

Importación de hemoderivados en Cuba. Necesidad de su regulación

Import of hemoderivatives in Cuba. Need of its regulation

Lic. María del Pilar Álvarez Castelló; Lic. Yasmianny Pérez Gómez; MSc. Rolando B. Domínguez Morales

Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED). Ciudad de La Habana, Cuba.

RESUMEN

Se revisa la literatura científica y reguladora actual y se exponen ejemplos de casos publicados al nivel mundial relacionados con la infección de pacientes que reciben sangre o sus derivados contaminados; se hace un recuento de la situación en Cuba con respecto a las infecciones transmisibles por transfusión y al pesquisaje masivo de las donaciones de sangre. Se comenta sobre la importación de hemoderivados en diferentes países y el marco regulador sobre el que se sustenta el comercio de estos medicamentos, así como lo establecido por la Organización Mundial de la Salud. Se aborda la situación del país en relación con la importación de hemoderivados y se formulan propuestas de requisitos para establecer la importación controlada de estos medicamentos, con vistas a dar respuesta a necesidades del Sistema Nacional de Salud.

Palabras clave: hemoderivados, derivados sanguíneos, regulación.

ABSTRACT

The current scientific and regulating literature is reviewed and examples of cases published at the world level related to the infection of patients receiving blood or its contaminated derivatives are given. An account of the situation in Cuba as regards the transfusion-borne infections and the mass screening of blood donations is made. Comments are made on the

import of hemoderivatives in different countries and on the regulating framework supporting drug trade, as well as on what is established by the World Health Organization. The situation of the country in relation to the import of hemoderivatives is dealt with, and some proposals of requisites to establish the controlled import of these drugs are made aimed at meeting the needs of the National Health System.

Key words: Hemoderivatives, blood derivatives, regulation.

INTRODUCCIÓN

Los medicamentos son indispensables para curar, aliviar, tratar, prevenir o diagnosticar las enfermedades y sus síntomas. Existe un importante grupo de medicamentos que se obtiene a partir de la sangre o el plasma humanos, denominados hemoderivados, que son producidos a escala industrial mediante el procesamiento de grandes mezclas de un componente sanguíneo (generalmente plasma o concentrados de leucocitos).

Dentro de los hemoderivados se incluyen:

- La albúmina y las soluciones de proteínas plasmáticas.
- Las inmunoglobulinas.
- Los factores de la coagulación.
- El factor de transferencia.

Estos productos son especialmente sensibles por su origen y por estar destinados al tratamiento o prevención de enfermedades de alto riesgo para la vida, por lo que se consideran medicamentos prioritarios en un servicio de salud.

Por otra parte, aunque el comercio de los hemoderivados tiene una amplia difusión al nivel mundial, los riesgos de esta práctica han traído como consecuencia, principalmente a partir de la década de los 80 de la pasada centuria, que se hayan detectado miles de personas infectadas, en mayor medida por el virus de la hepatitis C (VHC) y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), por recibir sangre o sus derivados contaminados. Este hecho motivó que las autoridades de salud de los diferentes países establezcan requerimientos muy específicos para el control de estos productos con vistas a garantizar la seguridad de los mismos. Asimismo, la Organización Mundial de la Salud (OMS) dedica ingentes esfuerzos para promover la seguridad de la sangre y sus derivados.

El objetivo es exponer una breve panorámica de los requerimientos establecidos en diferentes países y organismos mundiales que posibilitan el comercio de hemoderivados, así como analizar la situación existente en el país respecto a la importación de estos productos y proponer las acciones encaminadas para garantizar la adquisición, de este tipo de medicamentos, cuando constituya una necesidad prioritaria del Ministerio de Salud Pública.

Para ello, se revisó la literatura disponible relacionada con la temática de seguridad de los hemoderivados y el comercio de los mismos en diferentes países, así como publicaciones nacionales y normativas, lineamientos y regulaciones establecidos al nivel nacional, en relación con la importación de hemoderivados. Adicionalmente, se tomaron en cuenta las experiencias adquiridas en los últimos 2 años, relacionadas con la importación de diversos hemoderivados por necesidades del Sistema Nacional de Salud (SNS).

Transmisión de infecciones virales mediante el uso e intercambio de sangre. Panorama internacional

El comercio de la sangre y sus derivados tiene amplia difusión al nivel mundial. No obstante, los riesgos de esta práctica han traído como consecuencia, principalmente a partir de la década de los 80 de la pasada centuria, que haya sido detectada gran cantidad de personas infectadas por recibir sangre o sus derivados contaminados en muchos países (en mayor medida por VHC y VIH).

Los niveles de seguridad que ofrecen la sangre y sus componentes en la actualidad son los más elevados alcanzados, debido a las innumerables medidas que se adoptan para evitar la transmisión de enfermedades infecciosas, de diversa índole, por el uso de los productos sanguíneos. A pesar de esto, la transmisión de agentes infecciosos por este concepto, continúa siendo un problema a erradicar al nivel mundial, máxime cuando nos encontramos en una era donde la existencia de patógenos emergentes y re-emergentes, constituyen un reto creciente para la medicina transfusional, los fabricantes de hemoderivados y las autoridades sanitarias.¹⁻⁴

Transmisión viral y hemoterapia. Panorama nacional

En Cuba, la infección por VHC se identificó como un problema de salud desde los inicios de la década de los 90, cuando algunos investigadores detectaron anticuerpos en donantes de sangre (con una seroprevalencia de 0,71 %), pacientes politransfundidos, así como en otros grupos de riesgo, y se diagnosticaron por esa época, los primeros pacientes receptores de sangre con distintas fases de la infección. A partir de estos resultados, en 1992 se estableció un programa nacional que incluyó la vigilancia epidemiológica centinela en centros colectores de sangre, la producción nacional de juegos de diagnosticadores para el pesquisaje masivo de los donantes de sangre, las investigaciones básicas en la biología molecular del VHC para satisfacer estos propósitos y el tratamiento de los enfermos.⁵

En 1995 se logró el pesquisaje masivo de todos los donantes de sangre del país con el uso de los juegos de diagnóstico UMELISA-HCV (TecnoSuma SA, La Habana, Cuba), que evolucionaron hasta alcanzar un sistema de tercera generación que está en uso desde 1998. A pesar del pesquisaje, un estudio realizado en el año 2003 en multitransfundidos cubanos, indicó que el VHC es el virus más transmitido en Cuba, aunque ni el número de unidades transfundidas ni la transfusión resultaron los factores de riesgo principales en este grupo de pacientes, ya que las mayores tasas de seroprevalencia estuvieron asociadas con la existencia de múltiples factores de riesgo ajenos al uso de la terapia transfusional, como el empleo de jeringuillas y agujas re-esterilizadas, procedimientos de hemodiálisis, tratamiento o investigaciones médicas invasivas, entre otros.⁵

En relación con el VIH, en Cuba se desarrollaron sistemas de pesquisaje autóctonos y se inició el pesquisaje masivo a los donantes de sangre por ELISA con antígenos naturales en 1986 mediante el sistema ELISA DAVIH, de DAVIHLab y más adelante con el sistema

UMELISA HIV 1/2 de TecnoSuma.⁵ En cuanto al VIH, se ha reportado que el número de casos confirmados se eleva todos los años, que corresponde con un incremento de la positividad en donantes de sangre. Asimismo, se ha apreciado un ligero incremento de la transmisión de la infección por esta vía, según lo reportado por la Dra. *Graciela Delgado*, de la Dirección Nacional de Epidemiología del MINSAP en su conferencia "Panorámica de las enfermedades transmitidas por la sangre. Situación epidemiológica en Cuba" (Taller sobre Seguridad de la Sangre y sus derivados; Primera Conferencia de Reglamentación Farmacéutica; abril, 2004).

Otros agentes, responsables de las llamadas enfermedades emergentes y re-emergentes, podrían ser transmitidos mediante la transfusión de sangre o sus componentes; entre estos se encuentran: el virus de la hepatitis G (VHG), el virus herpes humano tipo 8 (VHH-8), el virus transmisible por transfusión (VTT), el SEN-V, considerándose además los priones, el virus que causa el síndrome respiratorio agudo severo (SARS), así como el virus del Nilo Occidental (VNO), para los cuales no existen métodos de pesquisaje en los bancos de sangre del país, por lo que pudieran representar un peligro potencial para la seguridad de la sangre.⁶

Entorno regulador mundial sobre el comercio de hemoderivados

En cuanto al comercio de hemoderivados entre países, se ha producido un incremento al nivel mundial en los últimos años. Por ejemplo, en Australia el uso de inmunoglobulina intravenosa (IgIV) ha crecido a un ritmo del 15 % anual y se espera que continúe así hasta el 2011, forzando a las autoridades locales de salud a tomar decisiones políticas drásticas. Hasta fecha reciente, Australia se autoabastecía de sangre y sus derivados, pero la demanda incrementada de IgIV hizo que en el 2004 la Autoridad Nacional de Sangre (NBA, por sus siglas en inglés), comenzara a importar derivados del plasma, para lo que se consideraron los mismos requerimientos establecidos por la TGA (autoridad reguladora de medicamentos de Australia, por sus siglas en inglés) para los productos nacionales.⁷

Por otra parte, la importación de sangre y productos derivados entre los países de la Unión Europea (UE), está regulada a través del Tratado de Ámsterdam de 1997, que le da poder a esta para regular sobre la calidad y seguridad de la sangre y sus derivados. Esto se realiza con vistas a que los países miembros sean capaces de importar sangre y sus derivados de otros para satisfacer las necesidades nacionales de estos productos. La regulación con elevados estándares facilita la cooperación entre los sistemas de salud, además que permite a los ciudadanos europeos a tener confianza en que el tratamiento con productos sanguíneos que pudieran recibir en cualquier otro país de Europa, le protegerá adecuadamente de enfermedades de origen sanguíneo (UE. MEMO/05/338. Questions and Answers on EU regulation of blood and its derivatives. Brussels, September 30, 2005. Disponible en:

http://europa.eu.int/comm/health/ph_threats/human_substance/blood_en.htm

La regulación de los derivados del plasma en la UE incluye: la obligatoriedad de la autorización de comercialización (registro sanitario) y la liberación de los lotes a ser utilizados en los países miembros. Este procedimiento es adicional a la liberación de lotes que tiene que llevar a cabo el fabricante. Las directivas europeas requieren que los estados miembros reconozcan la liberación de lotes de la autoridad oficial de control llevada a cabo en cualquier otro estado miembro, lo que significa que, una vez que un lote ha sido liberado por la autoridad competente en uno de los estados miembros, puede ser válido para los restantes estados miembros en caso necesario. Como salvaguarda adicional para la protección de la salud pública, este procedimiento provee un sistema de intercambio de información entre todas las autoridades competentes y los titulares de las autorizaciones de comercialización concernientes (European Commission. EDQM/OCABR of Biological

Substances. European Network of Official Medicinal Control Laboratories. Compilation of relevant documentation in relation to Official Control Authority Batch release of biological medicinal products for human use concerned by the Procedure in EC/EEA Member States. 2006;7-76).

Asimismo, existe un acuerdo de reconocimiento mutuo entre la UE y Suiza en vigor desde junio de 2002, que incluye el reconocimiento en materia de autorización de comercialización, buenas prácticas de producción (GMPs) y liberación de lotes de derivados de la sangre. Este acuerdo no es aplicable para ingredientes activos plasmáticos fabricados en un país diferente de Suiza o de la UE (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Mutual Recognition Agreements EC-Switzerland. Questions and Answers. Covering Interpretation on Chapter 15. Explanatory Notes, Annex 16 and Notice to Applicants. EMEA/MRA/CH/84/02/final. December 18, 2002).

En los Estados Unidos, dentro de los productos biológicos regulados por el Centro de Evaluación e Investigación de Biológicos (CBER, por sus siglas en inglés), de la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA en inglés) se encuentran los productos derivados de la sangre obtenidos por fraccionamiento (hemoderivados). El CBER es el responsable de asegurar la seguridad y efectividad de estos productos y que estén en cumplimiento con las regulaciones de la FDA y otras leyes y disposiciones aplicables. En EE.UU., estos productos son registrados (licenciados) antes de su comercialización. La liberación de lotes por la autoridad nacional de control puede ser requerida por el director del CBER y no podrán ser distribuidos hasta tanto se reciba la aprobación oficial correspondiente (FDA/CBER. Compliance Program Guidance Manual. Inspection of Biological Drug Products 2004. 7345.848). (FDA. Guidance on alternatives on lot release for licensed biological products. Federal Register. Notices/Vo. 58, No. 137/July 20, 1993).

De acuerdo con lo que establece la OMS, las Autoridades Nacionales Reguladoras de Medicamentos (ARM) son las responsables de la regulación y control de los productos medicinales derivados del plasma humano (hemoderivados). En este sentido, formula las funciones para: el registro sanitario o licencia de estos productos que otorga la autorización para su comercialización en el país, licencia del sitio de fabricación y verificación del cumplimiento de las GMPs, decide el nivel de control a aplicar a cada producto para demostrar consistencia de fabricación, mediante la liberación de lotes, para lo cual es necesario considerar la naturaleza del producto y su historial de fabricación. Otra función es la relacionada con el establecimiento de los materiales de referencia requeridos para estos productos, así como la vigilancia poscomercialización con el reporte de los eventos adversos relacionados con los hemoderivados. La ARM debe poseer un sistema que permita la retirada de lotes de hemoderivados del mercado, revocar aprobaciones y comunicar tales decisiones a los fabricantes, usuarios y ARM de los países importadores de tales productos.⁸ Otro aspecto de interés relacionado con la comercialización mundial de hemoderivados es que en la actualidad, es una práctica establecida y aceptada por la OMS la realización de Contratos de Fraccionamiento, que consisten en que el plasma es colectado en un país y fraccionado en una planta usualmente de otro país. (World Federation of Haemophilia. Facts and figures. Contract Fractionation. Revised Edition. No. 5. June 2004). (WHO. Information Sheet. Plasma Contract Fractionation Program).

Situación de la importación de hemoderivados en Cuba

Sobre la importación de hemoderivados en Cuba, es conocido que a partir de la década de los 60 del pasado siglo, se adquirían de la extinta Unión Soviética, principalmente albúmina humana 5, 10 y 20 % (IV) e inmunoglobulina humana 10 % (IM). A raíz del surgimiento del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), en la década de los 80, se decidió la suspensión de las importaciones de hemoderivados al país, lo cual fue ratificado en circular

de fecha 4 de enero de 1995 del CECMED. Para entonces, la producción de estos medicamentos fue asumida, en una primera etapa, por la planta piloto de fraccionamiento de la Empresa de Producciones Biológicas "Carlos J. Finlay", y a partir de 1988 hasta la actualidad, por la Planta de Hemoderivados. Además de la mencionada circular, varias normativas nacionales han establecido la prohibición de importación y entrada de hemoderivados al país por distintas vías. (OPS. THS/EV-2005/009. Documentos Técnicos. Políticas y Regulaciones. Área de Desarrollo Estratégico de la Salud. Área de Tecnología y Prestación de Servicios de Salud. Comparativo de legislaciones sobre sangre segura. 2005). (Aduana General de la República. Resolución No. 7-92. Listado de Productos cuya importación sin carácter comercial, mediante envíos, se prohíbe. 1992). (Ministerio de Salud Pública. Resolución Ministerial No. 74. Prohíbe la importación y exportación sin carácter comercial, mediante envíos. 1990). (Ministerio de Salud Pública. Resolución Ministerial No. 131. Ratifica la vigencia de las prohibiciones contenidas en la Resolución Ministerial No. 74. 1992). (Ministerio de Salud Pública. Resolución Ministerial No. 148. Dispone la prohibición de importar, a los viajeros internacionales, productos hemoderivados, entre otros productos. 2004).

En la actualidad, existe una necesidad creciente del SNS de importar diferentes hemoderivados por diversas razones:

1. Los pacientes hemofílicos en el país se han tratado principalmente con concentrados de factores de la coagulación de baja pureza (crioprecipitado) y plasma fresco congelado, debido a que en el país no se producen los factores de coagulación de pureza intermedia o alta liofilizados e inactivados. No obstante, se ha hecho necesaria la adquisición de factores de la coagulación inactivados para el tratamiento de pacientes hemofílicos, en determinadas condiciones.
2. Debido a la no disponibilidad en el país de la inmunoglobulina humana de la rabia, que no se produce por la industria farmacéutica nacional, se ha hecho necesaria su importación para la profilaxis de esta enfermedad en personas expuestas.
3. En momentos en que hay una baja disponibilidad de hemoderivados de fabricación nacional, por diversos motivos, puede ser necesaria la importación de estos.

Por lo antes expuesto y teniendo en cuenta el estado del arte respecto a la regulación de los productos derivados del plasma a nivel mundial, con una garantía superior de la calidad y seguridad de estos productos que la existente en décadas pasadas, es factible y necesario revocar la prohibición existente para la importación de hemoderivados al país y establecer los mecanismos y requerimientos que permitan su adquisición controlada.

Para autorizar la importación de hemoderivados en el país, se hace necesario considerar lo siguiente:

1. Necesidad de que los hemoderivados que se importen sean sometidos al proceso de registro de medicamentos establecido en el país y como resultado adquieran la autorización de comercialización o registro sanitario correspondiente, sobre la base de las disposiciones nacionales vigentes para el registro sanitario de los medicamentos, considerándose además los requerimientos específicos para este tipo de productos, tanto nacionales como internacionales. (CECMED. Reglamento para el Registro Sanitario de Medicamentos de Uso Humano. 2000). (CECMED. Requisitos para el Registro Sanitario de Medicamentos de Uso Humano. 2000).
2. La evaluación y análisis se realizará siempre sobre la base de caso a caso.

3. Posibilidad de adquirir estos productos en países con elevados requerimientos de calidad y seguridad para los derivados de la sangre, como por ejemplo, en países que cumplan las disposiciones establecidas por la EMEA. (European Commission. EDQM/OCABR of Biological Substances. European Network of Official Medicinal Control Laboratories. Compilation of relevant documentation in relation to Official Control Authority Batch release of biological medicinal products for human use concerned by the Procedure in EC/EEA Member States. 2006. 7-76).

4. Considerar la contratación de un único lote por producto en cada envío, o sea, que la cantidad total a importar de un producto en un contrato de compra se corresponda a un único lote, de ser posible, ya que se favorece la tramitación documental del envío y se somete a los pacientes a un menor nivel de riesgo por el empleo de estos productos.

5. Los compradores deben establecer como requisitos técnicos en los contratos de compra la presentación, para cada lote a importar, de los siguientes documentos: el protocolo resumido de control del lote (similar al establecido para la liberación de lotes en la UE); los certificados de liberación emitidos por la autoridad oficial de control, correspondientes a cada *pool* de plasma que de origen al lote de producto final, así como los documentos que acrediten el origen del plasma utilizado y los controles realizados al mismo; certificado de análisis del lote final, emitido por el fabricante y el certificado de liberación del lote del producto a importar, expedido por la autoridad reguladora de control del país de origen (European Commission, citado anteriormente).

6. Previo a la importación de cada lote de hemoderivado, debe expedirse por el CECMED la autorización correspondiente, de acuerdo con los requerimientos establecidos en el país. Esta autorización debe otorgarse, invariablemente, con retención, con vistas a llevar a cabo la inspección del producto y efectuar el mecanismo de liberación establecido. (CECMED. Resolución No. 83/03: Reglamento para el Control Sanitario de las importaciones de medicamentos de uso humano. Ámbito Regulador. No. 22. 2003). (CECMED. Regulación No. 19-2006: Liberación de Lotes de Productos Biológicos. 2006).

Pero esta retención deberá ser lo más breve posible dada la gran repercusión clínica de los productos que se importan.

Sobre la base de estas consideraciones, se ha elaborado una propuesta de documento regulador que establece pautas para la importación controlada de hemoderivados en nuestro país. Con el cumplimiento de estos requerimientos, se garantizaría el suministro de hemoderivados con niveles de calidad y seguridad, y en el momento oportuno, al menos similares a los hemoderivados cubanos, lográndose un nivel adecuado de protección de la salud de la población cubana.

Se puede concluir que, de acuerdo con el estado del arte respecto a la regulación de los productos hemoderivados al nivel mundial, en la actualidad existe una garantía superior de calidad y seguridad que la existente en la década de 1980. Por tal motivo, resulta necesario revisar lo dispuesto hasta la fecha en relación con la importación de hemoderivados al territorio nacional y regular su adquisición para suplir las crecientes necesidades del SNS hasta tanto la industria farmacéutica nacional sea capaz de lograr el autoabastecimiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wendel S. Transfusion transmitted infectious diseases: A global perspective. *Transf Today* [online] No. 66. March, 2006. [citado 01 Abril 2008], Disponible en: <http://hinari-gw.who.int/whalecomwww.isbt-web.org/whalecom0/files/tt/TT66.pdf>
2. Sharma R, Taharal B, Saluga K, Raina A, Marwaha N, Agnihotri SK. Prevalence and trends of infectious markers and co-infection of transfusion transmitted diseases in North Indian blood donors (1999_2004). *Transf Today* 2006; o. 66. March, 2006 p. 29. [citado 01 Abril 2008]. Disponible en: <http://hinari-29gw.who.int /whalecomwww.isbt-web.org/whalecom0/files/tt/TT66.pdf>
3. Bryant BJ, Kleint HG. Pathogen inactivation. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131:719-33.
4. McCullough J. Pathogen inactivation: A new paradigm for blood safety. *Transfusion* 2007;47:2180-4.
5. Rivero R. Transmisión de infecciones virales por la transfusión de sangre. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. [online]. 2006;22(2): Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892006000200002&lng=es&nrm=iso
6. _____. Enfermedades infecciosas emergentes: transmisión por la transfusión de sangre. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2006;22(1): Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892006000100004&lng=es&nrm=iso
7. Parnell S. Blood sell. *The Australian, News from Australia's National Newspaper*. March 10, 2007.
8. WHO. Information Sheet. Ensuring the Quality and Safety of Plasma Derived Medicinal Products. <http://www.who.int/biologicals>

Recibido: 10 de enero de 2008.

Aprobado: 11 de marzo de 2008.

Lic. *María del Pilar Álvarez Castelló*. Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED). Ciudad de La Habana, Cuba. e-mail: pilar@cecmecmed.sld.cu
mpalvarez@infomed.sld.cu