

FRACCIONAMIENTO POR CONTRATO

Tercera edición

Preparado por la
Federación Mundial de Hemofilia

Publicado por la Federación Mundial de Hemofilia, 1998; revisado 2004, 2008.

© World Federation of Hemophilia, 2008

La FMH alienta la redistribución de sus publicaciones por organizaciones de hemofilia sin fines de lucro con propósitos educativos. Para obtener la autorización de reimprimir, redistribuir o traducir esta publicación, por favor comuníquese con el Departamento de Comunicación a la dirección indicada abajo.

Esta publicación se encuentra disponible en la página Internet de la Federación Mundial de Hemofilia, **www.wfh.org**. También pueden solicitarse copias adicionales a:

Federación Mundial de Hemofilia
1425 René Lévesque Boulevard West, Suite 1010
Montréal, Québec H3G 1T7
CANADA
Tel.: (514) 875-7944
Fax: (514) 875-8916
Correo electrónico: wfh@wfh.org
Página Internet: www.wfh.org

El propósito de la serie *Hechos y cifras* es brindar información general sobre los productos sustitutivos de factor y la administración de la atención para la hemofilia. La Federación Mundial de Hemofilia no se involucra en el ejercicio de la medicina y bajo ninguna circunstancia recomienda un tratamiento en particular para individuos específicos. Las dosis recomendadas y otros regímenes de tratamiento son revisados continuamente, conforme se reconocen nuevos efectos secundarios. La FMH no reconoce, de modo explícito o implícito alguno, que las dosis de medicamentos u otras recomendaciones de tratamiento en esta publicación sean las adecuadas. Debido a lo anterior, se recomienda enfáticamente al lector buscar la asesoría de un consejero médico y/o consultar las instrucciones impresas que proporciona la compañía farmacéutica, antes de administrar cualquiera de los medicamentos a los que se hace referencia en esta monografía.

Las afirmaciones y las opiniones aquí expresadas no necesariamente representan las opiniones, políticas o recomendaciones de la Federación Mundial de Hemofilia, de su Comité Ejecutivo, o de su personal.

Índice

1. Introducción	1
2. Elementos que deben tomarse en cuenta para un programa de fraccionamiento por contrato	1
2.1 Seguridad del plasma	1
2.2 Calidad del plasma	2
2.3 Cantidad	2
3. Productos sanguíneos	2
3.1 Composición de la sangre	2
3.2 Principales productos del plasma, su uso y rendimiento comercial típico por litro de plasma	3
4. Fraccionamiento por contrato	4
4.1 Ventajas y elementos que deben tomarse en cuenta	4
4.2 Pasos clave en el fraccionamiento por contrato	5
4.3 Pasos clave en la seguridad durante el fraccionamiento	6
5. Requisitos del fraccionamiento por contrato en el país de origen	6
5.1 Comité de seguimiento del contrato	6
5.2 Cantidad, calidad y seguridad	6
5.3 Aspectos de reglamentación	6
5.4 Políticas de recolección de plasma	7
5.5 Selección de donantes de plasma	7
5.6 Conveniencia del plasma	7
5.7 Requisitos para los donantes: normas generales	7
5.8 Transporte	8
5.9 Periodo de retención	8
5.10 Uso clínico adecuado	8
5.11 Consideraciones financieras	8
6. Selección del fraccionador de plasma	8
6.1 Buenas prácticas de fabricación	9
6.2 Control de calidad	9
6.3 Instalaciones construidas a la medida	9
6.4 Tamaño y segregación de los lotes	9
6.5 Portafolio de productos y especificaciones	9
6.6 Historial	9
7. Acuerdo contractual	9
7.1 Productos y método de fabricación	9
7.2 Materia prima	10
7.3 Aseguramiento de la calidad y documentación	10
7.4 Aspectos financieros	10
7.5 Otros aspectos	10
8. Fraccionamiento por contrato vs. construcción de una instalación de fraccionamiento	11
9. Fraccionadores de plasma	11
9.1 Fraccionadores industriales de plasma	11
9.2 Principales fraccionadores de plasma gubernamentales y organizaciones sin fines de lucro	12
Glosario de términos	12
Referencias	12

Prefacio

Esta monografía es el quinto documento de una serie monográfica titulada *Hechos y cifras*. Las primeras cuatro publicaciones de la serie trataban sobre hemoderivados en general, la organización de programas nacionales para la atención integral de la hemofilia, la producción de crioprecipitado a partir de sangre de un solo donante y de productos de pureza intermedia, y aspectos de seguridad viral. El objetivo de la serie es brindar información y conocimientos básicos a los encargados de la toma de decisiones para ayudarles a efectuar las elecciones más adecuadas sobre el cuidado de la hemofilia.

Este documento fue recopilado con base en la mejor información de carácter general disponible. No debe tomarse ninguna decisión importante sin antes realizar un análisis detallado de las condiciones locales.

Las definiciones de las palabras en negritas se encuentran incluidas en el glosario de términos, al final de la monografía.

Reconocimientos

Este documento fue preparado originalmente en 1998 por el personal de la sede de la FMH, con el apoyo de Octapharma, y revisado por CSL Limited y los miembros del Comité Ejecutivo de la FMH, así como por otros asesores médicos y civiles de la FMH.

Esta edición, al igual que la del 2004, fue revisada y ampliamente editada por Thierry Burnouf, de *Human Plasma Product Services*.

Fraccionamiento por contrato

La Federación Mundial de Hemofilia

1. Introducción

Hay cuatro maneras posiblemente complementarias de garantizar el abastecimiento a escala nacional de concentrados de factor VIII y IX y otros productos para el tratamiento de la hemofilia:

- Producción local de crioprecipitado a partir de un sólo donante o en pequeños lotes (factor VIII) y posiblemente plasma con poco crioprecipitado (factor IX) (con la desventaja de que dichos productos actualmente no pueden ser inactivados viralmente de manera adecuada)[1];
- fabricación local de productos de plasma, incluyendo concentrados de factor VIII y IX, a partir de plasma local;
- **fraccionamiento por contrato**, en el cual el plasma se recolecta a escala local, es procesado en una instalación independiente, por lo general ubicada en el extranjero, y los productos son devueltos al país;
- importación de concentrados de factor VIII y IX.

Independientemente de las opciones que se elijan, es necesaria una buena infraestructura médica a fin de garantizar que los productos se utilicen de manera eficaz y eficiente, así como para evaluar correctamente las necesidades clínicas.

Esta monografía aborda específicamente el tema de los programas de fraccionamiento por contrato. Abarca los requisitos fundamentales para considerar un acuerdo de fraccionamiento por contrato; el proceso de fraccionamiento y los tipos de productos de plasma disponibles mediante fraccionamiento; los diversos tipos de acuerdo posibles entre funcionarios nacionales de salud y fraccionadores extranjeros; y las consideraciones técnicas, de reglamentación y económicas para un programa exitoso de fraccionamiento de plasma por contrato.

2. Elementos que deben tomarse en cuenta para un programa de fraccionamiento por contrato

El fraccionamiento por contrato sólo puede considerarse cuando se cumplen estrictos requisitos de calidad para el plasma local. Para

que el fraccionamiento cumpla con las normas de calidad establecidas por las agencias encargadas de la reglamentación y los fraccionadores, también deben evaluarse cuidadosamente el costo y la capacidad de recolección de plasma. En este contexto, las autoridades nacionales encargadas de la reglamentación (ANER) desempeñan un papel importante en el establecimiento y aplicación de la reglamentación local para la recolección, análisis y almacenamiento de plasma para fraccionamiento, siguiendo **buenas prácticas de fabricación (BPF)**. Por lo general, tanto las ANER como el fraccionador extranjero de plasma necesitarán realizar inspecciones y auditorías a los centros de recolección para verificar que se cumplan los requisitos de calidad. Las recomendaciones recientemente publicadas por la OMS explican en detalle todos los requisitos que debe cumplir la recolección de plasma para fraccionamiento [2].

2.1 Seguridad del plasma

Debe garantizarse una adecuada provisión de plasma que satisfaga los requisitos de calidad para el fraccionamiento. Un prerrequisito es un programa de sangre maduro, coordinado a escala nacional, bajo la responsabilidad de una organización recolectora de sangre centralizada. Dicha organización debe estar certificada por una autoridad independiente para recolectar plasma con fines de fraccionamiento, con apego a BPF dentro del marco de un sistema de calidad [3] y en cumplimiento con los requisitos del fraccionador.

En particular, debe existir un buen control epidemiológico de la población entre la que se recolecta el plasma a fin de dar seguimiento a la frecuencia y tendencia de las enfermedades infecciosas. La Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos tiene un documento de recomendaciones sobre control epidemiológico de la población de donantes [4]. Además de las pruebas de detección habituales, podría ser necesario instrumentar estrategias de análisis específicas para el plasma destinado a fraccionamiento (por ejemplo, pruebas de ácido

nucleico para virus relevantes), si éstas fueran justificadas.

2.2 Calidad del plasma

La recolección de plasma para fraccionamiento requiere medidas específicas para la separación de las células sanguíneas, el congelamiento y el manejo de la cadena de frío. Podrían necesitarse espacio adicional de congelamiento y un almacén central. También es necesaria la logística para transportar el plasma desde el centro de recolección al almacén central y al fraccionador. Cada centro de recolección de plasma debe entregar documentación previamente acordada para certificar el cumplimiento de la reglamentación local y de los requisitos del fraccionador de plasma.

2.3 Cantidad

En principio, un programa de fraccionamiento requiere un volumen de plasma mínimo ideal de 30 000 a 50 000 litros (L) por año.

No obstante, existen ejemplos de acuerdos de fraccionamiento por contrato para volúmenes de 10 000 L o menores. Esto podría presentar desventajas técnicas y económicas, ya que sería necesario procesar pequeños lotes de plasma y productos.

Es importante garantizar el abasto continuo de plasma. En la mayoría de los casos, los contratos de fraccionamiento de plasma para entrega inmediata no son factibles y por lo general no resultan atractivos para los fraccionadores de plasma, tomando en cuenta la pesada carga que implica el trabajo en los aspectos reglamentarios.

Volúmenes mayores (200 000 L y más) restringen el número de empresas con capacidad suficiente. Se necesitan planes de contingencia para reducir los riesgos de una escasez de producto en caso de que se presentaran problemas en la planta fraccionadora seleccionada.

3. Productos sanguíneos

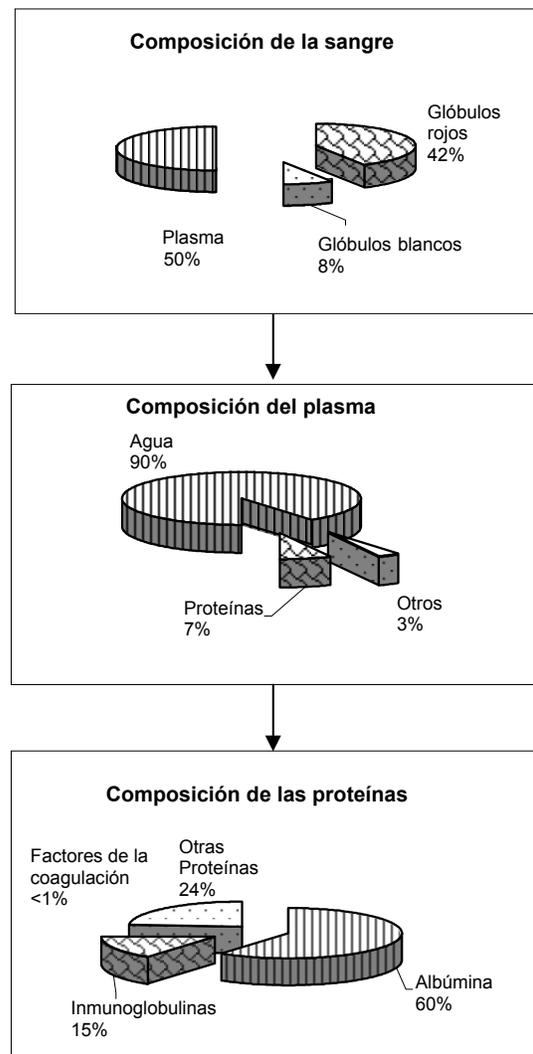
La sangre tiene tres tipos de componentes celulares –glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas– y un componente líquido llamado plasma. El plasma puede usarse en transfusiones o para producir crioprecipitado o

factores de coagulación, tales como factores VIII y IX, complejo de protrombina y factor de Von Willebrand.

El plasma también se utiliza para fabricar otros hemoderivados cuya demanda para el tratamiento de otros trastornos está en aumento. Además de los factores de coagulación, los componentes del plasma más comúnmente usados son **inmunoglobulinas, albúmina, selladores de fibrina y alfa 1-antitripsina**. Al proceso de separación del plasma en sus diferentes componentes se le llama fraccionamiento.

El plasma para fraccionamiento puede obtenerse ya sea centrifugando sangre entera o por aféresis (con la cual sólo se retiene el plasma, y los glóbulos rojos se devuelven al donante).

3.1 Composición de la sangre



3.2 Principales productos de plasma, su uso y rendimiento comercial típico por litro de plasma

Productos de plasma	Indicación típica	Rendimiento industrial promedio*
Factores de coagulación		
Factor VIII	Hemofilia A	100-200 UI
Factor IX	Hemofilia B	250-350 UI
Factor XI	Deficiencia de factor XI	
Factor XIII	Deficiencia de factor XIII	
Factor von Willebrand	Enfermedad de von Willebrand	90-200 UI
Concentrado de complejo de protrombina (CCP, PPSB), factores II, VII, IX, X	Enfermedades hepáticas complejas, revertir efectos de derivados de warfarina o cumarínicos, inhibidores del factor VIII, hemofilia B**	300-500 UI
Cola de fibrina (sellador de fibrina)	Numerosos usos quirúrgicos para lograr sellado, hemostasia o cicatrización de tejidos (aplicaciones tópicas)	
Inmunoglobulinas (IgG)		
IG intramuscular (IGIM)	Profilaxis para infecciones (e. g. hepatitis A, rubeola y otras infecciones específicas)	3-5 g
IG intravenosa (IGIV)	Terapia de reemplazo en estados de inmunodeficiencia; inmunomodulación en trastornos inmunes	3-5 g
IG hiperinmunes (ya sea IM o IV)	Antitétanos, anti-Rh, antihepatitis B, antirubeola, anticitomegalovirus, antivariola/zóster, antirrábica	
Otros		
Albúmina	Sustitución de volumen en emergencias, traumatismos, quemaduras	22-28 g
Inhibidores producidos naturalmente (p. ej., antitrombina)	Para prevenir ciertos tipos de coagulación patológica de la sangre	

* Las cantidades indican el rendimiento promedio por litro de plasma. Los rendimientos varían considerablemente según el proceso de fabricación.

** Cuando el factor IX purificado no se encuentra disponible.

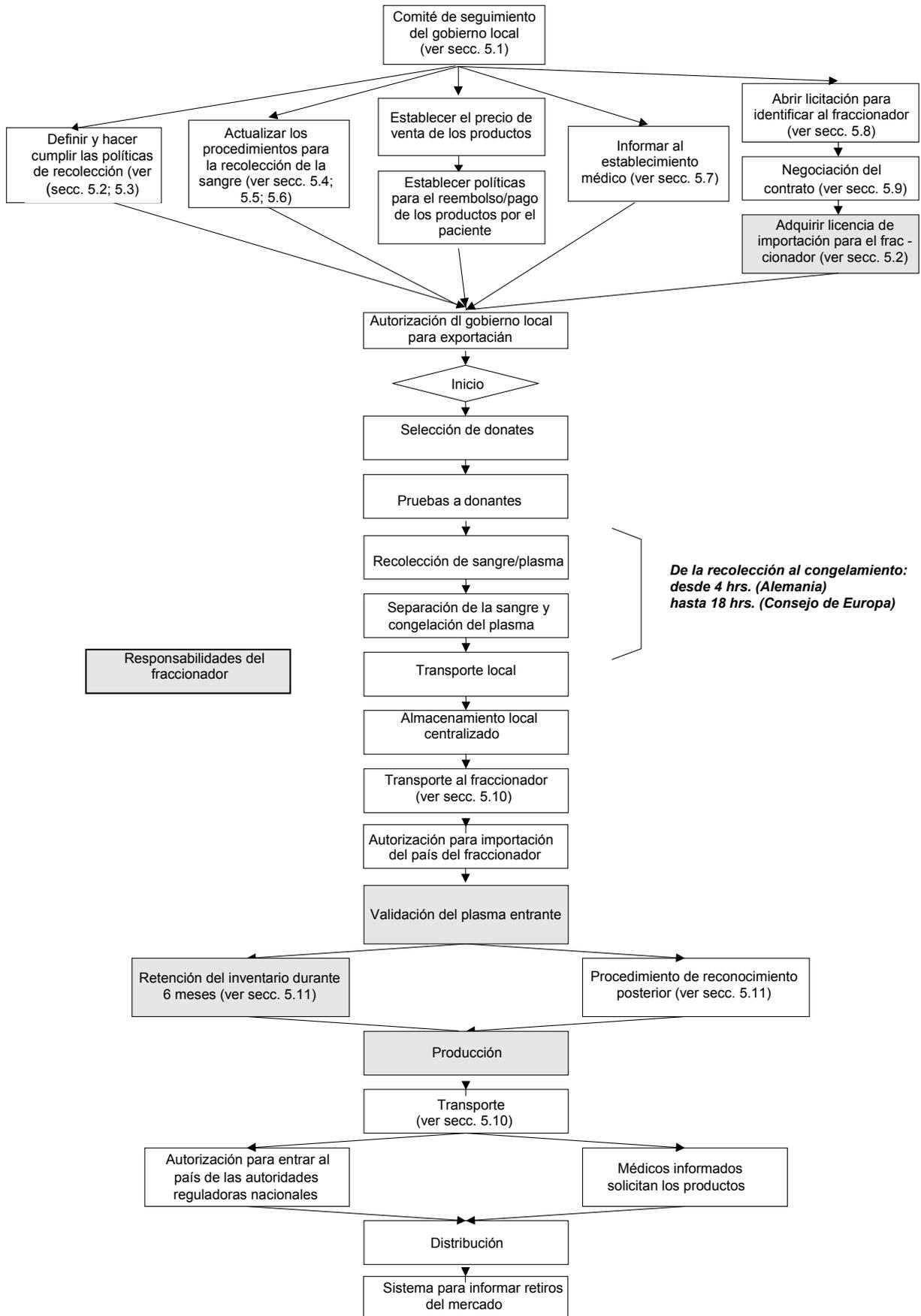
4. Fraccionamiento por contrato

4.1 Ventajas y elementos que deben tomarse en cuenta

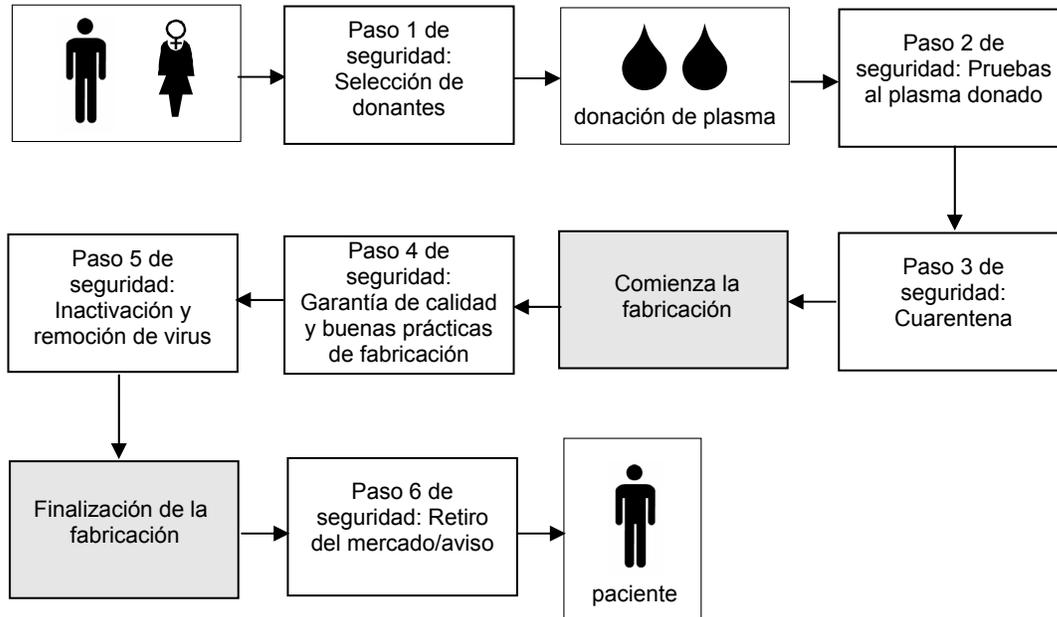
Fraccionamiento por contrato: Ventajas
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Acceso relativamente a corto plazo a productos elaborados a partir de plasma local, sin el costo de capital que implica construir una planta de fraccionamiento. ▪ Flexibilidad, ya que existe la posibilidad de cambiar a otro fraccionador. ▪ El abasto nacional se mantiene durante periodos de escasez mundial o por razones de seguridad. ▪ La fuente del plasma es conocida. ▪ No se desperdicia el plasma residual de las transfusiones de sangre. ▪ El fraccionamiento por contrato puede mejorar el sistema nacional de recolección de sangre/plasma si el fraccionador exige y aplica normas rigurosas a las prácticas de recolección.

Fraccionamiento por contrato: Elementos que deben tomarse en cuenta
<ul style="list-style-type: none"> ▪ El sistema de recolección de sangre debe estar ya bien desarrollado, de preferencia centralizado, y contar con rigurosos sistemas de control. ▪ La experiencia técnica local es valiosa para entender la complejidad de los aspectos de calidad y seguridad relacionados. ▪ El costo de un programa de fraccionamiento de plasma no se limita a la cuota de fraccionamiento, sino que también incluye el costo incremental de la recolección de plasma para fraccionamiento y los aspectos logísticos (almacenamiento, transporte). ▪ Los problemas técnicos que surjan en la planta de fraccionamiento pueden causar una seria escasez de productos si no se cuenta con un plan de contingencia. ▪ El fraccionamiento por contrato puede restringir el número de productos disponibles y limitar las posibilidades de elección de terapéuticos de los especialistas clínicos. ▪ El programa podría generar hostilidad de los importadores de productos derivados de plasma. ▪ La cantidad de plasma recolectado puede dictar el abastecimiento total de factor, en lugar de regirse por la necesidad clínica. ▪ Debe establecerse una estrecha relación entre la organización recolectora y el fraccionador a fin de optimizar el valor del programa de fraccionamiento por contrato (mejorar los rendimientos, eficacia, etc.).

4.2 Pasos clave en el fraccionamiento por contrato



4.3 Pasos clave en la seguridad durante el fraccionamiento



5. Requisitos del fraccionamiento por contrato en el país de origen

Un acuerdo de fraccionamiento por contrato es un contrato entre los funcionarios de salud, la organización recolectora de sangre, u otra entidad, en un país, y un fraccionador que por lo general opera en otro país. Dicho contrato es un contrato de producción farmacéutica y, por ende, debe definir claramente las obligaciones legales de cada una de las partes para la ejecución de los términos del mismo. En particular, hay requisitos que el país de origen debe satisfacer, como calidad y cantidad de plasma y calendario de entregas.

5.1 Comité de seguimiento del contrato

El país contratante debe establecer un comité de seguimiento independiente (comité asesor) que establezca los lineamientos y objetivos generales del programa y que se asegure de que el proveedor de plasma y el fraccionador cumplan todos los aspectos del contrato, incluyendo cantidad, calidad, métodos de procesamiento (que abarquen segregación de lotes en caso necesario), perfiles de seguridad y especificaciones de los productos.

5.2 Cantidad, calidad y seguridad

En los centros de fraccionamiento de plasma establecidos, el tamaño estándar del **lote**, al momento de su mezcla, es de 2 000 L ó más. Se

requiere un mínimo de 1 000-1 500 L de plasma (alrededor de 5 000-15 000 donantes de sangre entera; o de 1 700-6 000 donantes de sangre por aféresis) por lote. En general, entre más grande sea el lote, mejor será el rendimiento, en términos de botellas de producto terminado por litro de plasma procesado.

5.3 Aspectos de reglamentación

Un acuerdo de fraccionamiento por contrato implica requisitos reglamentarios específicos a fin de garantizar que se cumplan las BPF en todas sus fases. Como se mencionó en la sección 2.1, el plasma inicial debe recolectarlo una organización que siga BPF y que cuente con aprobación de las autoridades locales encargadas de la reglamentación. La organización local de recolección de plasma debe ser auditada por el fraccionador a fin de verificar que tiene la capacidad de recolectar plasma para fraccionamiento y que puede satisfacer sus requisitos. Por lo general también se requiere la aprobación de las ANER extranjeras que rigen al fraccionador. Algunas veces, las ANER extranjeras podrían realizar una inspección de los centros de recolección, si el fraccionador conserva excedentes de productos para la venta en su país. Los productos de plasma fabricados a partir de plasma local podrían requerir un registro específico, aún si los mismos productos de plasma extranjero ya han sido autorizados por la agencia local encargada de la reglamentación. La

autoridad local encargada de la reglamentación podría inspeccionar la planta de fraccionamiento.

5.4 Políticas de recolección de plasma

Muchas organizaciones nacionales e internacionales, incluyendo la Organización Mundial de la Salud, recomiendan que la sangre y sus productos se obtengan de donantes voluntarios (no remunerados). No obstante, debido a la dificultad de obtener una cantidad suficiente de sangre a través de las donaciones voluntarias, la mayor parte del abastecimiento mundial actual de concentrados de factor VIII y IX es elaborada por empresas comerciales con plasma recolectado de donantes remunerados. Debe tomarse una decisión respecto al uso o no de donantes remunerados.

También debe tomarse una decisión respecto al uso de la **plasmaféresis** para obtener más plasma, independientemente de la recolección de sangre entera motivada por la necesidad de glóbulos rojos.

5.5 Selección de donantes de plasma

La inclusión de etapas de inactivación viral en la fabricación de productos de plasma constituye un excelente medio para destruir agentes virales infecciosos. No obstante, la seguridad de los productos de plasma también requiere de un sistema seguro y eficiente de recolección de sangre que garantice:

- Selección cuidadosa de donantes de plasma;
- Una base de donantes segura que incluya donantes con historial médico conocido;
- La exclusión de personas con conductas de riesgo;
- Rastreabilidad total entre donantes, unidades de sangre/plasma individuales recolectadas y productos de plasma finales fabricados.

5.6 Conveniencia del plasma

El plasma debe satisfacer ciertos criterios para ser una fuente adecuada de material para fraccionamiento.

- Debe ser recolectado bajo condiciones asépticas en un sistema cerrado (absolutamente sin ninguna exposición al aire) para mantener la esterilidad y la ausencia de pirógenos.
- Los recipientes deben cumplir los requisitos actuales para recipientes de sangre.

- Cada donación debe someterse a pruebas individuales, usando métodos validados, para comprobar la ausencia de VIH-1/VIH-2-Ab, HBsAg y VHC-Ab, usando equipos de pruebas aprobados por las autoridades reguladoras del país de origen, así como del país de fraccionamiento. Algunos países requieren la medición de enzimas hepáticas (ALAT/ALT) y la mayoría de los países realizan una prueba de sífilis. Entre las autoridades más conocidas encargadas de la reglamentación se cuentan la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA), el Instituto Paul-Ehrlich (PEI - Alemania) y la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA).
- Las donaciones reactivas no deben usarse para fraccionamiento.
- El plasma debe mantenerse congelado a una temperatura menor a -20 ó -30° C, dependiendo de los requisitos legales o de las especificaciones del fraccionador.

5.7 Requisitos para los donantes: normas generales

Donantes	<ul style="list-style-type: none"> • Sanos • Los criterios de edad dependen del país (p. ej.: entre 18 y 65 años) • Niveles normales de hemoglobina
Criterios de exclusión	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedades infecciosas (malaria, TB, etc.) • Drogadicción • Factores de riesgo de VIH, VHB, VHC, ECJ
Suspensión temporal	<ul style="list-style-type: none"> • Medicamentos (anticoagulantes, etc.) • Embarazo • Transfusión • Cirugía • Contacto con hepatitis B • Viaje a países con riesgo de enfermedades infecciosas
Volumen permitido por donación	<ul style="list-style-type: none"> • 400-500 mL de sangre entera*
Frecuencia permitida por donación	<ul style="list-style-type: none"> • Una vez cada 8 semanas, de 3 a 5 veces por año (sangre entera)*

* Las limitantes médicas varían de un país a otro. En algunos países pueden recolectarse donaciones pequeñas (200 mL).

5.8 Transporte

El transporte puede realizarse por camión, barco o avión. El plasma debe transportarse congelado o a temperaturas menores a -20° C. Las condiciones del embarque están reglamentadas, deben mencionarse específicamente en el acuerdo contractual y apegarse a los reglamentos en vigor. Debe mantenerse un registro de las temperaturas durante todo el proceso de almacenamiento y embarque y cada recipiente debe etiquetarse conforme al acuerdo contractual. La documentación acordada previamente debe acompañar al embarque a fin de certificar el cumplimiento de los términos del contrato y de la reglamentación pertinente.

5.9 Periodo de retención

Las donaciones pueden almacenarse durante un periodo de retención (cuarentena) de inventario de 2-6 meses, según las políticas de los fraccionadores individuales y como lo defina el acuerdo contractual. El objetivo es permitir la eliminación de una donación que un donante infectado pudiera haber realizado mientras se encontraba en el periodo infeccioso de ventana, durante el cual los resultados de las pruebas de detección son negativos. Si se descubre que dicho donante ha tenido una seroconversión o ha contraído una enfermedad infecciosa que pueda transmitirse a través de la sangre, todas las donaciones de ese donante pueden ser retiradas del inventario antes del proceso de fabricación. Debe establecerse un procedimiento de reconocimiento posterior, de manera que el fraccionador pueda ser informado.

5.10 Uso clínico adecuado

Buenas instalaciones para el diagnóstico de los trastornos de coagulación y suficiente conocimiento entre la comunidad médica deberían garantizar que los hemoderivados obtenidos mediante fraccionamiento por contrato se usen de manera eficaz y efectiva.

5.11 Consideraciones financieras

La siguiente lista de verificación incluye partidas presupuestales que deben tomarse en consideración para el fraccionamiento por contrato. Es posible compartir algunos costos con componentes celulares de la sangre.

Partidas presupuestales para el fraccionamiento por contrato

- Material para pruebas
- Insumos consumibles de laboratorio: jeringas, agujas, bolsas para recolección de sangre
- Equipo para la extracción de plasma
- Instalaciones para almacenamiento refrigerado, tanto en centros de recolección como en instalaciones centrales de almacenamiento
- Costos de transporte desde los centros de recolección hacia las instalaciones centrales de almacenamiento
- Costos de transporte desde el almacén hacia la planta de fraccionamiento (y de regreso)
- Gastos de viaje para inspecciones periódicas y visitas a la planta de fraccionamiento
- Personal de laboratorio y aseguramiento de la calidad
- Cuota de fraccionamiento
- Costos de inscripción
- Costos de comercialización de productos dentro y fuera del país de origen, dependiendo del contrato
- Personal altamente calificado para supervisar toda la operación
- De ser necesario, costos de inversión relativos al incremento en la recolección de sangre (nuevos centros de recolección con equipo y personal)

En el escenario más probable, habrá insuficiente plasma recuperado para satisfacer los requisitos. Por lo tanto será necesaria la plasmaféresis y deben incorporarse los siguientes costos:

- Costo de capital para equipo de plasmaféresis
- Costos de operación de la plasmaféresis.

6. Selección del fraccionador de plasma

Al seleccionar a un fraccionador, los funcionarios de salud deben asegurarse de que éste satisfaga los siguientes criterios.

6.1 Buenas prácticas de fabricación

El fraccionador debe tener una licencia de operación en su país y estar sujeto a inspecciones periódicas por parte de la ANER a fin de determinar que la totalidad de su operación se apega a BPF. La organización recolectora de sangre que suscribe el contrato debe tener acceso a los informes de inspección.

El uso de BPF garantiza el cumplimiento de las mejores prácticas de producción establecidas y brinda una garantía de calidad en la operación, en términos de criterios de producción y aseguramiento de la calidad. El apego a BPF también significa que se mantenga documentación amplia y detallada sobre la fabricación de cada lote de producto, su rastreabilidad y la correcta operación de las instalaciones de fraccionamiento. Debe solicitarse al fraccionador que proporcione un informe completo de sus procedimientos de BPF.

6.2 Control de calidad

El mecanismo de control de calidad establecido es de suma importancia. Debe solicitarse al fraccionador que proporcione detalles sobre los mecanismos usados en sus instalaciones.

6.3 Instalaciones construidas a la medida

Una instalación de fraccionamiento moderna debe estar alojada en locales aprobados y construidos a la medida que ofrezcan una clara separación entre los productos que están inactivados viralmente y los que no lo están. Si la instalación se diseña adecuadamente, los elementos básicos de las BPF habrán sido incorporados al diseño, incluyendo sistemas de manejo de aire, diferenciales para presión de aire entre las áreas, acceso limitado y métodos de vanguardia para inactivación y remoción virales.

6.4 Tamaño y segregación de los lotes

Algunos países cuentan con capacidad limitada para el almacenamiento de plasma congelado y por lo tanto deben enviar lotes pequeños al fraccionador. Estos lotes pequeños pueden ser almacenados por el fraccionador y mezclados para su fraccionamiento cuando se reúna un volumen suficiente de plasma, como se especificaría en el acuerdo contractual.

El tamaño mínimo de un lote de donaciones, según recomendación de la OMS (250 L de plasma = 1 000 donaciones de sangre), garantiza que haya suficientes donantes para asegurar una combinación conveniente de anticuerpos en la preparación derivada de la mezcla. Como se mencionó anteriormente, el tamaño de los lotes industriales es mayor.

La capacidad del fraccionador para garantizar la segregación del plasma de otro origen podría constituir un criterio de elección.

6.5 Portafolio de productos y especificaciones

La capacidad del fraccionador para ofrecer productos que satisfagan las necesidades locales debe tomarse en consideración; por ejemplo, la posibilidad de fabricar ampollas de 250 UI para concentrados de factor VIII y IX, que todavía se utilizan con frecuencia en países en vías de desarrollo. Otros criterios incluyen la vida en anaquel y las condiciones de almacenamiento (específicamente la temperatura).

6.6 Historial

Una forma más de evaluar a un fraccionador es estudiar su historial de prevención de transmisiones virales, su capacidad para introducir nuevos productos y sus productos en desarrollo. Una lista de los países en donde sus productos están actualmente autorizados y durante cuánto tiempo lo han estado, también constituye información útil.

7. Acuerdo contractual

El acuerdo contractual entre el fraccionador y la entidad local responsable debe considerarse como un contrato de producción farmacéutica.

Debe cubrir varios aspectos técnicos importantes, además de las consideraciones financieras y legales, y debe cumplir con los documentos de reglamentación.

7.1 Productos y métodos de fabricación

El contrato debe especificar claramente:

- La lista de productos que se fabricarán;
- Los métodos de fabricación que se utilizarán, incluyendo tratamientos de inactivación viral, de conformidad con los

- expedientes de registro de los respectivos productos;
- Las especificaciones completas de los productos (incluyendo pureza y potencia);
- Etiquetado y embalaje de los productos;
- Existencia o ausencia de requisitos para la liberación de lotes exigidos por las autoridades encargadas de la reglamentación.;
- Tamaño mínimo y máximo del lote para el plasma inicial y los productos finales;
- Rendimiento promedio mínimo garantizado de los productos, por litro de plasma recibido anualmente, para cada año contractual;
- Cantidades de producto que se fabricarán cada año;
- Tiempo de procesamiento hasta la entrega.
- Términos de la entrega (frecuencia, medios de transporte y condiciones);
- De ser adecuado, una declaración respecto a que los procesos de plasma y de productos estarán segregados de otros orígenes;
- De ser adecuado, una indicación sobre la forma en la que se manejarán los productos derivados (o intermedios), o el excedente de productos del fraccionamiento por contrato (ventas, destrucción);
- Lugar del fraccionamiento (en caso de que el fabricante cuente con varias plantas);
- Una declaración del fraccionador sobre el cumplimiento de BPF.

7.2 Materia prima

Deben definirse y garantizarse los criterios de calidad del plasma usado como materia prima, en particular en lo referente a rastreabilidad, requisitos de pruebas de detección viral, cantidad de proteína o de factor VIII, condiciones de almacenamiento y transporte.

También deberán establecerse las condiciones para la entrega, tales como tamaño del lote por embarque, frecuencia y documentación.

El contrato debe establecer si el fraccionador deberá realizar pruebas de detección adicionales (tales como pruebas NAT).

7.3 Aseguramiento de la calidad y documentación

Es importante que el contrato especifique los siguientes aspectos:

- Documentación necesaria del proveedor de plasma y del fraccionador;
- Sistema de registro de lotes;
- Sistema de rastreabilidad;
- Sistema de archivo para plasma, productos intermedios y productos finales;
- Nombres e información para comunicarse con las personas responsables de ambas partes.

7.4 Aspectos financieros

La cuota de fraccionamiento puede expresarse como un costo que deberá pagarse por litro de plasma fraccionado (con cierta cantidad de productos que debe fabricarse), o como un costo por gramo ó UI de productos entregados. El costo estará en función del número de productos fabricados, de la recuperación lograda y del tamaño del lote (todos los que inciden en la productividad del fraccionamiento).

En el costo que deberá pagarse inciden tres escenarios posibles:

- Todos los productos de plasma se devuelven al país de origen;
- Algunos productos, tales como albúmina o inmunoglobulinas, son retenidos y vendidos por el fraccionador bajo su propia marca, con lo que se subsana una parte de la cuota de fraccionamiento. Este tipo de financiamiento se utiliza cuando sólo algunos productos, como factores de coagulación, son necesarios en el país de origen;
- El fraccionador conserva cierto porcentaje de todos los productos a fin de subsanar la cuota de fraccionamiento en todo o en parte. Si, por ejemplo, el rendimiento acordado es de 165 unidades de factor VIII por litro de plasma y el fraccionador obtiene 200 unidades por litro, puede vender las 35 unidades extra para obtener una ganancia.

Estas dos últimas posibilidades implican que las licencias de producto del fraccionador (o el expediente maestro del plasma) amparan el uso de este material plasmático inicial.

7.5 Otros aspectos

Otros aspectos que deben cubrirse incluyen:

- Derechos de inspección recíprocos;
- Aspectos de responsabilidad;
- Farmacovigilancia del producto;
- Comercialización.

8. Fraccionamiento por contrato vs. construcción de una instalación de fraccionamiento

La decisión de elegir el fraccionamiento por contrato en lugar de la construcción de una planta local podría tomar en cuenta los siguientes factores:

- Las plantas de fraccionamiento requieren un enorme gasto de capital – por lo menos de 50 a 100 millones de dólares estadounidenses de costo de construcción (ingeniería, construcción y equipamiento) para una planta con capacidad mínima (100 000-300 000 L por año).
- En ciertas situaciones, el sector privado podría estar interesado en invertir en tal instalación, siempre que un acuerdo garantice el acceso a plasma local durante un período razonable (p. ej.: 10-20 años).
- Las plantas de fraccionamiento son instalaciones de alta tecnología que requieren trabajadores altamente calificados y actualizaciones constantes para hacer frente a los cambiantes requisitos de seguridad.
- Las plantas de fraccionamiento requieren un volumen adecuado de plasma de alta calidad –un mínimo de 100 000 L por año– para lograr eficacia de costos. Los funcionarios deben evaluar si el servicio de transfusión de sangre nacional existente ofrece tanto el volumen como la calidad del plasma requerido para fraccionamiento.
- Los costos de producción de una planta nacional de fraccionamiento deben ser al menos competitivos con el costo de los productos que podrían obtenerse a través del fraccionamiento por contrato o comprados en el mercado internacional.

El fraccionamiento por contrato es la solución que en diferentes momentos han elegido muchos países, incluyendo Brasil, Canadá, Hong Kong, Grecia, Indonesia, Irlanda, Luxemburgo, Malasia, Marruecos, Nueva Zelanda, Noruega, Polonia, Singapur, Taiwán y Túnez. En algunos de estos países, los funcionarios de salud decidieron que su base de población y su situación financiera no justificaban la inversión en una planta de fraccionamiento. En unos cuantos de estos países, la fase de fraccionamiento por contrato ha sido vista como una primera etapa de

preparación antes de considerar la construcción de una planta local.

9. Fraccionadores de plasma

Las siguientes listas incluyen nombres de fraccionadores industriales y sin fines de lucro. La cantidad de fraccionadores se ha reducido drásticamente en los últimos años debido a las fusiones. No todos los fraccionadores citados participan en actividades de fraccionamiento contractuales.

9.1 Fraccionadores industriales de plasma

El siguiente cuadro presenta las capacidades anuales de fraccionamiento en millones de litros de los fraccionadores industriales de plasma actuales. La reestructuración de la industria tiene lugar a un ritmo acelerado y podría cambiar estas cifras.

Compañía	Ubicación de la planta	Capacidad de fraccionamiento en millones de litros
Baxter	EE.UU., Austria, Bélgica	4 a 6
CSL	Australia, EE.UU., Alemania, Suiza, Austria, España	3 a 5
Talecris	EE.UU., Italia	2 a 4
Instituto Grifols SA	España, EE.UU.	2 a 4
Octapharma AG	Austria, Francia, Suecia	1 a 2
Biotest Pharma GMBH	Alemania	0.5 a 1.2
RAAS	China	0.3 a 0.5
Cruz Verde de Corea	Corea	0.3
Kaketsuken	Japón	0.3

9.2 Principales fraccionadores de plasma gubernamentales y de organizaciones sin fines de lucro

El siguiente cuadro presenta una lista de fraccionadores de plasma ya sean gubernamentales u organizaciones sin fines de lucro.

Empresa	Ubicación de la planta
Bio Product Laboratory (BPL)	Inglaterra
Cruz Roja Alemana (DRK)	Alemania
Laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies (LFB)	Francia
Magen David Adom (Blue Shield of David, Cruz Roja israelí)	Israel
Natal BioProducts Institute	Sudáfrica
Centro de fraccionamiento de la Cruz Roja japonesa (JRC)	Japón
Sanquin	Holanda, Bélgica

Glosario de términos

albúmina - uno de los productos del plasma utilizado para transfusión/reemplazo de volumen cuando se ha perdido gran cantidad de sangre.

alfa 1 antitripsina - inhibidora de la serina proteasa que inactiva la enzima responsable del desarrollo del enfisema pulmonar.

Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) - parte del proceso de aseguramiento de la calidad que garantiza que los productos se fabriquen de manera consistente y su calidad se controle con normas adecuadas para los fines para los que fueron elaborados, y según los requisitos de la autorización para comercialización o las especificaciones del producto.

factores de coagulación - productos derivados de la sangre o hemoderivados. Los principales factores de coagulación (factores VIII y IX) se usan para el tratamiento de la hemofilia.

fraccionamiento - separación y procesamiento del plasma de la sangre humana en una

variedad de productos para uso terapéutico. Una planta de fraccionamiento es una instalación donde se lleva a cabo el fraccionamiento. Un fraccionador es la compañía u organización que posee y administra la planta.

fraccionamiento por contrato - un acuerdo contractual entre una organización recolectora de plasma u otra entidad de un país y un fraccionador, por lo general en otro país. El país de origen recolecta el plasma y lo envía al fraccionador, quien lo procesa y devuelve todos o parte de los productos resultantes al país de origen, según los términos del contrato.

inhibidores (inhibidores de factor de coagulación) - anticuerpos que destruyen todo o parte del factor de coagulación inyectado.

inmunoglobulinas - componentes de la sangre responsables de la función inmune (defienden al cuerpo contra infecciones o desempeñan un papel en la modulación de los mecanismos inmunológicos del cuerpo). Este componente puede separarse durante el fraccionamiento.

lote - plasma de varios donantes que se mezcla y se trata junto a escala industrial.

plasmaféresis - procedimiento mediante el que se recolecta sangre entera del donante, se separa el plasma de los elementos celulares y por lo menos los glóbulos rojos se devuelven al donante. Este método permite a un donante donar un volumen mayor (hasta 800 mL) de plasma más frecuentemente que mediante la donación de sangre entera (alrededor de 200-220 mL de plasma).

sellador de fibrina - tipo de cola quirúrgica fabricada a partir de proteínas humanas coagulantes de sangre.

Referencias

1. Lloyd, S. Preparación de crioprecipitado a partir de sangre de un solo donante. Serie monográfica Hechos y cifras, No. 2, Federación Mundial de Hemofilia, junio de 2004. También disponible en www.wfh.org
2. WHO Recommendations for the production, quality control and regulation of plasma for fractionation, 2005. www.who.int/bloodproducts.

3. WHO Aide Memoire on Blood Safety for National Blood Programmes, 2002.
www.who.int/bloodsafety/transfusion_services/en/Blood_Safety_Eng.pdf.

4. CHMP Guideline on epidemiological data on blood transmissible infections. For inclusion in the Guideline on the Scientific data requirements for a Plasma Master File. (EMA/CPMP/BWP/3794/03). European Medicines Evaluation Agency, January 2005.
www.emea.europa.eu/pdfs/human/bwp/012504en.pdf



1425 René Lévesque Blvd. W., Suite 1010 Montréal, Québec H3G 1T7 CANADA
Tel.: (514) 875-7944 Fax: (514) 875-8916
www.wfh.org