

## IV. El protocolo de Cooperación Científica y Tecnológica Italia México. Programa Conjunto de Investigación SIMTI AMMT

Raúl Ambriz-Fernández\*

### El protocolo base

Investigación en Farmacoeconomía. Estudio Multicéntrico de la AMMT, AC. Año 2004.

“Programa Multicéntrico Italia-México de Aprovechamiento del Plasma para obtener de manera industrializada; Factor VIII, Factor IX, Inmunoglobulina intravenosa y Albúmina.”

(Estudio AMMT, a.c. 2004 )

Dra. Georgina Zapata Menchaca, Dra. Norma Patricia Reyes Brito

- Centro Estatal de la Transfusión Sanguínea de Hidalgo  
Dra. Ana María Mejía Domínguez
- Instituto Nacional de Cardiología  
Dra. Yadira L. Bejar Ramírez
- Instituto Nacional de Pediatría  
Dr. Sergio García Méndez
- Centro Médico Nacional 20 de Noviembre  
Dr. Raúl Ambriz, Dra. Sandra Quintana, Dr. Carlos Martínez
- Banco Central de Sangre, CMN Siglo XXI  
Dra. Bárbara Novelo Garza
- Banco central de Sangre, CMN La Raza

### Antecedentes

El plasma es una preparación producida por el fraccionamiento de la sangre total o por plasmaféresis en máquinas automatizadas. El plasma fresco congelado se

define como la porción líquida de 1 U de sangre humana, la cual se ha centrifugado, separado y congelado a  $-18^{\circ}\text{C}$  dentro de las primeras 6 horas de colección. Contiene todos los factores procoagulantes y anticoagulantes en concentraciones de 80-100% del normal. Se almacena a  $< -18^{\circ}\text{C}$  por un año, idealmente a  $< -30^{\circ}\text{C}$ .<sup>1-3</sup> El plasma fresco congelado (PFC) contiene altos niveles de factores de coagulación intactos e inhibidores de la coagulación y fibrinólisis, el PFC contiene niveles fisiológicos de proteínas plasmáticas funcionalmente activas como las inmunoglobulinas y la albúmina, así mismo una gran cantidad de células residuales.<sup>1</sup> Tiene riesgo de transmitir VIH1/2, virus de hepatitis B (VHB), virus de hepatitis C (VHC), sin embargo, con los métodos actuales de selección del donador, la autoexclusión, el examen médico y estudios de laboratorio ha reducido la posibilidad de la transmisión de estos virus.<sup>4</sup> El PFC tratado con S/D es producido de un pool de plasma que consiste de 500-1,600 donaciones individuales. Después de descongelarlo y filtrarlo para remover células y fragmentos celulares, el pool de plasma es tratado con S/D. El proceso de inactivación de virus virtualmente elimina el riesgo de virus con capa lipídica, incluyendo al VHB, VIH y subtipos del VHC. En adición, se realiza generalmente estudios de VHA y parvovirus B19 y presencia de anticuerpos neutralizantes en el pool de plasma previene clínicamente la transmisión de estos virus. La experiencia clínica con plasma tratado con azul de metileno es aún muy limitada.<sup>1-4</sup>

En muchos países, el PFC se sobre utiliza innecesariamente, por este motivo se establecieron desde 1985, las indicaciones para transfundir PFC (cuadro I). El PFC esta absolutamente contraindicado como expansor de volumen,

#### Cuadro I. Indicaciones establecidas del Plasma Fresco Congelado (PFC)

- Deficiencias de factores de coagulación (Factor II, V, VII, IX, XI, XII)
- Revertir el efecto de la heparina
- Revertir la deficiencia de la vitamina K
- Deficiencia de anticoagulantes naturales (AT-III, Proteína C, Proteína S, deficiencia de plasminógeno
- Transfusión masiva
- Enfermedad hepática
- Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT), Síndrome Urémico Hemolítico (SUH), con o sin recambio plasmático
- Coagulación Intravascular Diseminada (CID)

\* Presidente AMMT 2002-2004. Asociación Mexicana de Medicina Transfusional, A.C.

\* Banco Central de Sangre. Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS. México, D.F.

para resolver problemas de nutrición parenteral, aporte de inmunoglobulinas, reemplazo de proteínas, profilaxis para cirugía cardiopulmonar y en pacientes con nefropatía terminal.<sup>1-3</sup> La rápida infusión del plasma para alcanzar el efecto clínico al aumentar el nivel de los factores de coagulación es el riesgo de la hipervolemia. Por esta razón, el empleo del plasma es absolutamente restringido. Por tal razón, en pacientes con deficiencia de los factores de coagulación se recomienda el uso de los concentrados específicos para cada una de las deficiencias. Los concentrados de complejos protrombínicos son obtenidos del plasma y son preferidos para revertir el efecto de los anticoagulantes orales en situaciones de emergencias.

El plasma además de la sobrecarga circulatoria y la transmisión de enfermedades virales por la transfusión, también puede producir; reacciones febriles, reacciones alérgicas, toxicidad por citrato, enfermedad pulmonar relacionada a transfusión (TRALI), reacciones Transfusionales hemolíticas, EICH (excepto el plasma tratado con S/D) e inhibidores en pacientes con deficiencias de los factores de coagulación.<sup>1-6</sup> Por cada litro de plasma que se somete a fraccionamiento industrial se obtiene factor VIII, Factor IX, Concentrado de Complejo protrombínico, fibrinógeno, Inmunoglobulinas G (IgG) y albúmina. El programa de aprovechamiento del plasma significa el fraccionamiento de los excedentes de plasma del mismo banco de sangre y obtener plasma nacional procesado a nivel industrial con las proteínas principales obtenidas por el fraccionamiento del PFC con indicaciones específicas, en condiciones de alta seguridad viral al someterse a diferentes métodos de inactivación viral y con alto rendimiento de factores de coagulación de VIII y IX, Inmunoglobulina G intravenosa y albúmina. El programa de autosuficiencia de hemoderivados del plasma inició en la unión europea en el año de 1989, a través de la donación voluntaria, no remunerada. Por definición, la autosuficiencia implica un balance entre el aporte de plasma y la demanda de los productos del plasma fabricados de la fuente primaria y satisfacer las demandas locales de estos hemoderivados.

Justificación: El riesgo de complicaciones después de la transfusión sanguínea es el problema principal que ha provocado la realización de políticas de salud a nivel mundial, de esta principalmente son las complicaciones de transmisión infecciosa por la transfusión sanguínea. El reconocimiento de estos riesgos potenciales ha tomado decisiones para mejorar la seguridad de la transfusión, por lo tanto, el objetivo principal de la donación de sangre y la medicina transfusional es maximizar la seguridad. Existen progresos importantes en los últimos años para incrementar la seguridad viral, para ello se han utilizado varias estrategias para incrementar la seguridad de los productos derivados de la sangre humana, sin embargo su alto costo limita la adquisición de estos productos de

manera óptima. El plasma fresco congelado representa un componente sanguíneo con indicaciones clínicas bien definidas, sin embargo, representa un riesgo de complicaciones de la transfusión de dicho componente, así mismo, existe una sobre utilización nacional de este componente sanguíneo y por las limitaciones de proceso industrializado a nivel de las instituciones de salud no es aprovechado para obtener productos sanguíneos específicos como concentrados de factor VIII y IX, albúmina e inmunoglobulinas, con procesos de inactivación viral lo que disminuye radicalmente la transmisión viral.

Planteamiento del problema: El fraccionamiento industrializado del plasma fresco congelado excedente de las diferentes unidades médicas (CETS Hidalgo, SSA, ISSSTE e IMSS) evita el desecho innecesario y permite satisfacer las necesidades de concentrado de factor VIII y factor IX para pacientes con hemofilia A y B, respectivamente, Inmunoglobulina G intravenosa y albúmina, todos estos componentes derivados del plasma son necesarios para las instituciones de salud y representan un costo muy elevado para estas instituciones.<sup>6</sup> Los beneficios de este programa son: de acuerdo a los precios de adquisición de estos medicamentos el ahorro promedio será del 40% lo que equivale a un ahorro cercano a 10 millones de pesos por lotes, aumento de la bioseguridad de los productos derivados del plasma al realizar de manera industrial diferentes métodos de inactivación viral, la oportunidad de cubrir las necesidades de estos productos a las instituciones de salud que participan e intercambiar conocimientos y tecnología. Serán procesados un mínimo de 5,000 lts de plasma fresco congelado por lote, provenientes de CETS Hidalgo, SSA, ISSSTE e IMSS, con esta cantidad se restituirán como mínimo las siguientes cantidades de medicamentos:

Rendimiento por litro de plasma

Factor VIII	95 UI
Factor IX (purificado)	220 UI
Factor IX (PTC)	280 UI
IgG IV	3,0 grs
Albúmina	24 grs

**Cuadro II. Unidades Hospitalarias que solicitaron su participación al la AMMT**

Unidad	Donadores Sangrados año 2003	Aféresis año 2003
CETS Hidalgo	13,281	360
I.N. Cardiología	9,456	1,079
I.N. Pediatría	5,388	201
CMN 20 Noviembre	6,899	329
BCS CMN Siglo XXI	63,069	2,887
BCS CMN la Raza	63,467	634
Total	161,510	5,490

**Cuadro III. Métodos de Remoción e Inactivación viral en los hemoderivados**

Fracción obtenida	Método Fraccionamiento	Método Inactivation viral
Factor VIII	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Crioprecipitado</li> <li>. Cromatografía de intercambio iónico</li> <li>. La molécula de FVIII se estabiliza con FvW</li> <li>. La actividad específica del FVIII es mediamente superior a 100 UI/mg de proteínas totales</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Solvente/Detergente y</li> <li>. Tratamiento con calor (100°C durante 30 mins)</li> </ul>
Factor IX	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Purificación con método cromatográfico</li> <li>. Actividad específica de producto final mediamente superior a 100 UI/mg de proteínas totales</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Solvente/Detergente</li> <li>. Tratamiento con calor (100°C durante 30 mins)</li> <li>. Nanofiltración(en preparacion)</li> </ul>
Inmunoglobulina G Intravenosa	<ul style="list-style-type: none"> <li>. La IgG es obtenida por el método de Cohn</li> <li>. Posteriormente, es purificada por ultra/diafiltración y un tratamiento con un pH de 4</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Fraccionamiento de Cohn-</li> <li>. Solvente/Detergente</li> <li>. Tratamiento a pH de 4 durante 24 hrs.</li> </ul>
Albúmina al 20% y 25%	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Método de Cohn</li> <li>. Remoción de proteínas plasmáticas como FVIII, Fibrinógeno e Inmunoglobulinas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Fraccionamiento de Cohn</li> <li>. Pasteurización a 60°C durante 10 hrs</li> </ul>

**Cuadro IV. Compromisos Institución de las Instituciones de Salud e Industria**

Institución de Salud	Industria
<ul style="list-style-type: none"> <li>. Captación de donadores</li> <li>. Selección de donadores</li> <li>. Obtener el folleto de autoexclusión</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Transporte del PFC de las instituciones participantes a un almacenamiento local en el Banco Central de Sangre</li> <li>. Transporte a la planta en donde se fraccionará el plasma fresco congelado</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>. Estudio del donador solicitados por la NOM-SSA 1993; VDRL, AgsHB, anti-VHC, anti-VIH, grupo sanguíneo y Rh</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Autorización para la importación del país en donde se llevará a cabo el fraccionamiento industrializado</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>. Fraccionar sangre total y obtener el plasma fresco congelado (menos de 6 horas de extracción)</li> <li>. Obtener plasma fresco por las máquinas de aféresis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Validación del plasma que ingresa a la planta industrializada</li> <li>. Fraccionamiento del plasma y obtención de Factor VIII, Factor IX, IgG y albúmina</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>. Congelar el plasma a menos de 20°C</li> <li>. Realizar una base de datos del plasma fresco congelado obtenido y validado por cada una de las instituciones participantes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Métodos específicos de inactivación viral (Doble inactivación)</li> <li>. Liberación y Control de Estado</li> <li>. Exportación y Transporte al país de origen</li> </ul>

Con todo lo anterior nos formulamos las siguientes preguntas:

1.- ¿Los excedentes del plasma fresco congelado en estas instituciones disminuirán los costos en 40%? 2.- ¿Se incrementará la dotación de factor VIII, Factor IX, albúmina e inmunoglobulinas G intravenosa en estas instituciones de salud? 3.- ¿No existirán seroconversiones por VIH, VHC, VHB, VDRL, parvovirus B-19 ni VHA? Los principales estudios de evaluación económica son el análisis de costo efectividad y el análisis de costo-utilidad en los cuales el

incremento de los costos de un programa esta relacionado al incremento de los beneficios de salud.<sup>6,7</sup> La medición de costo-efectividad mide los efectos de la salud en unidades físicas, tales como el incremento en la expectativa de vida, infecciones evitadas, pacientes tratados y curados, etc. en relación a la medición de costo-utilidad el incremento en la expectativa de vida son ajustados a la calidad de vida, los costos son medidos en unidades monetarias. Los análisis de fármaco-economía tienden a enfocarse exclusivamente a los costos directos, sin embargo, actualmente es relevante

medir las consecuencias a la sociedad incluyendo productividad y pérdida de complicaciones (costos indirectos o como ajuste de la calidad en el análisis de costo-utilidad).

### *Beneficios del programa*

La empresa deberá fraccionar el plasma fresco congelado (PFC) en una planta con acreditación por FDA o Autoridad Regulatoria Europea Competente y obtener los siguientes hemoderivados provenientes del PFC:

Factor VIII. Concentrado purificado de factor VIII de alta pureza.

Factor IX. Concentrado purificado de factor IX de alta pureza.

Inmunoglobulina Normal para uso endovenoso.

Inmunoglobulina normal con 5% de proteínas de las cuales al menos el 95% de IgG, obtenida de un pool de plasma de no menos de 1,000 donaciones.

Albúmina al 20% y al 25%. Solución de albúmina.

Identificación de las variables:

Variables independientes:

- Fraccionamiento del plasma

Variables dependientes: costo de:

- Unidades de Factor VIII
- Unidades de Factor IX
- Gramos DE IgGIV
- Gramos de Albúmina
- Disminución de costos de la totalidad de productos que serán obtenidos por fraccionamiento industrial (Factor VIII, Factor IX, albúmina e inmunoglobulina G intravenosa).

El precio de gobierno por cada producto (1er semestre de 2004).

Factor VIII/UI.

Factor IX/UI.

IgG para uso endovenoso/gramo.

Albúmina (frasco).

Se estima un ahorro del 40%.

*Tipo de estudio*

Prospectivo

### **Material y Metodos**

#### *Universo de trabajo*

Se incluirá todo el plasma fresco congelado (PFC) de donantes de sangre total o aféresis, el cual se ha fraccionado en un tiempo menor de 6 horas de extracción de donadores que acuden al Banco de Sangre que participa en CETS Hidalgo, SSA, ISSSTE e IMSS.

Criterios de inclusión: -Se incluirán aquellos PFC obtenidos de donadores de sangre total o aféresis que cumplan con los requisitos de la NOM-1, SSA-1993 en su apartado selección del donador. -Solo se incluirá el PFC proveniente del fraccionamiento de sangre total en un lapso menor de 6 horas después de la extracción.

Criterios de no inclusión: -Donadores que no reúnan los requisitos de la NOM para la utilización de sangre y sus derivados en su apartado de selección del donador. -Fraccionamiento de más de 12 horas de sangre total, y no fresco congelado como marca la NOM. -Personas que no firmen el consentimiento informado.

Criterios de exclusión. -Personas que presenten efectos indeseables durante el procedimiento y por lo cual no sea completado. -Donadores remunerados. -Personas con difícil acceso venoso. -Personas que presenten lipemia. -Plasma contaminado con eritrocitos. -Plasmas no fraccionados antes de las 6 horas de extracción. -Plasma que se descongele.

#### *Tamaño de la muestra*

El tamaño de la población será de litros de plasma fresco congelado, durante 3 años el cual será obtenido cada año de los excedentes de los siguientes donadores aproximadamente.

Lo anterior equivale a un 30% en litros de plasma: excedentes mínimos en aproximadamente 24,000 litros/por año.

Proceso de obtención del plasma fresco congelado. Proceso en los Bancos de Sangre: Sangre Total. Selección del donador de sangre total de acuerdo a la NOM-SSA para donantes de sangre. Obtener folleto de autoexclusión. Estudios del donador de acuerdo a la NOM: Grupo sanguíneo. Rh, BHC, VDRL, AgsHB, anti-VHC, anti-VIH1/2. Anotar la hora de extracción y fraccionar en un lapso no mayor a 6 horas. El congelamiento debe realizarse en un sistema de congelamiento rápido dentro de una hora a una temperatura de -40°C.

Aféresis. Selección del donador de sangre total de acuerdo a la NOM-SSA para donantes de sangre. Obtener folleto de autoexclusión. Estudio del donador de acuerdo a la NOM: Grupo sanguíneo, Rh, BHC, VDRL, AgsHB, anti-VHC, anti-VIH1/2. Plasma es colectado por aféresis automatizado en máquinas Trima (Gambro-BCT) o Amicus (Baxter). El congelamiento deberá realizarse dentro de las 6 horas de haber finalizado el procedimiento de aféresis. El congelamiento debe realizarse en un sistema de congelamiento rápido dentro de una hora a una temperatura de -40°C.

Las etiquetas del PFC deberán tener la siguiente información: Nombre del componente. Origen del componente, ejemplo de sangre total o aféresis. Volumen. Anticoagulante empleado. Número de donación. Código del origen del plasma, ejemplo Banco Central de Sangre.



Grupo ABO. Rh (D). La leyenda negativo a VIH, VHC, VHB, Lúes. Fecha de preparación, temperatura, temperatura de almacenamiento. Fecha de caducidad.

#### *Control de Calidad del PFC como lo marca la NOM-003-SSA2-1993*

Proceso en la empresa de fraccionamiento industrial: Recoger el PFC de cada una de las instituciones participantes en vehículos que conserven la temperatura de <-20°C. Almacenar todos los PFC en un almacén central. Realizar los trámites necesarios ante la Secretaría de Salud para la exportación del producto. Realizar los trámites necesarios para la importación del PFC en el país donde se encuentre la planta de fraccionamiento industrial. Validación del plasma que ingresa a la planta industrial. Fraccionamiento del PFC y obtención de FVIII, FIX, IgG y Albúmina. Inactivación viral específica para cada fracción con doble inactivación viral (Cuadro II).

#### *Proceso después de la etapa de fraccionamiento industrial.*

Liberación y Control de Estado en Italia ("Istituto Superiore di Sanità", ISS).- Exportación del producto de la planta industrial a la ciudad de México.- Realizar los trámites necesarios para la importación del producto terminado a México. - El tiempo de entrega será de 20-32 semanas (considerando tiempos técnico-burocráticos para Control de Estado y los trámites de import-export a partir de la recolección total de 5,000 lts de PFC.- Transporte del producto purificado terminado al Banco de Sangre asignado.

Todos los productos obtenidos se procesarán con diferentes métodos de remoción e inactivación viral dependiendo del producto obtenido, estos métodos están especificados en el cuadro III.

#### **Plan de apoyo industrial al programa conjunto de investigación**

En la ciudad de México D.F., a los ..... días del mes de mayo de 2004, los abajo firmantes, el Señor PRESIDENTE de la Asociación Mexicana de Medicina Transfusional AC. (AMMT) DR RAUL AMBRIZ FERNÁNDEZ con domicilio en ..... por una parte, y la KEDRION SpA domiciliada en Castelvechio Pascoli (LUCCA) ITALIA, han ACORDADO lo siguiente:

1. La ASOCIACION MEXICANA DE MEDICINA TRANSFUSIONAL AC es una institución, integrada por Médicos, Químicos, Enfermeras, Trabajadoras Sociales y demás Profesionales de la Salud relacionados

con la Medicina Transfusional, con título reconocido por las autoridades competentes, que manifiesta la necesidad de participar y contribuir de manera constante para una mejor preparación, académica, científica, técnica, cultural y social de todos sus Asociados. Lo anterior, con el fin de que ejerzan su labor con el más elevado nivel científico, académico, técnico y asistencial, dentro de un marco ético, como lo demanda el beneficio de la población del País. Conscientes de que los profesionales de la Salud necesitan actualizar sus conocimientos y técnicas de manera permanente, la Asociación Mexicana de Medicina Transfusional, a. C., (AMMT, AC) tendrá como objetivo fundamental facilitar el espacio idóneo para que sus agremiados reciban constantemente la mejor actualización profesional mediante la realización de congresos nacionales e internacionales, cursos, conferencias, seminarios y publicaciones y otros medios adecuados para conseguir el objetivo antes enunciado.

La ASOCIACION MEXICANA DE MEDICINA TRANSFUSIONAL AC ha invitado a los Bancos de Sangre cuyas autoridades participen de los objetivos mas abajo detallados, a adherir a este Programa. La AMMT ha firmado un Programa Conjunto de Investigación con la SIMTI (Sociedad Italiana de Medicina Transfusional e Immunohematología). La SIMTI fue fundada en 1954 e inicialmente se denominó AICT (Asociación Italiana de Centros Transfusionales), asumiendo la actual denominación en 1990; revistan en ella mas de 1.600 diplomados, operadores de Servicio Transfusional en toda Italia.

Sus objetivos consisten en la promoción de Servicios Transfusionales eficientes y calificados para ofrecer al paciente una terapia transfusional adecuada, actualizada e uniforme por calidad y metodología en toda Italia. Proveer al progreso científico técnico y organizativo de la inmunohematología y de las transfusiones de sangre colaborando con los Órganos ejecutivos y consultivos del Estrado y de las Instituciones científicas dedicadas al sector. Apoya además a los Servicios Transfusionales que desean adecuarse a la norma ISO 9000, organiza convenios nacionales e internacionales y cursos de actualización para los Operadores del Sector. La Sociedad Italiana de Medicina Transfusional esta dispuesta a colaborar con la AMMT en el intercambio informaciones, datos y experiencia en el ámbito de la Medicina Transfusional.

2. KEDRION Spa es una sociedad italiana dedicada al procesamiento del plasma humano para la producción del ciclo completo de hemoderivados. En su calidad de partner en el Programa Regional de Autosuficiencia en Italia procesa el plasma de todas las Regiones de ese País. Kedrion dispone de una capacidad de fraccionamiento de 1.000.000 litros de plasma. Los productos obtenidos de plasma italiano vuelven al Sistema Sanitario Nacional

3. Las Sociedades Científicas indicadas precedentemente han firmado un Programa Conjunto de Investigación en el ámbito del Acuerdo de Asociación Económica, Concertación Política y Cooperación firmado entre México y la Unión Europea, en el mes de Octubre de 2000, y el Acuerdo de Cooperación científica y Tecnológica firmado entre Italia y México el 19 de setiembre de

1997 que ha entrado en vigor el 10 julio 2000, a fin de presentar el mencionado Programa Conjunto a tajes de los canales diplomáticos. Entre los objetivos del Programa Conjunto de Investigación , además de las diversas actividades referidas a la Medicina transfusional, la calidad y la seguridad de la terapia transfusional, las partes iniciarán un proyecto científico que permita al Sistema sanitario de ambos Países la necesaria disponibilidad de sangre y hemoderivados, la obtención en México de un plasma humano de separación y de aféresis con las características de calidad requeridas por la farmacopea europea , y a través del uso racional del mismo, arribar a la utilización del excedente para el procesamiento industrial, con el fin de alcanzar también en México la autosuficiencia.

4. Con dicho antecedente, y una vez obtenidos los objetivos prioritarios mencionados en el párrafo anterior, la AMMT dará inicio a un programa piloto de procesamiento de plasma a fin de obtener fármacos hemoderivados, habiendo determinado que la empresa Kedrion SpA (la actual industria de hemoderivados en Italia) es la más idónea para tales fines.
5. Kedrion SpA esta de acuerdo en procesar el plasma obtenido de las Instituciones que adhieran al Programa Conjunto de Investigación una vez logrado el objetivo consistente en la obtención de un plasma al nivel requerido por la farmacopea europea. El procesamiento tendrá lugar en la Planta Industrial de Kedrion SpA ubicada en la localidad de Bolognana (Provincia de Lucca, Italia).

Para la importación de dicho plasma a Italia, Kedrion SpA confeccionara y presentara a las autoridades correspondientes del Ministerio de Salud Italiano el "Plasma Master File" del plasma recolectado por las Instituciones adherentes che prepararan toda la documentación e información necesaria ; Se suministrara todo el Asesoramiento Técnico que permita lograr tal objetivo.

6. Está previsto que la Kedrion SpA obtendrá por el plasma que será enviado en los términos descriptos precedentemente los siguientes productos: albúmina, inmunoglobulina, Factor VIII antihemofílico y Factor IX antihemofílico, y además, ni bien se cuente con el respectivo registro farmacéutico en México Kedrion propone además incluir otras especialidades medicinales hemoderivadas como la Antitrombina III y algunas inmunoglobulinas hiperinmunes.

7. Los Rendimientos que Kedrion garantizara a las Instituciones Adherentes al Programa Conjunto de Investigación serán determinados de común acuerdo, en base, por ejemplo, a la calidad de plasma importado en Italia que sea enviado por los Bancos de Sangre de dichas Instituciones.

La forma de retribuir el servicio de transformación y los costos de procesamiento será determinado de común acuerdo , tomando como base los valores corrientes establecidos en los últimos Contratos que la Kedrion SpA haya firmado con las Autoridades Regionales Italianas. Los otros gastos inherentes al procesamiento , como los que se determinen por la realización de "test" sobre el plasma que hoy no se realicen en México, pero que sean requeridos para el ingreso en territorio italiano, como así también los de recolección, conservación y transporte con mantenimiento de la red fría, podrán ser sufragados:

- a) Por el apoyo económico que será solicitado por la AMMT a los Organismos de Coordinación de los Acuerdos Internacionales descriptos precedentemente.
- b) Por la Kedrion SpA en el ámbito de un acuerdo con la AMMT a satisfacción de las partes.
8. La distribución de los productos que sean recibidos de la empresa fraccionada se efectuara:
  - a) Aplicando el principio plasma entregado= producto acabado recibido.
  - b) Aplicando las normas de compensación que determine la AMMT a solicitud de las instituciones participantes.
9. Las partes designan al Abogado Jorge Ruben Emede como Coordinador de la relación entre las partes, a los fines de la presentación de este plan a los Organismos interesados y la gestión de la actividad institucional que sea necesaria.
10. La AMMT ha designado a las siguientes Instituciones participantes.  
CETS HIDALGO,\* I-N. CARDIOLOGIA,\* I.N. PEDIATRIA, CMN 20 NOVIEMBRE, BCS CMN SIGLO XXI, BCS CMN LA RAZA
11. La duración de este Plan Industrial de Apoyo al Programa Conjunto de Investigación se fija en tres años a partir de la fecha de la firma del presente acuerdo.

## Referencias

1. **Martínez Murillo C, Quintana González S, Ambríz Fernández R.** Eds. Tópicos Selectos de Medicina Transfusional, Editorial Prado 2002.
2. **Martínez Murillo C, Quintana GS.** Eds. Manual de Hemostasia y Trombosis, Bases fisiopatológicas y clínicas de las enfermedades hemorrágicas y trombóticas Editorial Prado 1996.
3. **Zapata Menchaca G, y col.** Recomendaciones para la terapia transfusional del plasma. Consenso de Expertos Mineral del Chico, Hidalgo y San Juan del Río, Querétaro. Gac Mex Mex 2003; 139: 57-60.

4. **Zapata Menchaca G, Reyes Brito NP, Mendoza López C.** Riesgos de Infección en Transfusión Sanguínea. En: Tópicos Selectos de Medicina Transfusional, Editado por: Martínez Murillo C, Quintana González S y Ambriz Fernández R. Editorial Prado 2002. Página 153-162.
5. **Martínez Murillo C, Quintana González S, Ambriz Fernández R y Kasper C.** Eds. Hemofilia. Editorial Prado 2001.
6. **Martínez Murillo C, Quintana González S, Ambriz Fernández y Col.** A economic model of hemophilia in Mexico. Hemophilia 2004; 10: 9-17.
7. **Flesland O, Seghatchian J, Solheim BG.** The norwegian plasma fractionation project-a 12 year clinical and economic success story. Transfusion Apheresis Sci 2003; 28: 93-100.
8. Acuerdo de Cooperación Científico y Tecnológica Italia-México Septiembre 1997.