



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN**

**ASPECTOS TÉCNICOS Y REGULATORIOS DE LOS
MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS EN MÉXICO**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

LICENCIADA EN FARMACIA

PRESENTA:

MATUS MATÍAZ LEREYZI

ASESORA: Q.B.P: MARTHA ELENA GARCÍA CORRALES.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICATORIAS

*A Dios, a tí Dios que me cuidas, que me levantas, que me guías, a tí
mí Dios que jamás me dejas.*

*A mis padres Gilberto y Graciela, para ustedes que son el mejor
ejemplo de perseverancia, tenacidad, esfuerzo y trabajo. Porque
gracias a su amor, guía y apoyo hoy soy una mujer feliz, hoy por fin
puedo ofrecerles algo más que mi eterna gratitud, les entrego este
tríunfo. LOS AMO.*

*A mi hermana Ángeles, Licenciada en Biología, una hermosa mujer,
una amiga incondicional, una hermana perfecta. Para tí, porque que
tu apoyo hacia mí es absoluto y será siempre necesario para seguir
siempre adelante. Eres mi princesa.*

*A mi hermano Eduín, Químico Farmacéutico Biólogo, mi hermano
número 1, sí..el único, mi mentor, mi ejemplo a seguir, mi colega, a tí
porque tu bondad, inteligencia y rectitud, me guían siempre. Te
adoro hermano.*

*A mi hermana Grisel, Licenciada en Informática, mi compañera, la
alegría de mis días, porque tu entrega y pasión hacia la vida me
mostró que para lograr esto, necesitaba dárselo todo. Te quiero
hermanita.*

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México, por brindarme la oportunidad de ser parte de sus hijos, por que en cada GOYA, sentí la gloria.

A mi Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, por ser mi segundo hogar, por ser el lugar en el que me convertí en una profesionista, porque es un orgullo decir, “yo soy de FES Cuautitlán”. Volveré a tí.

A Mis profesores, que son dignos de toda mi admiración y respeto. No pudieron ser mejores.

A mis sinodales, por ayudarme a salir adelante con este trabajo, gracias por ayudarme a ser una Licenciada en Farmacia.

Al Químico Cesar Díaz Díaz, un hombre cabal, que desde su inclusión en mi vida me ha dado los consejos más sinceros para ser una profesional de éxito, porque confía en mí. GRACIAS.

A la Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, un espacio que me permitió conocer desde las entrañas a “la biblia” del farmacéutico. Son un gran equipo, un verdadero equipo.

A mis amigos, no es necesario nombrarlos porque ustedes saben quiénes son y saben quién soy yo. Gracias por ser una alegría en mi vida, gracias por compartir no sólo el aula, sino su conocimiento, amistad y lealtad.

ÍNDICE

CAPITULO I. GENERALIDADES.

1.1.-DEFINICIONES.	8
1.2.-ABREVIATURAS.....	10
1.3.-MARCO TEÓRICO.	11
1.3.1.-Importancia de los medicamentos.	11
1.3.2.-Importancia de los productos biológicos.	11
1.3.3.-Importancia de los medicamentos hemoderivados.....	12
1.4.-PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	14
1.5.-JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO.	16
1.6.-OBJETIVOS.....	17
1.6.1.-Objetivo General.....	17
1.6.2.-Objetivos Particulares.....	17

CAPÍTULO II. MARCO REGULATORIO NACIONAL E INTERNACIONAL.

2.1.-MARCO REGULATORIO NACIONAL.....	18
2.1.1.-Ley General de Salud (LGS).	18
2.1.2.-Reglamento de Insumos para la Salud (RIS).....	19
2.1.3.-NOM-059-SSA1-2013, Buenas prácticas de fabricación de Medicamentos.....	19
2.1.4.-NOM-072-SSA1-2012, Etiquetado de medicamentos y remedios herbolarios.....	20
2.1.5.-Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos FEUM (FEUM).....	21
2.2.- MARCO REGULATORIO INTERNACIONAL.....	23
2.2.1.-Comunidad Europea.....	23
2.2.1.1.-Directiva 2002/98/CE del Parlamento Europeo y del Consejo. Por la que se establecen normas de calidad y de seguridad para la extracción, verificación, tratamiento, almacenamiento y distribución de sangre humana y sus componentes y por la que se modifica la Directiva 2001/83/CE.....	23
2.2.1.2.- EudraLex. Normas aplicables a los medicamentos en la Unión Europea. Buenas prácticas de Manufactura para productos medicinales para Uso Humano y Veterinario. Anexo 14. Fabricación de medicamentos derivados de sangre o plasma humanos.....	25
2.2.1.3.-Farmacopea Europea (EP). Monografía 853. Plasma humano para fraccionamiento.....	29
2.2.2.-LEGISLACIÓN DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA.....	29
2.2.2.1.-Sección 262 de la Ley del Servicio y Salud Pública. Regulación de productos biológicos.....	29
2.2.2.2.- Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos. Capítulo IX: Medicamentos y Dispositivos. Subcapítulo V Parte A: Medicamentos y	

Dispositivos. Sección 360. Título: Registro de Productores de Medicamentos o Dispositivos.....	30
2.2.2.3.- Código de Regulación Federal. Título 21. Capítulo 1. Subcapítulo F: Biológicos. Parte 601: Licencias.	30
2.2.2.4.- Código de Regulación Federal. Título 21. Capítulo 1: Administración de alimentos y medicamentos. Subcapítulo F: Biológicos. Parte 607: Registro de Establecimientos y listado de productos para fabricantes de sangre Humana y productos hemoderivados.....	32
2.2.2.5.- Farmacopea de los Estados Unidos (USP). Monografía 1180. Plasma Humano.....	33
2.3.- COMPARACIÓN DEL LA REGULACIÓN NACIONAL E INTERNACIONAL.....	34

CAPÍTULO III. ASPECTOS TÉCNICOS DE FABRICACIÓN Y CONTROL.

3.1.-ASPECTOS TÉCNICOS DE CONTROL DE CALIDAD.....	34
3.1.2.- Guías sobre Buenas Prácticas de Manufactura para Centros de Plasmaferesis. Anexo 4.....	34
3.1.2.1.-Control de calidad.....	34
3.1.2.2.- Manejo de control de riesgos.....	35
3.1.2.3.-Control de cambios.....	35
3.1.2.4.-Acciones correctivas y preventivas.....	37
3.1.2.5.-Look-back.....	37
3.1.3.-Norma Oficial Mexicana NOM-253-SSA1-2012, Para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos.....	38
3.1.3.1.-Información, consentimientos y atención para donantes y receptores.....	39
3.1.3.2.-Extracción de componentes sanguíneos mediante métodos de aféresis.....	41
3.1.3.3.-Plasma.....	42
3.1.3.4.-Crioprecipitados.....	44
3.1.3.5.-Pruebas para la detección de agentes infecciosos transmisibles por transfusión de acuerdo a la FEUM y a la NOM-253-SSA1-2012 “Para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos”.....	45
3.1.3.5.1.-Pruebas para la detección de agentes transmisibles en condiciones especiales.....	49
3.1.4.-Etiquetado/ Identificación.....	50
3.1.4.1.-Unidades de plasma.....	51
3.1.4.2.-Unidades o mezclas de crioprecipitados.....	51
3.1.5.-Traslado de unidades de sangre y componentes sanguíneos.....	52
3.1.6.-Evaluación de la conformidad y control de calidad.....	53
3.1.7.-Control de equipos.....	54
3.1.8.-Destino final de las unidades de sangre, componentes sanguíneos y de las	

muestras.....	55
3.2.-ASPECTOS TÉCNICOS GENERALES PARA LA FABRICACIÓN DE HEMODERIVADOS.....	57
3.2.1.- Métodos de preparación.....	57
3.2.1.1.-Centrifugación.....	57
3.2.1.2.-Separación.....	57
3.2.1.3.-Congelación.....	57
3.2.2.-Métodos de purificación del plasma.	58
3.2.2.1.-Fraccionamiento con alcohol etílico.	60
3.2.2.2.-Choque térmico.....	62
3.2.2.3.-Cromatografía.	62
3.2.2.4.-Cromatografía de intercambio iónico.....	62
3.2.2.5.-Cromatografía de filtración en gel.....	63
3.2.2.6.-Afinidad cromatográfica.....	63
3.2.2.7.-Cromatografía de afinidad colorante-ligando.....	64

CAPITULO IV.- OBTENCIÓN DEL PERMISO SANITARIO PARA LA DISTRIBUCIÓN Y COMERCIALIZACIÓN EN MÉXICO DE UN PRODUCTO HEMODERIVADO.

4.1.-Lineamientos a que se refiere el artículo 43 del Reglamento de Insumos para la Salud.	65
4.2.-Permiso para venta o distribución de productos hemoderivados.....	66
4.2.1.- Licencia Sanitaria.....	67
4.2.2.-Aviso de Responsable Sanitario.....	68
4.2.3.-Certificado de no presencia de VIH ni Hepatitis, avalado por la entidad regulatoria.	68
4.2.4.-Protocolo resumido de fabricación conforme a la guía técnica y formatos auxiliares para la presentación de los documentos anexos al formato de solicitudes.....	68
4.2.5.-Copia de registro sanitario y marbetes autorizados.....	69
4.2.6.-Certificado del país de origen y/o constancia de buenas prácticas de fabricación.....	70
4.2.7.-Factura.....	70
4.2.8.-Certificado de análisis de producto terminado.....	70
4.2.9.-Permiso de importación.....	71
4.2.10.-Guía terrestre, marítima, área.....	72

CAPÍTULO V.

5.1.-RESULTADOS.	73
5.4.- REFERENCIAS.	77
5.3.-CONCLUSIONES.	80
5.2.-DISCUSIÓN.....	81
5.5.- ANEXOS.	83

ÍNDICE DE TABLAS.

Tabla 1.- Comparación de los aspectos Técnicos y regulatorios de los productos Hemoderivados en México, Estados Unidos y Europa.....	34
Tabla 2.- Determinaciones analíticas previas a la donación de sangre total.....	40
Tabla 3.- Pruebas previas a la donación de componentes sanguíneos por aféresis.....	40
Tabla 4.- Conservación y vigencia de las unidades de plasma y crioprecipitados.....	42
Tabla 5.- Requisitos que deberán reunir el 100% de las unidades de plasma fresco probadas.	43
Tabla 6.- Requisitos que deberán reunir el 100% de las unidades de plasma desprovisto de factores lábiles probadas.	43
Tabla 7.- Requisitos que deben reunir el 100% de las unidades y mezclas de crioprecipitado probadas.....	44
Tabla 8.- Tiempo de conservación de documentos y registros.....	55
Tabla 9.- Concentración de proteínas en plasma.	58
Tabla 10.- proteínas plasmáticas terapéuticas producidas a partir de plasma humano y el número de fabricantes en todo el mundo.	59
Tabla 11.- Distribución de las proteínas del plasma en el proceso de Fraccionamiento de Cohn.	60
Tabla 12.- Variables del proceso de Fraccionamiento de Cohn.....	60

CAPÍTULO I. GENERALIDADES.

1.1.- DEFINICIONES.

1. Aloinmunización: Aparición de anticuerpos en un organismo que ha recibido un antígeno procedente de un individuo de la misma especie.
2. Buenas prácticas: cada uno de los elementos de la práctica establecida que, en conjunto, garantizan que las unidades de sangre y de componentes sanguíneos para uso terapéutico, cumplan constantemente las especificaciones y reglas definidas.
3. Control de calidad: son las actividades y técnicas operativas desarrolladas para cumplir con los requisitos de calidad establecidos
4. Crioprecipitado: fracción proteica del plasma fresco congelado que precipita al descongelarse en condiciones controladas.
5. Disposición de sangre: el conjunto de actividades relativas a la obtención, recolección, análisis, conservación, preparación, suministro, utilización y destino final de la sangre y componentes sanguíneos, con fines terapéuticos.
6. Fecha de caducidad o límite de vigencia: el último día en que las unidades de sangre, componentes sanguíneos, los materiales, las sustancias y los reactivos se consideran viables o útiles.
7. Hemoderivados: los productos obtenidos de algunos componentes sanguíneos, especialmente el plasma, mediante procesos fisicoquímicos o biológicos, para aplicación terapéutica, diagnóstica, preventiva o en investigación.
8. Hemovigilancia: conjunto de procedimientos organizados para dar seguimiento a los efectos o reacciones adversas o inesperadas que se manifiestan en los donantes o en los receptores, con el fin de prevenir su aparición o recurrencia
9. Inmunoblot/Westernblot: técnica mediante la cual se separan proteínas por electroforesis en gel de poliacrilamida y después se transfieren electroforéticamente a un papel de nitrocelulosa o una membrana similar, donde son detectadas con anticuerpos que reconocen los antígenos que hay en ellas.
10. Marbete: información contenida en una etiqueta que acompaña a una unidad de sangre o de algún componente sanguíneo, pero que no va adherida a la unidad.
11. Muestra: alícuota de sangre, plasma, suero o de un producto extraída del conjunto por métodos que permitan considerarla como representativa del mismo, empleada para fines de diagnóstico, comprobación o investigación, no utilizable para fines terapéuticos.
12. Plasma: el componente específico separado de las células de la sangre.
13. Plasma desprovisto de factores lábiles: aquel que por longevidad o defectos en la conservación ha perdido la actividad de los factores V y VIII de la coagulación.
14. Plasma desprovisto del crioprecipitado: componente obtenido de una unidad de plasma fresco congelado, consistente en el remanente plasmático que queda al retirar la porción del plasma que precipita en frío.
15. Plasma fresco congelado: aquel obtenido de un donante de sangre total o mediante aféresis y que se congela en un periodo de tiempo y a determinada temperatura, que permitan que los factores lábiles de la coagulación se mantengan en estado funcional.

16. Plasma fresco: aquel obtenido de un donante de sangre total o mediante aféresis, en estado líquido, mantenido durante un periodo de tiempo y a una temperatura determinada que permitan que los factores lábiles de la coagulación permanezcan funcionales.
17. Procedimiento normalizado de operación: documento que contiene las instrucciones necesarias para llevar a cabo de manera reproducible una actividad.
18. Productos sanguíneos: término genérico empleado para designar los diversos preparados de la sangre que tienen utilidad terapéutica, incluyen las unidades de sangre total, de sus componentes y mezclas de éstos.
19. Prueba de tamizaje: análisis presuntivo para la detección de anticuerpos o antígenos de agentes infecciosos transmisibles
20. Sangre fresca: el tejido hemático de reciente extracción, que se ha mantenido en condiciones adecuadas de conservación y que mantiene todas las propiedades de sus diversos componentes.
21. Sangre total: el tejido hemático tal y como se obtiene en una sesión de extracción, suspendido en una solución anticoagulante.
22. Sistema de gestión de la calidad: es el conjunto de normas interrelacionadas de una organización por las cuales se administra de forma ordenada la calidad de la misma, en la búsqueda de la mejora continua.
23. Transfusión: procedimiento a través del cual se suministra sangre o cualquiera de sus componentes a un ser humano, solamente con fines terapéuticos.
24. Trazabilidad: la capacidad de efectuar el seguimiento de cada unidad de sangre o componente sanguíneo desde el donante hasta su uso terapéutico, fraccionamiento en hemoderivados o su destino final incluyendo su desecho o almacenamiento en serotecas y viceversa.
25. Unidad de crioprecipitado: fracción proteica del plasma fresco congelado que precipita al descongelarse en condiciones controladas, obtenida de un solo donante.
26. Validación: Es una parte del aseguramiento del sistema de calidad que evalúa anticipadamente los pasos involucrados en los procedimientos operativos o de la preparación del producto para asegurar la calidad, efectividad y confiabilidad.

1.2.-ABREVIATURAS.

ACD-A: Acido cítrico, citrato y dextrosa.
GMP: Buenas Prácticas de Manufactura, del inglés Good Manufacturing Practices.
CCAyAC: Comisión de Control Analítico y Ampliación de Cobertura.
CBER: Center of Biologics Evaluation and Reserch.
CDER: Center of Drugs Evaluation and Reserch.
CNTS: Centro Nacional de Transfusión Sanguínea.
COFEPRIS: Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios.
CONASIDA: Consejo Nacional para la prevención y control del SIDA.
CPFEUM: Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.
EMA: The European Agency for de Evaluation of Medicinal products.
EP: Farmacopea Europea.
FEUM: Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.
FDA: Food and Drug Administration.
LGS: Ley General de Salud.
NAT: Técnicas de amplificación de ácidos nucleicos, del inglés Nucleics Acid Technics.
NOM: Norma Oficial Mexicana.
NRA: National Regulatory Agency.
PMF/ EMP Expediente maestro de plasma.
RIS: Reglamento de Insumos para la Salud.
SIDA: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
UE/EEE: Unión Europea/Espacio Económico Europeo.
UFC: Unidades Formadoras de Colonias.
USP: United States Pharmacopeia.
VDRL: Prueba serológica para sífilis.
VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana.

1.3.- MARCO TEÓRICO.

1.3.1.-Importancia de los medicamentos.

Partiendo del hecho que, en la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos en el artículo 4to se reconoce que toda persona tiene derecho a la protección de la salud, no podría comprenderse una adecuada protección de la salud sin el desarrollo y uso de los medicamentos.

Los medicamentos, incluyendo las vacunas, constituyen una medida preventiva de rápida y probada eficacia, así como uno de los pilares más importantes de la terapéutica. Son una herramienta esencial de la lucha contra las enfermedades y sus consecuencias, han sido uno de los principales elementos que han permitido importantes mejoras en la preservación de la salud y en la calidad de vida de la sociedad actual. Sin embargo, existe heterogeneidad en la eficacia y seguridad de los medicamentos e inequidad en su acceso.

Por otro lado, las enfermedades crónicas tienen como consecuencia que los individuos requieran de múltiples medicamentos por plazos prolongados, lo que aunado al incremento de la esperanza de vida ha generado una alta y creciente necesidad de medicinas. [23]

Todos los fármacos que están autorizados para venderse en México han cumplido con los requisitos de calidad, seguridad y eficacia solicitados por la Secretaría de Salud para el registro sanitario; sin embargo, los requisitos para obtenerlo han cambiado con los avances tecnológicos. Conforme la tecnología avanza para fabricar medicamentos cada vez de mejor calidad, los aspectos técnicos necesarios para demostrar su calidad farmacéutica, seguridad y eficacia se han hecho más estrictos. [23]

1.3.2.-Importancia de los productos biológicos.

La fabricación de productos biológicos, al igual que otros productos farmacéuticos, debe cumplir con los requisitos que establecen las buenas prácticas de fabricación, sin embargo, los productos biológicos presentan diferencias fundamentales con otro tipo de medicamentos, resultado de la variabilidad intrínseca debida a su propia naturaleza, al proceso de fabricación, a las materias primas utilizadas y a los métodos biológicos con los que son evaluados. En contraste con la mayoría de los medicamentos que son sintetizados y cuya estructura química es conocida, la mayoría de los biológicos son mezclas difíciles de identificar o de caracterizar, tienden a ser sensibles a la temperatura y otros factores y existen riesgos potenciales de contaminación como la presencia de agentes adventicios en el material de origen o la introducción durante el proceso de fabricación que puede comprometer la seguridad del producto, por lo que es necesario aplicar técnicas asépticas y de control de calidad estrictos desde las fases iniciales de su fabricación. [21]

El desarrollo e investigación en este campo ha sido vertiginoso de tal forma que a los productos biológicos convencionales se han sumado los productos fabricados por biotecnología, los cuáles deben cumplir con los mismos principios de producción y control que los productos tradicionales. Los cambios que se han logrado en este campo son: el uso

de métodos fisicoquímicos y/o inmunoquímicos para caracterizar antígenos, la disminución o sustitución del uso de animales en las pruebas de potencia, el desarrollo de nuevas vacunas y nuevas metodologías de control, el uso de nuevos adyuvantes y la combinación de múltiples antígenos en una sola vacuna. Todo esto obliga a la autoridad sanitaria a reforzar las actividades que permitan asegurar la calidad de estos productos, con criterios bien establecidos para el registro, la inspección para verificar el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación, el desarrollo y evaluación de ensayos clínicos y la vigilancia post-comercialización y no sólo del producto final [21].

1.3.3.-Importancia de los productos hemoderivados.

Los hemoderivados son productos derivados de la sangre humana, los cuales son utilizados con fines terapéuticos y algunos son obtenidos por fraccionamiento del plasma [21]. De acuerdo a la NOM-253-SSA1-2012 “Para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos”, los hemoderivados son productos obtenidos de algunos componentes sanguíneos, especialmente el plasma, mediante procesos fisicoquímicos o biológicos, para aplicación terapéutica, diagnóstica, preventiva o en investigación [29].

Estos han cobrado hoy en día una gran importancia, por su utilidad en enfermedades donde son la única alternativa, sin embargo, se debe de tener en cuenta que no se puede descartar totalmente la posibilidad de transmisión de enfermedades infecciosas, por lo que es muy importante el cuidar estrictamente los lineamientos y procedimientos para obtener la materia prima.

El plasma y otros componentes sanguíneos que no son utilizados con fines transfusionales, pueden utilizarse para fines diagnósticos o de investigación, o bien, destinarse para la fabricación de hemoderivados y otros productos biotecnológicos de aplicación terapéutica, diagnóstica, preventiva o en investigación, de conformidad a lo que establece la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. El plasma que vaya a destinarse para la fabricación de hemoderivados deberá reunir los requisitos de calidad necesarios a fin de que resulten inocuos, no patogénicos y las fracciones que se pretendan separar deberán ser funcionales. [20]

El mayor riesgo asociado a productos de plasma es la transmisión de agentes infecciosos transmitidos vía sanguínea. Un conjunto completo de medidas y, más particularmente, el uso de tratamientos de inactivación y eliminación viral se ha aplicado a lo largo de la cadena de producción de productos derivados de plasma en los últimos 20 años para garantizar la seguridad óptima, en particular pero no exclusivamente, contra VIH, virus de la hepatitis B y el virus de la hepatitis C. [21]

Los productos a partir de plasma humano fraccionado a menudo son la única opción disponible para la prevención, manejo y tratamiento de enfermedades potencialmente mortales como resultado de un trauma, deficiencias congénitas, trastornos inmunológicos, o infecciones, tal es el caso de la llamada *enfermedad de von Willebrand, que por deficiencia* de este factor en plasma ocasiona una epistaxis abundantes frecuentes y

hemorragias excesivas por pequeñas lesiones a nivel de boca o piel, además de la proteína C que es una proteasa sérica con potente efecto anticoagulante. La tecnología de producción de productos de plasma moderna se basa en gran medida en el proceso de fraccionamiento con etanol, sin embargo, mucho ha evolucionado esta técnica en los últimos años para mejorar la pureza del producto, la recuperación de la inmunoglobulina G, y para aislar nuevas proteínas plasmáticas.

Los hemoderivados que son obtenidos a partir del fraccionamiento del plasma humano y son utilizados con fines terapéuticos corresponden a la albúmina, factores de coagulación (VIII, IX, X, complejo protrombínico activado, XIII, antitrombina, proteína C y S, inmunoglobulinas, selladores de fibrina y soluciones de proteínas plasmáticas. Se excluyen todos los elementos formes de la sangre conocidos como componentes sanguíneos. [23]. Estos permiten incrementar la acción terapéutica disminuyendo los riesgos de emplear el plasma total y facilitan la administración y conservación por lo que mejoran mucho el resultado del tratamiento prescrito. [21]

Anualmente se fraccionan de 22 a 25 millones de litros de plasma en cerca de 70 plantas de fraccionamiento, ya sean privadas o de propiedad del gobierno, ubicados principalmente en los países industrializados de la Comunidad Europea, y con una capacidad que van desde 50 mil a tres millones de litros. En un entorno cada vez más global, la industria del plasma ha pasado recientemente por una importante fase de consolidación que ha visto fusiones y adquisiciones, y ha provocado el cierre de varias plantas pequeñas en Europa. Actualmente, algunos países están involucrados en los programas de fraccionamiento de plasma para garantizar un suministro de medicamentos derivados de él. La mayoría del plasma para fraccionamiento se obtiene mediante aféresis automatizada, el restante (plasma recuperado) se prepara a partir de sangre entera como un subproducto de la producción de glóbulos rojos. El plasma para fraccionamiento debe ser producido y controlado siguiendo procedimientos bien establecidos para cumplir con los estrictos requisitos de calidad establecidos por las autoridades reguladoras y los fraccionadores.

El producto líder derivado del plasma es ahora la inmunoglobulina G intravenosa, que es un agente terapéutico de valor para inmunodeficiencias de anticuerpos y ciertos trastornos inmunorregulatorios que ha sustituido al factor VIII y albúmina en este lugar. El suministro de productos derivados del plasma (más específicamente los productos de coagulación e inmunoglobulinas) a un precio asequible y en cantidad suficiente, sigue siendo un problema, y éste es especialmente grave en los países en desarrollo. En los últimos años, la industria de fraccionamiento de plasma ha mejorado mucho, y seguirá siendo esencial en los próximos años. [3]

La medicina transfusional representa un avance notable en los sistemas de salud pública a nivel mundial. Desde el descubrimiento de Karl Landsteiner de los grupos sanguíneos A, B y O en 1901 y el factor Rh en 1940, ha sido un parte aguas en la terapéutica médica. No obstante, los avances científicos y tecnológicos, así como las pandemias emergentes a finales del siglo pasado evidenciaron el riesgo del uso de sangre sin el adecuado escrutinio de las unidades a transfundir por el incremento de infecciones transmisibles por ésta vía.

En México, existe una dispersión de bancos que obedece a las diferentes instituciones de salud, los cuales tienen recursos y capacidades distintas. En una encuesta del Centro Nacional de Transfusión Sanguínea (CNTS) de junio del 2004, se identificaron frecuentes deficiencias y diferencias en: personal, equipamiento, métodos y pruebas montadas; materiales y reactivos; seguimiento de la NOM-087-ECOL-SSA1-2002; sistema de registros, almacenamiento, transporte, organización, entre otras, lo que afecta la calidad de sangre y del plasma, y provoca un aumento en el desperdicio de éste último por requerimientos cada vez menores de uso clínico y la imposibilidad de su proceso industrial. Se estima que alrededor de un 40% del plasma es desechado. [24]

1.4.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El origen del plasma representa un aspecto importante relacionado con la seguridad de la donación de sangre. En nuestro país, después de encontrar una gran proporción de unidades con presencia de marcadores de VIH, por donadores profesionales en 1986, se implementaron cambios legales que llevaron a la prohibición de la donación remunerada en 1987 y a realizar un mejor tamizaje en todas las unidades de sangre colectadas. Esta situación condujo a buscar otras fuentes de donación solicitando entonces reposición de unidades a los familiares de los pacientes (donación por reposición); sin embargo, el afán por cumplir una obligación, puede propiciar que se oculten factores de riesgo por los donantes o enmascarar la remuneración, lo que podría seguir contribuyendo a la prevalencia en la transmisión de infecciones.

El plasma mexicano se usa para transfusiones en una importante proporción; el restante es plasma envejecido y sólo una parte es de calidad industrial, lo que propicia su desperdicio. La desproporción entre la captación de sangre y la cantidad de plasma de calidad industrial se debe tanto a fallas en la organización y recursos de los bancos de sangre como a las dificultades para su industrialización.

Del análisis de la situación del sistema de transfusión en México, se encontraron problemas en los aspectos determinantes para producir hemoderivados, como son:

1. Insuficiente donación de sangre voluntaria no remunerada (altruista).
2. Pobre capacidad instalada de bancos de sangre para producir plasma de calidad industrial.
3. Inadecuada red de frío, sin capacidad de ultra congelamiento.
4. Insuficiente sistema de transporte.
5. Falta de plantas industriales para fabricar hemoderivados [24].

En México, durante los años ochenta, se difundió el “donador pagado” que vendía su sangre y su plasma hasta cinco veces por semana. Se separaba el plasma y al “donante” le reinyectaban los glóbulos rojos y vitaminas. Si aceptaban que les inyectaran sangre para

producir sueros tipificados, les pagaban más. Los centros de plasmaféresis eran propiedad de la compañía Industrias Biológicas Mexicanas, que exportaba el plasma a Estados Unidos y España, donde la industria farmacéutica lo utilizaba para elaborar productos derivados como el factor antihemofílico, las gamma globulinas, el anti Rho, la albúmina y la vacuna de la hepatitis B. Más de la mitad de los donadores pagados en México se infectaron con VIH y murieron. Por lo que el gobierno mexicano prohibió el comercio de sangre y cerró los centros de plasmaféresis. [1]

México es un país que debido a circunstancias históricas singulares permitió documentar el impacto de este fenómeno ya que se conjuntaron varios factores que contribuyeron a mostrar el problema.

- 1) En México se documentan los brotes de infección de donadores de plasma en varias ciudades del país en 1986.
- 2) El inicio temprano del programa de vigilancia de los casos de SIDA por el órgano de vigilancia (CONASIDA).
- 3) CONASIDA clasifica el grupo de riesgo de donador pagado, lo que permitió cuantificar el problema aun por regiones. Todo esto permitió vislumbrar el impacto de este fenómeno en el país. Por un lado agrupar los casos de SIDA de donadores pagados y registrar la epidemia de SIDA por transfusión de los receptores de la sangre de estos donadores infectados. Sumado a que el gobierno mexicano prohibió el comercio de la sangre/plasma tempranamente (Mayo 1987) lo que permitió ver crecer el fenómeno y como la epidemia fue contenida con esta medida.

La epidemia de VIH en los donadores pagados en los centros de plasmaféresis en México, tuvo consecuencias profundas en la diseminación de VIH/SIDA. Estas fueron:

- 1) Una epidemia de VIH por transfusión.
- 2) La regionalización de la epidemia de VIH a los estados donde se encontraban ubicados los centros de plasmaféresis.
- 3) La rápida feminización de la epidemia, en la primera década de la epidemia (la principal causa de transfusión en México fueron la emergencias obstétricas), la relación hombre mujer de 31:1 en 1986 bajo en tan sólo tres años 5:1 (1989) ya que las mujeres se infectaron principalmente por transfusión en la primera década de la epidemia en México. [32]

1.5.- JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO.

La regulación de medicamentos productos hemoderivados es un tema que ha retomado relevancia Nacional e Internacional debido a que su escaso desarrollo propiciaron graves problemas en el país, es por ello que en éste trabajo se abordarán las generalidades sobre la regulación que se lleva a cabo en México y su contraparte Europea y Norteamericana en cuanto a productos hemoderivados, por lo que se podrán conocer y comparar los estándares de calidad que se aplican a éstos en el extranjero; además de la descripción del trámite que se necesita llevar a cabo ante la autoridad sanitaria Nacional para vender y distribuir estos productos, pues es vital conocerlo para poder importar plasma, se presenta también de manera general el proceso de producción y los controles de calidad que aplican al plasma humano mediante los cuales se asegura la calidad, seguridad y eficacia del mismo, de los centros de recolección y por lo tanto de los medicamentos hemoderivados.

Para llevar a cabo este trabajo se realizó una investigación bibliográfica, la información recabada fue leída, analizada, segregada y documentada con el objetivo de que sea una herramienta útil, clara, breve y concisa, de tal manera que sea un documento de apoyo para la los profesionistas de la salud que requieren consultar información al respecto.

1.6.- OBJETIVOS.

1.6.1.-OBJETIVO GENERAL:

Conocer el marco general de la regulación de los medicamentos hemoderivados en México y su comparación con las de la Comunidad Europea y la de Estados Unidos, así como las consideraciones técnicas para su fabricación, manejo y control, a través de la revisión de la legislación nacional e internacional, referencias científicas reconocidas y otras recomendaciones técnicas internacionales con la finalidad de comprender los riesgos particulares, las bases técnicas científicas y regulatorias que les aplica.

1.6.2.-OBJETIVOS PARTICULARES:

- Mostrar los lineamientos nacionales e internacionales que se aplican en la regulación sanitaria de medicamentos hemoderivados en el país, mediante la revisión de normas, de la Ley General de Salud y de los Reglamentos, Acuerdos, Decretos y Guías internacionales para generar el conocimiento específico que emplea este tipo de medicamentos.
- Describir la regulación que aplica a los centros de recolección de plasma humano, que es el material de partida para la fabricación de los productos hemoderivados con la finalidad de conocer el manejo de riesgo y control del mismo.
- Mencionar los requisitos regulatorios para la venta y distribución de hemoderivados en México, a través de la descripción del trámite que aplica ante Cofepris, para saber cuál es el procedimiento a seguir para llevar a cabo dicho trámite.
- Conocer el proceso general de producción de productos hemoderivados, a través de referencias internacionales normativas y regulatorias, con la intención de entender el proceso de producción y los controles que le aplica.

CAPÍTULO II. MARCO REGULATORIO NACIONAL E INTERNACIONAL.

2.1.- MARCO REGULATORIO NACIONAL.

En nuestro país, la regulación sanitaria está a cargo de la Secretaría de Salud (SSA), dependencia del poder ejecutivo Federal y de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (Cofepris), órgano administrativo desconcentrado de la Secretaría de Salud con autonomía técnica, administrativa y operativa, responsable del ejercicio de las atribuciones en materia de regulación, control y fomento sanitarios en los términos de la Ley General de Salud y demás disposiciones aplicables así como de la Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (CPFEUM), cuerpo colegiado asesor de la Secretaría de salud.

Los documentos con validez oficial ante la autoridad regulatoria son emitidos por la Secretaría de Salud. Con respecto a los productos hemoderivados, se encuentran la Ley General de Salud (LGS), el Reglamento de Insumos para la Salud (RIS) y las Normas Oficiales Mexicanas (NOM's), que a continuación se describen.

2.1.1.-Ley General de Salud (LGS).

La Ley General de Salud con respecto a los productos hemoderivados, indica que la sangre tiene las características que se expresan en la fracción 8 del artículo 314, es decir, es una entidad morfológica compuesta por la agrupación de células de la misma naturaleza, ordenadas con regularidad y que desempeñen una misma función.

Señala en el artículo 340 que el control sanitario de la disposición de sangre lo ejercerá la Secretaría de Salud a través de la Cofepris; es entonces que los establecimientos que se dediquen a la producción de productos hemoderivados requieren autorización sanitaria y deberán obtener autorización de la Secretaría de Salud para la comercialización de éstos, además también de registro sanitario ya que los productos hemoderivados se consideran un insumo para la salud de acuerdo con el artículo 376.

Explica que el plasma que se fraccionará para generar los productos hemoderivados será suministrado por los establecimientos de salud o bancos de sangre externos, mismos que deberán contar con autorización sanitaria y que la secretaría de salud debe garantizar la trazabilidad en cuanto a origen y destino de estos productos, asimismo, establecerá los mecanismos para promover la accesibilidad a los hemoderivados del plasma en condiciones de equidad y seguridad en beneficio para la salud pública.

Se da a conocer que la Secretaría de Salud promoverá que en todo establecimiento de atención obstétrica se le solicite a cada mujer embarazada su consentimiento para donar la sangre placentaria, de esta forma se podrían obtener células progenitoras para uso terapéutico, Así se hace notar que la fuente de los productos hemoderivados debe ser a partir de productos donados de manera voluntaria y que en todos los casos se deberá cuidar que la donación se rija por los principios de altruismo, ausencia de ánimo de lucro y factibilidad por lo que se requerirá que el consentimiento expreso conste por escrito [25],

en concordancia esto con el artículo 39 de la sección tercera del Reglamento de la LGS en materia de control sanitario de la disposición de órganos, tejidos y cadáveres de seres humanos.

2.1.2.-Reglamento de Insumos para la Salud (RIS).

Ahora bien, el capítulo II del Reglamento de Insumos para la Salud es el que trata sobre los productos biológicos y hemoderivados, y se habla específicamente de los requisitos que se necesitan para distribuir y vender productos hemoderivados, mismos que se presentan en el capítulo IV del presente trabajo tomando en cuenta que el artículo 201 dice que para la importación de los Insumos que contengan hemoderivados, se deberá presentar certificado de análisis avalado por la entidad regulatoria del país de origen. En dicho certificado se hará constar expresamente que los donadores de la sangre de la cual se obtuvieron los componentes utilizados para la fabricación del lote resultaron negativos en las pruebas para detectar los anticuerpos contra los Virus de la Inmunodeficiencia Humana y de la Hepatitis C, así como para detectar los antígenos de la Hepatitis B.

Además de esto, se indica en el artículo 112 que estos productos deben de contar con un área específica e independiente para evitar contaminación cruzada.

Menciona también que para ser titular del registro sanitario de hemoderivados igualmente se debe cumplir con todas las disposiciones aplicables para medicamentos alopáticos, deberán atenderse las Normas correspondientes que aplique a estos productos, como lo es la NOM-059-SSA1-2013, Buenas prácticas de fabricación de Medicamentos, la NOM-253-SSA1-2012, Para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos y la NOM-072-SSA1-2012, Etiquetado de medicamentos y remedios herbolarios [30].

2.1.3.-NOM-059-SSA1-2013, Buenas prácticas de fabricación de Medicamentos.

Una de las normas más importantes y cuya aplicación impacta directamente sobre la fabricación de productos hemoderivados es la NOM-059-SSA1-2013, Buenas prácticas de fabricación de Medicamentos, ya que en su reciente actualización se ha incluido este tema debido a su gran relevancia dentro de la industria farmacéutica.

En esta norma se cita con mayor especificidad lo que en el artículo 112 del RIS se expresa, que las áreas de producción deben ser exclusivas e independientes de otro tipo de productos es decir, que las instalaciones, equipos y servicios de las etapas de fraccionamiento, inactivación y remoción viral, formulación y llenado, deberán ser independientes, además de cumplir con las partículas totales en condiciones estáticas y dinámicas, partículas viables en Unidades Formadoras de Colonias la retención de partículas menor a 0.5 micras y presión diferencial, flujo de aire, temperatura y humedad y vestimenta según sea el tipo de actividad que se realice en el área que corresponda.

La importancia de la trazabilidad de los insumos utilizados para la fabricación de los productos hemoderivados es vital, por lo que en esta norma hace del conocimiento a

aquellas industrias que se dediquen a la producción de estos medicamentos que deben contar con un Expediente Maestro de Plasma, que describa las actividades relacionadas a la recepción, análisis, reactivos, transporte, almacenamiento del plasma empleado y además tener registros de los donantes de éste, de acuerdo a procedimientos que definan los criterios de selección, las pruebas de detección de enfermedades infecciosas de transmisión sanguínea y los registros de selección de donantes, esto con la finalidad de asegurar la calidad del plasma que se utiliza y de la seguridad del donador en caso de que alguna de las pruebas de detección de enfermedades resultaran positivas. Es importante mencionar que se deben conservar muestras de retención de cada mezcla de plasma utilizado para la fabricación de hemoderivados hasta un año después de la fecha de caducidad del producto terminado, tomando en cuenta que esta fecha se obtendrá a través de estudios de estabilidad de los productos intermedios que no se procesen inmediatamente.

Es obligación del Responsable Sanitario del establecimiento la liberación del plasma utilizado en la fabricación de estos productos y de asegurar que cumple los requisitos y especificaciones establecidos, por lo que debe implementar los controles de calidad que garanticen el uso seguro de estos productos y por lo tanto solo se podrá utilizar aquellas mezclas de plasma con resultados negativos de marcadores virales, de acuerdo con lo establecido en la FEUM, para entonces ser analizado utilizando métodos validados y cumplir con las especificaciones establecidas en el expediente de registro [27].

2.1.4.-NOM-072-SSA1-2012, Etiquetado de medicamentos y remedios herbolarios.

En esta norma se expresa de manera muy concisa las características que debe llevar la etiqueta de un producto hemoderivado, como son que se indique el país de procedencia del plasma y sus derivados y que cuando sean más de uno se refieran en el instructivo. A demás de la leyenda: “La transmisión de agentes infecciosos no es totalmente descartada cuando son administrados productos preparados a partir de la sangre o plasma humano”. Incluido en el instructivo, la posología e indicaciones terapéuticas [28].

Ahora bien, las características del etiquetado de la materia prima para la elaboración de hemoderivados, que revela la Farmacope de los Estados Unidos Mexicanos, permite la identificación de la procedencia y el rastreo del plasma desde el producto final hasta la fuente individual. Y debe indicar:

1. Condiciones de conservación.
2. Fecha de caducidad.
3. Que la transmisión de agentes infecciosos no es totalmente descartada cuando son administrados productos preparados a partir de la sangre o plasma humano.
4. País de procedencia del plasma.
5. Lo establecido en la Norma Oficial Mexicana vigente para etiquetado de medicamentos [20].

La etiqueta de un producto hemoderivado, se deben colocar las características que tiene la unidad de sangre recolectada, productos intermedios y terminados del plasma, ya que deben estar etiquetados con la información pertinente relativa a su identidad y el estado de liberación. El tipo de etiqueta que se utilizará, así como la metodología de etiquetado,

deben establecerse procedimientos normalizados de operación. Siempre que sea posible, se deben utilizar las etiquetas legibles por máquina (códigos de barras).

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud, la etiqueta de un componente sanguíneo debe cumplir con los requisitos de la Agencia de Regulación Nacional (NRA) o contener al menos la siguiente información:

- El número único de cada donación (a través de la utilización de este número deber ser posible la trazabilidad hasta el donante y todos los registros de los pasos de fabricación hasta el producto final).
- El nombre del producto.
- Las condiciones de conservación requeridas.
- La fecha de caducidad.
- La fecha de obtención de la donación (s) de la que se preparó el componente de la sangre y / o la fecha de producción y el tiempo (en su caso).
- La fecha y hora de la irradiación (en su caso).
- El grupo sanguíneo ABO y Rh (en su caso).
- El nombre u otra identificación del lugar de preparación de los componentes [16].

2.1.5.-Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM).

La Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos es el documento instituido por la Ley General de Salud, expedido y reconocido por la Secretaría de Salud, donde se consignan los métodos generales de análisis y los requisitos sobre la identidad, pureza y calidad que garantice que los fármacos, aditivos, medicamentos, productos biológicos y dispositivos médicos sean funcionales, eficaces y seguros, de acuerdo a las características propias del país.

Es de carácter obligatorio para los establecimientos que se dediquen al proceso de los medicamentos y demás insumos para la salud, en los términos del artículo 258 de la Ley General de Salud [25].

Y por lo tanto indica que se debe cumplir con los requisitos que se establecen en la Norma Oficial Mexicana “Para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos” vigente. Y hace además la clara mención de que cuando se administran productos preparados a partir de sangre o plasma humano no se puede descartar totalmente la posibilidad de transmisión de enfermedades infecciosas.

Todos los procesos involucrados en la fabricación de hemoderivados deben manejarse con procedimientos de buenas prácticas de fabricación, para establecer un sistema de garantía de calidad, desde la selección del donante para la extracción de sangre hasta el producto final [21].

Las monografías que se citan en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos son:

- Antitrombina III
- Complejo de protombina humana.
- Factor VIII de la coagulación sanguínea humana liofilizado (con o sin factor de von willebrand).
- Factor VIII de la coagulación sanguínea humana recombinante (ADNr).
- Factor IX de la coagulación sanguínea humana liofilizado.
- Fibrinógeno humano liofilizado.
- Inmunoglobulina humana normal.
- Inmunoglobulina humana normal endovenosa (IGHNE).
- Inmunoglobulinas humanas específicas.
- Inmunoglobulina humana ANTI-D.
- Inmunoglobulina humana contra el virus A de la hepatitis.
- Inmunoglobulina humana contra el virus B de la hepatitis.
- Inmunoglobulina humana antirrábica.
- Inmunoglobulina humana antirubeola.
- Inmunoglobulina humana antisarampión.
- Inmunoglobulina humana antivariola.
- Inmunoglobulina humana antitetánica.
- Plasma desprovisto de factores lábiles (Factor V y Factor VIII).
- Plasma fresco congelado.
- Plasma humano por inactivación viral.
- Selladores de fibrina.
- Solución de albúmina humana.
- Solución de proteínas plasmáticas.

Soluciones anticoagulantes y conservadoras para sangre.

- Solución ácido, citrato y dextrosa (ACD).
- Solución citrato fosfato dextrosa (CPD).
- Solución citrato fosfato dextrosa adenina (CPDA-1). [21]

2.2.- MARCO REGULATORIO INTERNACIONAL.

2.2.1.-LEGISLACIÓN DE LA COMUNIDAD EUROPEA.

En la comunidad Europea, la legislación sanitaria está a cargo de las Directivas. Una Directiva es uno de los instrumentos jurídicos de que disponen las instituciones europeas para aplicar las políticas europeas. Se trata de una herramienta que se emplea principalmente en el marco de las operaciones de armonización de las legislaciones nacionales. Se caracteriza por la flexibilidad de su utilización ya que establece una obligación de resultado pero deja libertad a los Estados con respecto a los medios para alcanzarlos. La Directiva forma parte del Derecho derivado de la Unión Europea (UE). Por lo tanto, ha sido aprobada por las instituciones europeas de conformidad con los tratados constitutivos. [31]

8.2.1.1.-Directiva 2002/98/CE del Parlamento Europeo y del Consejo. Por la que se establecen normas de calidad y de seguridad para la extracción, verificación, tratamiento, almacenamiento y distribución de sangre humana y sus componentes y por la que se modifica la Directiva 2001/83/CE.

De acuerdo a la presente Directiva, los centros de transfusión sanguínea designan a la persona responsable que se asegura de que cada lote de sangre o de sus componentes se extraigan y verifiquen, sea cual sea su destino, y se hayan tratado, almacenado y distribuido, así como del proporcionar información a las autoridades competentes en los procedimientos de designación, autorización, acreditación o licencia ya que como dice el artículo 5, los estados miembros velarán por las actividades relativas a la extracción y verificación de la sangre humana y sus componentes.

El personal que intervenga directamente en la extracción, verificación, tratamiento, almacenamiento y distribución de sangre humana y de componentes sanguíneos estará calificado para la realización de dichas tareas y recibirá una formación oportuna, adecuada y actualizada periódicamente [32]. Que de acuerdo a la Guía sobre buenas prácticas de Manufactura para establecimientos sanguíneos publicada por la Organización Mundial de la Salud, las funciones del personal en un centro de plasmaféresis son de acuerdo a la jerarquía que éste tenga, siendo las siguientes:

- El Responsable Sanitario: Debe garantizar que se sigan los criterios de selección de donantes aprobados, garantizar que cada lote de sangre o de componentes sanguíneos se haya recogido, probado, procesado, almacenado y distribuido de acuerdo con la normativa nacional vigente, asegurar que un sistema de gestión de calidad y de hemovigilancia garanticen la trazabilidad, así como notificación de reacciones adversas graves, eventos y reacciones está en su lugar en el centro de transfusión sanguínea, además de proporcionar información a la autoridad nacional competente.
- El Gerente de operaciones: Responsable de todo el proceso, operaciones y actividades.
- El Gerente de control de calidad: Es responsable por la calidad de todas las actividades.

- El Gerente de aseguramiento de calidad: debe informar hallazgos o problemas de calidad directamente a la persona responsable y facultado para suspender las operaciones si no se están cumpliendo las expectativas de calidad y seguridad.
- El médico: asegurará la seguridad de los donadores y la seguridad de los componentes sanguíneos en la distribución.

En cuanto a la trazabilidad se refiere, la Comunidad Europea realiza el trabajo de hemovigilancia, que de acuerdo al artículo 14, se adoptan todas las medidas necesarias para garantizar que pueda proceder el seguimiento del donante al receptor y viceversa, de extracción, verificación, tratamiento, almacenamiento, conformidad y distribución de sangre y de sus componentes que tengan lugar en su territorio. El sistema bajo el cual podrán realizar este seguimiento deberá identificar inequívocamente cada donación y cada tipo de componente sanguíneo, es importante mencionar que estos datos deben ser conservados durante un mínimo de 30 años.

Además, dentro del trabajo de hemovigilancia, se realiza la notificación a la autoridad competente de efectos y reacciones adversas, todo efecto adverso grave (accidentes y errores) relacionado con la extracción, verificación, tratamiento, almacenamiento y distribución de sangre y sus componentes que pudiera influir en la calidad y seguridad de éstos.

En el artículo 20 de la directiva, se establece que los Estados miembros adoptarán las medidas necesarias para fomentar las donaciones de sangre voluntarias y no remuneradas.

Ahora, es de interés particular mostrar la información que el centro de transfusión sanguínea debe presentar a la autoridad competente para obtener la autorización, acreditación y licencia para poder operar. Siendo éstos los siguientes:

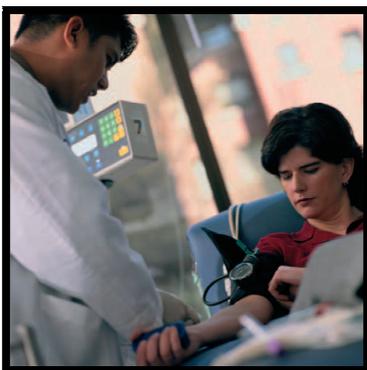
Parte A: Información general:

- identificación del centro de transfusión sanguínea.
- nombre, título y datos de contacto de sus responsables.
- lista de los servicios de transfusión a los que abastece.

Parte B: Descripción del sistema de calidad:

- documentación tal como un organigrama, con inclusión de las responsabilidades de las personas y su jerarquía.
- documentación tal como un expediente general de locales o un manual de calidad en el que se describa el sistema de calidad.
- plantilla de sus miembros.
- normas de higiene.
- instalaciones y equipo.
- lista de los procedimientos normalizados de operación en materia de captación, evaluación y selección de donantes, para el tratamiento y verificación, distribución y retirada de sangre y sus componentes para la notificación y registro de las reacciones y acontecimientos adversos graves.

Considerando también los requisitos básicos de verificación para las donaciones de sangre total y plasma, dado que para las donaciones de sangre total y las donaciones por aféresis, incluidas las autodonaciones de predepósito, deberán realizarse los análisis siguientes:



- grupo ABO (no requerido para el plasma destinado únicamente para fraccionamiento).
- grupo Rh D (no requerido para el plasma destinado únicamente para fraccionamiento).
- Detección de las siguientes infecciones en los donantes:
 - Hepatitis B (HBs-Ag),
 - Hepatitis C (Anti-HCV),
 - VIH 1/2 (Anti-VIH 1/2).

En el anexo número de tres de esta directiva, se presentan los requisitos de etiquetado, mismos que se describen tomando en cuenta que son dispensados desde un centro de transfusión sanguínea. Siendo los siguientes:

- la denominación oficial del componente.
- el volumen o el peso o el número de células presentes en el componente (según proceda).
- la identificación numérica o alfanumérica exclusiva de la donación,
- el nombre y la dirección del centro de transfusión sanguínea.
- el grupo ABO (no requerido para el plasma destinado únicamente para fraccionamiento).
- el grupo Rh D, sea Rh D positivo o Rh D negativo (no requerido para el plasma destinado únicamente para fraccionamiento).
- la fecha de caducidad (según proceda).
- la temperatura de almacenamiento.
- la denominación, composición y volumen del anticoagulante y/o de la solución aditiva (en su caso). [32]

2.2.1.2.- EudraLex. Normas aplicables a los medicamentos en la Unión Europea. Buenas prácticas de Manufactura para productos medicinales para Uso Humano y Veterinario. Anexo 14. Fabricación de medicamentos derivados de sangre o plasma humanos.

El EudraLex, es un documento generado por la legislación europea, siendo el volumen 4 el que se enfoca en las reglas de gobierno de los productos medicinales en general y por lo tanto una guía para las buenas prácticas de fabricación de productos medicinales para uso humano y veterinario, cuyo número 14 es de interés particular pues habla de la fabricación de medicamentos derivados de sangre o plasma humano.

Este anexo, reúne todos los artículos relevantes de las directivas sobre sangre, el plasma y sus derivados. Los temas que incluye son gestión de calidad, trazabilidad y medida posteriores a la extracción, medidas en cuanto a las instalaciones y equipos, la fabricación, control de calidad, liberación de productos intermedios y terminados además de la retención de las muestras de las mezclas de plasma y la eliminación de residuos.

En cuanto a la gestión de calidad, se estipula que este proceso debe de abarcar todas las fases, desde la selección del donante hasta el suministro del producto terminado. Por lo tanto se toma en cuenta que la sangre o el plasma que se emplee como material de partida en la fabricación de medicamentos debe extraerse en centros de transfusión sanguínea y analizarse en laboratorios que apliquen sistemas de calidad autorizados por una autoridad nacional competente y sujetos a inspecciones periódicas, como lo describe la Directiva 2002/98/CE.

Si el plasma se importa de terceros países, se debe adquirir únicamente de proveedores aprobados (p. ej. centros de transfusión sanguínea, incluidos los almacenes externos). Deben figurar en las especificaciones de los materiales de partida tal y como los define la planta de fraccionamiento, y han de estar aceptados por una autoridad competente de la UE/EEE tras una inspección y por la Persona Calificada de la planta de fraccionamiento de la UE/EEE. La certificación y la liberación del plasma (plasma para fraccionamiento) como material de partida una vez que entren en la planta de fraccionamiento, las unidades de plasma deben liberarse para fraccionamiento bajo la responsabilidad de la persona calificada. Esta persona debe confirmar que el plasma cumple los requisitos de todas las monografías correspondientes y las condiciones establecidas en el expediente de la autorización de comercialización incluido el Expediente Maestro de Plasma o, en caso de plasma que vaya a ser utilizado en programas de fraccionamiento por contrato en terceros países.

Además, también define cuales son los requisitos básicos con los que debe de contar una planta de fraccionamiento, siendo la definición de las tareas y las respectivas responsabilidades, requisitos del sistema de calidad, criterios de selección de donantes y análisis, equipo adecuado para la separación de sangre en plasma y componentes sanguíneos, congelación del mismo así como condiciones de almacenamiento y transporte, además de un sistema de trazabilidad e información tras la donación/extracción (incluidos los efectos adversos).

Los centros de transfusión sanguínea deben notificar a la planta de fraccionamiento cualquier evento que pueda afectar a la calidad o seguridad del producto y cualquier otra información hallada tras la aceptación del donante o la liberación del plasma. Cuando la planta de fraccionamiento se encuentre ubicada en un tercer país, la información debe enviarse al fabricante responsable de la liberación en la UE/EEE de cualquier producto fabricado con el plasma afectado. En ambos casos, esta información debe enviarse a las autoridades competentes responsables de la planta de fraccionamiento, si es de relevancia para la calidad o seguridad del producto final. [4]

En cuanto a las instalaciones y equipo se refiere, con el fin de minimizar la contaminación microbiológica o la introducción de material extraño en la mezcla de plasma, la descongelación y el mezclado de las unidades de plasma debe hacerse en un área que cumpla, al menos, los requisitos del grado D, que define el anexo 1 de la Guía de Normas Correctas de Fabricación de la Unión Europea, dado que se tratan de productos estériles. Estos son:

-Cantidad máxima permitida de partículas por m^3 de $0.5 \mu m$ 520 000 partículas y de $5.0 \mu m$ 29 000 partículas.

-Las muestras límites recomendadas para el monitoreo de áreas limpias durante la operación: muestras de aire 200 UFC/ m^3 , platos de 90 mm con 100 UFC para exponerse al menos 4 horas y platos de contacto de 55 mm de diámetro con 50 UFC por plato.

-Cada insumo, después de ser lavado debe manejar bajo las condiciones mencionadas.

-El cabello, la barba y el bigote, cuando sea el caso, deberán ser cubiertos, además de usar guantes y ropa adecuada. [5]

El ambiente debe monitorizarse de forma regular, especialmente durante la “apertura” de contenedores de plasma, y durante los procesos siguientes de descongelación y mezclado. Se deben especificar los límites de aceptación.

Así como se indica en la ya citada NOM-059-SSA-2013 “Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos, también en la guía europea se pide que en la producción de los medicamentos derivados de plasma, se empleen procesos adecuados para la inactivación o eliminación de virus y se adopten medidas para evitar la contaminación cruzada entre los productos tratados y los no tratados. Las etapas de fabricación posteriores al tratamiento de inactivación viral se han de llevar a cabo en instalaciones y equipos distintos. Además, que la validación de los métodos de reducción viral no deben realizarse en las salas de producción, a fin de evitar el riesgo de la introducción de contaminación viral en la fabricación rutinaria.

En la sección de fabricación, se habla de los requisitos que el plasma debe tener como materia prima, como lo es cumplir con los requisitos de las monografías de la Farmacopea Europea y las condiciones de comercialización que se establezcan en el Plasma Master File, además obviamente de la certificación de este plasma para fraccionamiento. Los requisitos deben estar definidos en un contrato escrito entre el centro de transfusión sanguínea y la planta de fraccionamiento y bajo el control del sistema de calidad.

Según el tipo de extracción (extracción de sangre total o aféresis automatizada) son necesarios diferentes procesos. Todo proceso debe estar definido en un procedimiento escrito (p. ej. centrifugación y/o separación, muestreo, etiquetado, congelación) y por lo tanto se debe de evitar cualquier confusión entre las unidades o las muestras, especialmente durante el etiquetado, así como cualquier contaminación.

Ahora bien, el plasma para fraccionamiento solo puede liberarse de un estado de cuarentena mediante un sistema y un procedimiento que garanticen la calidad necesaria para la fabricación del producto terminado. Solo se puede distribuir a la planta de fraccionamiento si la Persona Responsable documenta que el plasma para fraccionamiento cumple los

requisitos y las especificaciones definidos en los respectivos contratos escritos, y con los requisitos de todas las monografías correspondientes y las condiciones establecidas en el expediente de la autorización de comercialización incluido el PMF.

Los pasos en el proceso de fraccionamiento varían según el producto y el fabricante, y suelen incluir varios procedimientos de fraccionamiento/purificación, algunos de los cuales pueden contribuir a la inactivación y/o eliminación de potencial contaminación. Estos se describen de manera general en el apartado 3.2 del capítulo III, sin embargo es importante recalcar que los requisitos de los procesos de mezclado, muestreo de mezclas y fraccionamiento/purificación e inactivación/eliminación de los virus deben estar definidos y se han de seguir estrictamente además que es de suma importancia ajustarse a los procesos de producción validados ya que cualquier desviación de los mismos podría suponer un riesgo en la seguridad del producto final sin olvidar que debe haber procedimientos que tengan en cuenta este tipo de riesgo.

Esta guía toma en cuenta a los productos intermedios, ya que indica que cuando estos vayan a almacenarse, hay que definir un periodo de validez en base a los datos de estabilidad y finalmente que tanto el almacenamiento como el transporte de productos intermedios y terminados en cualquier fase de la cadena de transporte debe estar especificado y quedar registrado.

En relación al control de calidad, deja claro que los requerimientos para las pruebas a virus y otros agentes infecciosos son dependiendo de cuáles sean estos y de acuerdo a cómo evolucionen considerando métodos analíticos adecuados y validados.

Así como lo establece la NOM-059-SSA-2013 “Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos”, este anexo indica que la liberación de productos intermedios y terminados puede llevarse a cabo solo tras haber sido analizados y éstos hayan dado un resultado negativo para marcadores virales/anticuerpos y que cumplan con las monografías correspondientes de la Farmacopea Europea, incluido cualquier valor límite de virus específicos, y con las especificaciones aprobadas.

Una mezcla de plasma puede emplearse en la fabricación de más de un lote y/o producto. Las muestras de retención de cada mezcla y sus correspondientes registros deben conservarse al menos durante un año tras de la fecha de caducidad del producto terminado obtenido de la mezcla con el periodo de validez más largo.

Por último establece que debe haber procedimientos escritos que garanticen que el almacenamiento y la eliminación de los residuos, los productos desechables y los rechazados sean seguros y se encuentren documentados (p. ej. unidades contaminadas, unidades de donantes infectados y sangre, plasma, productos intermedios o terminados fuera de plazo). [4]

2.2.1.3.-Farmacopea Europea (EP). Monografía 853. Plasma humano para fraccionamiento.

En esta monografía incluyen la definición de *plasma para fraccionamiento* y las especificaciones de cada etapa del proceso general de producción, desde la seguridad de los donadores, la inmunización, es decir, la obtención de inmunoglobulinas con actividades específicas cuando no se pueden obtener de donantes inmunizados de forma natural, el tiempo que se han de guardar los registros y las pruebas de laboratorio obligatorias para detectar marcadores virales en cada donación.

Como preparar soluciones de proteínas totales y de factor VIII, además de las características físicas, de almacenamiento y etiquetado que deberán tener unidades individuales y mezclas de plasma. [6]

2.2.2.-LEGISLACIÓN DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA.

2.2.2.1.-Sección 262 de la Ley del Servicio y Salud Pública. Regulación de productos biológicos.

Como primer punto, se presenta la definición de productos biológicos que se maneja en ésta Ley, que es: “Un producto biológicos se refiere a un virus, suero terapéutico, toxina, antitoxina, vacuna, sangre, componentes de la sangre o derivados, producto alergénico, o producto análogo, o arsfenamina o derivado de arsfenamina (o cualquier otro compuesto orgánico de arsénico trivalente), aplicable a la prevención, tratamiento, o cura de una enfermedad o condición de los seres humanos.

La Ley del Servicio y Salud Pública pertenece al Título 42 “Salud y Bienestar Público” y hace del conocimiento de la autoridad sanitaria de Norteamérica que ninguna persona podrá introducir productos biológicos en su país para su comercio sin que éstos tengan una licencia además de encontrarse ésta en vigor y sean productos perfectamente identificados con el nombre del propietario del producto y su específico contenido, el nombre, fecha de caducidad y número de licencia (si aplica) del producto en cuestión.

La Secretaría de Salud y Servicios Humanos sólo aprobará una licencia para productos biológicos, si se demuestra que el producto es seguro, puro y potente y que las instalaciones en las que fue fabricado, procesado, empacado y almacenado cumple con los estándares designados para asegurarlo.

En cuanto a las inspecciones, refiere que éstas podrán ser realizadas por cualquier oficial, agente o empleado del Departamento de Salud y Servicios Humanos, autorizados por el Secretario para tal propósito, en cualquier establecimiento de propagación, fabricación o preparación de un producto biológico.

Exportación de productos biológicos procesados parcialmente.

Un producto biológico procesado parcialmente no se encuentra en un estado aplicable para la prevención, tratamiento, o cura de enfermedades, por lo tanto no puede salir para su venta de los Estados Unidos, pero si está destinado para la fabricación de su forma final de dosificación fuera del país, no debe estar sujeto a ninguna restricción sobre la exportación que se citan en la Ley Federal de Medicamentos Alimentos y Cosméticos en caso que el producto haya sido fabricado, procesado, envasado, y se mantiene de acuerdo a los requisitos de las buenas prácticas de fabricación. [15]

2.2.2.2.- Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos. Capítulo IX: Medicamentos y Dispositivos. Subcapítulo V Parte A: Medicamentos y Dispositivos. Sección 360. Título: Registro de Productores de Medicamentos o Dispositivos.

En esta sección de la Ley, se indica que toda persona que posea u opere cualquier establecimiento o que participa en la fabricación, preparación, propagación, composición, o elaboración de un medicamento o medicamentos, o de de uno o varios dispositivos deberá registrar ante la Secretaría su nombre, y el lugar del o los establecimientos, esto antes del 31 de diciembre de cada año.

En el apartado C de esta sección se hace referencia a los nuevos productores, mismos que tienen que acatar las condiciones ya mencionadas desde su primera participación en la fabricación, preparación, propagación, composición, o la transformación de un fármaco o un dispositivo.

Una vez realizado el registro, la Secretaría asignará un número de registro al establecimiento y uno a la lista de medicamentos o dispositivos, misma que lleva anexo los fundamentos para creer que cada dispositivo incluido es un dispositivo en lugar de un medicamento y viceversa. [14]

2.2.2.3.- Código de Regulación Federal. Título 21. Capítulo 1. Subcapítulo F: Biológicos. Parte 601: Licencias.

Para obtener la licencia de productos biológicos, se logrará bajo los lineamientos de la sección 262 de la Ley de Servicio y Salud Pública, que ya han sido mencionados. Además el fabricante debe presentar una solicitud al director del Centro de Evaluación e Investigación Biológica o al Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos en los formatos publicados para tales propósitos, además de presentar los datos de estudios clínicos y no clínicos que demuestran que el producto cumple los requisitos establecidos de seguridad, pureza y potencia, con respecto a cada estudio de laboratorio no clínicos, ya sea una declaración de que el estudio se llevó a cabo en cumplimiento de los requisitos establecidos, además de una descripción completa de los métodos de fabricación, datos que justifiquen la estabilidad del producto a través de la fecha de caducidad; una muestra representativa del producto para la introducción o entrega al comercio interestatal; resúmenes de los resultados de las pruebas realizadas en el lote por la muestra presentada, muestras de las etiquetas, cajas y contenedores, y en su caso, cualquier guía de la medicación requerida y la dirección de cada lugar que tuvo que ver en la fabricación del producto biológico se incluirá en la solicitud de la licencia biológica. El solicitante también

deberá incluir una certificación o declaración financiera para comprobar que los costos generados por los investigadores clínicos han sido cubiertos. La solicitud de licencia para productos biológicos no se considerará presentada hasta que toda la información y los datos pertinentes hayan sido recibidos por la Food and Drug Administration (FDA).

La aprobación de una solicitud de licencia para medicamentos biológicos determina que el establecimiento y el producto cumplen con los requisitos aplicables para garantizar la seguridad, la pureza y la potencia de este tipo de productos en todo momento.

Una vez que se ha hecho la solicitud ante el FDA, el Center for Biologics Evaluation and Research o ante el Center for Drug Evaluation and Research, la solicitud será estudiada para corroborar que los requisitos antes mencionados formen parte de ella, de ser así la FDA enviará al solicitante de la licencia para productos biológicos una carta, informándole si la agencia ha determinado que aprobará la solicitud. De no ser este el caso, la institución podrá enviar una carta describiendo lo siguiente:

1. Descripción de las deficiencias específicas.
2. Recomendación de acciones para su aprobación.
3. Retirar la solicitud.

Ahora bien, en la sección 601.4, se indica claramente que una licencia para productos biológicos se expedirá cuando se determine por el Director del Centro de Evaluación Biológica e Investigación o el Director del Centro para la Evaluación e Investigación de Fármacos que el establecimiento y el producto cumplen con los requisitos aplicables establecidos.

Licencias para Productos Biológicos.

Según lo dispuesto en esta sección, el solicitante deberá informar a la FDA sobre cada cambio en el producto, proceso de producción, control de calidad, equipos, instalaciones, personal responsable o etiquetado establecidos en la solicitud de la licencia autorizada, con el fin de evaluar los efectos del cambio y demostrar a través de validación adecuada y/o en otros estudios clínicos o no clínicos la ausencia de efectos adversos, cambios en la identidad, fuerza, calidad, pureza, o potencia del producto, ya que pueden estar relacionados con la seguridad o eficacia del éste. Estos cambios deben incluirse en una lista en el informe que se presenta de manera anual y ser aprobados por la FDA antes de la distribución de los productos elaborados con el cambio.

Estos cambios incluyen, pero no se limitan a:

- La formulación cualitativa o cuantitativa, incluyendo ingredientes inactivos o en las especificaciones indicadas en la solicitud aprobada.
- Los cambios que requieren realización de un estudio en humanos apropiados para demostrar la equivalencia de la identidad, potencia, calidad, pureza o potencia del producto, ya que pueden estar relacionados con la seguridad o la eficacia del producto.
- Los cambios en el virus o el método de eliminación o inactivación del agente extraño.

- Los cambios en el material de origen o de la línea celular.
- La creación de un nuevo banco de células madre.
- Los cambios que puedan afectar a la garantía de la esterilidad del producto.
- Un aumento o disminución en la escala de producción.
- La sustitución de los equipos con un diseño y principio de funcionamiento similar, que no afecta a la metodología del proceso o los parámetros de operación del proceso.
- La supresión o reducción de un ingrediente con la única finalidad de afectar el color del producto.
- Un cambio en el sistema de cierre del envase para un producto no estéril, sobre la base de una demostración de la equivalencia para el sistema aprobado en virtud de un protocolo aprobado en la aplicación o publicado en un compendio oficial.
- La adición de un procedimiento analítico alternativo que proporcione la misma o mayor garantía de identidad, potencia, calidad, pureza que el procedimiento analítico descrito en la solicitud aprobada.
- En dicho informe, debe incluirse una descripción de los métodos utilizados y los estudios realizados para evaluar el efecto del cambio en las cualidades del producto ya que como se puede notar, pueden estar relacionados con la seguridad o la eficacia del mismo [11].

2.2.2.4.- Código de Regulación Federal. Título 21. Capítulo 1: Administración de alimentos y medicamentos. Subcapítulo F: Biológicos. Parte 607: Registro de Establecimientos y listado de productos para fabricantes de sangre Humana y productos hemoderivados.

Los propietarios o titulares de los establecimientos, que se dedican a la fabricación de productos sanguíneos deberán registrar y presentar una lista de todos los productos de la sangre en su distribución comercial. Los productos hemoderivados fabricados, elaborados, propagados, agravados o procesados en un estado deben aparecer, independientemente si figuran o no en el comercio interestatal.

Los propietarios u operadores de los establecimientos que presentan una solicitud de licencia biológica para la fabricación de productos de la sangre están obligados a registrarse antes de que se apruebe la solicitud de dicha licencia.

La siguiente información, es la que se debe presentar ante la FDA, el CBER o CDER necesaria para el registro de establecimiento y la lista de productos sanguíneos.

A) Formato FD-2830 (Registro de centros de sangre y listado de productos). Esta información incluye el nombre y la dirección del establecimiento, incluyendo el código de la oficina de correos, todos los nombres comerciales utilizados por el establecimiento, el tipo de propiedad u operación (es decir, si la asociación es de propiedad individual o una asociación) y el nombre del propietario o operador de dicho establecimiento. El término "nombre del propietario o del operador" incluirá, en el caso de una asociación el nombre de cada socio, y en el caso de una corporación el nombre y cargo de cada directivo de la empresa.

B) El Formato FD-2830 también requiere información del producto requerido, como es:

- 1- Una lista de todos los productos sanguíneos, incluidas las sustancias de productos a granel, así como formas farmacéuticas terminadas.
- 2- El número de licencia del fabricante emitido por el CBER, CDER o FDA.
- 3- Una lista de todos los productos sanguíneos fabricado por cada establecimiento.
- 4- Una lista de los productos sanguíneos descontinuados.
- 5- Todos los datos y la información que ya se ha convertido en un asunto de conocimiento público.

Dicho formato se incluye en los anexos de éste trabajo.

Los documentos anteriores, será requeridos una vez llegue el momento de realizar una inspección al establecimiento. [10]

2.2.2.5.-Farmacopea de los Estados Unidos (USP). Monografía 1180. Plasma Humano.

En la monografía “Plasma Humano” de la Farmacopea de los Estados Unidos, se encuentra información concisa y bien desarrollada acerca de los aspectos técnicos básicos con los que debe de cumplir el plasma sanguíneo, ya sea para transfusión y en especial para su fraccionamiento.

Se enfoca en las consideraciones que se deben seguir para garantizar la seguridad del plasma, tomándose en cuenta desde la selección del donador, ya que esta es la actividad más importante para asegurar la seguridad de las donaciones, además de indicar las pruebas que se deben aplicar tanto al plasma para transfusión como para el de fabricación de hemoderivados, ya que el plasma para transfusión requiere un mayor análisis de enfermedades infecciosas, puesto que no hay eliminación o inactivación de patógenos, mientras que el plasma para la fabricación del productos hemoderivados se somete a varios procesos de inactivación / eliminación de patógenos durante la fabricación, obviando con ello la existencia de pruebas de alguna enfermedad. [33]

2.3.- COMPARACIÓN DE LA REGULACIÓN NACIONAL E INTERNACIONAL.

Tabla 1.- Comparación de los aspectos Técnicos y regulatorios de los productos Hemoderivados en México, Estados Unidos y Europa.

	MÉXICO	ESTADOS UNIDOS	EUROPA
AGENCIA REGULATORIA	COFEPRIS Comisión Federal para la Protección contra el Riesgo Sanitario.	FDA Food and Drug Administration.	EMA European Medicines Agency.
MARCO REGULATORIO	-Ley general salud. -Reglamento de insumos para la salud. -Norma Oficial Mexicana 059, 072, 253. -Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.	-Código Federal de Regulación, Título 21 de la Food and Drug Administration. -Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act). -United State Pharmacopeia.	- Directiva 2002/98/CE del Parlamento Europeo y del Consejo. Por la que se establecen normas de calidad y de seguridad para la extracción, verificación, tratamiento, almacenamiento y distribución de sangre humana y sus componentes y por la que se modifica la Directiva 2001/83/CE. -European Pharmacopeia.
REQUISITOS PARA LA AUTORIZACIÓN AL ESTABLECIMIENTO.	-Licencia Sanitaria. -Aviso de Responsable Sanitario. -Protocolo resumido de fabricación. -Registro sanitario y de marbetes autorizados.	-Licencia Sanitaria. -Registro Sanitario. -Responsable Sanitario. - Lista de todos los productos sanguíneos fabricado por cada establecimiento.	-Licencia Sanitaria. -Registro Sanitario. -Responsable Sanitario. -Descripción del sistema de calidad.
REQUISITOS TÉCNICOS PARA AUTORIZACIÓN AL PRODUCTO Y PRUEBAS DE LABORATORIO	-Certificado de no presencia de VIH ni Hepatitis. -Certificado de análisis de producto terminado. -Pruebas de la FEUM: dos o más procesos de inactivación validados. O uno o más procesos de inactivación y uno o mas procesos de eliminación validados Pruebas: Hepatitis B- HBsAG Hepatitis C-Anti-HCV VIH- Anti VIH I y II/VIH RNA.	-Certificado de no presencia de VIH ni Hepatitis. -Pruebas indicadas en USP: Hepatitis B- HBsAG Hepatitis C-Anti-HCV VIH- Anti VIH I y II/VIH RNA Sífilis- Prueba serológica cada 4 meses sólo para donadores.	-Certificado de no presencia de VIH ni Hepatitis. -Pruebas indicadas en EP: Hepatitis B- HBsAG Hepatitis C-Anti-HCV VIH- Anti VIH I y II/VIH RNA.

CAPÍTULO III. ASPECTOS TÉCNICOS DE FABRICACIÓN Y CONTROL.

3.1.-ASPECTOS TÉCNICOS DE CONTROL DE CALIDAD.

3.1.2.- Guías sobre Buenas Prácticas de Manufactura para Centros de Plasmaferesis. Anexo 4.

3.1.2.1.-Control de calidad.

De acuerdo a la OMS y a su guía sobre buenas prácticas de fabricación para establecimientos sanguíneos, existen varios aspectos importantes que impactan en la calidad, seguridad y eficacia de los productos hemoderivados. Estos son el control de calidad, manejo de control de riesgos, control de cambios, acciones correctivas y preventivas además del sistema look-back, sistema implementado para garantizar la trazabilidad.

El control de calidad es una parte de las GMP que está enfocada a las especificaciones del muestreo y por lo tanto asegura que los productos sean consistentemente producidos y controlados bajo estándares de calidad. El control de calidad también está enfocado a la organización, documentación y a la liberación de procedimientos con los cuales se aseguren que la pruebas necesarias y relevantes son realizadas y que tanto los materiales que son liberados para uso, no son liberados para suministro hasta que su calidad haya sido comprobada como satisfactoria.

La calidad de los componentes está asegurada por el control de todas las etapas de fabricación, incluyendo identificación de donantes, recolección, separación de los componentes, etiquetado, almacenamiento, embalaje y envío. En particular, las especificaciones deben asegurarse para la sangre y sus componentes ya sean productos intermedios o terminados, materias primas, soluciones de aditivos, material de envase primario (bolsas) y equipos.

Deben realizarse revisiones de calidad concomitantes o periódicas con el objetivo de verificar la consistencia de los procesos existentes y la propiedad de las especificaciones actuales con el objetivo de resaltar tendencias e identificar mejoras tanto al producto como al proceso.

Una revisión de la calidad del producto también puede ser considerada como un instrumento para la vigilancia del estado completo de la calidad de un componente sanguíneo y su proceso de fabricación, incluyendo la recolección de los materiales iniciales. Tal revisión debe realizarse normalmente de manera anual y ser documentada. De acuerdo con los requisitos internacionales de la Agencia de Regulación Nacional y sus recomendaciones puede incluir:

- Revisiones de materiales iniciales.
- Revisión de controles críticos del proceso;
- Revisión de resultados de control de calidad y monitoreo de calidad;

- Revisión de todos los cambios;
- Revisión del estado de la calificación de los equipos;
- Revisión de los acuerdos técnicos y contratos
- Revisión de todas las desviaciones significantes, errores y no conformidades, y las acciones correctivas implementadas;
- Revisión de las observaciones de las auditorías internas y otras inspecciones, y las acciones correctivas implementadas;
- Revisión de las quejas y retiros;
- Revisión del criterio de aceptación del donador;
- Revisión de donantes diferidos;
- Revisión de los casos look-back

3.1.2.2.-Manejo del control de riesgos.

Los centros de plasmaferesis deben asegurar que los componentes sanguíneos fabricados en sus instalaciones sean de la calidad requerida para su indicación de uso, que cumplan con requisitos de las normas de calidad, no poner en riesgo al receptor debido a una eficacia, calidad o seguridad inadecuadas a lo largo de todo el ciclo de vida del producto. Con el objeto de alcanzar confiablemente una calidad objetiva debería haber un sistema de aseguramiento de la calidad correctamente implementado y comprensivamente diseñado que incorpore GMP's, control de calidad y manejo de riesgos.

Los dos principios principales de manejo de riesgos son:

- Evaluación del riesgo a la calidad y seguridad debe estar basada en el conocimiento científico y en última instancia relacionada a la protección del donador y/o al receptor.
- En nivel de esfuerzo, formalidad y documentación en los procesos de manejos de control de riesgos deben ser conmesurados con el nivel del riesgo.

3.1.2.3.-Control de cambios.

Un sistema de control de cambios formal, debería planear, evaluar y documentar todos los cambios que puedan afectar la calidad, trazabilidad y viabilidad de la sangre o sus componentes o que puedan tener un impacto sobre la seguridad de éstos, los donadores o receptores. El sistema de control de cambios debe garantizar una aprobación formal del cambio antes que este sea implementado. Además debe asegurar que el impacto del cambio propuesto es evaluado con todas las medidas necesarias, como calificación y validación, capacitación del personal, seguimiento de las instrucciones de trabajo, revisión de contratos, definición y mantenimiento de tareas, información para terceras personas o autoridades, lo anterior es definido y completado al tiempo en el que el cambio se pone en marcha. La introducción de nuevo equipo, proceso y métodos deben estar tratados como un cambio.

3.1.2.4.-Acciones correctivas y preventivas.

Un sistema de acciones correctivas y preventivas se debe establecer, implementar y mantener para garantizar que haya una mejora continua en el centro de transfusión sanguínea. Los procedimientos deben incluir el manejo de las desviaciones y no conformidades, quejas, eventos y hallazgos de la revisión de la calidad del sistema de gestión, inspecciones y auditorías, y deben además garantizar el adecuado registro de todas las acciones correctivas y preventivas tomadas.

El centro de transfusión sanguínea debe disponer de métodos y procedimientos para recoger, documentar y evaluar los datos sobre la calidad. Productos o problemas de calidad se deben introducir en el sistema de acciones correctivas y preventivas.

3.1.2.5.-Look-back.

Este es un mecanismo mediante el cual el fabricante de hemoderivados y el Banco de Sangre pueden ser capaces de rastrear desde una donación de sangre o componente hacia el producto final o de éste hacia un posible receptor y viceversa. El sistema implementado para garantizar la trazabilidad se conoce como Look Back. Si se confirma que el donante tiene una enfermedad que se transmite por la sangre o sus productos o tiene comportamiento de alto riesgo, el donante debe ser permanentemente excluido del sistema de donación. Todas las donaciones de ese donante deben ser localizadas para evitar la utilización o fabricación de más productos, además de ser destruidos aquellos que se encuentren en existencia. La notificación y asesoramiento a los donantes se recomienda para fines de salud de él y para la seguridad del suministro de sangre.

Toda la información después de la donación debe ser registrada y mantenida en el archivo, debe ser un sistema para alertar de acuerdo al tiempo en el que detecte productos caducados para su distribución con el fin de garantizar la seguridad de los receptores.

Los receptores de los productos identificados en el proceso de revisión retrospectiva deberán recibir asesoramiento sobre el riesgo de haber contraído una enfermedad de productos potencialmente contaminados y se les debe ofrecer la realización de pruebas para identificación de los marcadores de la infección en cuestión, pruebas, la consulta y el tratamiento médico si está indicado. Para plasma utilizado para fraccionamiento, el fabricante del medicamento debe ser notificado en caso de realizar look back.

Tanto la aceptación como los criterios de exclusión para la donación de sangre deben ser formulados por la National Regulatory Agency, que presenta los principales criterios de exclusión permanentes, siendo estos:

- Evidencia clínica o de laboratorio de enfermedades infecciosas agudas o crónicas transmitidas por la sangre
- Uso en el pasado o presente de drogas intravenosas.
- Infecciones bacterianas o protozoarias persistentes.

Otros criterios de exclusión, ya sean permanentes o temporales, pueden incluir:

- Una relación sexual.
- Los hombres o las mujeres que se dedican a la prostitución.
- Personas con hemofilia u otros defectos del factor de coagulación.
- Ictericia en los 12 meses anteriores a la donación, ya que esto puede ser un signo clínico de la hepatitis A , B o C.
- Transfusión de sangre, componentes sanguíneos, productos de plasma, terapia con productos celulares o de trasplante de tejido vascularizado en los 12 meses anteriores a la donación, la transfusión de sangre y los trasplantes son factores de riesgo para todas las infecciones transmitidas por la sangre.
- Tatuajes, perforación de las orejas o la acupuntura en los 12 meses antes de la donación (ya que estas prácticas pueden ser vehículos de transmisión de las enfermedades virales) a menos que se demuestre fehacientemente que se llevó a cabo en condiciones estériles.
- Factores de riesgo para la infección de la malaria (por ejemplo, viajes en los países donde el prevalencia es alta).
- Prisión de más de tres días, dentro de los 12 meses anteriores a la donación.

Además, un examen físico específico debe ser realizado por un médico con licencia de acuerdo con un procedimiento establecido antes y después de cada donación de sangre. Dependiendo de las normas nacionales establecidas por la NRA, el examen físico puede ser realizado por un médico sustituto debidamente formado y capacitado bajo la supervisión de un médico con licencia. La NRA debe, por lo general después de consultar con el centro de transfusión sanguínea, determinar los criterios de salud y de los límites aceptables tenidos en cuenta durante el examen físico, como la medición de la hemoglobina, la presión arterial, el peso, la edad, la frecuencia cardíaca y la temperatura, o cualquier otro criterio considerado siendo motivo de preocupación para la seguridad de la sangre componentes o donantes.

Un procedimiento normalizado de operación escrito sobre la base de los criterios de aceptación / diferimiento pertinentes deben estar en el centro de transfusión sanguínea para controlar la aceptación de donantes y los criterios de exclusión, en cumplimiento de la NRA. Hallazgos de donantes anormales deben ser remitidos al médico que tiene la responsabilidad de tomar la decisión final sobre la elegibilidad de los donantes sobre la base de los conocimientos médicos actuales y los reglamentos nacionales. Si el médico tiene alguna duda sobre la elegibilidad del donante, el donante debe ser aplazado. [16]

3.1.3.-Norma Oficial Mexicana NOM-253-SSA1-2012, Para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos.

Para poder obtener todos los productos hemoderivados es necesario que todos los bancos de sangre o centros de plasmaféresis que, proporcionan la materia prima cumplan con lo estipulado en esta norma oficial mexicana, además de utilizar bolsas de extracción múltiple que contengan las soluciones anticoagulantes y conservadoras necesarias y que también son soluciones que deben cumplir con lo estipulado en la FEUM.

Esta Norma regula las actividades relativas a la disposición de sangre y componentes sanguíneos con fines transfusionales con el objetivo de incrementar la autosuficiencia de los productos sanguíneos y de garantizar la máxima reducción de los riesgos asociados, promoviendo condiciones uniformes en la terapia transfusional en los establecimientos de prestación de servicios de atención médica del Sistema Nacional de Salud. Es importante mencionar que todas las actividades relativas a la disposición de sangre y componentes sanguíneos deberán registrarse, de forma que permitan garantizar la trazabilidad de las unidades, desde su extracción hasta su uso terapéutico o destino final y viceversa. Para efectos de esta Norma, una actividad no registrada se considerará como no efectuada.

3.1.3.1.-Información, consentimientos y atención para donantes y receptores.

Es de vital importancia que el donador notifique al banco de sangre o, en su caso, al puesto de sangrado, cualquier síntoma, signo o acontecimiento posterior a la donación que pudiera hacer inadecuada la sangre y sus componentes para uso terapéutico. Por lo tanto existen los análisis previos y posteriores a la donación que, de resultar que el producto obtenido de la donación no es apto por representar riesgos a la salud del donante o del receptor, se supondrá la exclusión como donante o el destino final de la sangre y componentes sanguíneos que se habían recolectado. En caso de donantes regulares o de repetición, que en alguna donación se detecte la presencia de algún marcador de un agente transmisible por transfusión, el banco de sangre o el servicio de transfusión, deberá localizar y notificar al o a los receptores de donaciones previas con el fin de investigar la posibilidad de una transmisión de algún agente infeccioso. La notificación deberá hacerse en un lapso que no exceda de ocho días contados a partir de la obtención de un resultado confirmado y con un mínimo de tres intentos de localización, para posteriormente notificar a la autoridad sanitaria más cercana de las enfermedades transmisibles diagnosticadas.

El obtener sangre, plasma y sus derivados con excelente calidad, inicia con la selección estricta de donantes, cuyo objetivo es determinar si la persona se encuentra en condiciones adecuadas para poder realizar la donación sin que existan riesgos para su salud ni para la del futuro receptor. El capítulo 6 de ésta Norma, se enfoca en la selección del donante y la disposición de la sangre y componentes sanguíneos para uso alogénico, misma que deberá efectuarse a través de los siguientes procedimientos:

- a) Identificación del donante;
- b) Evaluación clínica;
- c) Evaluación de laboratorio;
- d) Autoexclusión del donante, y
- e) Exclusión por terceros.

Menciona también que las personas que pudieran transmitir el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus B o C de la hepatitis (HBV, HCV) y las personas que pudieran transmitir el agente causal de la Tripanosomiasis americana (enfermedad de Chagas), no son candidatas para hacer donaciones sanguíneas. Además de una serie de enfermedades, fármacos y vacunas que si la persona padece o le han sido administrados recientemente no puede ser seleccionado como donador. Se excluirán las

personas en quienes se obtengan resultados en las determinaciones analíticas inferiores a los valores señalados en las tablas 2 y 3. El criterio de exclusión de un donante podrá basarse únicamente en el valor de la hemoglobina o del hematocrito indistintamente.

Tabla2.- Determinaciones analíticas previas a la donación de sangre total.

Altitud de residencia sobre el nivel del mar (m)	Criterios de exclusión o diferimiento			
	Hombres		Mujeres	
	Hemoglobina	Hematocrito	Hemoglobina	Hematocrito
Entre 0 y 1500	<135 g/L	<40%	<125 g/L	<38%
1501 o mayor	<145 g/L	<44%	<135 g/L	<40%

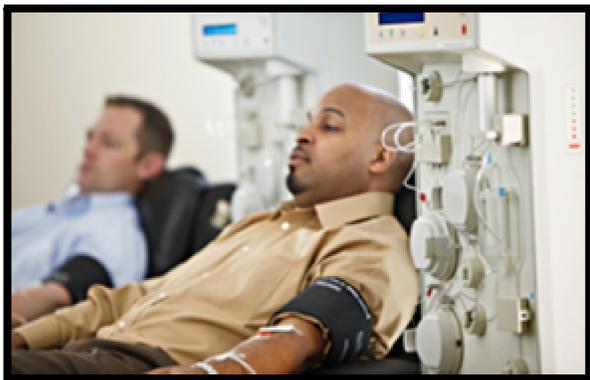
Tabla3.- Pruebas previas a la donación de componentes sanguíneos por aféresis.

Unidad a recolectarse	Criterio de exclusión o diferimiento conforme al resultado de la prueba de laboratorio	Momento de ejecución de la prueba
Plasma	- Hemoglobina <135 g/L en hombres, <125 g/L en mujeres o hematocrito <40% en hombres o <38% en mujeres. (Tabla2)	Antes de cada extracción
	- Proteínas séricas ≤60 g/L	Antes de la primera plasmaféresis
	- Tiempos de protrombina y de tromboplastina parcial activada, prologados.	
	En plasmaféresis de repetición, cualquiera de las pruebas siguientes: - Albúmina sérica ≤35 g/L, o bien - IgG ≤7.0 g/L e IgM ≤ 0.50 g/L	Cada vez que el volumen de plasma extraído sume seis litros en el lapso de un año o después de cada décima plasmaféresis, lo que ocurra primero.

Toda donación deberá registrarse en los libros o sus equivalentes de ingresos y egresos de sangre y componentes sanguíneos autorizados y, en su caso, en los sistemas electrónicos. Ahora bien, los efectos o reacciones adversas relacionadas con la donación deberán mantenerse en un registro y notificarse al Centro Nacional de la Transfusión Sanguínea en el formato o sistema electrónico que para el efecto emita la Secretaría de Salud, también se deberán registrar cualquier incidente relacionado con el material y los equipos empleados para la colecta de unidades. Asimismo, deberán contar con instrucciones precisas acerca del tipo de incidente y de cómo actuar en cada caso.

El personal que lleva a cabo la extracción deberá registrar en el expediente del donante, las actividades realizadas y, en su caso, las reacciones adversas, soluciones empleadas y los medicamentos prescritos, con el fin de hacer de la donación una actividad trazable.

3.1.3.2.-Extracción de componentes sanguíneos mediante métodos de aféresis.



Para la extracción de plasma mediante el método de aféresis, se deberá observar que:

- a) Antes de cada extracción se deberá comprobar que el donante cumpla con los parámetros de laboratorio mínimos, de conformidad a lo señalado en la Tabla 3.
- b) En todo momento del procedimiento el volumen sanguíneo extracorpóreo no deberá exceder del 13% del volumen sanguíneo total.

Las principales características en cuanto al procesamiento, conservación, vigencia y control de calidad de las unidades de sangre y componentes sanguíneos las especifica el capítulo 8 de la NOM-253-SSA1-2012 y refiere que los bancos de sangre, los puestos de sangrado y servicios de transfusión, deberán tener procedimientos normalizados de operación relativos al procesamiento, condiciones adecuadas de almacenamiento y temperatura de conservación de la sangre, componentes sanguíneos, reactivos y muestras, que incluyan las instrucciones a seguir en caso de falla equipos, instrumentos, materiales, suministro eléctrico o cualquier otra eventualidad y registrar cualquier tipo de incidente relacionado con las actividades que se mencionaron.

También es importante indicar que las unidades de sangre y componentes sanguíneos aún no estudiadas o con alguna falla técnica o alteración en las determinaciones analíticas deberán mantenerse bajo estricta custodia, separadas del resto de las existencias y a las temperaturas de conservación adecuadas hasta que se hubieran concluido o, en su caso, enmendado los estudios pertinentes y haber obtenido resultados confiables en las determinaciones analíticas. Sólo bajo estas condiciones podrá autorizarse su uso terapéutico o su destino final.

Ahora bien, en cuanto a los establecimientos que fraccionen sangre y sus componentes, el artículo 8.1.8 indica que se deberá establecer el porcentaje esperable de contaminaciones para cada componente sanguíneo. En caso de observarse cualquier desviación se deberá aumentar el tamaño de la muestra y revisar los procedimientos de extracción y procesamiento. El apartado 8.6 se enfoca en el plasma y crioprecipitados, y se menciona que para obtener plasma fresco y crioprecipitados que conserven adecuadamente sus propiedades procoagulantes, se deberá proceder como se indica a continuación:

- a) Si se obtienen de unidades de sangre fresca, la duración de la flebotomía no habrá excedido de 15 minutos; dado que el plasma deja de ser apto para la recolección de plaquetas.
- b) El intervalo entre la extracción de la sangre total de la que se obtendrá el plasma o la plasmáféresis y el inicio de la congelación, preferentemente será de 6 horas, sin exceder nunca de 18 horas. En ese periodo las unidades se habrán mantenido entre +2° C y +10° C;
- c) La centrifugación para separar el plasma de la sangre total deberá ser entre +2° C y +6° C

d) La velocidad óptima del congelamiento es cuando la temperatura del centro de la unidad de plasma se reduce a -30°C o inferior en un lapso que no exceda de 60 minutos. Para incrementar la velocidad de congelamiento completo, se deberá realizar lo siguiente:

- Las bolsas con plasma deberán colocarse de forma que la mayor parte de su superficie reciba la máxima exposición al proceso de enfriamiento, y
- Las bolsas deberán someterse a ambientes con temperaturas de -70°C o inferiores.

De emplearse ambientes líquidos, se deberán utilizar bolsas en las que se haya demostrado que no sufren daño o que no son penetradas por el disolvente.

La vigencia que deberá asignarse a las unidades de plasma y crioprecipitados se indica en la Tabla 4, este periodo se cuenta a partir de la extracción de la sangre o de la plasmaféresis y el periodo de vigencia del plasma desprovisto de factores lábiles se cuenta a partir del evento que lo hace considerarlo como tal.

Tabla 4.- Conservación y vigencia de las unidades de plasma y crioprecipitados.

Unidad	Temperatura de conservación	Intervalos máximos de vigencia (véase nota)
Plasma fresco, plasma desprovisto de factores lábiles de la coagulación y crioprecipitados	-25°C o inferior	36 meses
	-18°C a -25°C	Tres meses
Plasma fresco y crioprecipitados descongelados	$+2^{\circ}\text{C}$ a $+6^{\circ}\text{C}$	Seis horas
Nota:	Los plasmas que fuesen a destinarse para elaborar hemoderivados deberán conservarse bajo los criterios que indique de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.	

Las unidades de plasma o crioprecipitados una vez descongeladas no deberán congelarse nuevamente para futuros usos transfusionales, salvo en el caso del plasma sobrenadante tras separar el crioprecipitado.

3.1.3.3.-Plasma.

La utilidad más importante del plasma es en el procesamiento de unidades, entre otras, preparación de crioprecipitados y reconstitución de componentes sanguíneos celulares, es decir, de unidades o mezclas de componentes sanguíneos que contienen alguna fracción o fracciones de la sangre con alto contenido de uno o más elementos celulares, mientras que su uso transfusional es limitado. Cuando está adecuadamente prescrito, aproximadamente el 12% de la producción de plasma tiene indicación terapéutica y si los plasmas no son empleados en transfusiones se podrán utilizar para la elaboración de hemoderivados. El plasma se podrá obtener por fraccionamiento de sangre fresca de una donación única o mediante aféresis automatizada [29]. Si el plasma se recolecta mediante aféresis, el proceso de congelación debe comenzar tan pronto como sea posible, idealmente en no más de seis horas después de la finalización del proceso de aféresis. La estabilidad del producto depende de la temperatura de almacenamiento y tiempo de conservación, estas variables dependen del uso previsto del producto. Para almacenamiento a largo plazo (más de un año) la temperatura óptima de almacenamiento es -25°C o inferior [16]. Los plasmas que se deben considerar desprovistos de factores lábiles de la coagulación son aquellos que se hubieran utilizado para obtener crioprecipitados, los que no se hubieran procesado bajo las

Para utilizar los plasmas congelados, frescos o no, deberán descongelarse a temperaturas entre +30° y +37° C mediante técnicas o equipos específicos validados para el efecto, que no afecten, en su caso, los factores lábiles de la coagulación. De emplearse baño María deberá evitarse que se contamine el puerto de entrada de la bolsa contenedora. Una vez descongelados deberán transfundirse a la brevedad, o bien, conservarse entre +2° y +6° C por un lapso que no exceda de 6 horas con el fin de evitar la pérdida de la actividad de los factores lábiles de la coagulación.

3.1.3.4.-Crioprecipitados.

El crioprecipitado se obtiene por procesamiento del plasma fresco congelado, adecuadamente procesado y conservado, contiene factor VIII de la coagulación, factor von Willebrand, fibrinógeno, factor XIII y fibronectina, para utilizar los crioprecipitados congelados deberán descongelarse bajo las mismas condiciones que le plasma.

Los requisitos de calidad de los crioprecipitados se indican la tabla 7.

Tabla 7.- Requisitos que deben reunir el 100% de las unidades y mezclas de crioprecipitado probadas.

Parámetro a verificar	Requisitos de calidad (especificación)	Frecuencia del control
Inspección visual	a) Integridad de la bolsa. Sin fugas al comprimir la bolsa en un extractor plasmático antes y después de su congelamiento, y b) Sin color anormal ni coágulos visibles	Cada día de procesamiento, a todas las unidades
Volumen	a) ≤ 10 mL por unidad, y b) 30 a 40 mL en caso de mezcla de crioprecipitados	Cada día de procesamiento, a todas las unidades o mezclas
Factor VIIIc	≥ 70 UI por unidad	Cada dos meses: a) Mezcla de seis unidades de distintos grupos sanguíneos al primer mes de almacenamiento, y b) Mezcla de seis unidades de distintos grupos sanguíneos del último mes de vigencia.
Fibrinógeno	≥ 140 mg por unidad	1% de las unidades o cuatro unidades al mes, lo que sea mayor.
Factor von Willebrand	> 100 IU por unidad	Cada dos meses: a) Mezcla de seis unidades de distintos grupos sanguíneos durante el primer mes de almacenamiento, y b) Mezcla de seis unidades de distintos grupos sanguíneos durante el último mes de vigencia.

De acuerdo a las Guías sobre buenas prácticas de manufactura para centros de plasmaferesis Anexo 4, la estabilidad durante el almacenamiento depende de la temperatura. La temperatura de almacenamiento y el tiempo de vida media del producto

dependen del uso previsto de éste. Para almacenamiento a largo plazo (dos años o más) la temperatura óptima de almacenamiento es de -25 ° C o más frío.

El control de calidad periódico ha de hacerse en el producto final para garantizar que el proceso de fabricación es consistente. Como mínimo, los siguientes parámetros críticos deben ser revisados durante el control de calidad en ensayos de crioprecipitado:

- Volumen.
- La actividad del Factor VIII.
- Fibrinógeno coagulable.
- Actividad del factor von Willebrand (si corresponde). [16]

Los bancos de sangre y, en su caso, los servicios de transfusión, deberán tener y conservar registros de todas las determinaciones analíticas que efectúen en donantes y receptores. Los registros garantizarán la identificación inequívoca de las muestras de ellos. Los resultados de las determinaciones analíticas serán notificados a la brevedad al personal que suministre las unidades para su uso, traslado a otro establecimiento o transfusión. Deberán contar con procedimientos escritos para el manejo, trasvasado y etiquetado de las muestras que permitan garantizar su correcta trazabilidad. [27]

3.1.3.5.-Pruebas para la detección de agentes infecciosos transmisibles por transfusión de acuerdo a la FEUM y a la NOM-253-SSA1-2012 “Para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos”.

Los bancos de sangre y, en su caso, los servicios de transfusión, deberán tener y conservar registros de todas las determinaciones analíticas que efectúen en donantes y receptores. Los registros garantizarán la identificación inequívoca de las muestras de ellos. Los resultados de las determinaciones analíticas serán notificados a la brevedad al personal que suministre las unidades para su uso, traslado a otro establecimiento o transfusión. Deberán contar con procedimientos escritos para el manejo, trasvasado y etiquetado de las muestras que permitan garantizar su correcta trazabilidad [27].

Antes de presentar las pruebas para la detección de agentes infecciosos establecidos en la NOM-253-SSA1-2012 “Para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos”, se hablará de los requisitos de validación serológica del plasma que la FEUM ha instaurado y que por consiguiente la norma mencionada toma en cuenta.

En el proceso de producción, todos los hemoderivados deberán de incluir cualquiera de las siguientes dos opciones:

- dos o más procesos de inactivación validados.
- uno o más procesos de inactivación y uno o mas procesos de eliminación validados.

Cualquiera de estas dos opciones, aplica a agentes infecciosos virales con y sin envoltura, bacterianos y parasitarios. La disminución acumulada de partículas virales, durante el proceso, debe de ser como mínimo del orden de 10 logaritmos. Si se emplean sustancias para eliminar o inactivar virus durante el proceso de producción, es preciso eliminar posteriormente dichas sustancias y validar el proceso de purificación, demostrando que la concentración residual de dichas sustancias se reduce a un nivel que no represente un riesgo para los pacientes a los que se aplicará la preparación o interferencia en la prueba de

titulación de anticuerpos. Es importante recordar que ni las pruebas de laboratorio ni la inactivación aseguran que todos los microorganismos potencialmente causantes de infecciones queden eliminados, aunque las infecciones transmitidas por hemoderivados es sumamente baja, en aquellos que reciben hemoderivados con mucha frecuencia durante periodos prolongados, a veces toda la vida, como en los hemofílicos, tienen un riesgo mayor. [20]

De acuerdo a la NOM-253-SSA1-2012 “Para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos” las pruebas para la detección de agentes infecciosos con las muestras sanguíneas tomadas en cada donación de sangre y componentes sanguíneos, se deberán efectuar las pruebas para la detección de agentes transmisibles por transfusión invariablemente antes del uso terapéutico. Estas pruebas deberán realizarse en toda donación independientemente de que antes de efectuar las pruebas se hubiese dado destino final al producto sanguíneo de que se trate.

Las pruebas para la detección de los agentes infecciosos transmisibles por transfusión deberán incluir obligatoriamente la detección de los siguientes:

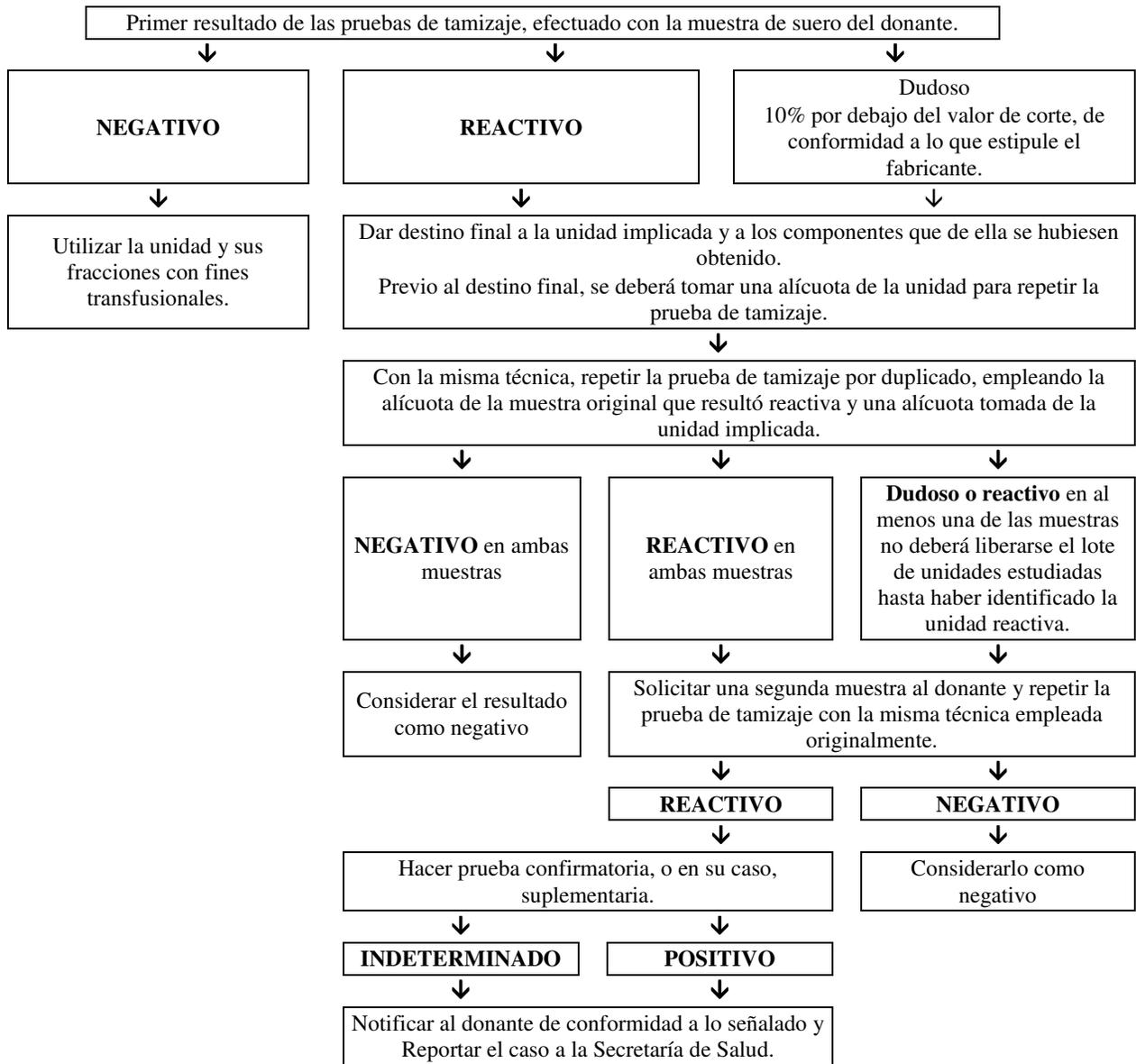
- a) *Treponema pallidum*;
- b) Virus B de la hepatitis;
- c) Virus C de la hepatitis;
- d) Virus de la inmunodeficiencia humana tipos 1 y 2, y
- e) *Trypanosoma cruzi*;

Cuando por la situación epidemiológica de la región geográfica donde se encuentra el establecimiento o de la de procedencia del donante, sus antecedentes personales o sus factores de riesgo para adquirir infecciones, o bien, por las características de los futuros receptores y su susceptibilidad a adquirir o desarrollar enfermedad, el banco de sangre deberá efectuar y documentar pruebas adicionales para la detección de los agentes infecciosos transmisibles por transfusión. Las pruebas adicionales podrán incluir la detección de los agentes siguientes:

- a) *Brucella*;
- b) *Plasmodium*;
- c) Citomegalovirus;
- d) Toxoplasma;
- e) Retrovirus HTLV tipos I y II.

Para que el banco de sangre autorice el uso terapéutico de las unidades de sangre y componentes sanguíneos, deberá contar con resultados inequívocamente negativos en las pruebas de detección de agentes transmisibles, bajo procedimientos de laboratorio correctamente efectuados y que su control de calidad demuestre que los resultados son confiables, el personal que realiza las pruebas, deberá proceder como señala el Diagrama 1.

Diagrama de flujo de acuerdo a los resultados de las pruebas de detección de agentes infecciosos transmisibles por transfusión.



Es importante mencionar que de haber discrepancia entre los resultados de la muestra original y de la alícuota tomada de la unidad, no deberá liberarse el lote de unidades estudiadas hasta haber identificado la unidad reactiva.

Detección de *Treponema pallidum*.

Tamizaje. Se deberá realizar mediante cualquiera de las pruebas siguientes:

a) Identificación de reaginas, que es un anticuerpo anti-lípido encontrado en el suero o plasma de personas con sífilis, mediante una prueba de aglutinación de partículas, entre las siguientes:

- VDRL, (Venereal Disease Research Laboratory)

condiciones que conserven adecuadamente sus propiedades procoagulantes, además de aquél plasma obtenido de unidades de sangre que fueron conservadas entre +20° C y +24° C con el fin de recuperar plaquetas, y el que se hubiese obtenido por sedimentación de unidades de sangre. Los requisitos de calidad del plasma fresco y del plasma desprovisto de factores lábiles se indican en las Tablas 5 y 6, respectivamente.

Tabla 5.- Requisitos que deberán reunir el 100% de las unidades de plasma fresco probadas.

Parámetro a verificar	Requisitos de calidad (especificación)	Frecuencia del control
Inspección visual	a) Integridad de la bolsa: Sin fugas al comprimir la bolsa en un extractor de plasma, antes y después de su congelamiento, y b) Sin color anormal ni coágulos visibles.	Todas las unidades
Volumen	a) 200 ml obtenido por fraccionamiento de sangre fresca sin haber efectuado leucodepleción ni haber obtenido concentrado de plaquetas; b) 140 ml obtenido por fraccionamiento de sangre fresca, después de separar plaquetas a partir de la capa leucoplaquetaria o del plasma rico en plaquetas; c) 450 ml obtenido por aféresis.	Todas las unidades
Proteínas totales	>50 g/L	Mínimo 10 unidades al mes
Factor VIIIc	- =70% de la unidad recién extraída (antes de congelar); - En el caso de que el plasma haya sido sometido a un proceso de inactivación, es esperable una pérdida máxima del 15%	Cada tres meses Mínimo diez unidades en el primer mes de almacenamiento
Conteo de células residuales previo al congelamiento	-Eritrocitos: <math><6.0 \times 10^9 /L</math> -Leucocitos: <math><0.1 \times 10^9 /L</math> -Plaquetas: <math><50 \times 10^9 /L</math>	1% de las unidades o cuatro unidades al mes, lo que sea mayor

Tabla 6.- Requisitos que deberán reunir el 100% de las unidades de plasma desprovisto de factores lábiles probadas.

Parámetro a verificar	Requisitos de calidad (especificación)	Frecuencia del control
Inspección visual	a) Integridad de la bolsa: Sin fugas al comprimir la bolsa en un extractor plasmático, antes y después de su congelamiento, y b) Sin color anormal ni coágulos visibles	Todas las unidades
Volumen	El establecido \pm 10%	Todas las unidades
Conteo de células residuales previo al congelamiento	Eritrocitos: <math><6.0 \times 10^9 /L</math> Leucocitos: <math><0.1 \times 10^9 /L</math> Plaquetas: <math><50 \times 10^9 /L</math>	1% de las unidades o cuatro unidades al mes, lo que sea mayor

- RPR, (Reagning Plasmática Rápida)
- b)** Identificación de anticuerpos específicos mediante pruebas treponémicas con especificidad =98.50% tales como:
 - Inmunocromatografía;
 - Ensayo inmunoenzimático.

El control de calidad de la prueba de tamizaje efectuado en cada corrida, se demuestra cuando la prueba tiene una sensibilidad suficiente para detectar un control positivo débil. Confirmatoria. Se deberán emplear pruebas treponémicas que tengan especificidad del 99.0%, como la hemaglutinación contra *Treponema*, anticuerpos fluorescentes contra el *Treponema*, Inmunofluorescencia indirecta o inmovilización del treponema. La prueba se validará a través de los controles y especificaciones que señale el fabricante. Los resultados de la prueba serán confiables siempre y cuando sean los esperados y señalados por el fabricante.

Detección del Virus B de la hepatitis.

Tamizaje. Se deberá realizar mediante pruebas de detección del antígeno de superficie del virus B de la hepatitis, con pruebas que tengan una sensibilidad del 99.50% y especificidad del 99.00% , tales como:

- a)** Ensayo inmunoenzimático;
- b)** Inmunoensayo por quimioluminiscencia, y

El control de calidad de la prueba de tamizaje efectuado en cada corrida, se demuestra cuando la prueba tiene una sensibilidad suficiente para detectar un control positivo débil. Confirmatoria. Se deberán realizar mediante la detección de antígenos con una prueba de neutralización con anticuerpos con especificidad =99.50%. La prueba se validará a través de los controles y especificaciones que señale el fabricante.

Detección del virus C de la hepatitis.

Tamizaje. Se deberá realizar mediante pruebas de detección de anticuerpos contra el virus o detección simultánea de antígenos virales y anticuerpos contra el virus que tengan una sensibilidad del 99.50% y especificidad del 99.00%, entre las siguientes:

- a)** Ensayo inmunoenzimático;
- b)** Inmunoensayo por quimioluminiscencia.

El control de calidad de la prueba de tamizaje efectuado en cada corrida, se demuestra cuando la prueba tiene una sensibilidad suficiente para detectar un control positivo débil. Confirmatoria. Se deberá realizar mediante la prueba de “*immunoblot*” recombinante u otras con sensibilidad y especificidad igual o mayor. La prueba se validará a través de los controles y especificaciones que señale el fabricante.

Detección del virus de la inmunodeficiencia humana, tipos 1 y 2.

Tamizaje. Se deberá realizar mediante pruebas de marcadores de infección del virus que tengan una sensibilidad del 99.50% y especificidad del 99.00%, entre las siguientes:

- a) Ensayo inmunoenzimático combinado para la determinación de antígenos y anticuerpos virales;
- b) Ensayo inmunoenzimático;
- c) Inmunoensayo por quimioluminiscencia, y

El control de calidad de la prueba de tamizaje efectuado en cada en cada corrida, se demuestra cuando la prueba tiene una sensibilidad suficiente para detectar un control positivo débil.

Confirmatoria. La confirmación se deberá realizar mediante una prueba de detección de anticuerpos contra el VIH tipos 1 y 2, entre cualquiera de las siguientes:

- Inmunolectrotransferencia (*Western blot*);
- Inmunofluorescencia;
- Inmunoensayo recombinante, u
- Otras metodologías más avanzadas.

La prueba se validará a través de los controles y especificaciones que señale el fabricante.

Los bancos de sangre que efectúen pruebas de amplificación de ácidos nucleicos, tales como, técnicas de amplificación mediada por transcripción o de reacción en cadena de la polimerasa, deberán observar lo siguiente:

- a) Estas pruebas no sustituyen a las pruebas de detección de agentes virales transmisibles por transfusión a que se refiere este capítulo ni son útiles como pruebas confirmatorias, y
- b) Deberán efectuarse y verificarse de conformidad con los estándares de la Organización Mundial de la Salud y las indicaciones del fabricante.

Detección del *Trypanosoma cruzi*.

Tamizaje. Se deberá realizar mediante pruebas de detección de anticuerpos contra el *Trypanosoma cruzi* que tengan una que tengan una sensibilidad y con especificidad de 99.50% entre las siguientes:

- a) Ensayo inmunoenzimático;
- b) Aglutinación directa;
- c) Tira reactiva, y

El control de calidad de la prueba de tamizaje efectuado en cada corrida, se demuestra cuando la prueba tiene una sensibilidad suficiente para detectar un control positivo débil.

Prueba suplementaria. Se deberá emplear una prueba de detección de anticuerpos contra el *Trypanosoma cruzi*, que tenga un formato distinto a la prueba empleada para el tamizaje y que tenga una especificidad superior.

La prueba se validará a través de los controles y especificaciones que señale el fabricante.

3.1.3.5.1.-Pruebas para la detección de agentes transmisibles en condiciones especiales.

Detección de *Brucella*. Las pruebas para la detección de *Brucella*, se practican a las personas consideradas de riesgo, tales como: las que ingieren productos lácteos no pasteurizados, las que trabajan con animales domesticados, especialmente ganado vacuno, caprino, porcino, ovejas, ciervos, alces o que tienen contacto con sus carnes, excreciones,

secreciones, placentas o sus cadáveres, así como las que trabajan en granjas, mataderos, curtidurías y los veterinarios.

- a) Pruebas de tamizaje. Se efectuará mediante pruebas de aglutinación en placa con antígeno teñido con rosa de bengala o ensayo inmunoenzimático para la detección de anticuerpos totales o de tipo IgM, y
- b) Prueba confirmatoria. Se realizará a través de metodologías como titulación de anticuerpos mediante aglutinación en presencia de 2 mercaptoetanol y otras disponibles para el efecto.

Detección de *Plasmodium*. Se practican para definir la aceptabilidad de un donante, mediante una prueba validada de anticuerpos contra el parásito o negatividad en la investigación del parásito con la técnica de microtubo con naranja de acridina.

Detección de citomegalovirus. Se emplearán pruebas de detección de anticuerpos tipo inmunoglobulina M contra el citomegalovirus,

Detección de *Toxoplasma gondii*. Se emplearán pruebas de detección de anticuerpos mediante ensayo inmunoenzimático.

3.1.4.-Etiquetado/ Identificación.

Como se ha mencionado anteriormente, y como lo hace la NOM-072-SSA1-2012, “Etiquetado de medicamentos y remedios herbolarios”, el etiquetado es de suma importancia, ya que este proceso aporta seguridad, calidad y trazabilidad al producto, es por esto que los bancos de sangre, los puestos de sangrado y servicios de transfusión deben tener un proceso que asegure que todas las unidades de sangre, componentes sanguíneos, mezclas de componentes y las muestras de sangre, plasma o suero, se etiqueten e identifiquen apropiadamente, esta etiqueta debe estar firmemente adherida y ser fácilmente legible. Podrán emplearse etiquetas validadas con sistemas electrónicos que permitan verificar los datos, procesamiento, temperatura y trazabilidad inherente a las unidades.

Para asegurar que el etiquetado se lleve a cabo de manera correcta, los bancos de sangre, puestos de sangrado y los servicios de transfusión deberán contar con procedimientos escritos para evitar los errores durante éste o durante la identificación de las unidades, sus muestras, documentos y registros.

Para identificar las unidades, sus correspondientes muestras y todos los documentos y registros relativos a ellas, se emplea un sistema numérico o alfanumérico que permite la trazabilidad de cada unidad de sangre y de sus componentes para elaboración de productos hemoderivados. Por lo tanto, cuando se realizan las pruebas de detección de enfermedades transmisibles por transfusión, hemoclasificación, hemocompatibilidad u otras, se necesitan tubos que contienen las muestras de sangre, plasma o suero de donantes y de pacientes que deberán estar debidamente rotulados para su correcta identificación y su etiqueta contendrá anotada, como mínimo, la información siguiente:

- a) Nombre del donante o del paciente;

- b) Fecha en que la muestra fue tomada;
- c) En caso de donantes, el número exclusivo asignado a la unidad de sangre o componentes sanguíneos colectados, y
- d) Tratándose de pacientes o receptores, en su caso, número de expediente o registro, el número de cama o habitación y el nombre del servicio clínico.

3.1.4.1.-Unidades de plasma.

En cuanto a las unidades, las etiquetas de las unidades de plasma deben especificar la siguiente información:

- a) Nombre del banco de sangre procesador;
- b) Nombre del componente sanguíneo, incluyendo si procede de sangre total o de aféresis;
- c) La identificación numérica o alfanumérica exclusiva de la unidad. En caso de varias unidades de plasma obtenidas en una sesión de aféresis, además de la identificación exclusiva, un número adicional que permita identificarlas, por ejemplo: “aféresis 1”, “aféresis 2”, etcétera;
- d) Nombre de la solución anticoagulante;
- e) Resultado de las pruebas de detección de los agentes infecciosos;
- f) Grupo sanguíneo ABO y Rh. La presencia o ausencia del antígeno Rh (D) se señalará con letras mayúsculas: “POSITIVO” o “NEGATIVO” o con sus los símbolos o siglas “+” o “NEG”, respectivamente;
- g) Fecha de la extracción;
- h) Fecha de caducidad, modificándola después del descongelamiento y agregando la hora de caducidad;
- i) El volumen de la unidad;
- j) El rango de temperatura en que debe conservarse, modificándola después del descongelamiento;
- k) En su caso, el señalamiento de los procedimientos adicionales que se hubiesen efectuado, tales como:
 - Si está en periodo de cuarentena o después de éste;
 - Si fue sometido a leucodepleción previa al almacenamiento, y
- l) Los señalamientos siguientes:
 - No mezclarse con medicamentos, y
 - Transfundirse a través de un filtro de 170–200 micras.

En caso que las unidades de plasma se egresen congeladas, se acompañarán con las instrucciones para su descongelamiento.

3.1.4.2.-Unidades o mezclas de crioprecipitados.

Las etiquetas de las unidades o mezclas de crioprecipitados deberán contener la información siguiente:

- a) Nombre del banco de sangre procesador;
- b) Nombre del componente sanguíneo (crioprecipitado de plasma fraccionado o de aféresis o bien, mezcla de crioprecipitados);

- c) La identificación numérica o alfanumérica exclusiva de la unidad. En caso de varias unidades de crioprecipitados obtenidas en una sesión de plasmaféresis, además de la identificación única, un número adicional que permita identificarlas, por ejemplo: “aféresis 1”, “aféresis 2”, etcétera;
- d) Tratándose de una mezcla de crioprecipitados, la cantidad de unidades que la integran y la identificación numérica o alfanumérica exclusiva de la mezcla. Los registros del banco de sangre deberán permitir fácil e inequívocamente la trazabilidad de cada una de las unidades que integran la mezcla;
- e) Nombre de la solución anticoagulante;
- f) Resultado de las pruebas de detección de los agentes infecciosos;
- g) Grupo sanguíneo AB0;
- h) Fecha de la preparación;
- i) Fecha de caducidad, modificándola después del descongelamiento y agregando la hora de caducidad;
- j) El volumen aproximado de la unidad o mezcla;
- k) Temperatura de conservación, modificándola después del descongelamiento;
- l) En su caso, el señalamiento de los procedimientos adicionales que se hubiesen efectuado, tales como:
 - Si está en periodo de cuarentena o después de éste;
 - Si fue sometido a leucodepleción previa al almacenamiento, y
- m) Los señalamientos siguientes:
 - No mezclarse con medicamentos, y
 - Transfundirse a través de un filtro de 170–200 micras.

En caso que las unidades o mezclas de crioprecipitados se egresen en estado de congelación, se acompañarán con las instrucciones para su descongelamiento.

3.1.5.-Traslado de unidades de sangre y componentes sanguíneos.

El apartado 13.5, se describe que los bancos de sangre o los servicios de transfusión que hagan algún envío de unidades de sangre o componentes sanguíneos, serán responsables del embalaje, conservación y transporte de las unidades bajo condiciones que preserven la integridad y las propiedades terapéuticas del componente sanguíneo que se trate. Para llevar a cabo correctamente dichas actividades es necesario aplicar lo que a continuación se indica:

- a) El banco de sangre o el servicio de transfusión proporcionará al transportista las instrucciones necesarias para un traslado adecuado;
- b) Se colocarán en contenedores o cajas de transporte validadas, preferentemente de material plástico, que sean herméticas, termoaislantes y lavables y que aseguren que la temperatura interior se mantenga en los rangos adecuados de acuerdo al componente que se pretende transportar.
- c) Las unidades se colocarán en las cajas o contenedores de traslado de forma que se minimicen daños por movimientos violentos o por el contacto directo con los refrigerantes, especialmente cuando se trate de unidades celulares en estado líquido. De emplearse cajas diseñadas específicamente para el traslado de unidades, éstas deberán contar con certificado de validación del fabricante o el proveedor y deberán cumplir con las especificaciones mínimas que señala la Organización Mundial de la Salud;

- d)** Se tomarán las medidas necesarias a fin de que las unidades se mantengan durante el traslado dentro de los rangos de temperatura que se indican a continuación:
- Entre +2° y +10° C, para sangre total o reconstituida, concentrado de eritrocitos y concentrados de eritrocitos descongelados y resuspendidos y plasmas o crioprecipitados en estado líquido;
 - A temperaturas que garanticen el estado de congelación para los plasmas, crioprecipitados, mezclas de crioprecipitados, plaquetas o concentrados de eritrocitos congelados;
- e)** Se emplearán dispositivos que permitan verificar la trazabilidad de la temperatura de conservación durante el traslado para asegurar la conservación óptima;
- f)** Los contenedores o cajas de transporte con unidades no se colocarán en lugares donde puedan presentarse temperaturas extremas. En transporte aéreo, las unidades de sangre y componentes sanguíneos en estado líquido se trasladarán en cabinas presurizadas;
- g)** El tiempo máximo de traslado de plasmas en estado líquido será aquel que permita que las unidades sean transfundidas en un intervalo que no exceda de 24 horas a partir de su descongelamiento y en caso de crioprecipitados, que no exceda de 4 horas.

3.1.6.-Evaluación de la conformidad y control de calidad.

Con la finalidad de conocer el control de calidad que se lleva a cabo en los centros de recolección de plasma, bancos de sangre o servicios de transfusión, en el capítulo 15 de ésta presente Norma, se indica que dichos establecimientos deben participar en programas calendarizados de evaluación que realizan las dependencias competentes o los organismos de certificación y acreditación conforme a lo señalado en la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, no así los puestos de sangrado por tratarse dependencias de un banco de sangre y funcionar bajo su responsabilidad y además de aquellos servicios de transfusión que únicamente reciben unidades de sangre y componentes sanguíneos previamente evaluados, analizados y listos para su aplicación terapéutica en un determinado paciente.

Los laboratorios de los bancos de sangre que realizan determinaciones analíticas y que participan en los programas de control de calidad externo que aplica el CNTS, participan en pruebas para la detección de agentes infecciosos transmisibles por transfusión y en pruebas de inmunohematología, cuyos resultados enviarán por correo electrónico al CNTS y el responsable sanitario revisará, acatará y supervisará que se lleven a cabo las indicaciones hechas como consecuencia de la aplicación de estos programas, además las acciones preventivas y correctivas efectuadas por los establecimientos y sus resultados deberán registrarse.

Para garantizar el buen funcionamiento de los programas de control de calidad externo, en los casos que se considere necesario, los Centros Nacional y Estatales de la Transfusión Sanguínea podrán otorgar asesoría presencial o a distancia a los establecimientos con el fin de aplicar las medidas preventivas o correctivas que resulten necesarias, mismas que también deberán documentarse. Para asegurar que todos los productos sanguíneos reúnan los requisitos de calidad y seguridad y que los métodos de procesamiento y estudio funcionen como es esperado, los establecimientos que hacen disposición de sangre y

componente sanguíneos, de acuerdo las funciones y actividades que desempeñan, deberán contar con el sistema de gestión de calidad e incluir, entre otros:

- a) Programas de evaluación interna de equipos, instrumentos de medición, pruebas, técnicas y reactivos, que serán efectuados en el propio establecimiento de manera planeada y programada a intervalos previstos y llevados a cabo por personal calificado independiente al personal operativo. En los establecimientos con capacidad instalada reducida, estos programas podrán ser aplicados por el propio personal operativo. La evaluación interna, deberá abarcar las etapas preanalítica, analítica y postanalítica.
- b) Registros de todas las acciones realizadas así como los incidentes de trascendencia relacionados con los equipos, instrumentos de medición, pruebas, reactivos y técnicas, asimismo, contarán con instrucciones precisas para el tipo de incidente y de cómo actuar en cada caso.

3.1.7.-Control de equipos.

Los refrigeradores, congeladores, cámaras frías y agitadores de plaquetas destinados al almacenamiento de las unidades de sangre y componentes sanguíneos, o bien, los refrigeradores o congeladores de laboratorio para la conservación de reactivos o muestras, deben tener las siguientes características:

- a) Espacio suficiente para el contenido que se pretenda almacenar, de manera que sea fácil de inspeccionar y mantenerlo ordenado;
- b) La cubierta interior y la exterior, deberá ser de materiales resistentes a la corrosión;
- c) Capacidad de mantener uniformemente los rangos de temperatura interior predeterminados.
- d) Sistemas para la medición continua de la temperatura, que deben incluir:
 - Dispositivos de registro de la temperatura de forma gráfica o electrónica
 - Sistemas de alarma audible y visual indicando temperaturas inseguras;
 - Batería de respaldo para alarmas y para el dispositivo de registro de la temperatura
 - Instalaciones para contactos de alarma remota.

Los sistemas de alarma de los equipos de conservación de unidades de sangre, componentes sanguíneos, reactivos y muestras sanguíneas deberán tener los requisitos siguientes:

- a) Ser audiovisuales y podrán ser escuchados o visibles en áreas donde haya personal capaz de tomar las medidas correctivas pertinentes, o bien, con interfaces de monitoreo remoto;
- b) La capacidad de activarse antes que se alcancen temperaturas inaceptables que puedan dañar los productos almacenados, y
- c) Tratándose de alarmas de los contenedores de nitrógeno líquido tendrán la capacidad de activarse cuando el nivel del nitrógeno descienda por debajo del mínimo establecido.

Las bolsas colectoras de unidades de sangre y los equipos para colectar componentes sanguíneos mediante aféresis, así como los empleados para la toma de muestras, deberán tener los requisitos siguientes:

- a) Ser desechables, vigentes y registrados en la Secretaría de Salud;
- b) Su material no deberá ocasionar efectos adversos sobre la seguridad, viabilidad y efectividad de la sangre o sus componentes;
- c) Su superficie interior deberá ser estéril, sin pirógenos ni contaminantes, y

d) Preferentemente contarán con sistemas que permitan que las muestras sanguíneas destinadas para las determinaciones analíticas sean tomadas antes de que la sangre fluya a la bolsa o equipo de colecta de sangre o componentes sanguíneos, con el fin de disminuir el paso de agentes bacterianos contaminantes.

3.1.8.-Destino final de las unidades de sangre, componentes sanguíneos y de las muestras.

El destino final de las unidades de sangre, componentes sanguíneos y muestras de éstos, podrá ser, la conservación permanente de éstos en serotecas o similares, o bien su desecho en las condiciones sanitarias previstas en la NOM-087-SEMARNAT-SSA1-2002. Por lo tanto el personal de los bancos de sangre, servicios de transfusión, servicios clínicos y quirófanos, deberá manejar y dar destino final a las unidades de sangre y componentes sanguíneos o a las muestras sanguíneas de manera que minimice la exposición potencial a agentes infecciosos.

Las serotecas donde se conservan plasmas o sueros que tengan los bancos de sangre y, en su caso, los servicios de transfusión deberán conservarlos bajo estricta custodia, almacenados por fechas, de manera ordenada y limpia y separados de acuerdo al uso que se les pretenda dar, y una temperatura para su conservación de -18°C o inferior. Mientras más bajas sean las temperaturas, mayor será la longevidad y la conservación de las propiedades de lo almacenado.

Finalmente esta norma incluye el Tiempo de conservación de documentos y registros, y expone que los establecimientos que hacen disposición de sangre y componentes sanguíneos, deberán conservar los documentos por los lapsos que se indican en la tabla 8.

Tabla 8.- Tiempo de conservación de documentos y registros.

Documento o registro	Tiempo mínimo
Políticas, procesos, procedimientos, manuales, guías e instructivos remplazados y resultados de la validación de nuevos procesos.	Tres años
Visitas de verificación sanitaria o visitas de supervisión y orientación por parte de los Centros Nacional o Estatales de la transfusión Sanguínea.	Tres años.
Registro de incidencias o no conformidades y de las acciones correctivas.	Tres años
El libro o equivalente para el registro de ingresos y egresos de sangre y sus componentes para la trazabilidad de cada unidad y sus fracciones.	A partir del momento de su cancelación: -Cinco años en archivo activo, -Cinco años en archivo muerto

Expedientes de los donantes, incluyendo: -Historial clínico y método de extracción; -Consentimiento informado para donación alogénica o para someterse a un procedimiento de transfusión autóloga; -Resultados de la autoexclusión, y -Resultados de las determinaciones analíticas.	A partir de la última donación: -Cinco años en archivo activo, -Cinco años en archivo muerto
Análisis de los motivos de exclusión de los donantes y la prevalencia de los mismos.	Tres años
Registro de donantes que han sido rechazados permanentemente.	Cinco años
Registro de la información relativa al procesamiento de unidades.	Tres años
Resultados de las pruebas para detección de enfermedades infecciosas transmisibles por transfusión en los donantes y unidades:	-Diez años en archivo activo, y -Cinco años en archivo muerto
Inventario del equipo empleado en procesos críticos, registros de pruebas, registros de temperaturas de almacenamiento, mantenimiento y verificaciones.	Tres años
Pruebas de control calidad de los reactivos empleados en procesos críticos.	Cinco años
Pruebas de control de calidad efectuadas en los componentes sanguíneos.	Tres años
Registros de la notificación al donante y al receptor de anomalías en las determinaciones analíticas.	Tres años
Registro de las actividades realizadas para efectos del suministro de las unidades.	Tres años
Registro de las transfusiones aplicadas por los bancos de sangre, los servicios de transfusión y los servicios clínicos.	Tres años
Copias de los “Informes mensuales de la disposición de sangre y componentes sanguíneos”.	Cinco años

[29]

3.2.-ASPECTOS TÉCNICOS GENERALES PARA LA FABRICACIÓN DE HEMODERIVADOS.



3.2.1.-Métodos de preparación.

Los componentes sanguíneos se pueden preparar mediante el uso de una etapa de centrifugación con separación subsiguiente, mediante el uso de otro método de preparación validado, o por la tecnología de aféresis durante la recolección, como ya se mencionó. Aunque el uso de sistemas cerrados es muy recomendable para todos los pasos de la manipulación del plasma, los

sistemas abiertos pueden ser excepcionalmente necesarios debido a las limitaciones locales en un entorno específicamente diseñado para reducir al mínimo el riesgo de contaminación bacteriana. Cuando se utilicen sistemas abiertos, se debe prestar especial atención a la utilización de procedimientos asépticos. Cuando se utilicen dispositivos de conexión estériles para mantener un sistema cerrado funcionalmente deben ser utilizados correctamente conforme a un procedimiento validado. El equipo crítico utilizado para la preparación de componentes sanguíneos debe realizarse de conformidad con los registros de fabricación correspondientes.

3.2.1.1.-Centrifugación.

Los parámetros de centrifugación (revoluciones por minuto, temperatura, tiempo, aceleración y desaceleración, son importantes para la composición y las características de componentes específicos. Estos parámetros críticos deben ser definidos en base a datos de validación que demuestren que el proceso produce consistentemente productos de calidad. Para cada ejecución, a los registros de centrifugación deben identificar el operador y confirmar que el proceso de centrifugación se realizó de acuerdo a especificaciones.

3.2.1.2.-Separación.

Después de la centrifugación, el sistema de bolsas debe ser eliminado cuidadosamente de la centrífuga y se coloca en un exprimidor de plasma o sistema de separación de la sangre. Las diferentes capas de los componentes (glóbulos rojos , plaquetas, plasma) deberán transferirse a las bolsas satélites dentro de los sistemas cerrados , de una manera diseñada para optimizar la cantidad del componente y así pretender reducir al mínimo el arrastre de otras fracciones componentes.

3.2.1.3.-Congelación.

La congelación es un paso del procesamiento importante que tiene un impacto en la calidad, especialmente del plasma. La velocidad a la que procede la congelación y la

temperatura son considerados como parámetros importantes. La congelación rápida en plasma previene o reduce la pérdida de los componentes críticos tales como el Factor VIII, que se ha recuperado o se obtiene por aféresis.

Un sistema debe estar en su lugar para asegurar que el plasma se congela a la temperatura especificada dentro del límite de tiempo, teniendo en cuenta que la velocidad de congelación será influida por el tipo de equipo de congelación y el patrón de carga, así como por el volumen de plasma. La validación del proceso de congelación debe tener en cuenta los peores escenarios, lo que incluye las cargas mínimas y máximas, además de posiciones en el congelador. Los estudios de validación deben estar disponibles y deben demostrar que la temperatura de un paquete congelado llega a la temperatura de almacenamiento propuesta y que sigue especificaciones. [16]

3.2.2.-Métodos de purificación del plasma.

El fraccionamiento de plasma es el primer proceso para la purificación de proteínas a gran escala desarrollado hace 60 años por Cohn y cols. La sangre es un material biológico único que comprende elementos celulares (glóbulos rojos, plaquetas, linfocitos) y plasma. El plasma contiene aproximadamente 60 gramos de proteína por litro, de los cuales alrededor de 57 gramos se utilizan para muchos productos terapéuticos.

Tabla 9.- Concentración de proteínas en plasma.

Proteína	Concentración Plasma	
	(mg/mL)	(μ mol)
Albumina	40.0	600
IgG	12.5	83
LDL	4.0	2.2
HDL	3.0	18
a-Macroglobulina	2.7	3.3
Fibrinogeno	3.0	9.0
Transferrina	2.3	30
a-1-Antitripsina	2.0	40
Haptoglobinas	2.0	20
Complemento 3	1.6	9.0
IgA	1-4	7-27
IgM	0.05-2	0.06-2

Esto hace a este único material humano una fuente de múltiples productos terapéuticos. Las proteínas plasmáticas que se presentan generalmente 1 mg/mL o una concentración más alta se resumen en la Tabla 9. La albúmina de suero humano es claramente el principal componente, seguido de IgG. Las lipoproteínas de alta (HDL) y baja densidad (LDL) también son componentes importantes. Proteínas como la HSA, IgG, un-1-antitripsina, la transferrina, IgA, haptoglobina, fibrinógeno representan más del 90% de la masa total de

proteínas en el plasma humano; HSA y la IgG solas más del 80%. El amplio intervalo de concentración de las proteínas de plasma (menos de 1 mg/ml a 40 g/l) indica uno de los retos del diseño de procedimientos de separación y purificación.

La Tabla 10 muestra las proteínas plasmáticas terapéuticas producidas a partir de plasma humano y el número de fabricantes en todo el mundo. En 2010, 78 plantas de fraccionamiento estaban operando en el mundo, 25 de los cuales estaban en China, 26 en Europa y 8 en los Estados Unidos de América. La capacidad de fraccionamiento de plasma en el mundo era de unos 48,4 millones de litros. Más de 500 toneladas de la albúmina sérica humana (HSA) y más de 40 toneladas de inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) se producen anualmente de más de 34 millones de litros de de plasma [8].

Tabla 10.- Proteínas plasmáticas terapéuticas producidas a partir de plasma humano y el número de fabricantes en todo el mundo.

Albumina	(> 20)	Factor Von Willebrand	(6)
Inmunoglobulina	(> 20)	Fibrinógeno	(6)
Factor VIII	(> 20)	Trombina	(3)
Factor IX	(17)	Sellador de Fibrina	(6)
Factor VII	(3)	Complejo protrombina	(15)
Factor XI	(2)	Antitrombina	(15)
Factor XIII	(2)	α -1-Antitripsina	(4)
Proteína C	(2)	Inhibidor de esterasa C1	(2)
Proteína C activada	(1)	Haptoglobina	(1)
Factor VIIa	(1)	Complejo de Protrombina Activado.	(1)

El consumo medio de Albumina de Suero Humano (HSA) en el mundo desarrollado es de 200-400 kg por millón población y el uso de IGIV fue a 20-40 kg IgG por millón de habitantes en 2010. La demanda de HSA se ha incrementado en los últimos años debido a la creciente utilización de HSA. La demanda mundial de productos hemoderivados se estimó en 12 mil millones en 2009.

Muchos productos terapéuticos como se muestra en la Tabla 10 se pueden obtener a partir de plasma humano utilizando diferentes técnicas. Tres técnicas industriales clásicas se utilizan para purificar albúmina del suero o plasma: (i) fraccionamiento de alcohol etílico, (ii) de choque térmico y (iii) la cromatografía. Cada uno va a producir más del 96% del producto electroforéticamente puro. Aunque las técnicas tradicionales de fraccionamiento de plasma se basan en el fraccionamiento con alcohol etílico, las tecnologías de fraccionamiento de plasma incluyen la etapa cromatográfica. El método de Cohn fue desarrollado para la albúmina, por lo que no es sorprendente que se obtenga la albúmina en alto rendimiento [8].

3.2.2.1.-Fraccionamiento con alcohol etílico.

El fraccionamiento con alcohol etílico es el método predominante para la producción de albúmina. El sistema de fraccionamiento de alcohol etílico se basa en la solubilidad diferencial de proteínas en mezclas de alcohol etílico-agua, sin duda, uno de los mayores éxitos en la ciencia de la separación. Cohn y Cols establecieron un sistema de 5 variables para la separación de proteínas plasmáticas basadas en pH, la fuerza iónica, el contenido de alcohol etílico y la temperatura (Diagrama 2). Las cinco proteínas más abundantes fueron enriquecidas en las fracciones I a V por precipitación secuencial mediante el aumento de la concentración de alcohol etílico que se muestran en la Tabla 11 y las variables de proceso del sistema de Cohn se dan en la Tabla 12 [8].

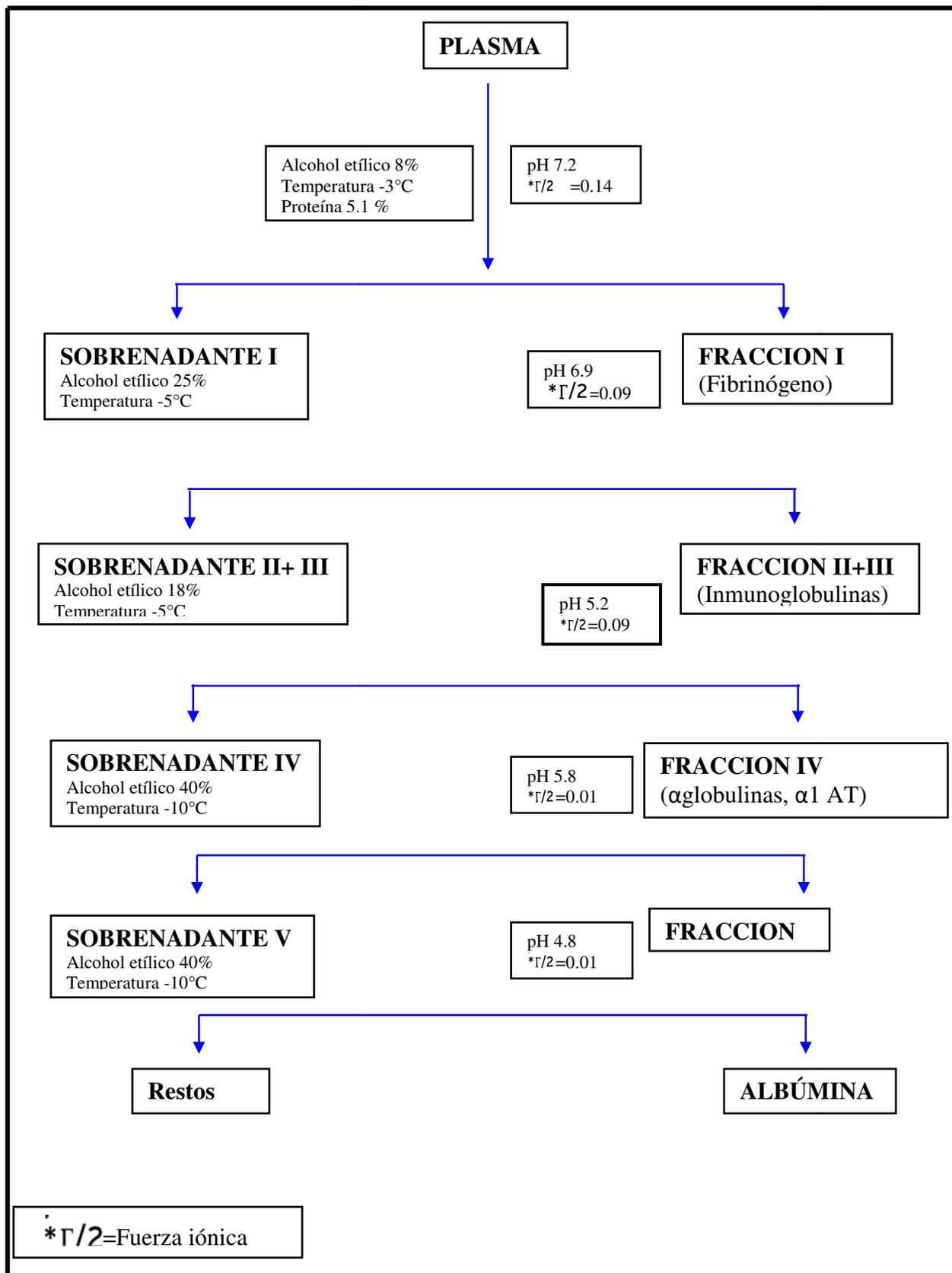
Tabla 11.- Distribución de las proteínas del plasma en el proceso de Fraccionamiento de Cohn.

Fracción	Alcohol etílico (%)	pH	Proteínas
I	8-10	7.2	Fibrinógeno, Factor VIII, Fibronectina, C1q, C1r, C1s
II+III	25	6.9	IgG, IgA, IgM, Factores II, Factor VII, Factor IX, Factor X y Globulinas
IV-1	18	5.2	α - y β -Globulinas, AT-III, α 1-Antitripsina, IgM
IV-4	40	5.8	α - y β -Globulinas, Transferrina, Cerruplasmina, Haptoglobina
V	40	4.8	Albumin, α - y β -Globulinas

Tabla 12.- Variables del proceso de Fraccionamiento de Cohn.

Variable	Rango
Concentración de alcohol etílico	8% - 40%
pH	7.2 - 4.5
Fuerza iónica	0.14 - 0.01
Temperatura	-3°C - -10°C
concentración de Proteínas	5.1% - 0.8%

Diagrama 2.- Método de Fraccionamiento de Cohn.



3.2.2.2.-Choque térmico.

La técnica de choque térmico se basa en la estabilidad térmica de la albúmina en comparación con la mayoría de otras proteínas del plasma [14]. La albúmina no desnatura fácilmente, y soluciones de albúmina se puede calentar de forma segura a 60 ° C para inactivar patógenos potenciales [2]. Cuando se estabiliza con ácido caprílico 0,04 M, la albúmina puede recuperarse desde el suero ajustando a pH 5 a 60°C. Otras proteínas del suero se desnaturizan y se vuelven insolubles en tales condiciones. Cosechado de albúmina se puede concentrar ya sea por ultrafiltración o precipitación. Típicamente, la pureza de un choque térmico de albúmina es mayor que 98%. [8]

3.2.2.3.-Cromatografía.

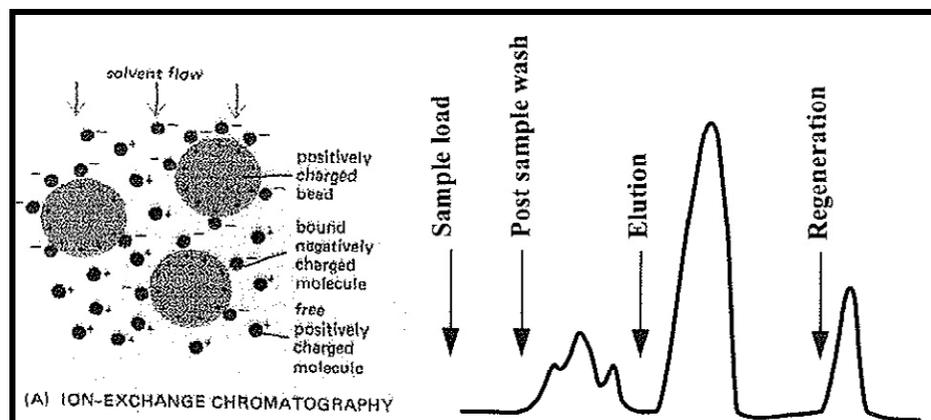
Hay muchas ventajas en el fraccionamiento con alcohol, pero no puede ser usado en la purificación de trazas de proteínas plasmáticas debido a su baja especificidad y selectividad. La cromatografía en cambio, es reconocida como una técnica capaz de obtener productos de alta pureza con grandes rendimientos.

Hay tres tipos básicos de cromatografía que tiene los siguientes usos:

- Para eliminar trazas de proteínas de los productos.
- Para purificar a las proteínas de interés de otras que no lo son.
- Capturar las proteínas traza.
- Separar agregados de monómeros.
- Remover estabilizantes, sales y otros residuos.

3.2.2.4.-Cromatografía de intercambio iónico.

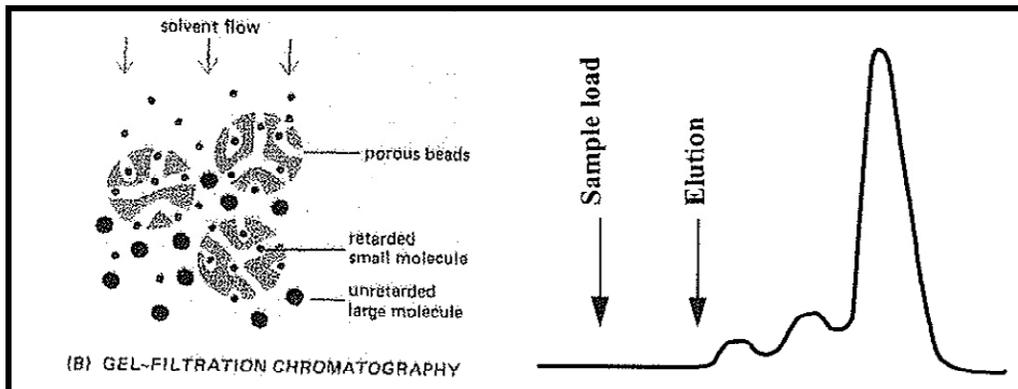
Esta técnica utiliza diferencias iónicas y de carga en la superficie de las proteínas para promover la adsorción a los grupos iónicos, tal como el dimetilaminoetil (DEAE), amina cuaternaria (Q/QAE/QMA), metilsulfonato (S) y carboximetil (CM). Esta es la técnica más usada para la preparación de concentrados de proteínas de plasma para uso terapéutico.



Cromatografía de intercambio iónico. Izquierda representación de las moléculas cargadas en la columna. Derecha representación del cromatograma.

3.2.2.5.-Cromatografía de filtración en gel.

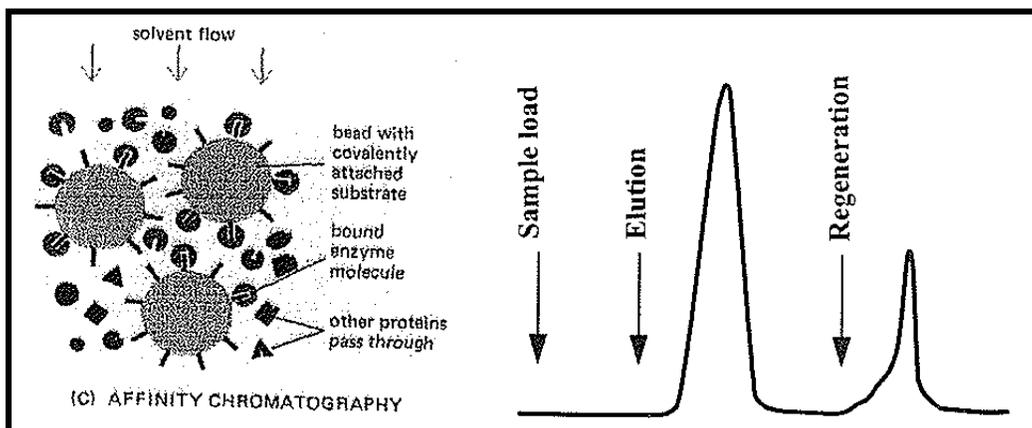
Esta técnica, separa proteínas basándose en los diferentes tamaños y estructura moleculares. La proteínas o los complejos no interactúan con la resina, ya que la separación es afectada por el retardo diferencial de las proteínas en la materia prima. La filtración en gel fue originalmente usada para remover sales, pero ahora tiene una nueva aplicación ya que puede separar agregados moleculares de dímeros y monómeros y proteínas de alto peso molecular, o complejos de proteínas de bajo peso molecular.



Cromatografía de filtración en gel. Izquierda, representación de las moléculas en la columna. Derecha, representación del cromatograma.

3.2.2.6.-Afinidad cromatográfica.

La cromatografía de afinidad aprovecha una especificidad única entre un ligando en la resina cromatográfica y la proteína de interés. Con ligandos tales como heparina, lisina y anticuerpos monoclonales, este procedimiento altamente selectivo es usualmente utilizado aguas arriba para capturar la proteína de interés, o aguas abajo utilizadas como un paso de pulido para eliminar los contaminantes traza. [13]



Afinidad cromatográfica. Izquierda, representación de las moléculas en la columna. Derecha, representación cromatograma.

3.2.2.7.-Cromatografía de afinidad colorante-ligando.

La cromatografía de afinidad colorante-ligando se desarrolló como un método importante para la purificación de proteínas, ya que ofrece muchas ventajas sobre otras formas de cromatografía de afinidad. Algunas de estas ventajas se enlistan abajo. El monoclóro biomimético o dichloro y los tintes de triazinilo son capaces de unirse a la mayoría de proteínas, en especial a enzimas y en algunos casos de una manera notablemente específica. La presencia de átomos electronegativos (cloro) hace del carbono un átomo electropositivo, por lo que es susceptible de sustitución nucleofílica. Aunque todos los colorantes son de naturaleza sintética, todavía están clasificados como ligandos de afinidad pseudo-específica debido a que interactúan con los sitios activos de muchas proteínas y enzimas mediante la imitación de la estructura de los sustratos o cofactores. [7]

Ventajas de purificación con cromatografía de afinidad colorante-ligando

1. Económico y ampliamente disponible.
2. Facilidad de inmovilización.
3. Evita reactivos tóxicos y peligrosos en la activación de la matriz
4. Estable a ataques biológicos y químicos
5. Almacenamiento de la matriz sin pérdida de actividad
6. Reutilizable y permite limpiar y esterilizar
7. Facilidad de escalado
8. Alta capacidad
9. Especificidad media

CAPITULO IV.- OBTENCIÓN DEL PERMISO SANITARIO PARA LA DISTRIBUCIÓN Y COMERCIALIZACIÓN EN MÉXICO DE UN PRODUCTO HEMODERIVADO.

4.1.-Lineamientos a que se refiere el artículo 43 del Reglamento de Insumos para la Salud.

El Artículo 43 del RIS, determina que para la distribución o venta de los productos de origen biológico y hemoderivados de fabricación nacional o extranjera, se requiere que cada lote sea previamente autorizado con base en los resultados analíticos emitidos por la Secretaría o por un Tercero Autorizado de acuerdo con la Norma correspondiente [30], así mismo, en el año 2011 se indicó también que la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios podría autorizar la distribución o venta de éstos productos de manera simplificada, con base en los lineamientos que al efecto expidiera la Secretaría, en términos de las disposiciones jurídicas aplicables, en los cuales se deberían contemplar aspectos que permitieran minimizar el riesgo a la salud [25].

Para obtener el Permiso de Venta y Distribución de cada lote de producto terminado de hemoderivados, el propietario o representante legal deberá realizar una serie de pasos. Para el procedimiento general estos consisten en:

- 1.- El propietario del producto biológico o hemoderivado, deberá presentar la solicitud de Permiso para Venta o Distribución del lote de productos biológicos o hemoderivados, ante COFEPRIS, quien emitirá el oficio de prevención al trámite, de ser necesario, o realizar la visita de verificación sanitaria.
- 2.- En caso de resultar procedente la realización de la visita de verificación, los paquetes de las muestras de cada lote de producto terminado de productos hemoderivados obtenidas por COFEPRIS durante la misma, se dejarán en poder del solicitante, con la finalidad de ser analizados por la CCAyAC o por un Tercero Autorizado.
- 3.- La liberación de lotes de productos terminados, se emitirá por escrito posterior a la recepción del reporte original de resultados analíticos emitidos por la CCAyAC o un Tercero Autorizado.
- 4.- Cuando un lote se importe como producto a granel o como producto semiterminado, no requerirá ser enfajillado, pero el propietario del producto deberá notificar a COFEPRIS de su arribo al país. Una vez que el propietario del producto haya acondicionado el 100% de la cantidad importada del lote en su presentación final, para su distribución al consumidor, deberá presentar la solicitud Permiso para Venta o Distribución del lote de productos biológicos o hemoderivados.
- 5.- El solicitante deberá presentar la evidencia de conservación del rango de temperatura de transportación autorizado por COFEPRIS; dicha evidencia deberá constar de un registro de temperatura continua. En caso de ser de importación, el registro de temperatura deberá

abarcar desde la salida del almacén en el país de origen hasta la llegada al almacén en los Estados Unidos Mexicanos.

Es importante recordar que de acuerdo al artículo 288 de la LGS, no se expedirá certificado de exportación para productos hemoderivados.

Ahora bien, la liberación de lotes de productos hemoderivados podrá sujetarse al procedimiento simplificado, es decir, a la disminución del número de lotes que anualmente deban analizarse, para obtener el Permiso de Venta o Distribución correspondiente, en relación con el número de lotes que serían analizados mediante el procedimiento ordinario, de manera que, el porcentaje de los lotes anuales que no deban sujetarse a análisis para su liberación, quedarán a la disponibilidad inmediata del propietario de los mismos.

La autorización para que un producto hemoderivado pueda sujetarse al Procedimiento simplificado, se emitirá por COFEPRIS cuando el titular del registro sanitario o su representante legal, acrediten con la evidencia documental correspondiente al historial sanitario del producto de un periodo mínimo de tres años inmediatos anteriores a la solicitud que:

- a) El proceso de fabricación del producto a través del tiempo no involucra cambios ni alteraciones al proceso bajo el cual fue otorgado el registro sanitario vigente, que impacten en la calidad del producto;
- b) Los fabricantes involucrados en el proceso de fabricación del producto cuentan con certificación vigente emitida por COFEPRIS para el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación, la cual deberá realizarse mediante la solicitud correspondiente.
- c) El historial de farmacovigilancia, alertas, quejas, reportes o denuncias de origen nacional o internacional relativos a la seguridad y eficacia del producto, representa un riesgo aceptable para la salud de la población, y
- d) El comportamiento estadístico de los resultados analíticos de todas las pruebas señaladas en la FEUM o, en su defecto, en las señaladas en otra Farmacopea y en ausencia de tales, a las señaladas en el Certificado Analítico del fabricante de al menos veinte lotes del producto, es consistente con respecto a sus especificaciones.

El Procedimiento simplificado no exime a su titular de que todos los lotes autorizados bajo el mismo, sean sujetos a la vigilancia sanitaria que incluya la revisión de los protocolos resumidos de fabricación, así como información de rastreabilidad, y en su caso, de estabilidad, para que la autoridad sanitaria competente determine el comportamiento que reporta el fabricante o distribuidor y en el que se constate que no se han modificado las condiciones bajo las cuales se le otorgó el registro sanitario. [19]

4.2.-Permiso para venta o distribución de productos hemoderivados.

De acuerdo al Registro Federal de Trámites Empresariales del 20 de enero de 2011, para obtener el permiso para venta o distribución de productos hemoderivados, cuya Homoclave es COFEPRIS-05-015-A se necesitan una serie de requisitos documentales que son los siguientes:

- Licencia Sanitaria.
- Aviso de Responsable Sanitario.
- Certificado de no presencia de VIH ni Hepatitis, avalado por la entidad regulatoria.
- Protocolo resumido de fabricación conforme a la guía técnica y formatos auxiliares para la presentación de los documentos anexos al formato de solicitudes.
- Copia de registro sanitario y marbetes autorizados.
- Certificado del país de origen y/o constancia de buenas prácticas de fabricación.
- Factura.
- Certificado de análisis de producto terminado.
- Permiso de importación.
- Guía terrestre, marítima, área.

Para presentar los requisitos documentales, deberá utilizar el manual de protocolo resumido de fabricación que se muestra en los Anexos. [18]

4.2.1.-Licencia Sanitaria.

La Licencia es una autorización que se otorga si se cumplen las condiciones sanitarias de un establecimiento. Dentro de las atribuciones de la COFEPRIS, se tienen la atención exclusiva para la Autorización Sanitaria, de los establecimientos de insumos para la salud y salud ambiental, a los cuales se les emiten licencias sanitarias. La homoclave que corresponde a la solicitud para expedir una licencia sanitaria para establecimientos de insumos para la salud, de acuerdo a artículos 198 fracciones I y II, 204, 257, 258 y 373 de la ley general de salud y 113 y 162 del reglamento de insumos para la salud, es COFEPRIS-05-001. Para dicho trámite es necesario cumplir con una serie de requisitos que a continuación se presentan:

REQUISITOS DOCUMENTALES

En caso de Personas Morales:

-Original y copia para cotejo del acta constitutiva o poder notarial que acredite al representante legal.

-Copia de identificación oficial del representante legal y personas autorizadas. (Credencial del Instituto Federal Electoral (IFE) o pasaporte vigente o cartilla o licencia de manejo).

-Registro Federal de Contribuyentes

En caso de Personas Físicas:

-Copia de identificación oficial del representante legal y personas autorizadas. (IFE, pasaporte vigente o licencia de manejo). [18]

El Reglamento de Insumos para la Salud, establece en el artículo 162 que para obtener la licencia sanitaria se presentará la solicitud en el formato oficial, que especificará los requisitos sanitarios de operación del tipo de establecimiento para el que se solicita la licencia, es decir, Licencia Sanitaria para Establecimiento de Insumos para la Salud, al cual se anexará, exclusivamente, copia del Registro Federal de Contribuyentes expedido por la Secretaría de Hacienda y Crédito Público.

Este reglamento también establece que la autoridad sanitaria, para el otorgamiento de la licencia, puede realizar visitas de verificación para comprobar que el establecimiento cumple con los requisitos que señala la Ley, este Reglamento y las Normas aplicables [30].

4.2.2.-Aviso de Responsable Sanitario.

También es indispensable tener un aviso de responsable sanitario de insumos para la salud del establecimiento que opera con licencia sanitaria, a esté tramite se le adjudica la homoclave COFEPRIS-05-011, ya que de acuerdo al artículo 259 de la Ley general de Salud, [18] una vez presentado ante la autoridad sanitaria en el formato que se encuentra en el anexo, no requiere mayor documentación.

4.2.3.-Certificado de no presencia de VIH ni Hepatitis, avalado por la entidad regulatoria.

El RIS en el artículo 201, indica que para la importación de los Insumos que contengan hemoderivados, deberán presentar certificado de análisis avalado por la entidad regulatoria del país de origen. En dicho certificado se debe constar expresamente que los donadores de la sangre de la cual se obtuvieron los componentes utilizados para la fabricación del lote resultaron negativos en las pruebas para detectar los anticuerpos contra los Virus de la Inmunodeficiencia Humana y de la Hepatitis C, así como para detectar los antígenos de la Hepatitis B y otras que se establezcan en las Normas correspondientes.

Contemplando también que en el artículo 161 dice que los documentos provenientes de un país extranjero que sean presentados con motivo de la importación o registro de los Insumos deberán reunir los requisitos siguientes:

- I.** Las copias de las facturas de equipo médico usado o reconstruido, estarán certificadas y claramente expresarán que se trata de equipo usado.
- II.** Los certificados de análisis de productos que contengan hemoderivados, estarán avalados por la entidad regulatoria del país de origen.
- III.** Las cartas de representación estarán autenticadas por el procedimiento legal que exista en el país de origen. Estas cartas deberán presentarse en idioma español o en otro idioma, con su respectiva traducción, realizada por perito traductor.

Es importante mencionar que las principales características de este certificado es que debe corresponder al lote de producto terminado o a las mezclas de plasma o a las donaciones individuales, además de ser trazable y como ya se mencionó, ser emitido por el Ministerio de Salud del país de origen. [22]

4.2.4.-Protocolo resumido de fabricación conforme a la guía técnica y formatos auxiliares para la presentación de los documentos anexos al formato de solicitudes.

Este protocolo es un documento que recaba la información necesaria para conocer la calidad del producto hemoderivado, ya sea presentado como materia prima, en una mezcla para fraccionamiento, como producto granel o terminado. A continuación se describe el contenido de éste documento.

En la sección de control final, la información de que requisita es el nombre del producto, propietario y fabricante así como su dirección, las condiciones de temperatura para el almacenamiento para el producto y los datos que involucren a los contenedores como el tipo y número, además de las dosis que hay por contenedor. Además de concentración de albúmina, apariencia, composición, contenido proteico y también solubilidad y potencia del producto. Los métodos, el kit de prueba y el resultado para marcadores virales como Anti VIH 1, 2 y/o NAT, Anticuerpos contra Hepatitis B y/o NAT, Anti hepatitis C y/o NAT, Parvovirus B 19 y/o NAT son datos fundamentales para llevar un control estricto de los productos.

En caso que los lotes sean mezclas de plasma, se debe indicar la fecha de fabricación, el volumen de la misma, el número de donadores necesarios para obtenerlo, la cuenta bacteriana y Los métodos, el kit de prueba y el resultado de los marcadores virales antes mencionados. Posterior a esto es necesario registrar la fecha en que se inicia y termina el fraccionamiento y la fecha, el método, las pruebas de control y el resultado que se obtiene, contemplando que éstas se efectúan por triplicado.

Si se trata de productos intermedios, se necesita saber la fecha de fabricación, el número de lote, cantidad, potencia o concentración, indicando la fecha y el método con el que éste se obtuvo, también la temperatura de almacenamiento, el número de los lotes de la mezcla utilizada, el tiempo de almacenamiento y pruebas de control para los productos intermedios específicos, mismas que se realizan por duplicado.

Los datos que se necesitan si el producto se encuentra en presentación granel deben ser más específicos, por lo que se deberá indicar la naturaleza de los estabilizadores, características del diluyente y si el producto contiene algún tipo de preservativo. Además de la fecha, el método y resultado de las pruebas de control de calidad específicas del granel final.

Finalmente se requiere conocer como se llevó a cabo el control del producto terminado, por lo tanto es necesario indicar la fecha, el método y el resultado de lo las pruebas de identidad, esterilidad, potencia, pirógenos, pureza, pruebas fisicoquímicas, composición proteica, estabilidad, el tipo y concentración del preservativo así como el contenido de inmunoglobulinas A, actividad Anti A, anti B e isoaglutininas específicas. [22]

El formato del protocolo de fabricación resumido para hemoderivados se encuentra en el anexo al final de este trabajo.

4.2.5.-Copia de registro sanitario y marbetes autorizados.

En el artículo 222 de la LGS se indica que para que la Secretaría de Salud otorgue un registro sanitario a cualquier medicamento, se verificará previamente el cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación y del proceso de producción del medicamento así como la certificación de sus principios activos, aunado a esto en el artículo 169 del RIS se describe que para ser titular del registro sanitario hemoderivados, además de cumplir con todas las disposiciones aplicables para medicamentos alopáticos, deberán atenderse las Normas correspondientes a productos biológicos y hemoderivados.

Por lo que se toma en cuenta el artículo 167 del RIS, ya que indica que para obtener el registro sanitario de un medicamento alopático se deberá presentar

I. La información técnica y científica que demuestre:

a. La identidad y pureza de sus componentes de acuerdo con lo que establece la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos y sus suplementos;

b. La estabilidad del producto terminado conforme a las Normas correspondientes;

c. La eficacia terapéutica y seguridad de acuerdo con la información científica que corresponda;

II. La información para prescribir, en sus versiones amplia y reducida, y

III. El proyecto de etiqueta. [25,30]

4.2.6.-Certificado del país de origen y/o constancia de buenas prácticas de fabricación.

El certificado de buenas prácticas de fabricación, aplica para la fabricación de medicamentos y dispositivos médicos comercializados en el país, con el objeto de comprobar que se cumplen con los requisitos mínimos necesarios para su proceso, y así asegurar que se cuenten con medicamentos de calidad al consumidor. [8]

La homoclave que le corresponde a este trámite es COFEPRIS-05-016 A, y los requisitos documentales necesarios para solicitarlo son:

-Aviso de funcionamiento o Licencia Sanitaria.

-Para el caso de renovación o nuevos registros sanitarios y si el producto es importado, deberá presentar el consentimiento por escrito del fabricante del activo y del producto terminado, el cual deberá estar autorizado y apostillado por la autoridad competente del país de origen y traducido por perito (ambos documentos en original). (acuerdo RFTE)

Este certificado debe avalar al establecimiento fabricante y al producto y estar vigente (si no tiene fecha de vigencia, no debe tener antigüedad mayor a 3 años a partir de la fecha de inspección). [22]

4.2.7.-Factura.

Que exista correspondencia con los otros documentos de importación, siendo los mínimos indispensables:

-Producto

-Cantidad

-Número de lote

4.2.8.-Certificado de análisis de producto terminado.

De acuerdo al artículo 201 del RIS, para la importación de los Insumos que contengan hemoderivados, se deberá presentar certificado de análisis avalado por la entidad regulatoria del país de origen. En dicho certificado se hará constar expresamente que los donadores de la sangre de la cual se obtuvieron los componentes utilizados para la fabricación del lote resultaron negativos en las pruebas para detectar los anticuerpos contra

los Virus de la Inmunodeficiencia Humana y de la Hepatitis C, así como para detectar los antígenos de la Hepatitis B y otras que se establezcan en las Normas correspondientes.

Este certificado debe contar con las siguientes características:

- Debe ser expedido por el fabricante.
- Corresponder exactamente el número de lote de producto terminado indicado en la solicitud; de no ser así, anexar también la documentación que compruebe su trazabilidad.
- La fecha de fabricación debe ser la misma de la solicitud y del protocolo resumido de fabricación.
- El periodo de caducidad o vida útil del producto no debe exceder al autorizado en el Registro Sanitario.
- El periodo de caducidad o vida útil del producto no debe ser menor de 12 meses al momento de su ingreso al país, excepto en aquellos cuyo plazo de caducidad autorizada en el registro sanitario es de 12 meses (de conformidad con el art. 131 del RIS.)
- Si el producto incluye diluyente se debe anexar copia del certificado analítico de éste, ya que es un documento necesario para su liberación. [22]

4.2.9.-Permiso de importación.

Ahora bien, como ya se ha mencionado, para importar especialidades farmacéuticas con fines de comercialización, se deberá contar previamente con el registro del producto autorizado por la Secretaría y los establecimientos deberán contar con licencia sanitaria.

Pero además, como lo dice el Artículo 131 del RIS, sólo podrán importar Insumos registrados para su comercialización, las personas que cuenten con las instalaciones adecuadas para el manejo seguro de los mismos y que garanticen el control de su calidad y farmacovigilancia, de acuerdo con los requisitos establecidos en las Normas correspondientes. Sólo se podrán importar medicamentos cuya fecha de caducidad sea mayor a doce meses, contados a partir de la entrada de los medicamentos al país, salvo los medicamentos que por su naturaleza tengan una estabilidad reducida y así lo autorice la Secretaría. Los importadores deberán avisar a la Secretaría del arribo de los medicamentos dentro de los cinco días posteriores al despacho aduanal.

El artículo 138 se enfoca ya en la importación de productos biológicos y hemoderivados de fabricación extranjera e indica que se deberá contar con la autorización de la Secretaría y, en su caso, solicitar por escrito el enfajillamiento del producto. Para el retiro de fajillas, acondicionamiento y toma de muestras el Establecimiento deberá solicitar a la Secretaría la presencia de un verificador sanitario; actos que deberán asentarse en el acta de verificación ante la presencia del responsable sanitario del Establecimiento. La distribución o venta de los productos a que se refiere el presente artículo podrá efectuarse una vez que se cumpla con lo establecido en los artículos 43 y 201 del RIS.

Una característica de éste trámite es que la que se menciona en el artículo 160 del RIS, y es que la vigencia máxima de las autorizaciones de importación y exportación será de ciento ochenta días, que podrá prorrogarse por un plazo igual, siempre que no cambien las

condiciones en que fueron otorgadas. Por lo tanto el permiso que se presente ante la autoridad sanitaria debe encontrarse vigente o prorrogado además de corresponder en todos sus datos al producto motivo de la solicitud.

La homoclave y nombre del trámite es COFEPRIS-01-025, permiso de internación al territorio nacional de células y tejidos incluyendo sangre, sus componentes y derivados, así como otros productos de seres humanos, cuyos requisitos documentales son los siguientes:

-Internación al territorio nacional de sangre humana (incluye sangre de cordón umbilical o células progenitoras hematopoyéticas), sus componentes y derivados destinados a crío preservación o tratamiento con fines terapéuticos:

-Documento que acredite el funcionamiento del establecimiento que otorga la sangre humana, sus componentes y derivados, expedido por la autoridad sanitaria del país de origen.

-Licencia sanitaria con el giro correspondiente. [18, 30]

4.2.10.-Guía terrestre, marítima, área.

Es indispensable que estos documentos concuerden con los datos con otros documentos de importación, además de revisar fecha de salida del país de origen.

CAPÍTULO V.

5.1.-RESULTADOS.

Después de analizar y estudiar la información presentada, a nivel nacional se encontró que la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA-2013 “Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos”, la Norma Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-2012 “Etiquetado de medicamentos y Remedios Herbolarios”, la Norma Oficial Mexicana NOM-253-SSA1-2012 “Para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos”, la Ley General de Salud y el Reglamento de Insumos para la Salud y sus lineamientos son documentos que integran la regulación de los medicamentos hemoderivados en México, complementando entre sí aspectos concisos respecto al manejo, control y comercialización de medicamentos hemoderivados.

Enfocando directamente el tema de gestión de calidad de medicamentos hemoderivados, la legislación sanitaria mexicana se apoya en documentos internacionales, como lo son las guías y anexos publicados por la Organización Mundial de la Salud, siendo estos una referencia y guía para regular a los productos hemoderivados con la calidad y control suficiente, ya que ésta información de vanguardia permite garantizar que el uso de productos hemoderivados sea seguro y efectivo para la población mexicana.

Los requisitos que presenta un centro de transfusión sanguínea en Europa ante la autoridad competente para obtener la autorización, acreditación y licencia para poder operar incluye la identificación del centro de transfusión sanguínea, nombre, título y datos de contacto de sus responsables, además de una lista de los servicios de transfusión y una descripción detallada del sistema de calidad como un organigrama, con inclusión de las responsabilidades de las personas y su jerarquía, un manual de calidad, plantilla de sus miembros, normas de higiene, instalaciones y equipo y por supuesto una lista de los procedimientos normalizados de operación en materia de captación, evaluación y selección de donantes, para el tratamiento y verificación, distribución y retirada de sangre y sus componentes para la notificación y registro de las reacciones y acontecimientos adversos graves.

Los requisitos básicos de verificación para las donaciones de sangre total y plasma son la detección de Hepatitis B (HBs-Ag), Hepatitis C (Anti-HCV) y VIH 1/2 (Anti VIH- 1/2), indicados en la directiva 2002/98/CE, además esta directiva por supuesto indica los requisitos de etiquetado, que de mayor importancia para el plasma que será destinado al fraccionamiento son la identificación numérica o alfanumérica exclusiva de la donación, el nombre y dirección del centro de transfusión, fecha de caducidad, temperatura de almacenamiento y la denominación, composición y volumen del anticoagulante si se utilizó.

Para una mejor aplicación de los artículos de la directiva mencionada, el anexo 14 del EudraLex, define cuales son los requisitos básicos con los que debe de contar una planta de fraccionamiento, siendo éstos la definición de las tareas y las respectivas responsabilidades, requisitos del sistema de calidad, criterios de selección de donantes y análisis, equipo

adecuado para la separación de sangre en plasma y componentes sanguíneos, congelación del mismo y condiciones de almacenamiento y transporte, apoyándose del anexo 1 de la Guía de Normas Correctas de Fabricación de la Unión Europea para definir las condiciones bajo las cuales se deben manipular los productos hemoderivados. Por último establece que debe haber procedimientos escritos que garanticen que el almacenamiento y la eliminación de los residuos, los productos desechables y los rechazados sean seguros y estén documentados.

Los documentos que la regulación sanitaria de Estados Unidos toma en cuenta para el registro de establecimientos la Sección 262 de la Ley del Servicio y Salud Pública, Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos y el CFR (Código de Regulación Federal) Título 21.

La ley de servicio y salud pública establece que una licencia para fabricar productos biológicos se otorgará, si se demuestra que el producto es seguro, puro, y potente y que las instalaciones en las que se fabricará, procesará, empaquetará y almacenará cumple con los estándares establecidos. La Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos por su parte, hace énfasis en el registro que una vez realizado, el CBER asignará un número de registro al establecimiento y uno a la lista de medicamentos o dispositivos.

Ahora bien, las partes consideradas en el presente trabajo del CFR Título 21 son 601 y 607; la 601 indica los requisitos para obtener la licencia para fabricar productos biológicos, ratificando lo establecido en la sección 262, y además incluye que dicha solicitud debe ser presentada ante la FDA, el CDER o CBER mostrando una amplia descripción de los métodos de fabricación y datos que justifiquen la estabilidad del producto a través de la fecha de caducidad. Aunado a ello, los cambios que hayan tenido lugar en el proceso de inactivación y fabricación, deben incluirse en una lista del informe que se presenta de manera anual y ser aprobados por la FDA antes de la distribución de los productos elaborados después del cambio. Por su lado, la parte 607 hace hincapié en el registro de establecimientos en él que se fabrican productos hemoderivados y los propietarios u operadores de éstos establecimientos, esto se realiza presentando la solicitud de licencia para productos biológicos, para la fabricación de productos de la sangre y están obligados a realizar el registro antes de que se apruebe la solicitud de la licencia, esto a través del formato FD-2830 que se incluye en los anexos al final de este trabajo.

En cuanto a los aspectos técnicos de control, se revisaron tres documentos, que son el fundamento de los requisitos que pide la Cofepris a los productores de medicamentos hemoderivados, siendo la Guías sobre Buenas Prácticas de Manufactura para Centros de Plasmaferesis- Anexo 4- publicada por la OMS, el suplemento 2013 de la FEUM y la Norma Oficial Mexicana NOM-253-SSA1-2012, Para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos.

El anexo 4, toma en consideración los requisitos y recomendaciones internacionales para que el control de calidad de los componentes esté asegurada en todas las etapas de fabricación, incluyendo identificación de donantes, recolección, separación de los componentes, etiquetado, almacenamiento, embalaje y envío, y por lo tanto implementa el

uso del manejo de control de riesgos, control de cambios, acciones correctivas y preventivas además del sistema look-back.

La Norma Oficial Mexicana NOM-253-SSA1-2012, Para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos, se enfoca en todos los requisitos de calidad desde la selección de donante, su identificación, evaluación clínica, evaluación de laboratorio y la autoexclusión por el donante o por terceros, siendo el criterio de exclusión de un donante únicamente el valor de la hemoglobina o del hematocrito.

En cuanto a los criterios para la extracción de componentes sanguíneos mediante métodos aféresis, esta norma establece los valores que deben resultar de las pruebas previas a la donación de componentes sanguíneos por éste método, además que se deberán tener procedimientos normalizados de operación relativos al procesamiento, condiciones adecuadas de almacenamiento y temperatura de conservación de la sangre, componentes sanguíneos, reactivos y muestras, que incluyan las instrucciones a seguir en caso de falla equipos, instrumentos, materiales, suministro eléctrico o cualquier otra eventualidad, registrar cualquier tipo de incidente relacionado con las actividades que se mencionaron.

Se indican explícitamente los requisitos que deben reunir el 100% de de las unidades y mezclas de plasma fresco, desprovisto de factores lábiles y crioprecipitados, siendo éstos una inspección visual, el volumen de plasma o sangre fresca, el porcentaje del Factor VIIIc, conteo de células residuales como eritrocitos, leucocitos y plaquetas previo al congelamiento (aplica a plasma fresco y al desprovisto de factores lábiles) y la cantidad de fibrinógeno (aplica a mezclas de crioprecipitados).

La aportación que da la FEUM al proceso de producción en la fase de inactivación viral, es indicar que todos los hemoderivados deben incluir dos o más procesos de inactivación validados o uno o más procesos de inactivación y uno o mas procesos de eliminación también validados, además de los ensayos de identidad que se realizan al producto terminado.

Uno de los aspectos más importante que aborda la Norma Oficial Mexicana NOM-253-SSA1-2012, Para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos, son las pruebas para la detección de los agentes infecciosos transmisibles por transfusión, siendo obligatorias la detección de Virus B de la hepatitis; Virus C de la hepatitis; Virus de la inmunodeficiencia humana tipos 1 y 2 para el plasma para fraccionamiento. Además contiene también aspectos de control aplicado a las bolsas colectoras de unidades de sangre y los equipos para colectar componentes sanguíneos mediante aféresis y los sistemas de alarma de estos para el control de temperatura, señalando las características que éstos deben tener.

Para llevar a cabo un mecanismo correcto acerca de la trazabilidad de los productos hemoderivados, la norma establece también el tiempo de conservación de documentos y registros, siendo los de mayor interés el registro de ingresos y egresos de sangre y sus

componentes que, a partir del momento de su cancelación se tendrán a resguardo cinco años en archivo activo y cinco años en archivo muerto, los resultados de las determinaciones analíticas a partir de la última donación cinco años en archivo activo y cinco años en archivo muerto y los resultados de las pruebas para detección de enfermedades infecciosas transmisibles por transfusión en los donantes y unidades diez años en archivo activo y cinco años en archivo muerto.

En cuanto a los aspectos técnicos de fabricación, se consideraron las indicaciones que se encuentran en el anexo 4 de la OMS, ya que incluye aspectos generales de control y fabricación de los procesos de centrifugación, separación y congelación.

Para abordar el tema acerca de fabricación, fue necesario hablar de los métodos de fraccionamiento de plasma, tres son las técnicas industriales más usadas para purificar albúmina del plasma, siendo estas el fraccionamiento con alcohol etílico, choque térmico y cromatografía, dado que éstas producen más del 96% del producto electroforéticamente puro. Referente al sistema de fraccionamiento de alcohol etílico se basa en la solubilidad diferencial de proteínas en mezclas de alcohol etílico-agua, la técnica de choque térmico se basa en la estabilidad térmica de la albúmina en comparación con la mayoría de otras proteínas del plasma pues la albúmina no se desnaturaliza fácilmente. En cambio la cromatografía es reconocida como una técnica capaz de obtener productos de alta pureza con grandes rendimientos y se ocupan diferentes tipos de ellas, que son la cromatografía de intercambio iónico, de filtración en gel, afinidad cromatográfica y cromatografía de afinidad colorante-ligando.

Finalmente, se ha incluido el proceso para obtener el permiso para su distribuir y comercializar productos hemoderivados en México. Para poder llevarlo a cabo, fue de suma importancia tomar en cuenta los lineamientos del artículo 43 del RIS, ya que hablan exclusivamente de la distribución y venta de estos productos, cuyos puntos más importantes para realizarlo es el presentar la solicitud de Permiso para Venta o Distribución del lote de hemoderivados ante COFEPRIS, además de la evidencia de conservación en el rango de temperatura de transporte autorizado ya que dicha evidencia debe constar de un registro de temperatura continua. En caso de ser de importación, el registro de temperatura deberá incluir desde la salida del almacén en el país de origen hasta la llegada al almacén de nuestro país.

De manera concreta, el permiso para venta y distribución de productos hemoderivados necesitan una serie de requisitos documentales que son licencia Sanitaria, un aviso de responsable sanitario, el certificado de no presencia de VIH ni Hepatitis, el protocolo resumido de fabricación, copia del registro sanitario y marbetes autorizados, un certificado del país de origen y/o constancia de buenas prácticas de fabricación, las facturas, el certificado de análisis de producto terminado, el permiso de importación y la guía terrestre, marítima o área, además de utilizar el manual de protocolo resumido de fabricación.

5.2.-DISCUSIÓN.

En los últimos años, garantizar la seguridad de productos derivados del plasma ha planteado retos interesantes tanto para las autoridades reguladoras como para las industrias farmacéuticas que se dedican a fraccionar el plasma sanguíneo. Puesto que todos los organismos de regulación industrial del plasma han desarrollado un amplio conjunto de medidas para garantizar la seguridad viral de éstos productos.

Como se mencionó, la agencia reguladora en nuestro país es la COFEPRIS, y el organismo equivalente a nuestra autoridad sanitaria en la comunidad europea y Estados Unidos son la EMA y la FDA respectivamente. En cuanto al marco regulatorio se refieren, México se encuentra regido por lo que se indica en LGS, el RIS, las Normas Oficiales Mexicanas y por supuesto la FEUM, mientras que la legislación de la CE está a cargo de la directiva 2002/98/CE y la Farmacopea Europea y por su lado Estados Unidos se basa en la información contenida en la Ley Federal de alimentos y cosméticos, el CFR Título 21 y USP.

Un tema de suma importancia son los requisitos que la autoridad sanitaria solicita para poder otorgar la autorización de operar un centro de recolección de plasma o fabricación de productos hemoderivados. La licencia sanitaria, el registro y responsable sanitario son requisitos comunes para las tres agencias regulatorias, sin embargo como cada una ha adecuado los requisitos de regulación a las necesidades de su país, México además de los anterior solicita un protocolo resumido de fabricación, la FDA una lista de todos los productos sanguíneos fabricado por cada establecimiento y la EMA la descripción del sistema de calidad. Por otro lado las siguientes pruebas, se consideran obligatorias en todas las agencias reguladoras, son relevantes para la preparación de componentes sanguíneos, y se debe realizar en cada donación individual de sangre una prueba de tipo aprobado para la hepatitis B antígeno de superficie (HBsAg), una prueba anti-HIV1/HIV2 y una prueba para anti-HCV, cuyo resultado de las tres pruebas debe ser negativo.

Es de relevancia mencionar que todas las regulaciones están basadas en la de la CE y las guías publicadas por la OMS, que indica de manera sobresaliente la importancia de llevar a cabo la trazabilidad de cada producto, desde su donación hasta la comercialización, sin embargo la OMS se apoya en la NRA para incrementar la calidad del producto. Gran parte de la regulación internacional, se han emitido por la de EMA, y esta ha sido la pauta principal para desarrollar los aspectos regulatorios en nuestro país, por ejemplo las actividades en el centro de transfusión sanguínea, la preparación del plasma para fraccionamiento que se extiende a la fabricación y la distribución de productos de plasma, sin embargo ha sido moldeada a las necesidades y características de la población mexicana, como son la vigilancia epidemiológica de la población de donantes, políticas a donantes diferidos y prácticas de cribado, además de pruebas obligatorias a cada una de las donaciones, y a las mezclas de plasma y validación de procedimientos de reducción viral, igualmente la evaluación de la calidad del producto, la seguridad y la autorización para su distribución y comercialización.

Referente a la Norma Oficial Mexicana NOM-253-SSA1-2012, Para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos, como se ha venido diciendo, resulta un componente fundamental dentro de la regulación sanitaria que se aplica en México, ya que, en primera instancia es de observancia obligatoria para todo el personal profesional, técnico y auxiliar de los establecimientos públicos, sociales y privados que hacen disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéutico, cubriendo los aspectos necesarios para garantizar que los productos biológicos, no sólo los hemoderivados, cumplen con los estándares de calidad necesarios para preservar la salud de la población mexicana; dentro de los puntos más importantes que cubre esta norma y que son de interés particular se encuentran las condiciones para el procesamiento, conservación, plazo de caducidad y control de calidad de las unidades de sangre y componentes sanguíneos, por lo que es parcialmente equivalente con los lineamientos y recomendaciones emitidos por la OMS, EMEA y FDA.

En el desarrollo de productos hemoderivados hay dos aspectos con mayor relevancia, su regulación y el control en el proceso de fabricación. Esto es porque ambos aspectos generan medicamentos de esta clase con la suficiente calidad, por lo que es importante cubrir el papel que desempeñan las autoridades sanitarias nacionales e internacionales, razón por la que para la elaboración de éste trabajo se abordaron los aspectos técnicos de fabricación, en cuyo contenido se presentaron las técnicas de preparación y purificación principales ya que actualmente, aproximadamente el 35 % del plasma fraccionado en el mundo se obtiene por centrifugación de la sangre entera y el 65 % se obtiene mediante aféresis. El método de fraccionamiento de plasma de Cohn inicialmente diseñado para obtener la albúmina, a lo largo de los años, ha desarrollado con éxito un procedimiento industrial bien establecido que aísla una amplia gama de productos clínicamente útiles. La solidez y capacidad de adaptación a gran escala de la tecnología, por un lado, y la rigidez del marco regulatorio actual, por el otro, explica por qué esta tecnología sigue siendo el método principal en uso a escala industrial, a pesar de que implica un rendimiento subóptimo para la mayoría de las proteínas, además de la albúmina. La tecnología se ha incrementado en complejidad a lo largo de los años, pero adoptando el uso de métodos cromatográficos se ha hecho posible el desarrollo de nuevas terapias con estos medicamentos y mejoras impresionantes en la pureza y la calidad del producto, como los son la cromatografía de intercambio iónico, filtración en gel, afinidad cromatográfica, y por afinidad colorante ligando.

Finalmente el procedimiento para obtener el permiso de un producto hemoderivado para su distribución y comercialización en México, ha sido bastante detallado por la autoridad sanitaria Mexicana, lo que facilita al fabricante realizar el trámite de manera adecuada y eficaz.

En primera instancia, el documento que incluye este tema es el Reglamento de Insumos para la Salud en su artículo 43, y con mayor énfasis sus lineamientos. Además en el Registro Federal de Trámites Empresariales se comunica que para obtener el permiso se necesita una Licencia Sanitaria, tener previamente el aviso de responsable sanitario, un certificado de no presencia de VIH ni Hepatitis, avalado por la entidad regulatoria, el protocolo resumido de fabricación conforme a la guía técnica y formatos auxiliares para la

presentación de los documentos anexos al formato de solicitudes, una copia del registro sanitario y marbetes autorizados, el certificado del país de origen y/o constancia de buenas prácticas de fabricación (si aplica), facturas, certificado de análisis de producto terminado, el permiso de importación (si aplica) y la guía terrestre, marítima o aérea, lo cual es documentación suficiente para garantizar el origen lícito y de calidad de estos medicamentos.

Los requisitos anteriores están en función de lo dictado en los artículos 198, 204, 201, 222, 257, 258, 259 y 373 de la Ley General de Salud y 131, 138, 160, 161, 162, 167 y 201 del Reglamento de Insumos para la Salud.

Todos estos aspectos han sido desarrollados y cubiertos a partir de la normatividad que realiza la Secretaría de Salud con el apoyo de la Comisión Federal para la Protección contra el Riesgo Sanitario y a su vez, de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, puesto que la actualización la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA-2013 “Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos”, la Norma Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-2012 “Etiquetado de medicamentos y Remedios Herbolarios”, la Norma Oficial Mexicana NOM-253-SSA1-2012 “Para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos” y del Reglamento de Insumos para la Salud con sus lineamientos al artículo 43, han hecho posible que México cuente con las herramientas suficientes para definir los aspectos técnicos de regulación y control que los medicamentos hemoderivados necesitan y así ofrecerlos con altos estándares de calidad a la población mexicana.

5.3.-CONCLUSIONES.

- Se observó que hay concordancia entre los documentos que integran el marco regulatorio aplicable a los medicamentos hemoderivados en México, complementando entre sí los aspectos requeridos por la autoridad regulatoria dando como resultado productos de alta calidad, seguridad y eficacia para la población mexicana.
- Se describieron los lineamientos nacionales e internacionales que se aplican en la regulación sanitaria de medicamentos hemoderivados, por lo que se pudieron comparar los estándares de calidad requeridos en Estados Unidos, en la Comunidad Europea y México a través de la Ley General de Salud, el Reglamento de Insumos para la Salud, Normas Oficiales Mexicanas, Acuerdos, Decretos y Guías Internacionales.
- Se dio a conocer el manejo y control que se le da al plasma a través de Norma Oficial Mexicana NOM-253-SSA1-2012 “Para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos”, describiendo las condiciones en las que se debe de encontrar el centro de recolección de plasma, los contenedores de dichos productos, las pruebas necesarias para la detección de agentes infecciosos transmisibles por transfusión, la importancia de la trazabilidad, entre otros.
- Se revisó el proceso general de producción de medicamentos hemoderivados a través de las Guías sobre buenas prácticas de manufactura de centros de Plasmaféresis y artículos científicos, entendiendo así la causa de las pruebas de control de calidad que se aplica a éstos productos.
- Se describió el trámite que se debe llevar a cabo para vender y distribuir productos hemoderivados en México, cuyos requisitos son básicamente licencia sanitaria, registro sanitario, certificado de no presencia de VIH ni Hepatitis avalado por la entidad regulatoria y el protocolo resumido de fabricación conforme a la guía técnica y formatos auxiliares para la presentación de los documentos anexos al formato de solicitudes.

5.4.- REFERENCIAS.

1. Barrantes M. Plasmáferesis: La sangre como Mercancía. Nicaragua. Consultado 24 de Octubre de 2013. Disponible en: <http://www.unesco.org.uy/shs/fileadmin/templates/shs/archivos/DicoParteII.pdf>
2. Burnouf, T (2007). Modern plasma fractionation. Transfusion Medicine Reviews, Vol 21, No 2. Lille, France.
3. Bournof T. (2007). Plasma fractionation in the world: current status. Human Plasma Product Services (HPPS), Vol 14, No 1. Lille, France.
4. Comisión Europea (2010). EudraLex. Normas aplicables a los medicamentos en la Unión Europea. Buenas prácticas de Manufactura para productos medicinales para Uso Humano y Veterinario. Anexo 14. Fabricación de medicamentos derivados de sangre o plasma humanos.
5. Comisión Europea (2008). EudraLex. Normas aplicables a los medicamentos en la Unión Europea. Volumen 4. Buenas Prácticas de Manufactura de productos medicinales para uso Veterinario y Humano. Anexo 1. Manufactura de Productos medicinales Estériles.
6. Council of Europe (2013). European Pharmacopeia. 7 Ed. Strasbourg, France.
7. Cruz J (2003). Basic components of a national blood system. American Journal of Health. Vol 13, No 2.
8. Denizli A, Hacettepe J (2011). Plasma fractionation: conventional and chromatographic methods for albumin purification. Vol 39, No 4. Ankara, Turkia
9. Establecimientos y Productos Biológicos. Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación. Consultado 15 de julio de 2013. Disponible en: <http://www.cofepris.gob.mx/AS/Paginas/Establecimientos%20y%20productos%20biologicos/CertificadoBuenasPracticasFabricacion.aspx> visitado 15 de julio de 2013.
10. Food and Drug Administration (2012). Código de Regulación Federal. Título 21. Volúmen 7. Capítulo 1: Administración de alimentos y medicamentos. Subcapítulo F: Biológicos. Parte 607: Registro de Establecimientos y listado de productos para fabricantes de sangre Humana y productos hemoderivados
11. Food and Drug Administration (2012). Código de Regulación Federal. Título 21. Volúmen 7. Capítulo 1. Subcapítulo F: Biológicos. Parte 601: Licencias.
12. History of Plasma Fractionation (2013). Consultado 28 de Septiembre de 2013. Disponible en: <http://mrb.lynxdesign.com/plasma-industry/history-of-plasma-fractionation/>
13. Johnston A, Adcock W (2000). The Use of Cromatography to Manufacture Purer and Safer Plasma Products. Biotechnology and Genetic Engineering Reviews, Vol 17. Australia
14. Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos (2010). Capítulo IX: Medicamentos y Dispositivos. Subcapítulo V Parte A: Medicamentos y Dispositivos. Sección 360. Título: Registro de Productores de Medicamentos o Dispositivos.
15. Ley del Servicio y Salud Pública (2013). Sección 262. Regulación de Productos Biológicos.
16. Organización Mundial de la Salud. (2011). Guías sobre Buenas Prácticas de Manufactura para Centros de Plasmaferesis. Anexo 4. No. 961.

17. Pharmaceutical Inspection Convention (2007). PIC/S GMP Guide for Blood Establishments.
18. Secretaría de salud (2011). ACUERDO por el que se dan a conocer los trámites y servicios, así como los formatos que aplica la Secretaría de Salud, a través de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, inscritos en el Registro Federal de Trámites y Servicios de la Comisión Federal de Mejora Regulatoria.
19. Secretaría de salud (2011). ACUERDO por el que se emiten los lineamientos a que se refiere el artículo 43 del Reglamento de Insumos para la Salud.
20. Secretaría de Salud (2011). Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 10 ed. Vol II. 21.- Secretaría de Salud (2011). Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 10 ed. Vol II,
21. Secretaría de Salud (2013). Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Suplemento.
22. Secretaría de Salud (2012). Guía de apoyo para el trámite COFEPRIS-05-015-A. Permiso de Venta o Distribución de Productos Biológicos y Hemoderivados. Modalidad A. Productos Biológicos y Hemoderivados. (Liberación de lotes).
23. Secretaria de salud (2007). Guía para el uso clínico de la sangre.
24. Secretaría de salud (2005). Hacia una Política Farmacéutica Integral para México.
25. Secretaria de salud (2012). Ley General de Salud. Publicado en el Diario Oficial de la Federación el 7 de febrero de 1984. Ultima reforma publicada 24 de abril de 2013
26. Secretaría de Salud (2011). Norma Oficial Mexicana NOM-001-SSA1-2010, Que instituye el procedimiento por el cual se revisará, actualizará y editará la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.
27. Secretaría de Salud (2013). Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA-2013. Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos.
28. Secretaria de Salud (2012). Norma Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-2012. Etiquetado de medicamentos y Remedios Herbolarios.
29. Secretaria de Salud (2012). Norma Oficial Mexicana NOM-253-SSA1-2012, Para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos.
30. Secretaria de Salud (2012). Reglamento de Insumos para la Salud. Publicado en el Diario Oficial de la Federación el 4 de febrero de 1998. Ultima reforma publicada 9 de octubre de 2012.
31. Síntesis de la Legislación de la Unión Europea. Consultado 20 de Septiembre de 2013. Disponible en: (http://europa.eu/legislation_summaries/institutional_affairs/decisionmaking_process/114527_es.htm)
32. The European Parliament and the Council of the European Union (2003). Directiva 2002/98/CE del Parlamento Europeo y del Consejo. Por la que se establecen normas de calidad y de seguridad para la extracción, verificación, tratamiento, almacenamiento y distribución de sangre humana y sus componentes y por la que se modifica la Directiva2001/83/CE
33. The United States Pharmacopeial Convention (2013). USP 36, NF 31. Rockville, USA.
34. Volkow P. (2006). SIDA: Aspectos de Salud Pública. Impacto del comercio de la sangre y el plasma en la diseminación del VIH/SIDA. Centro Nacional para la Prevención y el Control del VIH/SIDA. CENSIDA, Instituto Nacional de Salud Pública INSP. México.

5.5.- ANEXOS.

1. PROTOCOLO RESUMIDO DE FABRICACIÓN PARA HEMODERIVADOS.

COMISION FEDERAL PARA LA PROTECCION CONTRA RIESGOS SANITARIOS
MANUAL DE PROTOCOLOS RESUMIDOS DE FABRICACION
PROTOCOLO RESUMIDO DE FABRICACION PARA HEMODERIVADOS



La certificación de la entidad regulatoria de no presencia de VIH, hepatitis.

I. CONTROL FINAL

1. Nombre	2. Nombre del propietario	
3. Nombre y dirección del fabricante		
4. Número de Lote	5. Fecha de fabricación	6. Fecha de caducidad
7. Tipo de contenedor	8. Número de contenedores	
9. No. de Dosis por contenedor	10. Temperatura de almacenamiento	
11. Concentración albúmina	12. Apariencia	
13. Composición proteica	14. Contenido de proteína	
15. Solubilidad (si procede)	16. Potencia	
17. Inactivación Viral		
18. La inactivación viral del lote fue realizada por los métodos		

Que corresponden a lo establecido en el expediente del producto.

A. Materia prima

1. Ubicación de los donadores	2. Con pago		
3. Las donaciones individuales deben dar pruebas negativas para;			
Marcador viral	Método	Kit de prueba	Resultado
3.1. Anti VIH 1, 2 y/o NAT			
3.2. Anticuerpos contra Hepatitis B y/o NAT			
3.3. Anti hepatitis C y/o NAT			
3.4. Parvovirus B 16 y/o NAT			

.5. La misma información deberá ser dada cuando aplique para:

Alanina amino transferasa _____ Anti treponema _____

II. MEZCLA DE PLASMA

1. No. de lote de la mezcla	2. Fecha de fabricación
3. Volumen de la mezcla	4. Número de donadores
5. Proteínas	6. Cuenta bacteriana
7. Dirección de los centros de plasmaféresis (cuando proceda)	
8. Pruebas de marcadores virales; este lote fue fabricado con mezclas de plasma con resultados negativos para:	

Marcador viral	Método	Kit de prueba	Resultado	Fecha de prueba
8.1. Anti VIH ½ y/o NAT				

- 8.2. Anticuerpos hepatitis B
y/o NAT
- 8.3. Anti hepatitis C y/o NAT
- 8.4. Antiparvovirus B 19 y/o
NAT

A. Fraccionamiento

- | | | | |
|------------------------|--------------------|-------------------------------|--------------|
| 1. Volumen inicial | 2. Fecha de inicio | 3. Fecha de terminación | |
| 4. Método | 5. Número de lote | 6. Concentración de proteínas | |
| 7. Pruebas de control: | a) Fecha | b) Método | c) Resultado |
| | Fecha | Método | Resultado |
| | Fecha | Método | Resultado |

III. PRODUCTOS INTERMEDIOS

- | | | | |
|--|-------------------|-------------|--------------|
| 1. Fecha de fabricación | 2. Número de lote | 3. Cantidad | |
| 4. Potencia o concentración: | a) Fecha | b) Método | c) Resultado |
| 5. Temperatura de almacenamiento | | | |
| 6. Número de los lotes de la mezcla utilizada | | | |
| 7. Esterilidad: | a) Fecha | b) Método | c) Resultado |
| 8. Tiempo de almacenamiento | | | |
| 9. Pruebas de control para los productos intermedios específicos | | | |

IV. COMPOSICION DEL GRANEL FINAL DEL PRODUCTO ESPECIFICO

- | | | | |
|--|-------------------------|----------------------|------------------|
| 1. Fecha de inicio | 2. Fecha de terminación | | |
| 3. Número de lote | 4. Cantidad obtenida | | |
| 5. Estabilizadores: | a) Naturaleza | b) Número de lote | c) Concentración |
| 6. Granel (es) concentrado(s): | a) Número de lote | | |
| | b) Título | c) Volumen utilizado | |
| 7. Diluyente: | a) Naturaleza | b) Volumen | c) No. de lote |
| 8. Conservante (si aplica): | a) Naturaleza | b) Número de lote | c) Volumen |
| | d) Concentración final | | |
| 9. Pruebas de Control de Calidad específicas del granel Final | | | |
| a) Fecha | b) Método | c) Resultado | |
| d) Cumplen | e) Aprobó | | |
| f) Excipientes para hemoderivados y pruebas específicas | | | |

V. PRODUCTO TERMINADO: LLENADO

- | | | | |
|--------------------------------|--------------------|---------------------------|--------------|
| 1. No. de lote | 2. Fecha | 3. Volumen por recipiente | |
| 4. No. de dosis por recipiente | 5. No. de unidades | 6. Fecha de caducidad | |
| 7. Liofilización (si aplica): | a) Fecha de inicio | b) Fecha de terminación | |
| | c) Parámetros | | |
| 8. Pruebas de control: | a) Fecha | b) Método | c) Resultado |
| | Fecha | Método | Resultado |
| | Fecha | Método | Resultado |

VI. CONTROL DE PRODUCTO TERMINADO

Las pruebas realizadas dependerán del producto específico y de las monografías correspondientes.

1. Prueba de identidad;	a) Fecha	b) Método	c) Resultado
2. Prueba de esterilidad;	a) Fecha	b) Método	c) Resultado
d) Fue necesario repetir la prueba	e) Cuántas veces	f) No. de contenedores probados	
g) Temperatura promedio de incubación		h) Fecha de inicio	i) Fecha de terminación
3. Prueba de potencia;	a) Fecha	b) Método	c) Resultado
4. Prueba general de seguridad (si aplica);	a) Fecha de inoculación		b) Número de animales
c) Peso de los animales	d) Dosis administrada		e) Vía de inoculación
f) Fecha de lectura final		g) Resultado	
h) Resultados (detallando los muertos)			
5. Prueba de Pirógenos o endotoxinas;	a) Fecha	b) Método	c) Resultado
6. Prueba de pureza;	a) Fecha	b) Método	c) Resultado
7. Pruebas fisicoquímicas;	a) Fecha	b) Método	c) Resultado
8. Contenido de proteínas:	a) Fecha	b) Método	c) Resultado
9. Composición proteica:	a) Fecha	b) Método	c) Resultado
10. pH:	a) Fecha	b) Método	c) Resultado
11. Apariencia:	a) Fecha	b) Método	c) Resultado
12. Osmolaridad:	a) Fecha	b) Método	c) Resultado
13. Estabilidad (si aplica):	a) Fecha	b) Método	c) Resultado
14. Preservativo:	a) Tipo	b) Concentración por dosis humana	
	c) Fecha	d) Método	e) Resultado
15. . Contenido de humedad (si aplica);	a) Fecha	b) Método	c) Resultado
16. Actividad anticomplementaria:	a) Fecha	b) Método	c) Resultado
17. Contenido de IgA:	a) Fecha	b) Método	c) Resultado
18. Precalikeina:	a) Fecha	b) Método	c) Resultado
19. Actividad Anti A:	a) Fecha	b) Método	c) Resultado
20. Actividad Anti B:	a) Fecha	b) Método	c) Resultado
21. Isoaglutininas pruebas específicas:	a) Fecha	b) Método	c) Resultado

2.- AVISO DE RESPONSABLE SANITARIO.

				Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios																							
Aviso de Funcionamiento, de Responsable Sanitario y de Modificación o Baja																											
NO. RUPA																											
<small>ANTES DE LLENAR ESTE FORMATO LEA CUIDADOSAMENTE EL INSTRUCTIVO, LA GUÍA Y EL LISTADO DE DOCUMENTOS ANEXOS. LLENAR CON LETRA DE M O L D E L E G I B L E O A M Á Q U I N A O C O M P U T A D O R A</small>																											
1 SELECCIONE EL TIPO DE TRÁMITE Y LA MODALIDAD:																											
<input type="checkbox"/> AVISO DE FUNCIONAMIENTO		<input type="checkbox"/> AVISO DE RESPONSABLE SANITARIO		<input type="checkbox"/> AVISO DE MODIFICACIÓN O BAJA DEL ESTABLECIMIENTO		<input type="checkbox"/> AVISO DE MODIFICACIÓN O BAJA DE RESPONSABLE SANITARIO																					
AVISO DE FUNCIONAMIENTO DE ESTABLECIMIENTO DE PRODUCTOS Y SERVICIOS																											
AVISO DE FUNCIONAMIENTO Y DE RESPONSABLE SANITARIO DEL ESTABLECIMIENTO DE INSUMOS PARA LA SALUD																											
<input type="radio"/> FARMACIA		SIN VENTA DE MEDICAMENTOS CONTROLADOS NI PRODUCTOS BIOLÓGICOS		<input type="radio"/> FÁBRICA DE DISPOSITIVOS MÉDICOS		<input type="radio"/> ALMACÉN DE MEDICAMENTOS NO CONTROLADOS O DE REMEDIOS HERBOLARIOS																					
<input type="radio"/> FARMACIA ALOPÁTICA				<input type="radio"/> ALMACÉN DE DISPOSITIVOS MÉDICOS		<input type="radio"/> ALMACÉN DE MATERIAS PRIMAS PARA LA ELABORACIÓN DE MEDICAMENTOS (NO CONTROLADOS)																					
<input type="radio"/> BOTICA				<input type="radio"/> FÁBRICA DE REMEDIOS HERBOLARIOS																							
<input type="radio"/> DROGUERÍA																											
AVISO DE FUNCIONAMIENTO Y DE RESPONSABLE SANITARIO DEL ESTABLECIMIENTO DE SERVICIOS DE SALUD																											
<input type="radio"/> ESTABLECIMIENTO DE ATENCIÓN MÉDICA QUE NO REALIZA ACTOS QUIRÚRGICOS U OBSTÉTRICOS				<input type="radio"/> CONSULTORIO																							
<input type="radio"/> COMERCIO AL POR MENOR DE ANTEOJOS Y ACCESORIOS				<input type="radio"/> CONSULTORIO DENT																							
<input type="radio"/> LABORATORIO DE ANÁLISIS CLÍNICOS				<input type="radio"/> AMBULANCIA (SI MARCA ESTA OPCIÓN FAVOR DE REQUISITAR EL RECUADRO No. 4)																							
<input type="radio"/> SERVICIOS DE ASISTENCIA SOCIAL																											
AVISO DE FUNCIONAMIENTO Y DE RESPONSABLE SANITARIO DEL ESTABLECIMIENTO DE SALUD AMBIENTAL																											
<input type="radio"/> ESTABLECIMIENTO QUE ALMACENA O COMERCIALIZA AL POR MAYOR PLAGUICIDAS				<input type="radio"/> ESTABLECIMIENTO QUE ALMACENA O COMERCIALIZA AL POR MAYOR NUTRIENTES VEGETALES																							
<input type="radio"/> ESTABLECIMIENTO QUE ALMACENA O COMERCIALIZA AL POR MAYOR SUSTANCIAS TÓXICAS DE USO INDUSTRIAL				<input type="radio"/> PRODUCTOS CON LÍMITE DE METALES PESADOS																							
IMPORTANTE: INDIQUE LA CLAVE Y SU DESCRIPCIÓN DEL SCIAN QUE CORRESPONDE A LA ACTIVIDAD QUE SE REALIZA EN EL ESTABLECIMIENTO.																											
CLAVE (S.C.I.A.N.)				DESCRIPCIÓN DEL S.C.I.A.N.																							
2 DATOS DEL PROPIETARIO:																											
NOMBRE DEL PROPIETARIO (PERSONA FÍSICA) O RAZÓN SOCIAL (PERSONA MORAL)						R.F.C.																					
						C.U.R.P. (DATO OPCIONAL)																					
CALLE, NÚMERO EXTERIOR Y NÚMERO O LETRA INTERIOR				COLONIA		DELEGACIÓN O MUNICIPIO																					
LOCALIDAD			CODIGO POSTAL		ENTIDAD FEDERATIVA																						
ENTRE CALLE		Y CALLE		TELÉFONO		FAX																					
3 DATOS DEL ESTABLECIMIENTO:																											
RAZÓN SOCIAL O DENOMINACIÓN DEL ESTABLECIMIENTO						R.F.C.																					
CALLE, NÚMERO EXTERIOR Y NÚMERO O LETRA INTERIOR				COLONIA		DELEGACIÓN O MUNICIPIO																					
LOCALIDAD			CODIGO POSTAL		ENTIDAD FEDERATIVA																						
ENTRE CALLE		Y CALLE		TELÉFONO		FAX																					
HORARIO:		<table border="1"> <tr> <td>D</td><td>L</td><td>M</td><td>M</td><td>J</td><td>V</td><td>S</td><td>DE</td> </tr> <tr> <td>D</td><td>L</td><td>M</td><td>M</td><td>J</td><td>V</td><td>S</td><td>DE</td> </tr> </table>		D	L	M	M	J	V	S	DE	D	L	M	M	J	V	S	DE	FECHA DE INICIO DE ACTIVIDADES		DÍA		MES		AÑO	
D	L	M	M	J	V	S	DE																				
D	L	M	M	J	V	S	DE																				
REPRESENTANTE LEGAL NOMBRE COMPLETO				C.U.R.P.		(DATO OPCIONAL)		CORREO ELECTRÓNICO																			
PERSONA AUTORIZADA NOMBRE COMPLETO				C.U.R.P.		(DATO OPCIONAL)		CORREO ELECTRÓNICO																			
IMPORTANTE: UTILICE UN FORMATO PARA CADA TRÁMITE Y PRÉSENTELO EN ORIGINAL Y COPIA SIMPLE																											

3.- FORMATO FD-2830.REGISTRO DE CENTROS DE SANGRE Y LISTADO DE PRODUCTOS.

DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES FOOD AND DRUG ADMINISTRATION BLOOD ESTABLISHMENT REGISTRATION AND PRODUCT LISTING	1. REGISTRATION NUMBER FEI: CFN: 2. U.S. LICENSE NUMBER	3. REASON FOR SUBMISSION .1 <input type="checkbox"/> ANNUAL REGISTRATION .2 <input type="checkbox"/> INITIAL REGISTRATION .3 <input type="checkbox"/> CHANGE IN INFORMATION	FOR FDA USE ONLY DISTRICT OFFICE:																																																																																																																																																																																																																																																																																														
PLEASE READ INSTRUCTIONS CAREFULLY. Be sure to indicate any changes in your legal name or actual location in Item 4, and any changes in your mailing address in Item 5. Print all entries and make all corrections in red ink, if possible. Enter your phone number in Item 8.2 and the phone number of your actual location in Item 4.1. Sign the form and return to FDA. After validation, you will receive your Official Registration for the ensuing year. ENTER ALL CHANGES IN RED INK AND CIRCLE.																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
4. LEGAL NAME AND LOCATION (Include legal name, number and street, city, state, country, and post office code.) 4.1 PHONE ()	5. TYPE OF OWNERSHIP .1 <input type="checkbox"/> SINGLE PROPRIETORSHIP .2 <input type="checkbox"/> PARTNERSHIP .3 <input type="checkbox"/> CORPORATION profit ____ non-profit ____ .4 <input type="checkbox"/> COOPERATIVE ASSOCIATION .5 <input type="checkbox"/> FEDERAL (non-military) .6 <input type="checkbox"/> U.S. MILITARY .7 <input type="checkbox"/> STATE .8 <input type="checkbox"/> COUNTY/MUNICIPAL/HOSPITAL AUTHORITY .9 <input type="checkbox"/> OTHER (Specify):		10. TYPE ESTABLISHMENT (Check all boxes that describe routine or autologous operations.) .1 <input type="checkbox"/> COMMUNITY (NON-HOSPITAL) BLOOD BANK .2 <input type="checkbox"/> HOSPITAL BLOOD BANK .3 <input type="checkbox"/> PLASMAPHERESIS CENTER .4 <input type="checkbox"/> PRODUCT TESTING LABORATORY * ____ INDEPENDENT ____ ASSOCIATED W/ COMMUNITY or HOSPITAL BLOOD BANK .5 <input type="checkbox"/> HOSPITAL TRANSFUSION SERVICE * ____ APPROVED FOR MEDICARE REIMBURSEMENT ____ NOT APPROVED FOR MEDICARE REIMBURSEMENT .6 <input type="checkbox"/> COMPONENT PREPARATION FACILITY .7 <input type="checkbox"/> COLLECTION FACILITY .8 <input type="checkbox"/> DISTRIBUTION CENTER .9 <input type="checkbox"/> BROKER/WAREHOUSE .10 <input type="checkbox"/> OTHER (Specify):																																																																																																																																																																																																																																																																																														
5. OTHER NAMES USED AT THIS LOCATION (Include trade name, doing-business-as, previous names, and other firms co-located, if applicable, include registration number.)	11. PRODUCTS <table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse; font-size: x-small;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align:center;"><input type="checkbox"/> ALLOGENIC</th> <th style="text-align:center;"><input type="checkbox"/> AUTOLOGOUS</th> <th style="text-align:center;"><input type="checkbox"/> DIRECTED</th> <th style="text-align:center;">COLLECT (1)</th> <th style="text-align:center;">MANUAL APHERESIS (2)</th> <th style="text-align:center;">AUTOMATED APHERESIS (3)</th> <th style="text-align:center;">PREPARE (4)</th> <th style="text-align:center;">LEUKOCYTES REDUCED (5)</th> <th style="text-align:center;">IRRADIATED (6)</th> <th style="text-align:center;">DONOR RETESTED (7)</th> <th style="text-align:center;">TEST (8)</th> <th style="text-align:center;">STORE and DISTRIBUTE to OTHERS (9)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>WHOLE BLOOD</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>RED BLOOD CELLS (RBC)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>RBC FROZEN</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>RBC DEGLYCEROLIZED</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>RBC REJUVENATED</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>RBC REJUVENATED FROZEN</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>RBC REJUVENATED DEGLYCEROLIZED</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>CRYOPRECIPITATED AHF</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>PLATELETS</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>LEUKOCYTES / GRANULOCYTES</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>PLASMA</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>PLASMA CRYOPRECIPITATE REDUCED</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>FRESH FROZEN PLASMA</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>LIQUID PLASMA</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>THERAPEUTIC EXCHANGE PLASMA</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>SOURCE LEUKOCYTES</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>SOURCE PLASMA</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>RECOVERED PLASMA</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>BLOOD PRODUCTS FOR DIAGNOSTIC USE</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>BLOOD BANK REAGENTS</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>OTHER</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table>				<input type="checkbox"/> ALLOGENIC	<input type="checkbox"/> AUTOLOGOUS	<input type="checkbox"/> DIRECTED	COLLECT (1)	MANUAL APHERESIS (2)	AUTOMATED APHERESIS (3)	PREPARE (4)	LEUKOCYTES REDUCED (5)	IRRADIATED (6)	DONOR RETESTED (7)	TEST (8)	STORE and DISTRIBUTE to OTHERS (9)	WHOLE BLOOD													RED BLOOD CELLS (RBC)													RBC FROZEN													RBC DEGLYCEROLIZED													RBC REJUVENATED													RBC REJUVENATED FROZEN													RBC REJUVENATED DEGLYCEROLIZED													CRYOPRECIPITATED AHF													PLATELETS													LEUKOCYTES / GRANULOCYTES													PLASMA													PLASMA CRYOPRECIPITATE REDUCED													FRESH FROZEN PLASMA													LIQUID PLASMA													THERAPEUTIC EXCHANGE PLASMA													SOURCE LEUKOCYTES													SOURCE PLASMA													RECOVERED PLASMA													BLOOD PRODUCTS FOR DIAGNOSTIC USE													BLOOD BANK REAGENTS													OTHER												
	<input type="checkbox"/> ALLOGENIC	<input type="checkbox"/> AUTOLOGOUS	<input type="checkbox"/> DIRECTED	COLLECT (1)	MANUAL APHERESIS (2)	AUTOMATED APHERESIS (3)	PREPARE (4)	LEUKOCYTES REDUCED (5)	IRRADIATED (6)	DONOR RETESTED (7)	TEST (8)	STORE and DISTRIBUTE to OTHERS (9)																																																																																																																																																																																																																																																																																					
WHOLE BLOOD																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
RED BLOOD CELLS (RBC)																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
RBC FROZEN																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
RBC DEGLYCEROLIZED																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
RBC REJUVENATED																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
RBC REJUVENATED FROZEN																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
RBC REJUVENATED DEGLYCEROLIZED																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
CRYOPRECIPITATED AHF																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
PLATELETS																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
LEUKOCYTES / GRANULOCYTES																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
PLASMA																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
PLASMA CRYOPRECIPITATE REDUCED																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
FRESH FROZEN PLASMA																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
LIQUID PLASMA																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
THERAPEUTIC EXCHANGE PLASMA																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
SOURCE LEUKOCYTES																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
SOURCE PLASMA																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
RECOVERED PLASMA																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
BLOOD PRODUCTS FOR DIAGNOSTIC USE																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
BLOOD BANK REAGENTS																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
OTHER																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
6. MAILING ADDRESS OF REPORTING OFFICIAL (include institution name if applicable, number and street, city, state, country, and post office code.) 7.1 E-MAIL ADDRESS 7.2 PHONE ()	7. U.S. AGENT (include name, institution name if applicable, number and street, city, state, and zip code.)			U.S. LICENSE NUMBER OF PARENT FIRM																																																																																																																																																																																																																																																																																													
8. REPORTING OFFICIAL'S SIGNATURE 8.1 TYPED NAME 8.2 E-MAIL ADDRESS 8.3 PHONE ()	8.4 DATE																																																																																																																																																																																																																																																																																																