

¿Es la terapia de reemplazo alfa-1
antitripsina un medicamento esencial?

Deficiencia de alfa-1 antitripsina

La deficiencia de alfa-1 antitripsina (AATD) es una afección genética que puede causar daño pulmonar y hepático. La genética y la patología de la enfermedad han sido ampliamente revisadas (1). La proteína alfa-1 antitripsina (AAT) está codificada por el gen SERPINA1 y las mutaciones en este gen causan deficiencia y acumulación de proteínas anormales en el hígado. El alelo normal M da como resultado el genotipo normal PiMM, siendo los genotipos de deficiencia comunes PiZZ y PiSZ. El genotipo PiZZ da lugar a la forma más grave de la enfermedad. El único tratamiento disponible es el aumento de la proteína faltante/defectuosa mediante la administración de concentrado de AAT purificado a partir de plasma humano o fuentes recombinantes (2). Esta terapia ha estado disponible durante décadas, pero solo recientemente se han publicado ensayos clínicos aleatorios que examinan su eficacia. La evaluación regulatoria temprana basada en estudios bioquímicos y farmacocinéticos condujo a la aprobación en varios países, y las aprobaciones más recientes se basaron en ensayos clínicos aleatorios (ECA) para la eficacia (3) pero el acceso a la terapia ha sido limitado en muchos países, y solo siete estados de la Unión Europea brindan acceso completo reembolsado al producto (4).

El concepto de medicamentos esenciales y cruciales

En 1975, el entonces director de la Organización Mundial de la Salud (OMS), Halfdan Mahler, dirigiéndose a la Asamblea Mundial de la Salud, advirtió de la necesidad de garantizar el acceso a los medicamentos más esenciales a un precio asequible. En 1977 se publicó una lista de medicamentos esenciales por parte de la OMS, definida entonces como medicamentos "básicos, indispensables y necesarios para la salud de las poblaciones". Se han publicado ediciones sucesivas de esta lista, que pasó a denominarse Lista de Medicamentos Esenciales (LME), junto con una lista separada de medicamentos esenciales para niños (EMLc). La EML/EMLc más reciente (la Lista) se publicó en julio de 2023 (5). La elección de los medicamentos esenciales se produce después de las solicitudes cuya inclusión en la Lista ha sido examinada por un Comité de Expertos de la OMS sobre Selección y Utilización de Medicamentos Esenciales. La definición más reciente de la OMS de medicamentos esenciales establece que:

"Los medicamentos esenciales son aquellos que satisfacen las necesidades prioritarias de atención sanitaria de una población. Se seleccionan teniendo debidamente en cuenta la prevalencia de la enfermedad y la relevancia para la salud pública, las pruebas de eficacia y seguridad y la relación costo-efectividad. Están destinados a estar disponibles en los sistemas de salud que funcionen en todo momento, en formas farmacéuticas adecuadas, de calidad garantizada y a precios asequibles para las personas y los sistemas de salud".

Desde la primera edición de la Lista de la OMS, 137 países han publicado sus propias listas de medicamentos esenciales, que no siempre reflejan la LME. Se ha demostrado que la LME influye en el reembolso y el acceso a los medicamentos, especialmente en los países de ingresos bajos y medianos (6), aunque la disponibilidad mundial de medicamentos esenciales es baja.

Además de aludir a la salud pública y a la relevancia y prevalencia de la enfermedad, la definición de la OMS se refiere a la relación costo-efectividad. Al evaluar la relación costo-efectividad, la OMS se basa en datos económicos que deben presentar las solicitudes de inclusión en la LME, a pesar de que la mayoría de estas solicitudes están incompletas (7). En particular, las solicitudes del sector comercial tuvieron la tasa más baja de suministro de datos económicos, aunque esto no afectó a la probabilidad de inclusión en la Lista. Estas consideraciones de costo-efectividad son de importancia en la evaluación de medicamentos costosos, y el caso particular de los medicamentos huérfanos, que por definición están restringidos a pequeños grupos de pacientes fuera de las principales prioridades de la salud de la población, es especialmente desafiante. Estos medicamentos, que incluyen, entre otros, tratamientos para enfermedades crónicas raras como la AATD, suelen ser caros y están fuera del alcance presupuestario de muchos países de ingresos bajos y medianos que se basan en la Lista para establecer su formulario nacional (8). En 2005, el entonces Director de Medicamentos Esenciales de la OMS sugirió que, en el caso de las enfermedades huérfanas que no constituían una prioridad de salud pública mundial, no había justificación para que sus tratamientos se incluyeran en la lista (9). En esta evaluación se incluyeron productos para enfermedades raras y crónicas, como la hemofilia A y B. Los tratamientos para estas últimas enfermedades se habían retirado de la Lista, pero se restablecieron a raíz de las protestas de las organizaciones de pacientes. Se sugirió que la provisión de dichos medicamentos debería ser a través de programas de donación o compra privada, pero no a través del sistema público de salud. La posición de la OMS ha evolucionado a lo largo de las sucesivas ediciones de la Lista, ya que el 1,9% de los medicamentos enumerados se clasificaron como medicamentos huérfanos en 1977 y aumentaron al 14,6% en 2021, aunque el intervalo medio entre la

aprobación reglamentaria y la inclusión en la Lista fue de 13,5 años, lo que refleja la evaluación adicional de la OMS de la eficacia acumulada en el mundo real (10). La Lista incluye ahora medicamentos caros para el tratamiento de cánceres raros, lo que refleja los principios de selección actuales de que el precio no debe impedir la inclusión en la Lista si se cumplen los demás criterios (8). Se ha sugerido que la eficacia en función de los costos debería excluirse de la consideración de la OMS (11), y se sustituye por procesos de financiación y adquisición de medicamentos esenciales para los países con recursos limitados (12). También se ha propuesto un proceso de realización progresiva, en el que los tratamientos para las enfermedades raras se clasifican sobre la base de la rentabilidad comparativa y los recursos se asignan a medida que están disponibles, hasta que se satisfacen todas las necesidades de los pacientes (13). Este enfoque debe tener en cuenta las consecuencias del aplazamiento del tratamiento en determinadas enfermedades crónicas, como la DAAT, en las que la progresión de la enfermedad puede tener efectos irreversibles, como se indica a continuación.

Otro mecanismo para ayudar a la toma de decisiones en la adquisición de medicamentos es la Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS), que incluye un conjunto de herramientas analíticas, incluido el análisis de costo-efectividad (CEA), y se utiliza ampliamente para evaluar la idoneidad de medicamentos individuales para el reembolso público. A diferencia del énfasis en la salud poblacional de la EML, la HTA se centra en la capacidad del medicamento individual para satisfacer a los financiadores de la salud de que el medicamento proporciona una buena relación calidad-precio en relación con los criterios predefinidos de rentabilidad (14). Estos criterios varían de un país a otro e implican una modelización que no siempre está disponible, especialmente en los países de ingresos bajos y medianos. Las metodologías se han desarrollado e implementado para evaluar los tratamientos para afecciones comunes, y los tratamientos para trastornos crónicos raros a menudo no cumplen con los criterios convencionales de costo-efectividad utilizando métodos estándar de CEA (15). Algunos de los insumos incluidos en el modelo presentan problemas a la hora de evaluar a pacientes con enfermedades crónicas raras. Estos incluyen el uso de métricas de utilidad de salud para evaluar los beneficios adicionales de los tratamientos, que pueden verse afectados por la "paradoja de la discapacidad" que se encuentra con frecuencia en estos pacientes (16–18). A pesar de estas limitaciones, muchos medicamentos huérfanos que no se ajustan a los criterios convencionales de la CEA se subvencionan públicamente. Se han propuesto marcos alternativos y complementarios para la evaluación de tratamientos para enfermedades crónicas raras (19,20).

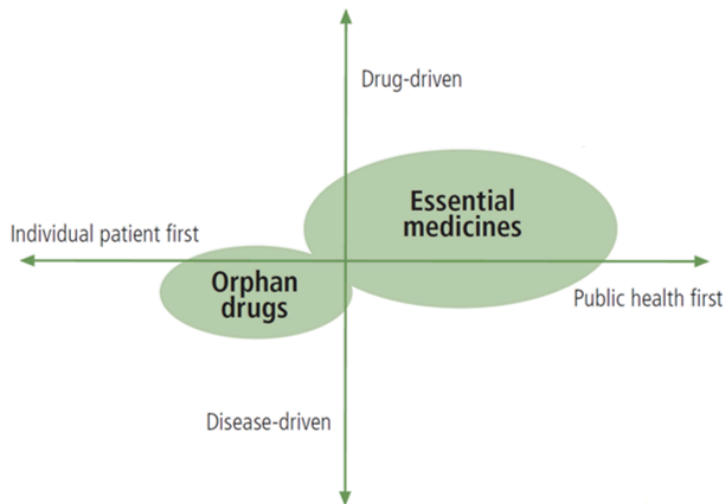


Figura 1 Prioridades en la llegada de fármacos importantes a los pacientes: dos dimensiones.

De Stolk et al (2006) "Impulsado por el fármaco" se refiere a un mayor énfasis en el compuesto del fármaco para la toma de decisiones (por ejemplo, costo-efectividad, base de evidencia). "Impulsado por la enfermedad" se refiere a un mayor énfasis en las características de la enfermedad en el proceso de toma de decisiones.

En resumen, existe un cierto grado de tensión entre el suministro de medicamentos esenciales sobre la base de la salud de la población y la financiación de medicamentos para enfermedades huérfanas, como enfermedades raras y crónicas (Figura 1 De (11)). A pesar de ello, la inclusión de estos medicamentos ha aumentado de forma constante en la lista de la

OMS a lo largo de los años transcurridos desde su creación. Las evaluaciones de tecnologías sanitarias para medicamentos individuales tampoco han demostrado ser un impedimento significativo para acceder a estas terapias, a pesar de que a menudo no cumplen con los criterios de la CEA. Estos avances han evolucionado a medida que procesos como la LME y la HTA han adaptado sus criterios para incluir un uso más amplio de los datos de eficacia procedentes de la experiencia real y han desarrollado disposiciones especiales para medicamentos caros y especializados.

La Unión Europea (UE), a través de su Agencia Europea de Medicamentos (AME), ha publicado ahora su propia lista de *crítico* medicinas. La UE especifica que su lista es una herramienta en sus esfuerzos por asegurar el suministro y evitar la escasez de medicamentos críticos. La UE considera que un medicamento es fundamental si se utiliza en enfermedades graves y no puede ser sustituido por otros medicamentos. Es importante destacar que, para ser incluido, debe considerarse crítico en más de un tercio de los países de la UE. La primera edición (2023) de la lista de la UE se extrae de una revisión de 600 sustancias activas incluidas en la lista crítica de seis miembros de la UE. La metodología de la UE para asignar la "criticidad" está disponible (21). La criticidad se basa en dos criterios:

1. La indicación terapéutica para la que se utiliza el medicamento. Se asignan niveles de riesgo alto, medio y bajo. Se especifica que las indicaciones de alto riesgo tienen

"implicaciones muy graves para la salud de los pacientes individuales o para la salud pública", que requieren tratamiento de "afecciones agudas generales que amenazan la vida, afecciones específicas que amenazan la vida o afecciones irreversiblemente progresivas".

2. La disponibilidad de alternativas apropiadas.

Existen diferencias en el énfasis entre la LME de la OMS y la lista de medicamentos críticos de la UE. La alusión de la OMS a la prevalencia y la relevancia para la salud pública apunta a la prioridad de la OMS en el logro de resultados para los países de ingresos bajos y medianos, para quienes las enfermedades raras de baja prevalencia son menos prioritarias que los grandes problemas de salud pública como la vacunación, las enfermedades tropicales como el paludismo, etc. Sin embargo, la LME incluye medicamentos para enfermedades crónicas raras como la hemofilia y la inmunodeficiencia primaria, así como medicamentos para cánceres raros (8). La lista de la UE especifica cada paciente, así como la salud pública, y no hace ninguna alusión a la prevalencia de la enfermedad ni a la rentabilidad. También incluye medicamentos para enfermedades crónicas raras.

Ninguna de estas listas incluye el concentrado de AAT. Si bien la exclusión de esta terapia de la LME podría atribuirse en parte a las prioridades de la OMS, su exclusión de una lista desarrollada por la EMA, que ha aprobado marcas del producto para toda la UE después de una evaluación completa de la seguridad y la eficacia, es menos fácil de entender. Los dos criterios especificados anteriormente parecen cumplirse con respecto a esta terapia. Además, la UE se ha comprometido a mejorar la suerte de los pacientes con enfermedades raras, como los que padecen DAAT. El hecho de que la Lista Crítica se centre en evitar la escasez también es muy pertinente para los medicamentos derivados del plasma, como el concentrado de AAT, y se analizará más adelante.

Las declaraciones de AAT se concentran en la lista de medicamentos cruciales de la UE

La incertidumbre sobre su eficacia en la mejora de la AATD ha perseguido el uso del concentrado de AAT durante muchos años, y ha llevado a una revisión Cochrane a desaconsejar sistemáticamente la terapia (22). La aparente falta de efecto de la terapia de aumento de AAT sobre los indicadores de la función respiratoria, en particular los indicadores espirométricos, incluido el volumen espiratorio forzado (FEV1), así como la falta de datos de mortalidad, han contribuido a ello. El gran número de pacientes necesarios para demostrar un

cambio en el FEV1 (23) llevó al Comité Asesor de Productos Sanguíneos (BPAC) de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) a aceptar las mediciones de densidad pulmonar en serie mediante topografía computarizada de alta resolución (HRCT) como un punto final clínicamente significativo para evaluar la terapia de aumento, lo que requiere que menos pacientes demuestren potencia en un ensayo clínico. Estudios más recientes, revisados en (1), y un estudio observacional del mundo real que interrogó los datos de los registros de pacientes, indican un estancamiento de la disminución del FEV1 en pacientes con deficiencia de AAT a medida que alcanzan los cincuenta años de edad (2). Este es el grupo de edad que más contribuye a los ensayos clínicos, lo que sugiere que el FEV1 puede no ser un indicador adecuado para monitorizar la eficacia de la terapia de aumento. En este estudio del mundo real, en pacientes con DAAT de grado 2 de la clasificación dorada de la EPOC, la disminución del FEV1 se ralentizó en comparación con los pacientes no tratados. A los pacientes cuyos síntomas son leves en el momento del diagnóstico no se les administra concentrado de AAT (24) hasta que su función pulmonar se deteriora a un nivel bajo y estable, sin responder a la terapia de aumento. La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) y la EMA han aceptado ahora que otros criterios de valoración, y en particular la medición de la densidad pulmonar en dos ECA, revisados en (25), puede proporcionar la base de la aprobación regulatoria para la comercialización de marcas de concentrado de AAT en los EE. UU. y la Unión Europea. También se ha demostrado que la densidad pulmonar se correlaciona con los resultados clínicos, incluida la mortalidad y la calidad de vida (26,27). También se ha demostrado que la terapia de aumento mejora significativamente la supervivencia en el mismo gran estudio del mundo real (2). Se ha sugerido que los resultados de estos estudios hacen que la inclusión de un grupo de placebo en los ensayos de concentrado de AAT sea éticamente cuestionable (2), como también señala la Sociedad Respiratoria Europea (4).

Estos hallazgos más recientes sugieren que la evaluación más reciente de la Revisión Cochrane, que se publicó en 2016, requiere revisión. Alentamos a la Colaboración a producir otra revisión actualizada sobre la terapia de aumento de AAT, teniendo en cuenta los hallazgos, mencionados en esta Perspectiva, que han mejorado la posición de la terapia de aumento desde 2016. En particular, las limitaciones de la medición del FEV1 y el daño causado por el retraso del tratamiento merecen atención. Dada la dudosa ética de otros ensayos controlados con placebo, se debe utilizar la evidencia del mundo real para ampliar la base de evidencia de la terapia de aumento. Observamos que el uso de tales pruebas es ahora aceptado por los organismos encargados de la evaluación de las intervenciones de atención médica (28) y que la

Colaboración Cochrane también ha observado la convergencia de dicha evidencia con la generada a partir de ensayos aleatorios (29).

El uso de la lista de medicamentos esenciales de la UE para garantizar el suministro y prevenir la escasez tiene especial importancia para los medicamentos derivados del plasma, como el AAT, dada la fragilidad de la cadena de suministro de estos productos debido a las características particulares de la materia prima del plasma. En la actualidad, el suministro europeo de productos de plasma depende de un excedente de dichos productos producidos por los Estados Unidos que supera las necesidades del mercado en ese país (30). Esta dependencia provocó una escasez sustancial cuando la recolección de plasma en los Estados Unidos se vio afectada por la pandemia de Covid-19 (31,32). Los legisladores estadounidenses también han propuesto medidas proteccionistas destinadas a restringir el volumen de plasma disponible para las exportaciones de productos a Europa (33). Las medidas para garantizar el suministro de productos plasmáticos críticos son esenciales para garantizar el bienestar de los pacientes europeos que dependen de estas terapias.

Mientras tanto, la base empírica más amplia para el tratamiento de aumento, junto con las consideraciones sobre la escasez descritas anteriormente, debería contribuir a una revisión de la lista de medicamentos críticos de la UE para que las versiones posteriores incluyan el concentrado de AAT. Es de esperar que esta inclusión, que mejora el estatus del concentrado de AAT dentro de la Unión Europea, contribuya a una expansión en el acceso a esta terapia dentro de la UE. Las organizaciones que abogan por los pacientes con DAAT, incluida la organización de los autores actuales, continuarán entablando un diálogo con la EMA con el objetivo de lograr este resultado.

Referencias

1. Dasí F. Deficiencia de alfa-1 antitripsina. *Med Clínica* [Internet]. 2023 Nov 22 [citado 2024 Feb 29]; Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025775323006486>
2. Fraughen DD, Ghosh AJ, Hobbs BD, Funk GC, Meischl T, Clarenbach CF, et al. La terapia de aumento para la deficiencia grave de alfa-1 antitripsina mejora la supervivencia y está desacoplada del deterioro espirométrico: un análisis de registro multinacional. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 de noviembre de 2023; 208(9):964–74.
3. European Medicines Agency. Informe de evaluación Respreeza International denominación común: inhibidor de la alfa1-proteinasa humana [Internet]. 2015. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/respreeza-epar-public-assessment-report_en.pdf
4. Miravittles M, Dirksen A, Ferrarotti I, Koblizek V, Lange P, Mahadeva R, et al. Declaración de la Sociedad Respiratoria Europea: diagnóstico y tratamiento de la enfermedad pulmonar en la deficiencia de α 1-antitripsina. *Eur Respir J* [Internet]. 2017 Nov 1 [citado 2024 Mar 7]; 50(5). Disponible en: <https://erj.ersjournals.com/content/50/5/1700610>
5. Organización Mundial de la Salud. Lista modelo de medicamentos esenciales de la OMS - 23ª lista, 2023 [Internet]. 2023 [citado 24 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-MHP-HPS-EML-2023.02>
6. Bazargani YT, Ewen M, Boer A de, Leufkens HGM, Mantel-Teeuwisse AK. Los medicamentos esenciales están más disponibles que otros medicamentos en todo el mundo. *PLOS UNO*. 12 de febrero de 2014; 9(2):E87576.
7. Moucheraud C, Wirtz VJ, Reich MR. Evaluación de la calidad y el uso de datos económicos en las decisiones sobre medicamentos esenciales. *Órgano Mundial de la Salud*. 1 de octubre de 2015; 93(10):693–9.
8. Jenei K, Aziz Z, Booth C, Cappello B, Ceppi F, de Vries EGE, et al. Medicamentos contra el cáncer en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS: procesos, desafíos y camino a seguir. *Lancet Glob Health*. Dic 2022; 10(12):E1860-6.
9. Hogerzeil HV. Enfermedades raras y medicamentos esenciales. *Int J Pharm Med*. 1 de octubre de 2005; 19(5):285–8.
10. Costa E, Moja L, Wirtz VJ, van den Ham HA, Huttner B, Magrini N, et al. Aceptación de los medicamentos huérfanos en las listas de medicamentos esenciales de la OMS. *Órgano Mundial de la Salud*. 1 de enero de 2024; 102(1):22–31.
11. Stolk P, Willemen MJC, Leufkens HGM. Rare essentials: medicamentos para enfermedades raras como medicamentos esenciales. *Órgano Mundial de la Salud*. septiembre de 2006; 84(9):745–51.
12. Hwang TJ, Kesselheim AS, Vokinger KN. Reforma de la lista de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la Salud: esenciales pero inasequibles. *JAMA*. 8 de noviembre de 2022; 328(18):1807–8.

13. Pehudoff K, Toebes B, Hogerzeil H. Un enfoque basado en los derechos humanos para el reembolso de medicamentos costosos. *Órgano Mundial de la Salud*. 1 de diciembre de 2016; 94(12):935–6.
14. Brhlikova P, Deivanayagam TA, Babar ZUD, Osorio de-Castro CGS, Caetano R, Pollock AM. Concepto de medicamentos esenciales y enfoques de evaluación de tecnologías sanitarias para priorizar medicamentos: selección versus incorporación. *J Pharm Policy Pract*. 13 de julio de 2023; 16(1):88.
15. Schuller Y, Hollak CEM, Biegstraaten M. La calidad de las evaluaciones económicas de los medicamentos ultrahuérfanos en Europa: una revisión sistemática. *Orphanet J Rare Dis*. 30 de julio de 2015;10:92.
16. Ubel PA, Loewenstein G, Schwarz N, Smith D. Imaginando erróneamente lo inimaginable: la paradoja de la discapacidad y la toma de decisiones en la atención médica. *Psicología de la Salud* 2005; 24(4, Supl):S57–62.
17. Farrugia A, O'Mahony B, Cassar J. Evaluación de tecnologías sanitarias y hemofilia. *Hemoph de J World Fed Hemoph*. Marzo de 2012; 18(2):152–7.
18. O'Hara J, Martin AP, Nugent D, Witkop M, Buckner TW, Skinner MW, et al. Evidencia de una paradoja de la discapacidad en los resultados informados por los pacientes en la hemofilia. *Hemoph de J World Fed Hemoph*. marzo de 2021; 27(2):245–52.
19. Rubin JL, Lopez A, Booth J, Gunther P, Jena AB. Limitaciones de los métodos estándar de costo-efectividad para la evaluación de la tecnología sanitaria de tratamientos para enfermedades crónicas raras: un estudio de caso de tratamiento para la fibrosis quística. *J Med Econ*. 31 de diciembre de 2022; 25(1):783–91.
20. Postma MJ, Noone D, Rozenbaum MH, Carter JA, Botteman MF, Fenwick E, et al. Evaluación del valor de los medicamentos huérfanos mediante el análisis convencional de coste-efectividad: ¿Es adecuado para su propósito? *Orphanet J Rare Dis*. 5 de abril de 2022; 17(1):157.
21. Alcaraz TMA. Metodología para identificar medicamentos esenciales para la "Lista de la Unión de medicamentos críticos" [Internet]. 2023. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/methodology-identify-critical-medicines-union-list-critical-medicines_en.pdf
22. Gøtzsche PC, Johansen HK. Terapia intravenosa de aumento de alfa-1 antitripsina para el tratamiento de pacientes con deficiencia de alfa-1 antitripsina y enfermedad pulmonar. *Sistema de la Base de Datos Cochrane Rev*. 2016 20 de septiembre; 9(9):CD007851.
23. Schluchter MD, Stoller JK, Barker AF, Buist AS, Crystal RG, Donohue JF, et al. Viabilidad de un ensayo clínico de terapia de aumento para la deficiencia de alfa(1)-antitripsina. *El Grupo de Estudio del Registro de Deficiencia de Alfa-1-Antitripsina. Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Mar; 161(3 Pt 1):796–801.
24. European Medicines Agency. Estado de aprobación de Respreeza [Internet]. 2023 [citado 7 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/respreeza>

25. Chapman KR, Chorostowska-Wynimko J, Koczulla AR, Ferrarotti I, McElvaney NG. Alfa 1 antitripsina para tratar la enfermedad pulmonar en la deficiencia de alfa 1 antitripsina: desarrollos recientes e implicaciones clínicas. *Int J Chron Obstrucción pulmonar dis.* 31 de enero de 2018; 13:419–32.
26. Dowson LJ, Guest PJ, Hill SL, Holder RL, Stockley RA. Tomografía computarizada de alta resolución en la deficiencia de alfa1-antitripsina: relación con la función pulmonar y el estado de salud. *Eur Respir J.* 2001 Jun; 17(6):1097–104.
27. Green CE, Parr DG, Edgar RG, Stockley RA, Turner AM. La densidad pulmonar se asocia con la supervivencia en pacientes con deficiencia de alfa 1 antitripsina. *Respir Med.* marzo de 2016; 112:81–7.
28. Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica. Introducción a la evidencia del mundo real en la toma de decisiones de NICE | Marco de evidencia del mundo real de NICE | Orientación | NICE [Internet]. MUY BIEN; 2022 [citado 3 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/corporate/ecd9/chapter/introduction-to-real-world-evidence-in-nice-decision-making>
29. Toews I, Anglemeyer A, Nyirenda JL, Alsaïd D, Balduzzi S, Grummich K, et al. Resultados sanitarios evaluados con diseños de estudio observacional comparados con los evaluados en ensayos aleatorizados: un meta-estudio epidemiológico. *Base de Datos Cochrane Syst Rev* [Internet]. 2024 [citado 3 de mayo de 2024]; (1). Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.MR000034.pub3/full>
30. Simonetti A, Smit C. Europa necesita 2 millones de donantes adicionales de sangre y plasma: ¿cómo encontrarlos? *Vox Sang* [internet]. 5 de octubre de 2023 [citado 12 de enero de 2024]; N/A(N/A). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/vox.13540>
31. Covington ML, Voma C, Stowell SR. El impacto de la pandemia de COVID-19 en las donaciones de plasma. *J Clin Aféresis.* octubre de 2023; 38(5):644–6.
32. PFW Strengers. Desafíos para los medicamentos derivados del plasma. *Hemoterapia Transfus Med.* 18 de enero de 2023; 50(2):116–22.
33. Sibbald B. ¿Se enfrenta Canadá a una crisis? EE.UU. considera poner fin a las exportaciones de plasma. *CMAJ Can Med Assoc, J.* 1998, 16 de junio; 158(12):3.

