



ES LA HORA DE PAGAR POR EL PLASMA: LA COMPENSACIÓN DE LAS DONACIONES VOLUNTARIAS DE PLASMA EN ESPAÑA

ES LA HORA DE PAGAR POR EL PLASMA: LA COMPENSACIÓN DE LAS DONACIONES VOLUNTARIAS DE PLASMA EN ESPAÑA

Autor: Peter Jaworski

Edición y traducción: Sílvia Bonàs Guarch, Martí Jiménez-Mausbach, Lluç Puig Codina, Albert Torelló y Guillem València

SOBRE EL INSTITUTO OSTROM

El Instituto Ostrom es el think tank de política pública líder en Cataluña. Nuestros principios fundacionales son el reconocimiento del pluralismo, el ejercicio de la tolerancia, la salvaguarda de los derechos civiles, la promoción de las instituciones inclusivas, el fomento de las sociedades abiertas y el impulso de la economía de libre mercado.

Fundados en 2016, somos un polo independiente y no partidista de conocimiento, debate y generación de ideas, comprometido con el pensamiento profundo y riguroso y con vocación de incidir de manera determinante en la opinión pública y las instituciones catalanas, a través de la investigación, la divulgación y la influencia en el debate público.

Nuestra plataforma se erige como una vía de participación e influencia en el debate social, un puente entre el mundo académico, la sociedad civil y los gestores públicos para unir esfuerzos con vistas a contribuir al progreso de la sociedad catalana.

Nuestra institución recibe su nombre en homenaje a Elinor Ostrom, Profesora de Economía Política, titular de la Cátedra Arthur F. Bentley de la Universidad de Indiana y primera mujer galardonada con un Premio Nobel de Economía.

El Instituto está constituido por personas de generaciones y ámbitos profesionales muy diversos, que coinciden en la necesidad de proveer al país de una capacidad de análisis propia, independiente y rigurosa. Buscar también convertirse en una organización conectada a escala europea y mundial con instituciones líderes en el panorama liberal internacional.

Somos miembros de la Atlas Network, red integrada por casi quinientos think tanks de todo el mundo, entre los que destacan el Cato Institute y la American Enterprise Institute (AEI) en Estados Unidos, el Fraser Institute canadiense; Adam Smith Institute (ASI) y el Institute of Economic Affairs (IEA) en el Reino Unido; el Instituto timbres en Austria o el Centre for Civil Society en la India.

SOBRE EL AUTOR

Peter Martin Jaworski

Peter Martin Jaworski es Profesor asociado de Ética de los Negocios y Liderazgo Ético en la Universidad de Georgetown, Washington DC. Fue Profesor de Investigación en la Universidad de Brown, Profesor visitante en el College of Wooster e Instructor en la Universidad de Bowling Green.

El trabajo académico del Profesor Jaworski ha sido publicado en *Ethics*, *Philosophical Studies*, *The Canadian Journal of Law and Jurisprudence*, *The Journal of Business Ethics*, *The Journal of Value Inquiry*, *Ethical Theory and Moral Practice*, entre otras revistas académicas. Junto con Jason Brennan, es el autor del libro "Mercados sin límites: virtudes morales e intereses comerciales" publicado en 2016.

Es Cofundador y Vicepresidente de la junta del Instituto de Estudios Liberales (Ottawa), académico adjunto del Instituto Cato y del Niskanen Center (Washington, DC), miembro del Consejo Consultivo Académico del Mekong Research Center (Phnom Penh) y miembro del Consejo Asesor de la Freedom and Entrepreneurship Foundation en Polonia.

Es Doctor en Filosofía por la Universidad de Bowling Green (2012), máster en Filosofía y Políticas Públicas por la London School of Economics (2005), máster en Filosofía por la Universidad de Waterloo (2004) y graduado en Filosofía por la Queens University (2002).



SUMARIO

1. INTRODUCCIÓN.....	5
2. LA PANDEMIA PONE DE RELIEVE LAS AMENAZAS AL SUMINISTRO DE PLASMA.....	8
3. EL MODELO ALTRUISTA NO FUNCIONA	10
4. LA TENDENCIA ESPAÑOLA	12
5. LA REGULACIÓN ESPAÑOLA	13
6. POR QUÉ LAS DSVNR SE HAN CONVERTIDO EN EL ESTÁNDAR?	16
7. CRECIMIENTO CONTINUADO DE LA DEMANDA.....	18
8. LA COMPENSACIÓN POR EL PLASMA FUNCIONA.....	20
9. EL MODELO CHECO.....	22
10. CRÍTICAS AL MODELO CHECO	25
11. DESPLAZAR O INTERFERIR.....	26
12. PREOCUPACIONES ÉTICAS: SOLIDARIDAD Y EXPLOTACIÓN	28
13. CONCLUSIONES	30
14. REFERENCIAS	32

1. INTRODUCCIÓN

España lleva siendo líder mundial, con un margen considerable, en la donación de órganos durante más de 28 años. Con 49,6 donantes por millón de habitantes, y 117,4 trasplantes por millón de habitantes, España representa un extraordinario 20% de todos los trasplantes de órganos en la Unión Europea, y un 6% a nivel mundial. Por este motivo, otros países como Australia y Canadá buscan emular el "modelo español".

Análogamente, España es líder mundial en la producción de productos medicinales derivados del plasma. Grifols, con sede en Sant Cugat (Barcelona), es una de las principales empresas productoras de hemoderivados a nivel global (Mikulic, 2019). Desde 2016 y durante 2017, su cuota de mercado en el segmento de inmunoglobulina de los Estados Unidos de América (EEUU) se encontraba justo alrededor del 30% - casi un tercio del mercado.

Fundada en 1909, Grifols dirigía 295 centros de recolección de plasma en todo el mundo en 2019, erigiéndose como la mayor red global de extracción de plasma. En España, sin embargo, no opera ninguno de sus centros de recolección de plasma. En cambio, 41 de sus centros están ubicados en China, 43 en Alemania, y 252 en EEUU (Grifols, 2019). El 73% de sus más de 24.000 trabajadores se encuentran en EEUU (el 17% en España).

España - y Cataluña en particular - a pesar de ser el hogar de Grifols, líder en investigación biomédica y terapias derivadas del plasma (TDP), y del planteamiento innovador que caracteriza el sistema español de donación y trasplante de órganos, utiliza un modelo inefectivo para la recolección de plasma. Esto tiene que cambiar.

Para asegurar la provisión de hemoderivados a sus pacientes, España debería permitir a empresas como Grifols la recolección de plasma a nivel local y no sólo en Estados Unidos. Actualmente, ya depende de este modelo para obtener más del 60% de los hemoderivados (Ministerio de Sanidad, 2019) necesarios para terapias derivadas del plasma (TDP).

El modelo comercial de recolección de plasma ha resultado efectivo en cada uno de los países donde ha sido adoptado, mientras que otros planteamientos, incluyendo el que utiliza actualmente España, han fracasado en suplir la demanda de hemoderivados. Un grupo reducido de países - Estados Unidos, República Checa, Hungría, Alemania y Austria - permiten en la actualidad la

recolección comercial de plasma y compensan el déficit creciente de plasma en otros países. Aquellos países que cuentan con un sector comercial de recolección de plasma comprenden aproximadamente el 5% de la población mundial, pero contribuyen con más del 90% del plasma utilizado para la producción de TDP.

En este contexto, España y Cataluña están perdiendo la carrera global, poniendo el peligro a los pacientes, presentes y futuros, que dependen de las terapias derivadas del plasma para hacer frente a sus patologías: inmunodeficiencias, enfisemas hereditarios y angioedemas, trastornos de coagulación, trastornos cognitivos y neuromusculares y enfermedades hepáticas. Para seguir el ritmo a la demanda de TDP y evitar la potencial escasez de hemoderivados, que es probable que ocurra dada la actual pandemia, España necesita cambiar su legislación. En el presente informe, argumentamos que el camino a seguir pasa por aprender de las buenas prácticas internacionales e imitar el modelo de recolección de plasma de la República Checa.

¿QUÉ ES EL PLASMA Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

El plasma es una parte de la sangre acuosa que contiene proteínas y sal, en las que se encuentran suspendidas plaquetas y células sanguíneas rojas (eritrocitos) y blancas (leucocitos). Constituye aproximadamente el 55 por ciento del volumen total de la sangre. Algunos elementos importantes del plasma son la albúmina, los factores de coagulación, las proteínas fibrinolíticas, la inmunoglobulina y otras proteínas.

Las donaciones de plasma surgen de las necesidades de los sistemas de salud de materias primas (obtenidas de derivados de la recolección de sangre entera) y plasma original, que son esenciales para tratar un gran abanico de enfermedades crónicas tales como inmunodeficiencias, enfisemas hereditarios y angioedemas, trastornos de coagulación, trastornos cognitivos y neuromusculares y enfermedades hepáticas. Adicionalmente, se ha demostrado que son esenciales en el tratamiento de lesiones agudas y la exposición a agentes infecciosos. Además de los beneficios conocidos de las terapias derivadas del plasma (TDP), la investigación en el desarrollo de nuevas proteínas y la expansión de aplicaciones de las terapias existentes, abren la puerta a una nueva era de la medicina.

El plasma se puede obtener principalmente de dos formas: plasma recuperado (obtenido como derivado de la recolección de sangre entera) o plasma original (obtenido a través de la plasmaféresis). Recolectar plasma de sangre entera está sujeto a unos límites (máximo un litro de plasma por año y por donante). Adicionalmente, el progreso técnico implica que la necesidad de transfusiones de eritrocitos está disminuyendo. Como consecuencia, la fuente principal de plasma utilizado en terapias basadas en proteínas plasmáticas proviene de centros de recolección de plasma (80% de EEUU) y es fraccionado principalmente por empresas privadas.

A través del proceso de plasmaféresis, el plasma es extraído, y las células sanguíneas, plaquetas y otros componentes sanguíneos devueltas al donante. Este proceso puede durar hasta dos horas y el plasma obtenido se puede emplear para la posterior elaboración de terapias basadas en proteínas plasmáticas. A diferencia de las células sanguíneas proveniente de las donaciones de sangre entera, las proteínas plasmáticas perdidas en la donación pueden ser regeneradas por el propio cuerpo en menos de 20 horas.

2. LA PANDEMIA PONE DE RELIEVE LAS AMENAZAS AL SUMINISTRO DE PLASMA

A la vez que hemos sido testigos de un incremento en la demanda de plasma sanguíneo humano, la pandemia ha expuesto las amenazas a la provisión global de hemoderivados que las empresas operadoras llevaban años avisando.

La pandemia ha resultado en una disminución de donaciones de plasma en EEUU desde marzo de 2020. Estimaciones sugieren que las donaciones de plasma en EEUU han disminuido hasta un 25%. Ya que EEUU proveen un 75% del plasma global para la elaboración de TDP, esta disminución representa no sólo una amenaza a los pacientes estadounidenses, sino en todo el mundo, incluyendo España.

En España se ha reportado escasez de inmunoglobulina y los hospitales están racionando la terapia. Marta Ortiz, enfermera del Hospital Clínico San Carlos de Madrid, fue citada en La Razón: "Es un problema en todo el país y en todo el mundo. Se sabía que habría una reducción en la provisión de inmunoglobulinas ya que las donaciones durante el primer año de la pandemia fueron casi inexistentes."

Italia, Francia y Bélgica también informan de tensiones en la oferta, que probablemente persistirán y, por tanto, perjudicarán a los pacientes durante mucho tiempo.

El Dr. Lluís Puig, Director Asistencial del Banco de Sangre y Tejidos de Cataluña, ya en 2018 reconocía una serie de problemas en relación a la provisión de plasma en nuestro país, entre ellos la "posibilidad de restricciones a la exportación de plasma y productos derivados del plasma de EEUU en otros países "por razones tales como un incremento en la demanda a consecuencia de nuevas indicaciones o la introducción de protocolos requiriendo mayores dosis de productos derivados del plasma". También insistió en "los riesgos de sucesos epidémicos, que podrían impedir la exportación de plasma o productos derivados del plasma" (Fundación Víctor Grífols i Lucas, 2018).

Hoy nos encontramos en medio de una de estas epidemias. Esto podría llevar a Estados Unidos a cambiar sus políticas si la escasez

es lo suficientemente grave para afectar el acceso al suministro de los pacientes estadounidenses.

3. EL MODELO ALTRUISTA NO FUNCIONA

Mientras que España es líder mundial en donación de órganos, se encuentra muy por detrás de países como la República Checa, Hungría, Alemania y Austria en cuanto a la recolección de plasma. Por poner un ejemplo, la República Checa, con aproximadamente un cuarto de la población de España, consigue recolectar casi el doble de plasma - 726.859 litros en la República Checa y 389.379 litros en España en 2019. El principal suministrador de plasma mundial es EEUU, que contribuyeron con más de 53 millones de litros de plasma en 2019 (Penrod, 2020).

Al contrario de los pacientes que necesitan un trasplante y pueden contar con sus conciudadanos para ofrecerles a ellos un órgano, los pacientes que dependen del suministro de hemoderivados, especialmente en el caso de inmunoglobulina, dependen principalmente de los EEUU. Como describe Victoria Camps, una prominente bioética y Catedrática emérita de Filosofía Moral de la Universidad Autónoma de Barcelona, "ni Cataluña ni España ni Europa son autosuficientes en plasma. Si la industria farmacéutica puede atender a la demanda de hemoderivados existente es gracias al plasma que se obtiene de los Estados Unidos, donde la donación es compensada "(P.14) (Fundación Víctor Grífols i Lucas, 2018).

El modelo altruista ha fracasado en suplir la demanda en todo el planeta desde 2014. Nueva Zelanda era el único país del mundo autosuficiente en plasma para TDP sin compensar los donantes. Sin embargo, en 2015 Nueva Zelanda comenzó a importar hemoderivados y según su último informe anual, importó el 12,5% de TDP de inmunoglobulina en 2019.

El modelo recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Alianza Europea de Organizaciones de Transfusión Sanguínea (European Blood Alliance) y el gobierno español, ha resultado insuficiente en la obtención de plasma y asumiendo un coste mucho más elevado que la alternativa comercial. La OMS no consideró la evidencia disponible y no ajustó su recomendación. Por el contrario, en 2012 emitió la Declaración de Roma en la que urgía a los países a tomar medidas para alcanzar la autosuficiencia nacional al 100% para el 2020 exclusivamente a través de donaciones no recompensadas.

Cuando emitieron la Declaración, el 100% era autosuficiente en TDPS utilizando exclusivamente donaciones de plasma no recompensadas. Hoy, no hay ningún país que sea autosuficiente utilizando este modelo, y el plasma no remunerado representa apenas una décima parte (menos del 11%) del utilizado en la elaboración de TDPS. Todos los países que han ratificado la Declaración de Roma y han adoptado el estándar de la OMS, incluyendo España, han aumentado su dependencia de las importaciones provenientes del reducido grupo de países que permiten la compensación voluntaria por parte de empresas, especialmente de EEUU.

4. LA TENDENCIA ESPAÑOLA

En 2012, más de la mitad (57,2%) de las TDP de inmunoglobulina en España fueron elaboradas utilizando plasma procedente de donaciones no recompensadas en su territorio, con el resto proveniente de donantes remunerados, principalmente de centros propiedad de Grifols a EEUU. El 2019, con los últimos datos disponibles, sólo un tercio (33,6%) del suministro proviene de plasma no remunerado, con dos tercios (66,4%) siendo plasma proveniente de donantes recompensados en EEUU.

El uso de inmunoglobulina ha crecido cada año desde 2012, cuando España estaba utilizando 2.363.147 gramos de inmunoglobulina, lo que representa una ratio de 51,63 gramos por cada mil habitantes. El 2019, el uso se duplica hasta los 4.718.967 grandes, o 101,78 gramos por mil habitantes.

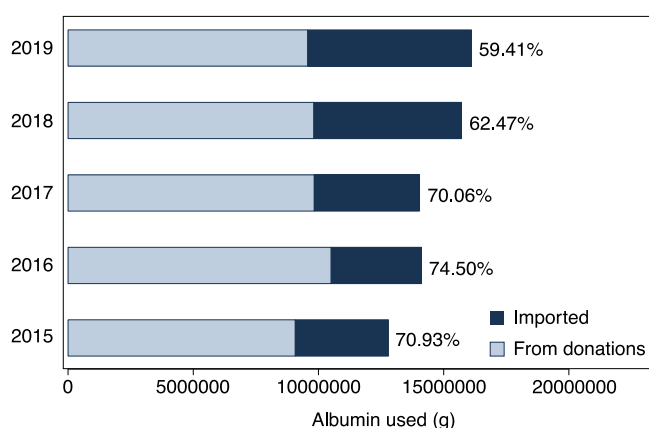
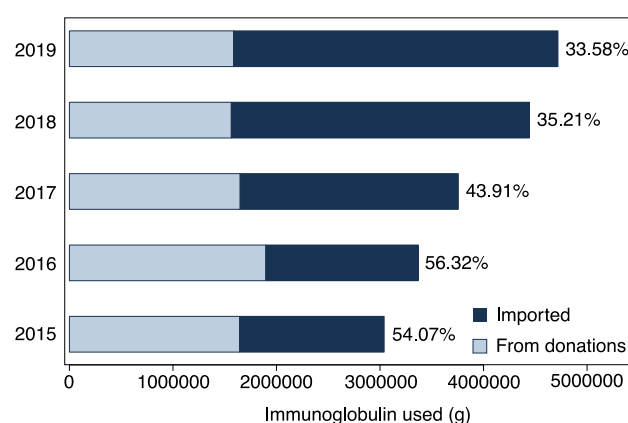


Figura 1. Inmunoglobulina y albúmina importada y obtenida de donaciones de plasma voluntarias no remuneradas. El porcentaje de inmunoglobulina y albúmina obtenida de donaciones de plasma voluntarias es especificado, respectivamente.

5. LA REGULACIÓN ESPAÑOLA

Los sistemas legales europeos están basados en el altruismo y la voluntariedad por norma general en relación con las extracciones biológicas del propio cuerpo, excluyendo así cualquier compensación económica. Observamos una tendencia, sin embargo, a incluir excepciones a este principio general: el más relevante se refiere a la donación de óvulos. En Alemania o la República Checa, la recolección de plasma ya ha sido incorporada a la lista de excepciones por las que la compensación es permitida.

En concreto, la prohibición de recibir una contraprestación económica para la extracción de plasma fue explícitamente introducida en su modalidad actual en 1985 con la aprobación del Plan Nacional de Hemoterapia, que se basa "en la autosuficiencia de sangre y derivados basada en donaciones altruistas ". El propio Real Decreto 1945/1985 prohíbe la compensación para la donación de sangre o cualquiera de sus componentes. El artículo 3.1 establece lo siguiente:

La donación de sangre o de alguno de sus componentes es el acto de someter a su extracción para destinarla a la transfusión o la obtención de derivados terapéuticos. Constituirá siempre un acto de carácter voluntario y gratuito y, consecuentemente, en ningún caso existirá retribución económica para el donante, ni se exigirá al receptor precio alguno por la sangre donada. Se deberá realizar bajo control o vigilancia médica y cumpliendo los requisitos, las condiciones mínimas y garantías que se señalan en el presente Real Decreto y en las normas de su desarrollo.

En el texto del citado artículo se recoge casi el mismo que en el artículo 2 del Real Decreto 1574/1975, aprobado en los últimos años del franquismo, donde por primera vez España prohibía explícitamente la compensación por donaciones de plasma.

El artículo 4 del Real Decreto 1088/2005 aún vigente, y que ha reemplazado el Real Decreto 1945/1985, que establece los requisitos técnicos y condiciones mínimas para la hemodonación y centros de transfusión y servicios, establece el "principio de altruismo":

1. *La donación de sangre y de componentes sanguíneos son actos voluntarios y altruistas. A estos efectos, se define la donación voluntaria y altruista como aquella en la que la persona dona sangre, plasma o componentes celulares por*

su propia voluntad y no recibe ningún pago por ello, ya sea en efectivo o en alguna especie que pueda ser considerada sustituto de dinero. Pequeños presentes como reconocimiento o el reembolso de los costes directos del desplazamiento son compatibles con una donación voluntaria no remunerada.

2. *El uso del tiempo necesario para efectuar una donación de sangre será considerado a todos los efectos como cumplimiento de un deber de carácter público y personal.*

Es pertinente señalar dos elementos del Real Decreto 1088/2005, además del "principio de altruismo": primero, que el Real Decreto establece en su preámbulo que "el altruismo y la voluntariedad de la donación de sangre son la mejor garantía de calidad y seguridad para el donante y el receptor "; y segundo, que a pesar de que el objetivo del Real Decreto es la incorporación a la ley española de dos directivas europeas, 2002/98 / EC y 2004/33 / EC, relacionadas con estándares de calidad, seguridad y requerimientos técnicos para la recolección de sangre humana, ninguna de estas directivas establece el principio de altruismo como obligación a los Estados Miembros. El "principio de altruismo" es, en consecuencia, una innovación legislativa proveniente estrictamente del legislador español, y no una obligación en virtud de la ley europea.

Asimismo, conviene recordar que el Real Decreto mencionado anteriormente establece en el artículo 13.3 que "*Las importaciones de sangre y componentes sanguíneos, procedentes de terceros países, incluidos los utilizados como materia prima para la fabricación de medicamentos derivados de sangre y plasma humanos, deben cumplir los niveles de calidad y seguridad establecidos en este real decreto*". Como resultado, la legislación española permite el aprovisionamiento de terapias derivadas del plasma sin distinguir si éste ha sido obtenido de donantes remunerados o no.

Adicionalmente, existen regulaciones autonómicas, promovidas por cada una de las Consejerías de Salud de las Comunidades Autónomas, que refuerzan el principio de altruismo - cualquier provisión autonómica que modifique el contenido del Real Decreto 1088/2005 que permitiera la compensación económica por el plasma sería ilegal. Como ejemplo, el legislador catalán (Decreto 298/2006, que regula la Red de Hemoterapia y crea el sistema de Hemovigilancia en Cataluña) establece en su preámbulo y en el artículo 4.3, letra e), que cualquier programa de plasmaféresis y citoféresi no terapéuticos deben estar "basados en la donación altruista" - el decreto catalán, resumidamente, está en

consonancia con el Real Decreto y prevé el deber de la administración de salud de promover donaciones de sangre altruistas.

6. POR QUÉ LAS DSVNR SE HAN CONVERTIDO EN EL ESTÁNDAR?

A finales de los años 90, la demanda de inmunoglobulina se estaba estancando y había esperanzas de que en el futuro sólo veríamos un crecimiento moderado de la demanda de este producto hemoderivado. A la vez, el uso del Factor VIII basado en plasma estaba cayendo rápidamente como consecuencia de la tecnología de ADN recombinante, haciendo posible la creación de Factor VIII sin el uso de plasma de sangre humana. Mientras tanto, mejoras en el proceso de fraccionamiento implicaban que podíamos extraer un gran número de proteínas de cada litro de plasma. Estas innovaciones apuntaban a la posibilidad de ver un crecimiento moderado en la demanda, e incluso una posible disminución. En consecuencia, a finales de los años 90, la presión para mejorar los sistemas de recolección de plasma era escasa.

Simultáneamente, muchos países estaban apenas comenzando a vivir las trágicas consecuencias del escándalo de la sangre contaminada de los años 80 y principios de los 90 (European Commission, 2019). Sólo en Canadá, un país con una población de unos 25 millones de habitantes, 30.000 individuos se infectaron de hepatitis C y VIH, a través de transfusiones de sangre, y también de TDP de EE.UU. Muchos países, incluyendo España, dependían del mismo proveedor para sus TDP de Factor VIII. Era casi una certeza que los pacientes con hemofilia que habían recibido Factor VIII acabarían infectados con hepatitis.

Más tarde se descubrió que buena parte del plasma obtenía de presidiarios del sistema penal de EE.UU., una población de alto riesgo. A los presidiarios se les compensaba por su plasma. En años posteriores, y aun hoy en día, existe la percepción errónea de que el problema fue que las TDP eran elaboradas a partir del plasma de donantes remunerados, desconociendo que se trataba de poblaciones de alto riesgo.

La combinación de la posibilidad de que la demanda de TDP se moderara, junto con las consecuencias del escándalo de sangre contaminada y el consiguiente énfasis en la compensación, comportó que cada vez más países adoptaran el estándar de Donaciones de Sangre Voluntarias No-Remuneradas (DSVNR). Por otra parte, las empresas de hemoderivados incrementaron

significativamente sus estándares de seguridad, incluyendo programas de fraccionamiento más restrictivos, y otras técnicas de inactivación viral. Junto con otras mejoras en la comprobación de la presencia de virus, las TDP gozan hoy de una gran seguridad. No se ha descrito ninguna transmisión de una infección a través de TDP los últimos 30 años. La inmensa mayoría de estas TDP han sido elaboradas utilizando plasma procedente de donaciones remuneradas.

Si bien no era descabellado creer que pudiéramos satisfacer la demanda de plasma utilizando sólo donaciones no remuneradas a finales de los años 90, hoy, a raíz del aumento de la demanda ya no es una postura razonable. Hemos descubierto muchas aplicaciones adicionales de la inmunoglobulina que no habíamos anticipado hace 30 años. Hoy, un gran abanico de dolencias son tratadas con inmunoglobulina. Estas siguen siendo enfermedades minoritarias - inmunodeficiencias, enfermedades autoinmunes, trastornos neurológicos, trastornos neuronales como la neuropatía motora multifocal, trastornos hematológicos como la enfermedad de von Willebrand - pero es probable que la lista de aplicaciones terapéuticas crezca (Novaretti & Dinard , 2011).

7. CRECIMIENTO CONTINUADO DE LA DEMANDA

Entre 1986 y 2014, la tasa de crecimiento anual de la demanda de inmunoglobulina fue del 10,7% (Farrugia et al., 2019). Se prevé que esta demanda siga creciendo entre un 6-10% hasta al menos el 2025. En España, la demanda ha aumentado de media un 11,7% anual entre 2015 y 2019.

Estas tasas de crecimiento se han mantenido como consecuencia del descubrimiento de nuevas indicaciones para la inmunoglobulina y el desarrollo de métodos diagnósticos específicos para pacientes que se beneficiarían del tratamiento con inmunoglobulina. Se ha descubierto, por ejemplo, que la inmunoglobulina es eficaz contra el síndrome de Guillain-Barré (GBS) y las polineuropatías desmielinizantes inflamatorias crónicas (CIDP) (Van Doorn, 2005) y apenas el año pasado se describió en una publicación (Díez-Porras et al., 2020) que este tratamiento puede ayudar a prevenir las exacerbaciones de la miastenia gravis. Aunque se trata de enfermedades minoritarias, forman parte de un patrón de nuevas indicaciones para esta terapia plasmática.

Algunos siguen teniendo la esperanza de que la demanda de inmunoglobulina se estabilice o sea superior al que debería ser. Es cierto, por ejemplo, que se describen usos *off-label* - fuera de prescripción - de la inmunoglobulina, y algunos médicos prescriben el costoso tratamiento para enfermedades sin la evidencia suficiente. También podría ser una posibilidad que el volumen de inmunoglobulina prescrita en ocasiones fuera superior al recomendable.

Estas esperanzas, por desgracia, están fuera de lugar. La población de pacientes que utiliza inmunoglobulina en casos *off-label* o no indicados es mucho menor que la población de personas que se beneficiarían de la inmunoglobulina pero que actualmente no lo utilizan. Observando exclusivamente las deficiencias inmunológicas primarias y las afecciones neurológicas para las que la inmunoglobulina es la terapia de primera línea o uno de los principales tratamientos recomendados, Albert Farrugia et al. han estimado la demanda terapéutica latente en 250 gramos por 1.000, más del doble que el uso actual de España en 101,78 gramos por 1.000. Con uno de los sistemas más estrictos para prescribir inmunoglobulinas, Australia, por ejemplo, utiliza aproximadamente 240 gramos por 1.000 (Farrugia et al., 2019).

La estimación no prevé la posibilidad de que podemos encontrar aplicaciones adicionales de la inmunoglobulina para enfermedades comunes, lo que cambiaría drásticamente esta previsión. Desde 2004, Grifols ha dedicado recursos sustanciales a la terapia de reemplazo de albúmina para el Alzheimer, una forma de demencia que se espera que afecte a 82 millones de personas en 2030 según la OMS (Grifols, 2020). En 2011, Grifols inició los ensayos clínicos AMBAR (Gestión del Alzheimer por Reemplazo de Albúmina). Publicado el 27 de Julio de 2020, los resultados del ensayo eran prometedores: "Este estudio preliminar sugiere que el cambio de plasma para un reemplazo de albúmina podría retrasar el declive cognitivo y funcional del Alzheimer" (Boada et al., 2020).

En la misma línea, un nuevo producto de globulina hiperinmune anti-SARS-CoV-2 está siendo sometido a un ensayo clínico. Obtenido con plasma convaleciente, la globulina hiperinmune está altamente purificada y concentra los anticuerpos específicos a neutralizar el coronavirus, lo que lo hace probablemente superior a la transfusión de plasma convaleciente no purificado y no concentrado. Según Peter Vandeberg y sus co-autores, "procesar plasma convaleciente a inmunoglobulina intravenosa humana (hIVIG) resulta en un producto de inmunoglobulina G (IgG) altamente purificado con un mayor concentrado de actividad neutralizadora de los anticuerpos. El hIVIG permitirá la administración de una mayor actividad de los anticuerpos por unidad de volumen con una disminución potencial de los efectos adversos asociados a la administración de plasma. El concentrado de IgG y anticuerpos IgG específicos al SARS-CoV-2 incrementaron por un factor de 10 del plasma convaleciente al producto final." En definitiva, una disminución de la demanda de TDP es altamente improbable, y de hecho, es previsible que observamos tasas de crecimiento como las actuales o incluso superiores en los próximos años (Vandeberg et al., 2020).

La inseguridad de la actual y futuro suministro representa una de las amenazas más significativas a los sistemas nacionales de salud y debe ser dirigida inmediatamente. Ll. Puig Rovira, Director Asistencial del Banco de Sangre y Tejidos de Cataluña, escribía recientemente: "Si las previsiones del incremento global del uso de inmunoglobulina intravenosa (IVIG) se materializan, es altamente improbable que los EE.UU., y otros países donde las donaciones de plasma son remuneradas, sean capaces de satisfacer este incremento en la demanda" (Ll. Puig Rovira, 2020).

8. LA COMPENSACIÓN POR EL PLASMA FUNCIONA

Al contrario de los países que adoptaron el estándar de la OMS, que han constatado como las donaciones de plasma altruistas no pueden suplir el crecimiento de la demanda, los pocos países que han permitido la compensación de las donaciones de plasma voluntarias son autosuficientes en plasma para las TDP. Alemania, Austria, Hungría y la República Checa no sólo son autosuficientes en TDP efectivas y seguras; son exportadores netos.

Sin embargo, como ya señala la Evaluación de la legislación sobre la sangre, tejido y células de la Unión de la Comisión Europea, no hay suficientes centros de recolección de plasma en la UE para dar alcance a la demanda: "Mientras que el número de centros de recolección de plasma privados en EEUU han incrementado durante los últimos años, distan mucho de ser suficientes para dar alcance a la creciente demanda por medicamentos derivados del plasma. Esto ha llevado a una alta dependencia del plasma importado de EE.UU." (European Commission, 2019).

Cuando se descarta la compensación, habitualmente se ofrecen contraprestaciones no monetarias a los donantes a cambio de sangre. Sin embargo, las contraprestaciones no monetarias no pasan automáticamente a dejar de tener valor económico; alguien sufraga el coste de la sangre donada, si bien indirectamente. Por ejemplo, la ley española especifica que el "tiempo necesario para efectuar una donación de sangre será considerado a todos los efectos como cumplimiento de un deber de carácter público y personal". Esto implica que los trabajadores pueden ausentarse del puesto de trabajo para dar sangre y que la empresa tiene que absorber el costo de una menor productividad o sustituir temporalmente al trabajador. En otras palabras, el empleador a la práctica transfiere recursos al sistema de donación de sangre.

Suponiendo que un sistema completamente altruista requiera de al menos 50 donantes por cada 1.000 personas que den sangre bienalmente (y de plasma con mayor frecuencia), la transferencia de recursos se convierte en considerable. Un programa de compensación a las empresas por el tiempo perdido parece una opción no muy satisfactoria por dos razones. Primero, no solucionaría ni la baja productividad ni la productividad reducida, particularmente en empresas pequeñas y altamente especializadas, que dependen de personal altamente cualificado.

Segundo, un programa de esta naturaleza daría pie al abuso y al fraude. Desde un punto de vista ético, es difícil justificar que la carga económica del sistema de donación de sangre recaiga sobre un sector, cuando se responsabiliza de toda la comunidad.

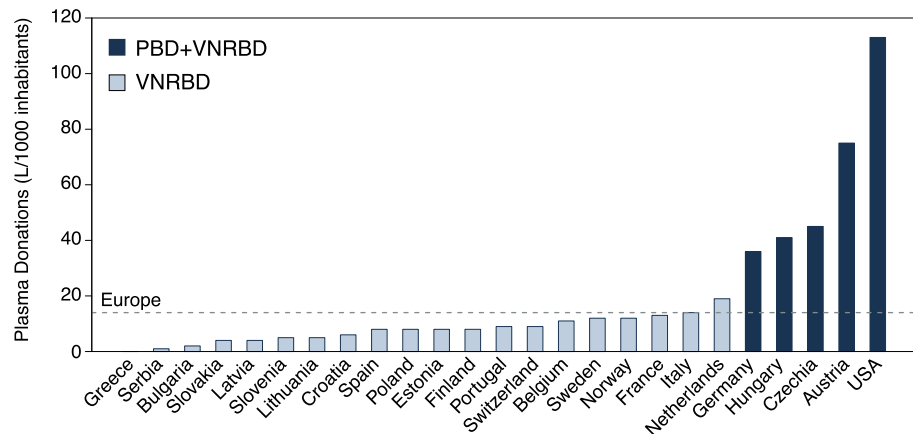


Figura 2. Donación de plasma per cápita en los países europeos y en EEUU (litros por 1000 habitantes) en 2017. Los países que permiten las donaciones remuneradas (PBD) y las altruistas (VNRBD) se muestran en azul oscuro. Aquellos que sólo permiten donaciones altruistas (VNRBD), en azul claro. La media europea es la línea de puntos. (Marketing Research Bureau: Reports 2017. <https://marketingresearchbureau.com>).

9. EL MODELO CHECO

En la República Checa, el primer centro comercial de recolección de plasma remunerada abrió sus puertas a finales del 2007, con un incremento significativo de estos centros en 2008. Como España, en 2007 la República Checa era dependiente de las importaciones de TDP elaboradas a partir de plasma de donantes remunerados. En 2007, la República Checa exportó 116.601 litros de plasma para la posterior elaboración de TDP, representando 11,29 litros por 1.000 habitantes. El 2007 representó un incremento significativo del volumen de plasma enviado a fraccionar respecto al año pasado, que fue de 82.900 litros, o 8,05 litros por 1.000 habitantes.

Durante el transcurso de los siguientes tres años, las recolecciones de plasma aumentaron aproximadamente por un factor de cinco, de 116.601 litros en 2007 a 541.072 litros en 2010; de 11,29 litros a 52,38 litros por 1.000 habitantes. En sólo tres años, la República Checa pasó de importar la mayoría de sus TDP obtener más plasma del necesario para los pacientes checos, y por tanto sumándose a Alemania, Austria y EEUU en ayudar a asegurar que los pacientes en países como España obtengan los tratamientos necesarios. Un hito extraordinario.

Para comparar la evolución de la República Checa con la de España, en 2006 España envió 302.105 litros de plasma a fraccionar, una tasa de 6,88 litros por 1.000 habitantes mientras que la República Checa envió 8,05. A pesar de tener una población cuatro veces menor que la española, la República Checa envió más litros de plasma para la elaboración de TDP el 2010 a 541.072 litros comparado con los 380.560 de España. En 2016, la República Checa envió casi el doble de volumen de plasma a fraccionar que España - 613.000 litros, 58 litros por 1.000 habitantes comparado con los 373.376 litros u 8 litros por 1.000 habitantes de España.

Este logro es aún más destacable cuando se considera el hecho de que el incremento en recolecciones de plasma no vino exclusivamente del sector comercial remunerado. Las donaciones de plasma en el sector sin ánimo de lucro, no remunerado, también incrementaron. Mientras que los datos de 2008 combinan el sector comercial y no comercial (de modo que no podemos distinguir las proporciones de cada segmento), en 2009 los datos muestran que 92.069 litros de plasma provinieron de donaciones altruistas, incrementando hasta 103.258 litros de plasma original en 2010. A la vez, el sector comercial contribuyó en 309.249 litros en 2009 y 408.574 en 2010.

Tenemos datos más detallados cuando observamos el volumen total de plasma enviado a fraccionar y el plasma recuperado proveniente de fuentes no remuneradas. En 2006, el volumen total de plasma no remunerado enviado a fraccionar fue de 70.130 litros. Incrementó a 84.076 litros en 2007. El año que se legalizó la obtención de plasma remunerado, el volumen de plasma no remunerado enviado a fraccionar incrementó a 104.815 litros, y luego a 164.681 litros en 2010. Desde 2007, el año anterior a la introducción de la recolección comercial de plasma remunerado, hasta 2010, el volumen de plasma no remunerado enviado a fraccionar por el sector no comercial ha incrementado un 95,87%.

¿Este incremento en recolecciones de plasma comerciales y no comerciales se obtuvo a expensas de las donaciones de sangre entera? No. En 2007, la República Checa obtuvo 407.993 unidades de sangre entera de 396.732 donaciones de sangre entera. En 2008 vio un incremento en las donaciones de sangre entera, con 419.154 unidades de sangre entera obtenidas de 410.594 donaciones de sangre entera. En 2009 se obtuvieron 46.824 unidades de sangre entera de 425.350 donaciones. En 2010 no experimentó ningún cambio, con 421.467 unidades provenientes de 425.234 donaciones.

Este patrón se ha mantenido. En 2012, hubo 40.9 donaciones de sangre entera por 1.000 habitantes en la República Checa, mientras que en España 37; 1.7 donaciones de plaquetas por aféresis por 1.000 habitantes en la República Checa, y en España 0.2. En España las cifras fueron de 0.5 donaciones de plasma original por 1.000 habitantes. En la República Checa. 58,8 donaciones de plasma por 1000 habitantes (Creative Ceutical, 2015).

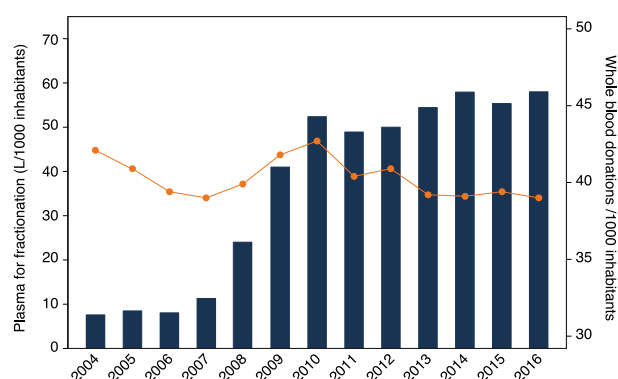


Figura 3. Las donaciones de plasma y sangre total en la República Checa del 2004 al 2016. Las barras muestran el plasma obtenido en L por 1000 habitantes y los puntos naranjas muestran las donaciones de sangre total por 1000 habitantes.

El éxito checo con la recolección comercial de plasma no provino a expensas de la recolección de plasma o sangre no remunerada. Parece que los dos sectores se complementan el uno al otro, en lugar de ser sustitutos.

Tampoco provino como resultado de una alta frecuencia en las donaciones. Mientras que EEUU y Canadá permiten dos donaciones de plasma por semana, con 48 horas entre una y otra, y hasta 104 veces durante el año, el modelo checo permite una donación cada 14 días, con un máximo de 33 veces el año.

En lugar de desplazar o interferir con las donaciones no remuneradas de plasma original, sangre entera o plaquetas, estas vieron un incremento a pesar de la introducción del modelo comercial de donación de plasma remunerada en 2008.

10. CRÍTICAS AL MODELO CHECO

El modelo checo es significativamente mejor que el sistema español para alcanzar los objetivos de recolección de plasma, y por tanto España debería mirar hacia la República Checa para asegurar terapias seguras en suficiente volumen para sus pacientes. ¿Qué lo evita?

Un número de críticas prácticas y éticas han sido planteadas. Estas incluyen preocupaciones sobre:

- i. La seguridad del producto final cuando es elaborado a partir de plasma de donantes remunerados.
- ii. La seguridad por los donantes de donaciones frecuentes.
- iii. La preocupación de que la recolección remunerada mermará las recolecciones de sangre no remuneradas.
- iv. La posible erosión de la "solidaridad" o el altruismo como consecuencia de permitir donaciones remuneradas.
- v. La preocupación de que el modelo comercial de recolección de plasma remunerada explota a las poblaciones con menos recursos.

Ya hemos podido constatar que las preocupaciones sobre la seguridad de las TDP derivadas del plasma remunerado son deficientes. Si fueran una grave preocupación, España no estaría dependiendo de TDP obtenidas de esta forma.

Las preocupaciones sobre la seguridad de los donantes asociada a una elevada frecuencia de donaciones son el resultado de observar sólo a EE.UU. o Canadá como los únicos modelos para la recolección comercial de plasma remunerado. Estas preocupaciones no son aplicables a, por ejemplo, el modelo checo o modelos similares en Austria o Alemania donde el número máximo de donaciones es entre 50 y 60 veces por año, respectivamente. Por lo tanto, la autosuficiencia no depende de permitir donaciones de plasma dos veces a la semana, ya que cada uno de estos tres países obtiene plasma en volúmenes suficientes no sólo para satisfacer las necesidades de los pacientes checos, austriacos y alemanes, sino también para la exportación.

11. DESPLAZAR O INTERFERIR

La autosuficiencia no va en detrimento de las donaciones de sangre no remuneradas. Sin embargo, varias organizaciones han manifestado preocupaciones sobre el impacto del plasma remunerado en las donaciones de sangre no remuneradas. La Cruz Roja belga, por ejemplo, escribía en 2018: *"Allí donde se introduce el pago de la plasmaféresis, el número de personas dispuestas a dar gratuitamente se evapora rápidamente"*. La Alianza Europea de Organizaciones de Transfusión Sanguínea (la European Blood Alliance) enunciaba en 2016 que el plasma remunerado tiene un efecto negativo en las donaciones no remuneradas: *"En algunos Estados Miembros, el desarrollo de centros de recolección comerciales está erosionando la base de donantes voluntarios de componentes sanguíneos lábiles y pone en peligro la sostenibilidad del suministro de un abanico completo de productos sanguíneos."* (European Blood Alliance, 2016). Este sentimiento es también compartido por la Comisión Europea: *"La provisión de sangre también puede estar en peligro cuando los potenciales donantes de sangre son atraídos de las donaciones de sangre [altruistas] para la compensación que ofrece la donación de plasma en el sector comercial"* (European Commission, 2019).

La evidencia a favor de este impacto negativo es, sin embargo, anecdótica y basada en encuestas. En la práctica no tenemos, a fecha de hoy, evidencia empírica que sostenga esta hipótesis. El caso de la República Checa, que experimentó incrementos en las recolecciones de sangre y plasma no remuneradas después de legalizar la remuneración, no es único. Observamos resultados similares en Canadá y en EEUU, en las ciudades donde se reguló la donación comercial. En estos casos, como en la República Checa, experimentaron un pequeño efecto positivo. Mientras tanto, en el caso de Alemania, el Dr. Franz Wineauer, Ex director Médico del Servicios de Donación de Sangre de la Cruz Roja de Baviera, explicó que no se observó ningún impacto en la recolección de sangre a raíz de la introducción de los centros de recolección de plasma remunerada.

Estos resultados tienen varias explicaciones. La más probable es que los perfiles de donantes atraídos por la recolección altruista y remunerada sean diferentes. Algunos donantes no están interesados en el incentivo financiero, y por tanto dan sangre o plasma sin esperar una contraprestación a cambio. Por el contrario, otros individuos no están interesados en dar, pero pueden ser

persuadidos dado un incentivo financiero suficiente. Un tercer grupo puede estar interesado en ambas opciones, y podría estar dispuesto tanto a dar de manera altruista como recibir una compensación.

Esta hipótesis sugiere que el "desplazamiento" provendrá, no de la introducción de la oportunidad de remunerar el plasma, pero sí de la introducción de esfuerzos más significativos de recolectar plasma no remunerado. Los operadores nacionales de sangre estarán pidiendo a la misma población que pase de donar sangre a dar plasma. Es poco probable que atraigan muchos nuevos donantes, mientras que, en cambio, conviertan donantes de sangre en donantes de plasma.

12. PREOCUPACIONES ÉTICAS: SOLIDARIDAD Y EXPLOTACIÓN

Hemos constatado como las preocupaciones relacionadas con la seguridad del producto final, la seguridad de los donantes, y el posible efecto negativo en las donaciones altruistas, no justifican retrasar la transición al modelo comercial de recolección de plasma. Esto nos deja con dos importantes preocupaciones de carácter ético - una sobre la solidaridad y el altruismo, y la otra relacionada con la explotación de los grupos vulnerables.

Antes de dirigir estas preocupaciones, es importante poner de relieve la actual legislación española. España depende significativamente de TDP elaboradas con plasma de donantes de EE.UU. remunerados. El gasto del gobierno español en la compra de TDP es utilizada por empresas como Grifols para, en parte, remunerar a los donantes. Siguiendo esta lógica, España ya paga a los donantes de plasma, pero escoge pagar sólo a los donantes de EE.UU. por su plasma, en lugar de los donantes españoles. Como afirma Victoria Camps, "nos encontramos ante una realidad que, dicho con total claridad, sólo puede ser calificada como hipócrita" (Fundación Víctor Grífols i Lucas, 2018).

Continúa:

"En general, en España, con pocas excepciones, se mantiene el principio de la gratuidad para la donación de sangre y plasma sin distinción. Pero no hay inconveniente en utilizar aquí mismo el plasma obtenido por una vía no gratuita para atender las necesidades terapéuticas de nuestros pacientes. La pregunta es: ¿qué es más aceptable éticamente, el mantenimiento del principio altruista de la gratuidad conviviendo con la hipocresía aludida, o la aceptación de una compensación razonable por la donación de plasma, que haga que los países que lo necesitan puedan proveerse a sí mismos (Fundación Víctor Grífols i Lucas, 2018)."

También permanecen abiertas otras cuestiones sobre la posibilidad de que remunerar las donaciones de plasma sea, necesariamente, a expensas del altruismo y la solidaridad. Remuneran, por ejemplo, a los enfermeros y médicos, pero reconocemos la posibilidad de que hay enfermeros y médicos que no ejercen su profesión exclusivamente por motivos monetarios. Es un supuesto, y no un

hecho, que las personas a las que se remunera por su plasma sean indiferentes hacia los beneficios terapéuticos de sus donaciones. Hasta que no haya suficientes estudios sobre las motivaciones de los donantes remunerados, debemos dejar la puerta abierta a la posibilidad de que algunos lo hagan por el dinero, pero también porque ayudarán a salvar vidas.

13. CONCLUSIONES

España - y Cataluña en particular - a pesar de ser el hogar de Grífols, líder en investigación biomédica y terapias derivadas del plasma (TDP), ya pesar del planteamiento innovador que caracteriza el sistema español de donación y trasplante de órganos, utiliza un modelo anticuado, ineficiente y inefectivo para la recolección de plasma. Esto tiene que cambiar.

Depender exclusivamente de donaciones altruistas puede conducir a la escasez de plasma y, por tanto, puede poner en riesgo la garantía del suministro de productos hemoderivados a los pacientes, e impactar negativamente en la investigación y el desarrollo clínico de terapias derivadas del plasma. Las decisiones éticas que afectan a pacientes se deberían tomar evaluando los efectos y consecuencias de las políticas públicas. Por lo tanto, la aproximación más viable económicamente y constructiva socialmente es la de revertir la prohibición de las donaciones de plasma remuneradas.

La actual regulación de la recolección de plasma en España es inequívoca: en ninguna circunstancia la remuneración a un donante de plasma es legal. Sin embargo, no existe un impedimento aparente a la reforma del Real Decreto 1088/2005, dado que no existen Directivas Europeas o Regulaciones que prohíban la remuneración de donaciones de plasma. Tampoco hay referencias constitucionales o leyes orgánicas - jerárquicamente superiores a los Reales Decretos - que puedan ser consideradas un obstáculo a permitir un modelo de recolección de plasma remunerado.

Esta área no es considerada de relevancia constitucional, y por lo tanto no está sujeto al régimen especial de Leyes Orgánicas. Por lo tanto, una reforma del RD 1088/2005 podría ser aprobada por el Consejo de Ministros. No obstante, hay que recalcar que esta nueva regulación debería considerar que algunas Comunidades Autónomas cuentan con leyes autonómicas propias que prohíben la recolección de plasma remunerado, de forma que se debe prestar especial atención en la implementación de la nueva legislación. Siguiendo con el ejemplo previamente mencionado, el Decreto 298/2006, que actualmente prohíbe la recolección de plasma remunerado, debería modificarse para ajustarse a la eventual regulación española - permitir la recolección de plasma remunerado - en virtud del subsiguiente siendo jerárquicamente superior en un sentido funcional. En resumen: es tan cierto que actualmente ningún decreto autonómico puede contravenir el principio de

altruismo del Real Decreto, como que, si una nueva ley nacional permitiera la recolección de plasma remunerado, una ley autonómica no podría prohibirlo.

La República Checa ha constituido, posiblemente, el mayor éxito europeo en la recolección y servicios de sangre y plasma durante la última década. Asimismo, las perspectivas de éxito del modelo altruista son escasas. La demanda de inmunoglobulina se prevé que siga creciendo al 6-10% en los próximos años.

Para convertirse en autosuficiente, España no sólo ha de incrementar la recolección de plasma por un factor de siete (como lo hizo la República Checa). Debería continuar incrementando la recolección un 6-10% cada año. Y si España, un país rico, sano y generoso, quiere contribuir a la provisión global de plasma no tiene más remedio que adoptar un modelo que permita la compensación voluntaria. Aceptar una retribución razonable para la donación de plasma - siguiendo el modelo checo - es éticamente aceptable.

14. REFERENCIAS

Boada, M., López, O. L., Olazarán, J., Núñez, L., Pfeffer, M., Paricio, M., ... Páez, A. (2020). A randomized, controlled clinical trial of plasma exchange with albumin replacement for Alzheimer's disease: Primary results of the AMBAR Study. *Alzheimer's and Dementia*, 16(10), 1412–1425.

Creative Ceutical (2015). *An EU-wide overview of the market of blood, blood components and plasma derivatives focusing on their availability for patients*.

Díez-Porras, L., Homedes, C., Alberti, M. (2020). Intravenous immunoglobulins may prevent prednisone-exacerbation in myasthenia gravis. *Sci Rep* 10, 13497.

English, W., & Jaworski, P. M. (2020). The Introduction of Paid Plasma in Canada and the U.S. Has Not Decreased Unpaid Blood Donations. *SSRN Electronic Journal*, 1–26.

European Blood Alliance. (2016). *EBA fact sheet on European self-sufficiency for blood components and plasma for fractionation*.

European Commission (2019). *Evaluation of the Union legislation on blood, tissues and cells*.

Farrugia, A., Grazzini, G., Quinti, I., Candura, F., Profili, S., & Liumbruno, G. M. (2019). The growing importance of achieving national self-sufficiency in immunoglobulin in Italy. The emergence of a national imperative. *Blood transfusion = Trasfusione del sangue*, 17(6), 449–458.

Fundació Víctor Grífols i Lucas (2018). Ethics and plasma donation: an overview.

Gobierno de España (2020). Retrieved from: <https://www.lamoncloa.gob.es/lang/en/gobierno/news/Paginas/2020/20200907organ-donation.aspx>

Grífols. (2019). *2019 Integrated Annual Report*.

Grífols. (2020). *AMBAR results published in Alzheimer's & Dementia*. Retrieved from <https://www.grifols.com/en/ambar>

Mikulic, M. (2019). *Grifols immunoglobulin monthly market share in the U.S. 2016-2017*.

Ministerio de Sanidad. (2019). *Actividad de Centros y Servicios de Transfusión. Informe 2019*.

New Zealand Blood Service (2019). *Annual Report 2018/19*.

Novaretti, M. C., & Dinardo, C. L. (2011). Clinical applications of immunoglobulin: update. *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia*, 33(3), 221–230.

Penrod, J. (2020). Plasma supply in the United States. *Transfusion and Apheresis Science*.

Puig Rovira, L. (2020). Plasma self-sufficiency in Spain. *Transfusion and Apheresis Science*, 59(1), 102700.

Stanworth, S. J., New, H. V., Apelseth, T. O., Brunskill, S., Cardigan, R., Doree, C., ... Thachil, J. (2020). Effects of the COVID-19 pandemic on supply and use of blood for transfusion. *The Lancet Haematology*, 7(10), e756–e764.

van Doorn P. A. (2005). Treatment of Guillain-Barré syndrome and CIDP. *Journal of the peripheral nervous system : JPNS*, 10(2), 113–127.

Vandeberg, P., Cruz, M., María Diez, J., Merritt, W. K., Santos, B., Trukawinski, S., ... Willis, T. (2020). Production of anti-SARS-CoV-2 hyperimmune globulin from convalescent plasma. *BioRxiv*, 2020.11.18.388991.

United Nations. (2018). *World Urbanization Prospects*.

<https://population.un.org/wup/Download/>

Vilalta, M. i Salinas, P. (2018). El finançament de les àrees metropolitanes. Una especial referència al cas de l'AMB. *Papers: Regió Metropolitana de Barcelona: Territori, estratègies, planejament*. Vol. 1, Núm. 61, p. 60-71.

<https://core.ac.uk/download/pdf/189882958.pdf>

Vilalta, M. (2015). *Autonomía y equidad en la financiación municipal: dos principios compatibles* (Vol. 3). Barcelona: Edicions Universitat Barcelona.

Zimmermann, K. (2014). Democratic Metropolitan Governance: Experiences in Five German Metropolitan Regions. *Urban Research Practice* 7: 182–99

