	Marburg, Alemania	EE.UU.: aféresis remunerada	EE.UU. y Canadá	Precipitación múltiple	Pasteurización, 60° C, 10 hrs.	38	Igual que el anterior
Conco-eight-HT	Benesis	Osaka, Japón	Japón: no remunerado	Nacional	Precipitación glicina, filtración en gel	TNBP/polisorbato 80 y calor seco, 60° C, 72 hrs.	50	Adición de albúmina
Koate DVI	Talecris	Clayton, NC, EE.UU.	EE.UU.: aféresis remunerada	Ambos	Precipitación múltiple y cromatografía de exclusión de tamaño	TNBP/polisorbato 80 y calor seco, 80° C, 72 hrs.	>20	Adición de albúmina; contiene FwW
BIOSTATE	CSL Bioplasma	Melbourne, Australia	Australia, Nueva Zelanda, Malasia, Singapur, Hong Kong: no remunerado; EE.UU.: remunerado	Ambos	Ppt heparina/glicina, cromatografía de filtración en gel	TNBP/polisorbato 80 y calor seco, 80° C, 72 hrs.	50	Adición de albúmina; contiene FwW; AE s/Alb. y FwW = 180
HEMORAAS-IP, SD plus H	RAAS Shanghai	Shanghai, China	China: aféresis remunerada y no remunerada	Ambos	Ppt PEG y cromatografía de intercambio de iones	S/D; calor seco, 100° C, 30 min.	< 100	Sin adición de albúmina
HEMORAAS-HP, SD plus H	RAAS Shanghai	Shanghai, China	China: aféresis remunerada y no remunerada	Ambos	Ppt PEG y cromatografía de intercambio de iones	S/D; calor seco, 100° C, 30 min.	> 100	Sin adición de albúmina
GreenEight	GreenCross	Seul, Corea	Corea: no remunerado; EE.UU.: aféresis remunerada	Ambos	Cromatografía de intercambio de iones	TNBP/Triton X 100; Calor seco 100° C, 30 min.	100+	Sin adición de albúmina; contiene FwW
Contact F	Kakeisuken	Kumamoto, Japón	Japón: no remunerado	Nacional	Cromatografía de intercambio de iones	Calor seco, 65° C, 96 hrs.; nanofiltración 19 nm	50	Adición de albúmina
Immunate	Baxter BioScience	Viena, Austria	EE.UU., Austria, Rep. Checa, Alemania, Suecia: principalmente aféresis remunerada	Ambos	Cromatografía de intercambio de iones	S/D; vapor-calor, 60° C, 10 hrs. a 190 mbar	Mediana 70, DE 30	Adición de albúmina; contiene FwW
Emoclot D.I.	Kedrion	Barga, Italia	Europa y EE.UU.: remunerado y no remunerado	Ambos	Cromatografía de intercambio de iones	TNBP/polisorbato 80 y calor seco, 100° C, 30 min.	> 80	Sin adición de albúmina; contiene 0.4 UI de FwW; CoR por UI de FVIII
Haemoclin SDH	Biolest	Dreieich, Alemania	EE.UU., Austria, Bélgica, Alemania: remunerado y no remunerado	Ambos	Cromatografía de intercambio de aniones	TNBP/polisorbato 80 y calor seco, 100° C, 30 min.	100	Sin adición de albúmina
Faktor VIII SDH Intersero	Intersero	Biolest, Dreieich, Alemania	EE.UU., Austria, Bélgica, Alemania: remunerado y no remunerado	Nacional	Cromatografía de intercambio de aniones	TNBP/polisorbato 80 y calor seco, 100° C, 30 min.	100	Sin adición de albúmina
Oclanale	Octapharma	Viena, Austria; Estocolmo, Suecia y Lingsheim, Francia	Suecia, Austria, Alemania, EE.UU.	Ambos	Precipitaciones y cromatografía de intercambio de iones	TNBP/polisorbato 80 y calor seco terminal, 100° C, 30 min. con humedad residual controlada	> 100	Sin adición de albúmina; contiene FwW
Wilate	Octapharma	Viena, Austria	Suecia, Austria, Alemania, EE.UU.	Ambos	Precipitaciones, cromatografía de intercambio de iones y de exclusión por tamaño	TNBP/Triton X 100, y calor seco terminal, 100° C, 120 min., con humedad residual controlada	> 100	Sin adición de albúmina; contiene FwW y FVIII en porcentaje fisiológico
FACTANE	LFB	Francia	Europa Occidental: no remunerado	Ambos	Absorción en gel de hidróxido de aluminio y cromatografía de intercambio de iones	TNBP/polisorbato 80 y nanofiltración 35-15 nm	> 100	Sin adición de albúmina; contiene FwW
Beriate P	CSL Behring	Marburg, Alemania	EE.UU., Austria, Alemania: remunerado y no remunerado	Ambos	Cromatografía de intercambio de iones	Pasteurización, 60° C, 10 hrs.	170	Sin albúmina; estabilizado en aminoácidos y sucrosa
Optivate	Bio Products Laboratory	Elsfree, Inglaterra	EE.UU.: aféresis remunerada	Ambos	Crio-precipitación, ppt heparina y glicina, cromatografía MPHS	S/D y calor seco, 80° C, 72 hrs.	800	Contiene FwW

1. Actividad específica (A.E.) menos cualquier adición de albúmina.

**CUADRO 3: CONCENTRADOS DE FACTOR VIII: CROMATOGRFIA DE AFINIDAD O RECOMBINANTES**

MARCA	COMPAÑÍA	LUGAR DE FABRICACIÓN	PROCEDENCIA DEL PLASMA	EXPORT/ NACIONAL	MÉTODO DE FRACCIONAMIENTO	INACTIVACIÓN VIRAL	AE s/alb UI/mg FVIII <sup>1</sup>	COMENTARIOS
Alphanate	Grifols	Los Angeles, CA, EE.UU.	EE.UU.: aféresis remunerada	Ambos	Cromatografía de ligando de heparina	TNBP/polisorbato 80 y calor seco, 80° C, 72 hrs.	≥100	Adición de albúmina, contiene FvW; AE s/alb y FvW = 1000-3000
Fanndi	Grifols	Barcelona, España	1. EE.UU.: aféresis remunerada 2. España: recuperado y aféresis no remunerada 3. Rep. Checa: recuperado y aféresis 4. Eslovaquia: recuperado y aféresis	1. Ambos 2. Solo nacional 3. A la Rep. Checa 4. A Eslovaquia	Igual que el anterior	Igual que el anterior	≥100	Igual que el anterior
Monoclate P	CSL Behring	Kankakee, IL, EE.UU.	EE.UU.: aféresis remunerada	Ambos	Cromatografía de afinidad monoclonal Ab	Pasteurización a 60° C, 10 hrs.	> 3000	Adición de albúmina, sin FvW
Hemofil M AHF	Baxter BioScience	Los Angeles, CA, EE.UU.	EE.UU.: aféresis remunerada	Ambos	Cromatografía de afinidad monoclonal Ab y de intercambio de iones	TNBP/Octoxynol 9	Aprox. 2000	Adición de albúmina, sin FvW funcional
Replete	Bio Products Laboratory	Elstree, Inglaterra, Reino Unido	EE.UU.: aféresis remunerada	Nacional	Cromatografía de afinidad monoclonal Ab y de intercambio de iones	TNBP/Triton X 100	> 2000	Igual que el anterior
Amofil	Sanquin OY	Sanquin, Amsterdam, Holanda	Finlandia: recuperado no remunerado	A Finlandia	Igual que el anterior	Igual que el anterior	> 2000	Igual que el anterior
Octanativ-M	Octapharma	Estocolmo, Suecia	Suecia: recuperado no remunerado y aféresis	Ambos	Igual que el anterior	Igual que el anterior	>2000	Igual que el anterior
Aafact	Sanquin	Amsterdam, Holanda	Holanda: no remunerado	Nacional	Igual que el anterior	Igual que el anterior	> 2000	Igual que el anterior
GreenMono	Greencross Corp	Seul, Corea	Corea: no remunerado	Nacional	Igual que el anterior	TNBP/Triton X 100	> 2000	Igual que el anterior
Cross Eight M	Cruz Roja Japonesa	Chitose City, Japón	Japón: no remunerado	Nacional	Igual que el anterior	TNBP/Triton X 100 y nanofiltración	> 2000	Igual que el anterior

**Concentrados de factor VIII recombinantes:**

Kogenate FS = KOGENATE Bayer (en la UE)	Bayer	Berkeley, CA, EE.UU.	Ninguna, recombinante	Ambos	Recombinante: cromatografía de intercambio de iones y de inmunofinidad	TNBP/polisorbato 80	2600 - 6800	FVIII completo, sin FvW. Formulado con sucrosa. Sin adición de albúmina durante la purificación o formulación.
Helixate NexGen = Helixate FS	CSL Behring	Fabricado por Bayer, Berkeley, CA, EE.UU.	Ninguna, recombinante	Ambos	(Idéntico al de Kogenate FS)	TNBP/polisorbato 80	2600 - 6800	Igual que el anterior
Recombinate rAHF	Baxter BioScience	Thousand Oaks, CA, EE.UU.	Ninguna, recombinante	Ambos	Igual que el anterior		> 4000	FVIII completo, FvW no funcional: Adición de albúmina humana como estabilizador.
Advate rAHF PFM	Baxter Bioscience	Neuchatel, Suiza	Ninguna, recombinante	Ambos	Recombinante	TNBP/polisorbato 80, Triton X 100	4000 - 10,000	FVIII completo, FvW no funcional: sin adición de proteínas plasmáticas humanas o animales o albúmina durante el cultivo celular, la purificación o la formulación final
ReFacto	Wyeth	Estocolmo, Suecia	Ninguna, recombinante	Ambos	Recombinante	TNBP/Triton X 100	13,000	FVIII desprovisto del dominio B, sin FvW. Formula sin adición de albúmina.

1. Actividad específica (A.E.) menos cualquier adición de albúmina

**CUADRO 4: CONCENTRADOS DE COMPLEJO DE PROTROMBINA ("CCP"; concentrados de protrombina y factores VII, IX y X)**

MARCA	COMPAÑÍA	LUGAR DE FABRICACIÓN	PROCEDENCIA DEL PLASMA	EXPORT/ NACIONAL	MÉTODO DE FRACCIONAMIENTO	INACTIVACIÓN VIRAL	AE s/10 <sup>6</sup> U/mg FIX <sup>1</sup>	COMENTARIOS
Proplex – T	Baxter BioScience	Los Angeles, CA, EE.UU.	EE.UU.: aféresis remunerada	Ambos	Absorción fosfato trisódico; fraccionamiento PEG	Exposición a etanol 20%; calor seco, 60° C, 144 hrs.	> 8	Adición de heparina; máximo 3.5 U factor VII por U factor IX
Prothroras	RAAS Shanghai	Shanghai, China	China: aféresis remunerada y no remunerada	Ambos	Precipitación PEG, DEAE-sefadex	Solvente/detergente, nanofiltración		
Beriplex P/N	CSL Behring	Marburg, Alemania	EE.UU., Austria, Alemania: remunerado/no remunerado	Ambos	DEAE-sefadex	Pasteurización a 60° C, 10 hrs., y nanofiltración	3.5 – 5	Contiene proteína C, 700-900 U por 500 U factor IX; adición de antitrombina III, heparina y albúmina
Haemosolx Factor IX	National Bioproducts	Pinetown, Sudáfrica	Sudáfrica: no remunerado	Ambos	DEAE-sefadex	TNBP/polisorbato 80	0.9	Sin adición de albúmina; adición de heparina
Profilmine SD	Grifols	Los Angeles, CA, EE.UU.	EE.UU.: aféresis remunerada	Ambos	Doble cromatografía DEAE celulosa	Solvente/detergente	4	Sin adición de albúmina, heparina o antitrombina III
Prothrombinex-HT	CSL Bioplasma	Melbourne, Australia	Australia, Nueva Zelanda, Hong Kong, Malasia: no remunerado	Ambos	Absorción DEAE celulosa	Calor seco, 80° C, 72 hrs. nanofiltración	1 – 5	Sin adición de albúmina
Prothromplex-T	Baxter BioScience	Viena, Austria	EE.UU., Austria, Rep. Checa, Alemania, Suecia: principalmente aféresis remunerada	Ambos	Absorción de intercambio de iones	Calor por vapor, 60° C por 10 hrs., a 190 mbar, luego 80° C por 1 hr., a 375 mbar		Adición de antitrombina III y heparina
Bebulin VH	Baxter BioScience	Viena, Austria	EE.UU.: aféresis remunerada	Exportado a EE.UU.	Igual que el anterior	Igual que el anterior		Adición de heparina
HT DEFIX	SNBTS	Edimburgo, Escocia	EE.UU. y Alemania: no remunerado	Ambos	Cromatografía de intercambio de iones	Calor seco, 80° C, 72 hrs.	2	Adición de antitrombina III
Octaplex	Octapharma	Viena, Austria y Lingolsheim, Francia	Suecia, Austria, Alemania y EE.UU.	Ambos	Cromatografía de intercambio de iones	TNBP/polisorbato 80 y nanofiltración	1 ó más	Adición de heparina; sin adición de antitrombina o albúmina; bajo contenido de factor VIIa
Faacyne	Greencross Corp	Seúl, Corea	Corea: no remunerado	Nacional	Cromatografía de intercambio de iones	TNBP/polisorbato 80	@ 6 – 7	Sin adición de albúmina
Cofact	Sanquin	Ámsterdam, Holanda	Holanda: no remunerado	Ambos	Cromatografía de intercambio de iones DEAE	TNBP/polisorbato 80 y 15 nm nanofiltración		Adición de antitrombina III
PPSB-human SD/Nano 300/600	SNTS Cruz Roja Alemania	Springe, Alemania	Alemania: no remunerado	Nacional	DEAE-sefadex, cromatografía de intercambio de iones	TNBP/polisorbato 80 y dos etapas de nanofiltración: 50 nm y 15-19 nm	1	Adición de antitrombina III y heparina; sin adición de albúmina
UMAN Complex D.I.	Kedrion	Banga, Italia	Europa y EE.UU.: remunerado y no remunerado	Ambos	Cromatografía de intercambio de aniones: DEAE-sefadex/cromatografía de séferosa	TNBP/polisorbato 80 y calor seco, 100° C, 30 min.	< 1.6	Adición de antitrombina III y heparina; sin adición de albúmina; titulación de factor II y factor X
KASKADIL	LFB	Francia	Europa Occidental: no remunerado	Ambos	Cromatografía de intercambio de iones	TNBP/polisorbato 80	≥ 0.6	Adición de heparina; sin adición de antitrombina III o albúmina

1. Actividad específica (A.E.) menos cualquier adición de albúmina.

**CUADRO 5: CONCENTRADOS USADOS PRINCIPALMENTE EN PACIENTES CON INHIBIDORES: Concentrados activados (agentes de desvío)**

FEIBA VH	Baxter Bioscience	Viena, Austria	EE.UU., Austria, Rep. Checa, Alemania, Suecia: principalmente aféresis remunerada	Ambos	CPP activado en superficie, control de lotes	Calor por vapor, 60° C, 10 hrs., 190 mbar; luego 80° C, 1 hr., 375 mbar		Sin adición de heparina
NovoSeven = Niasase (en Canadá)	Novo Nordisk	Copenhague, Dinamarca	Ninguna	Ambos	Factor VIIa recombinante	Ninguna		También autorizado para la deficiencia congénita de factor VII, en EE.UU.

**CUADRO 6: CONCENTRADOS DE FACTOR IX DE ALTA PUREZA**

MARCA	COMPANÍA	LUGAR DE FABRICACIÓN	PROCEDENCIA DEL PLASMA	EXPORT/ NACIONAL	MÉTODO DE FRACCIONAMIENTO	INACTIVACIÓN VIRAL	A.E.: s/alb. UI/mg FIX <sup>1</sup>	COMENTARIOS
Berinin-P = Berinin HS	CSL Behring	Marburg, Alemania	EE.UU., Austria, Alemania; remunerado y no remunerado	Ambos	DEAE-sefádex, cromatografía de afinidad de heparina	Pasteurización a 60°, 10 hrs.	146	Adición de anitrombina III y heparina; sin adición de albúmina
Immunitine	Baxter BioScience	Viena, Austria	EE.UU., Austria, Rep. Checa, Alemania, Suecia; principalmente aféresis remunerada	Ambos	Cromatografía de intercambio de iones y de interacción hidrofóbica	Polisorbato 80 y calor por vapor, 60° C, 10 hrs, 190 mbar; luego 80° C, 1 hr., 375 mbar	Aprox. 100	
Hemo-B-RAAS	Shanghai RAAS	Shanghai, China	China; aféresis remunerada y no remunerada	Ambos	Cromatografía de intercambio de iones y de afinidad	Solvente/detergente; calor seco y nanofiltración	> 50	Sin adición de albúmina
Octanine F	Octapharma	Viena, Austria y Lingsheim, Francia	Suecia, Austria, Alemania y EE.UU.	Ambos	Cromatografía de intercambio de iones y de afinidad	TNBP/polisorbato 80 y nanofiltración	> 120	Sin adición de albúmina
Nanoliv	Octapharma	Estocolmo, Suecia	Suecia; recuperado y por aféresis	Ambos	Cromatografía de intercambio de iones y de afinidad	TNBP/Triton X 100 y nanofiltración	150	Sin adición de albúmina
Mono FIX-VF	CSL Bioplasma	Melbourne, Australia	Australia, Nueva Zelanda, Singapur, Hong Kong; no remunerado	Ambos	Cromatografía de intercambio de iones y de afinidad de heparina	TNBP/polisorbato 80 y nanofiltración	>50	Adición de anitrombina III y heparina; sin adición de albúmina
Christmassin -M	Benesis	Osaka, Japón	Japón; no remunerado	Nacional	Cromatografía de intercambio de iones y de inmunofinidad	TNBP/polisorbato 80; calor seco, 60° C, 72 hrs.; 15 nm nanofiltración	Aprox. 170	Adición de albúmina
Almatix	Kedrion	Italia	Europa y EE.UU.: remunerado y no remunerado	Ambos	Cromatografía de intercambio de aniones, de DEAE sefádex/sefárosa y de afinidad de heparina	TNBP/polisorbato 80; calor seco 100° C, 30 min.; nanofiltración 35 + 15 nm (registro pendiente para nanofiltración)	> 100	Adición de anitrombina III y heparina; sin adición de albúmina
BETAFACT	LFB	Francia	Europa Occidental; no remunerado	Ambos	Cromatografía de intercambio de iones y de afinidad	TNBP/polisorbato 80, 15 nm nanofiltración	> 110	Sin adición de albúmina
Faktor IX SDN	Biölest	LFB, Francia	Europa Occidental; no remunerado	Austria y Alemania	Igual que el anterior	Igual que el anterior	> 110	Sin adición de albúmina
Faktor IX Grifols	Grifols	Barcelona, España	1. EE.UU.: remunerado 2. España: recuperado y por aféresis, no remunerado	1. Ambos 2. Nacional	Precipitación y cromatografía múltiple (incluyendo afinidad de metal quelado)	Solvente/detergente; 15 nm nanofiltración	> 150	Sin adición de albúmina
Alphanine SD	Grifols	Los Angeles, CA, EE.UU.	EE.UU.: aféresis remunerada	Ambos	Cromatografía de intercambio de iones y de ligando polisacárido dual	Solvente/detergente; nanofiltración	210	Sin adición de albúmina
Mononine	CSL Behring	Kankakee, IL, EE.UU.	EE.UU.: aféresis remunerada	Ambos	Cromatografía de inmunofinidad	Tiocianato de sodio y ultrafiltración	> 190	Sin adición de albúmina
Nonafact	Sanquin	Amsterdam, Holanda	Holanda; no remunerado	Ambos	Cromatografía de inmunofinidad y de interacción hidrofóbica	TNBP/polisorbato 80; 15 nm nanofiltración	200 ó más	Sin adición de albúmina
Novact M	Kakeisuken	Kumamoto, Japón	Japón; no remunerado	Nacional	Cromatografía de inmunofinidad	Calor seco, 65° C, 96 hrs.; 15 nm nanofiltración	Aprox. 200	Adición de albúmina
Replenine - VF	BioProducts Lab.	Elstree, Inglaterra, Reino Unido	EE.UU.: aféresis remunerada	Ambos	Cromatografía de metal quelado	Solvente/detergente; 15 nm nanofiltración	200	Sin adición de albúmina

1. Actividad específica (A.E.) menos cualquier adición de albúmina.

**Concentrado de factor IX recombinante**

MARCA	COMPANÍA	FABRICADO EN	EXPORT/ NACIONAL	MÉTODO DE FRACCIONAMIENTO	INACTIVACIÓN VIRAL	A.E.: U/mg FIX <sup>1</sup>	COMENTARIOS
Benefix	Wyeth	Andover, MA, EE.UU.	Ambos	Recombinante	Nanofiltración	200 +	Fabricado sin usar proteínas humanas o animales; sin adición de albúmina
Benefix	Baxter SA (Suiza)	Wyeth, Andover, MA, EE.UU.	Europa	Recombinante	Nanofiltración	200+	Fabricado sin usar proteínas humanas o animales; sin adición de albúmina

1. Actividad específica (A.E.) menos cualquier adición de albúmina.

**CUADRO 7: OTROS CONCENTRADOS DE FACTOR DE COAGULACIÓN**

MARCA	COMPANÍA	LUGAR DE FABRICACIÓN	PROCEDENCIA DEL PLASMA	EXPORT/ NACIONAL	MÉTODO DE FRACCIONAMIENTO	INACTIVACIÓN VIRAL	COMENTARIOS
Clotagen (fibrinógeno)	LFB	Francia	Europa Occidental: no remunerado	Ambos	Absorción en gel de hidróxido de aluminio, cromatografía de intercambio de iones y de afinidad	TNBP/polisorbato 80	
Fibrinogen HT	Benesis	Osaka, Japón	Japón: no remunerado	Nacional	Fraccionamiento con etanol, precipitación con glicina	TNBP/polisorbato 80; calor seco, 60° C, 72 hrs.; 35 nm nanofiltración	Sin adición de albúmina
FIBRORAAS (fibrinógeno)	RAAS Shanghai	Shanghai, China	China: aféresis remunerada y no remunerada	Ambos	Fraccionamiento múltiple	TNBP/polisorbato 80	
Haemocomplettan P = Haemocomplettan HS (fibrinógeno)	CSL Behring	Marburg, Alemania	EE.UU., Austria, Alemania: remunerado y no remunerado	Ambos	Precipitación múltiple	Pasteurización, 60° C, 20 hrs.	Adición de albúmina
Factor VII	Baxter BioScience	Viena, Austria	EE.UU., Austria, Rep. Checa, Alemania, Suecia: principalmente aféresis remunerada	Ambos	Absorción de hidróxido de aluminio	Calor por vapor, 60° C, 10 hrs. a 190 mbar; luego 80° C, 1 hr. a 375 mbar	
Factor VII	Bio Products	Elstree, Inglaterra	EE.UU.: aféresis remunerada	Ambos	Cromatografía de intercambio de iones	Calor seco, 80° C, 72 hrs.	A.E. 1.5 – 2 U/mg proteína
FACTEUR VII	LFB	Francia	Europa Occidental: no remunerado	Ambos	Cromatografía de intercambio de iones	TNBP/polisorbato 80	Sin adición de albúmina
NovoSeven (=Niasfase) (factor VII activado)	NovoNordisk	Copenhague, Dinamarca	Ninguna	Ambos	Recombinante	No aplican	Aprobado para el tratamiento de la deficiencia congénita de factor VII
Factor X P Behring	CSL Behring	Marburg, Alemania	Estados Unidos, Austria, Alemania: remunerado y no remunerado	Ambos	DEAE-sephadex y precipitaciones	Pasteurización a 60° C, 10 hr.	Contiene altas cantidades de factor X y algo de FIX, pero no FII y FVII: adición de antitrombina III y heparina: sin adición de albúmina
Factor XI	Bio Products	Elstree, Inglaterra, Reino Unido	EE.UU.: aféresis remunerada	Ambos	Cromatografía de afinidad de la séarosa de la heparina	Calor seco, 80° C, 72 hrs.	Adición de heparina, antitrombina III, A.E. 3- >5 U/mg proteína
HEMOLEVEN (Factor XI)	LFB	Francia	Europa Occidental: no remunerado	Ambos	Cromatografía de intercambio de iones, filtración de profundidad	TNBP/polisorbato 80, 15 nm nanofiltración	Adición de heparina, antitrombina III e inhibidor de la C-1 esterasa
WILFACTIN (Factor Von Willebrand)	LFB	Francia	Europa Occidental: no remunerado	Ambos	Absorción en gel de hidróxido de aluminio, cromatografía de intercambio de iones y de afinidad	TNBP/polisorbato 80; 35 nm nanofiltración; calor seco 80° C, 72 hrs.	A.E. (antes de la adición de albúmina): > 50 unidades de cofactor de ristocetina (FvW:CoR) por mg; adición de albúmina
Fibrogammin P = Fibrogammin HS (Factor XIII)	CSL Behring	Marburg, Alemania	EE.UU., Austria, Alemania: remunerado y no remunerado	Ambos	Precipitación múltiple	Pasteurización, 60° C, 10 hrs.	Adición de albúmina

**CUADRO 8: CONCENTRADOS DE FACTORES ANTITROMBÓTICOS: (A) Concentrados antitrombina**

MARCA	COMPañIA	LUGAR DE FABRICACIÓN	PROCEdENCIA DEL PLASMA	EXPOrT/ NACIONAL	MÉTODo DE FRACCIONAMIENTO	INACTIVACIÓN VIRAL	COMENTARIOS
ACLOTINE	LFB	Francia	Europa Occidental: no remunerado	Ambos	Cromatografía de afinidad: filtración de profundidad	Pasteurización, 60° C, 10 hrs. y 15-20 nm nanofiltración	
Antibex	Grifols	Barcelona, España	1.EE.UU.: aféresis remunerada 2.España: recuperado no remunerado y aféresis	1. Ambos 2. Nacional	Cromatografía de doble ligando de heparina	Pasteurización, 60° C, 10 hrs. y 15 nm nanofiltración	Actividad específica: 7.9 ± 0.4 UI/mg
Anti-thrombin	Green Cross	Seul, Corea	Corea: no remunerado EE. UU.: aféresis remunerada	Ambos	Cromatografía de intercambio de iones y de afinidad de heparina	Pasteurización, 60° C, 10 hrs.	Actividad específica: más de 8.3 UI/mg
ATIII	BPL	Eisfree, Inglaterra	EE.UU.: aféresis remunerada	Ambos	Crioprecipitado: absorción de heparina; cromatografía de sejarosa	Pasteurización, 60° C, 10 hrs. y calor seco, 80° C, 72 hrs.	
Kybermin P	CSL Behring	Marburg, Alemania	EE.UU., Austria, Alemania: remunerado y no remunerado	Ambos	Precipitaciones y cromatografía de afinidad	Pasteurización, 60° C, 10 hrs.	Sin adición de heparina
Neuart	BeneSis	Osaka, Japón	Japón: no remunerado	Nacional	Fraccionamiento con etanol	Pasteurización, 60° C, 10 hrs. y 20 nm nanofiltración	Actividad específica: 9-10 UI/mg
Thrombate-III	Talecris	Clayton, NC, EE.UU.			Fraccionamiento con etanol	Pasteurización, 60° C, 10 hrs.	
Thrombotrol-VF	CSL Bioplasma	Melbourne, Australia	Australia, Nueva Zelanda: no remunerado	Ambos	Cromatografía de heparina, sejarosa y filtración de gel	Pasteurización, 60° C, 10 hrs. y 15 nm nanofiltración	

**(B) Concentrados de proteína C**

Anact C (proteína C activada)	Kaketsuken	Kumamoto, Japón	Japón: no remunerado	Nacional	Cromatografía de afinidad y de intercambio de iones	Calor seco 65° C, 10 hrs. y 15 nm nanofiltración	
Ceprofin	Baxter	Viena, Austria	EE.UU. y Europa	Ambos	Crioprecipitado: intercambio de iones y de inmunofinidad	Detergente: Calor por vapor, 60° por 10 hrs. y 80° por 1 hr.	Adición de albúmina
PROTEXEL	LFB	Francia	Europa Occidental: no remunerado	Ambos	Cromatografía de intercambio de iones y de afinidad	Solvente/detergente (TNBP/polisorbato 80)	

## APÉNDICE 2

### EJEMPLO DE CUESTIONARIO PARA LA EVALUACIÓN DE PRODUCTOS

Este cuestionario incorpora la información mínima necesaria para evaluar un producto que se pretende lanzar al mercado. El fabricante debe facilitar toda la información solicitada antes de proceder a la evaluación del producto.

#### RESUMEN DE LA INFORMACIÓN FACILITADA POR LOS CANDIDATOS A PROVEEDORES DE DERIVADOS DE PLASMA PARA EL TRATAMIENTO DE LA HEMOFILIA

1) PLASMA COMO MATERIA PRIMA						
<b>(A) PROVEEDOR DEL PLASMA</b>						
Nombre del proveedor	recuperado o por aféresis			% donantes nuevos	% donantes habituales	
<b>(B) EPIDEMIOLOGÍA DE DONANTES</b>						
Nombre del proveedor	Donaciones positivas a anticuerpos VIH		Donaciones positivas a anticuerpos VHC		Donaciones positivas a HbsAg	
	por 10.000 donantes habituales	por 10.000 donantes nuevos	por 10.000 donantes habituales	por 10.000 donantes nuevos	por 10.000 donantes habituales	por 10.000 donantes nuevos
<b>(C) ESTADO REGLAMENTARIO DE LOS PROVEEDORES DE PLASMA</b>						
Nombre	Frecuencia de inspecciones internas realizadas por el proveedor, si las hubiera	Frecuencia de inspecciones externas realizadas por el fabricante, si las hubiera	Frecuencia de inspecciones externas realizadas por las autoridades públicas, si las hubiera	Otro tipo de certificación otorgada por un organismo competente		
<b>(D) SELECCIÓN DE DONANTES: CRITERIOS DE EXCLUSIÓN (SI SE HAN COMPROBADO Y QUÉ MEDIDAS SE HAN TOMADO)</b>						
Nombre	Historial de infecciones que se transmiten por la sangre (hepatitis/VIH, etc.)	Consumo de drogas por vía intravenosa	Comportamiento sexual de alto riesgo (sexo entre hombres, prostitución, etc.)	Receptores de sangre, tejidos, etc.	Comportamiento de riesgo (tatuajes, piercing, etc.)	Intervenciones médicas

<b>(E) PRUEBAS DE DETECCIÓN DE VIRUS EN LA SANGRE/EL PLASMA</b>					
Prueba de detección	Nombre del equipo, fabricante	Estado reglamentario (EE UU/Europa)			
HbsAg					
Anticuerpos VHC					
Anticuerpos VIH					
NAT VHC (si hubiera)					
NAT VIH (si hubiera)					
<b>(F) GARANTÍA DE CALIDAD DE LOS EQUIPOS DE PRUEBAS</b>					
Describa las garantías de calidad (si las hubiera) internas y externas empleadas por las agencias recolectoras en sus pruebas de detección					
<b>(G) MEDIDAS APLICADAS AL PLASMA POR EL FABRICANTE</b>					
Retención en inventario del plasma, etc.	Número máximo de donaciones en el lote (pool) de plasma	Pruebas realizadas en el lote (pool) de plasma (serológicas, NAT, etc.)	Carga vírica aproximada en el lote (pool) de plasma según datos del índice vírico		
			VIH	VHC	VHB
<b>2) PROCESO DE FABRICACIÓN</b>					
El fabricante debe incluir una copia de la licencia de fabricación otorgada por el país donde se encuentran sus instalaciones y por cualquier otra autoridad					
<b>(A) FASES CRÍTICAS</b>					
Adjunte un diagrama del proceso de fabricación, señalando sus fases críticas y los controles relacionados con las mismas realizados durante dicho proceso de fabricación					
<b>(B) REDUCCIÓN VÍRICA</b>					
Relacione los métodos de reducción vírica intencionales					
Eliminación validada en log <sub>10</sub> de					
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. VIH (virus propiamente dicho)</li> <li>2. VHC (especifique el modelo, p. ej., VDVB, etc.)</li> <li>3. VHB (especifique el modelo)</li> <li>4. VHA (virus propiamente dicho o especifique el modelo)</li> <li>5. Parvovirus B19 (especifique el modelo)</li> </ol>					
Riesgo residual aproximado por vial de producto, según carga vírica del lote (pool) de plasma y datos de eliminación vírica validada, de					
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. VIH</li> <li>2. VHC</li> <li>3. VHB</li> </ol>					
<b>(C) CONSISTENCIA DEL PROCESO</b>					
Enumere los controles realizados durante el proceso de fabricación e identificados en el apartado 2(a) en tres lotes del producto cronológicamente consecutivos fabricados en la escala usada para la versión comercializada fabricada en los últimos 18 meses.					
Controles durante el proceso	Lote de producto 01	Lote de producto 02	Lote de producto 03		
Control 1					
Control 2					
Control 3					
Control 4					
Control 5					

<b>(D) ESTABILIDAD Y PERIODO DE VALIDEZ</b>					
Incluya los datos de potencia (factor VIII o factor IX) del producto medidos durante la vida útil señalada, asegurándose de almacenarlo a la temperatura adecuada.					
Potencia UI/mL (media+desviación típica)	En el momento de su liberación	A los 3 meses	A los 6 meses	A los 12 meses	A los 24 meses
Incluya los datos de potencia del producto después de reconstituirlo según se especifique, una vez transcurridas 2, 8 y 24 horas de su reconstitución.					
<b>3) INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA</b>					
<b>(A) OTROS MERCADOS</b>					
Haga una lista de los mercados donde se vende el producto, su trayectoria en estos mercados, volúmenes suministrados y sus autorizaciones de comercialización de organismos otorgantes de licencias.					
<b>(B) ESTUDIOS CLÍNICOS</b>					
Haga un resumen de los ensayos clínicos usados para demostrar la eficacia del producto, haciendo referencia a las autorizaciones de otros mercados enumeradas en el apartado 3(a). Los fabricantes deben comentar si los ensayos se han realizado conforme a las directrices que aparecen en <i>Note for Guidance on the clinical investigation of plasma derived FVIII and FIX products</i> , publicación de la EMEA disponible (en inglés) en <a href="http://www.emea.eu.int/pdfs/human/bpwg/019895en.pdf">http://www.emea.eu.int/pdfs/human/bpwg/019895en.pdf</a> .					
<b>(C) SUCESOS ADVERSOS</b>					
Describa el sistema del fabricante para conocer y comunicar reacciones adversas relacionadas con el producto.					



## APÉNDICE 3

### GLOSARIO

**Autorización de comercialización:** Permiso oficial otorgado por una autoridad reguladora para que un fabricante comercialice un producto bajo la vigilancia de dicha autoridad.

**Caracterización:** Mediciones analíticas que permiten conocer en detalle la composición y otras características del producto.

**Retención en inventario del plasma:** Reserva del plasma almacenado para su posterior fraccionamiento mientras se llevan a cabo los procesos destinados a garantizar la seguridad del donante.

**Especificaciones del producto:** Propiedades características que definen la calidad de un producto. Pueden medirse en el laboratorio para que el fabricante evalúe y demuestre la idoneidad del producto.

**Farmacocinética:** Efecto de un medicamento sobre el cuerpo durante un periodo de tiempo, incluidos los procesos de absorción, distribución, localización en tejidos, biotransformación y excreción.

**Fraccionamiento:** Proceso de separación y procesamiento del plasma de la sangre humana en una serie de productos para uso terapéutico.

**Liofilización:** Proceso de aislamiento de una sustancia sólida de una solución mediante la congelación de la solución y la evaporación del hielo al vacío.

**Lote de plasma:** Plasma de varios donantes que se va a usar para elaborar un lote de producto.

**Lotes mínimos:** Muestras de plasma procedentes de varias donaciones, unidas y sometidas a pruebas de detección de marcadores víricos.

**Nanofiltración:** Proceso mediante el cual las soluciones proteicas se pasan por unos filtros de poros pequeños que pueden eliminar virus dejando que pasen las proteínas terapéuticas.

**Normas para la correcta fabricación o buenas prácticas de fabricación:** Todos los elementos de la práctica establecida que en conjunto dan lugar a productos finales que satisfacen sistemáticamente los requisitos exigidos por las especificaciones del producto. Entre estas normas encontramos la capacidad de rastreo o trazabilidad, la segregación de las distintas fases de fabricación del producto para evitar la contaminación cruzada, la capacitación, la documentación, el control de cambios y los informes de desviaciones.

**Periodo de validez:** Periodo durante el cual un producto almacenado en determinadas condiciones sigue conservando sus características.

**Periodo ventana:** Periodo que media entre el momento en que un donante es infectado con un virus o un agente infeccioso y el momento en que la infección puede detectarse mediante un marcador inmunológico. Durante este periodo, el donante es infeccioso pero la infección no puede detectarse. Con la técnica NAT se reduce el periodo ventana.

**Archivo maestro de plasma (plasma master file o PMF por sus siglas en inglés):** Expediente de información recopilado siguiendo las directrices europeas que permite al fabricante de derivados del plasma describir con todo detalle la materia prima utilizada.

**Plasma por aféresis:** Plasma obtenido de donantes mediante un proceso que recibe el nombre de aféresis o plasmaféresis, por el cual se extrae el plasma del donante. Este tipo de plasma se obtiene en su mayoría de donantes remunerados.

**Plasma recuperado:** Plasma obtenido como subproducto de sangre completa o entera donada. El plasma recuperado suele obtenerse de donantes no remunerados.

**Plasmaféresis:** Método de obtención de plasma de donantes por el cual sólo se extrae el plasma del donante. Este método le permite donar un mayor volumen de plasma por donación, así como con mayor frecuencia que cuando se dona sangre completa o entera.

**Potencia:** Actividad biológica que puede medirse en el laboratorio, relacionada especialmente con el efecto terapéutico de un producto.

**Pruebas de detección a donantes: Análisis a los que se someten** las donaciones de sangre individualmente para cerciorarse de que los virus transmitidos por la sangre no pasen al lote de plasma. Actualmente existen pruebas de detección del VHB, el VHC y el VIH.

**Pruebas de producto final:** Pruebas realizadas al producto final para que los fabricantes puedan caracterizar sus productos y demostrar que los lotes satisfacen las especificaciones de la licencia.

**Pruebas límite:** Análisis del lote de plasma con pruebas de ácido nucleico que apuntan a un nivel máximo de contaminación vírica, en vez de la eliminación absoluta.

**Pruebas para liberación de lote:** Pruebas realizadas a los productos finales por las autoridades reguladoras antes de su salida oficial al mercado para garantizar que se satisfacen las especificaciones del producto.

**Pureza:** Proporción del ingrediente deseado (p. ej., factor VIII) en los concentrados, en comparación con otros ingredientes presentes.

**Selección de donantes:** Procedimientos destinados a identificar y excluir a donantes en riesgo de haber sido infectados con virus que pueden transmitirse mediante transfusión sanguínea.

**Sistema de garantía de calidad:** Mecanismo para lograr, mantener y mejorar la calidad del producto.

**Técnica de amplificación de ácidos nucleicos (NAT):** Técnica de detección de ácido nucleico vírico. Permite la detección de un virus que puede causar una enfermedad antes de que se desarrollen los marcadores inmunológicos de la infección.

**Validación:** Acción de demostrar que un material, proceso, procedimiento, actividad, sistema o equipo empleado en la fabricación o el control puede lograr y logrará con plena confianza los resultados deseados.

**Virus envueltos (en lípidos):** Virus comunes que se transmiten por transfusión, el VIH, el VHC y el VHB, todos ellos caracterizados por una envoltura de lípidos vírica; son muy infecciosos.

**Virus no envueltos (en lípidos):** Virus patogénicos (por ejemplo, el VHA o el parvovirus B19) que carecen de una envoltura de lípidos y, por tanto, no son susceptibles a las técnicas de inactivación vírica como el tratamiento con solvente-detergente.

## APÉNDICE 4

### RECURSOS DE LA FMH

*Fraccionamiento por contrato.* Federación Mundial de Hemofilia. Serie monográfica Hechos y cifras, No. 5. 1998, revisada 2004, 2008.

*La Enfermedad Creutzfeldt-Jakob y la hemofilia: Evaluación del riesgo.* Bruce Evatt. Serie monográfica El tratamiento de la hemofilia, No. 15. 1999. Revisada 2000, 2004.

*Guía sobre licitaciones nacionales para la compra de concentrados de factor de coagulación.* Brian O'Mahony. 2006.

*Temas clave en el tratamiento de la hemofilia: Productos y atención.* Federación Mundial de Hemofilia. Serie monográfica Hechos y cifras, No. 1. 1998.

*Estimación del riesgo a largo plazo de exposición al VIH por el crioprecipitado.* Bruce Evatt et al. Serie monográfica El tratamiento de la hemofilia, No. 20. 1999.

*Registro de concentrados de factor de coagulación.* Mark Brooker. Serie monográfica Hechos y cifras, No. 6. Octava edición, 2008.

*Concentrado de factor VIII de pureza intermedia, obtenido a partir del tratamiento térmico de pequeños lotes.* I. P. Petersen y A. R. Bird. Serie monográfica Hechos y cifras, No. 3. 1997, revisada 2004.

*La preparación de crioprecipitado de un solo donante.* Shan Lloyd. Serie monográfica Hechos y cifras, No. 2. 1997, revisada 2004.

*Los agentes transmisibles y la seguridad de los concentrados de factores de la coagulación.* Jerome Teitel. Serie monográfica Hechos y cifras, No. 7. 1999, revisada 2004.

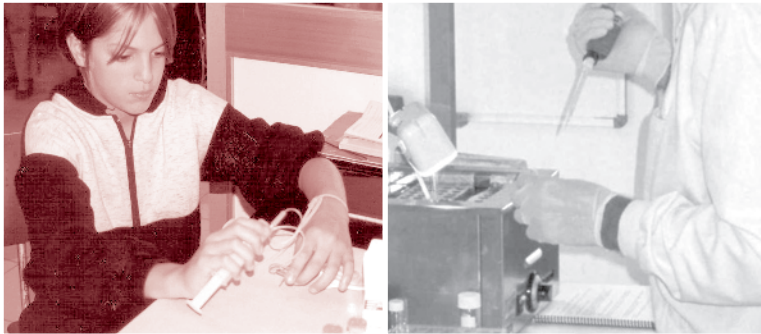
Comunicado 2 del Grupo de Tareas sobre EET de la FMH: *Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob variante y hemofilia: evaluación del riesgo de los productos derivados del plasma.* Albert Farrugia. 2000, revisado 2001.

Comunicado 3 del Grupo de Tareas sobre EET de la FMH: *Medidas sobre el Diferimiento de Donantes.* Albert Farrugia. 2001.









## **Federación Mundial de Hemofilia**

1425 René Lévesque Boulevard West, Suite 1010  
Montréal, Québec H3G 1T7  
CANADA

Teléfono: +1 (514) 875-7944

Fax: +1 (514) 875-8916

Correo electrónico: [wfh@wfh.org](mailto:wfh@wfh.org)

Internet: [www.wfh.org](http://www.wfh.org)