



ÉS L'HORA DE PAGAR PEL PLASMA: LA COMPENSACIÓ DE LES DONACIONS VOLUNTÀRIES DE PLASMA A ESPANYA

ÉS L'HORA DE PAGAR PEL PLASMA: LA COMPENSACIÓ DE LES DONACIONS VOLUNTÀRIES DE PLASMA A ESPANYA

Autor: Peter Jaworski

Edició i traducció: Sílvia Bonàs Guarch, Martí Jiménez-Mausbach,
Lluc Puig Codina, Albert Torelló i Guillem València

SOBRE L'INSTITUT OSTROM

L'Institut Ostrom és el think tank de política pública líder a Catalunya. Els nostres principis fundacionals són el reconeixement del pluralisme, l'exercici de la tolerància, la salvaguarda dels drets civils, la promoció de les institucions inclusives, el foment de les societats obertes i l'impuls de l'economia de lliure mercat.

Fundats el 2016, som un pol independent i no partidista de coneixement, debat i generació d'idees, compromès amb el pensament profund i rigorós i amb vocació d'incidir de manera determinant en l'opinió pública i les institucions catalanes, a través de la investigació, la divulgació i la influència en el debat públic.

La nostra plataforma s'erigeix com una via de participació i influència en el debat social, un pont entre el món acadèmic, la societat civil i els gestors públics per unir esforços amb vista a contribuir al progrés de la societat catalana.

La nostra institució rep el seu nom en homenatge a Elinor Ostrom, Professora d'Economia Política, titular de la Càtedra Arthur F. Bentley de la Universitat d'Indiana i primera dona guardonada amb un Premi Nobel d'Economia.

L'Institut és constituït per persones de generacions i àmbits professionals molt diversos, que coincideixen en la necessitat de proveir el país d'una capacitat d'anàlisi pròpia, independent i rigorosa. Cerca també esdevenir una organització connectada a escala europea i mundial amb institucions líders en el panorama liberal internacional.

Som membres de l'Atlas Network, xarxa integrada per gairebé cinc-cents think tanks d'arreu del món, entre els quals destaquen el Cato Institute i l'American Enterprise Institute (AEI) als Estats Units, el Fraser Institute canadenc; l'Adam Smith Institute (ASI) i l'Institute of Economic Affairs (IEA) al Regne Unit; l'Institut Timbro a Àustria o el Centre for Civil Society a la Índia.

SOBRE L'AUTOR

Peter Martin Jaworski

Peter Martin Jaworski és Professor associat d'Ètica dels Negocis i Lideratge Ètic a la Universitat de Georgetown, Washington DC. Va ser Professor visitant d'Investigació a la Universitat de Brown, Professor visitant al College of Wooster i Instructor a la Universitat de Bowling Green.

El treball acadèmic del Professor Jaworski s'ha publicat a 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 d'altres revistes acadèmiques. Juntament amb Jason Brennan, és l'autor del llibre "Mercats sense límits: virtuts morals i interessos comercials" publicat el 2016.

És Cofundador i Vicepresident de la junta de l'Institut d'Estudis Liberals (Ottawa), acadèmic adjunt de l'Institut Cato i del Niskanen Center (Washington, DC), membre del Consell Consultiu Acadèmic del Mekong Research Center (Phnom Penh) i membre del Consell Assessor de la Freedom and Entrepreneurship Foundation a Polònia.

És Doctor en Filosofia per la Universitat de Bowling Green (2012), màster en Filosofia i Polítiques Públiques per la London School of Economics (2005), màster en Filosofia per la Universitat de Waterloo (2004) i graduat en Filosofia per la Queens' University (2002).



SUMARI

1. INTRODUCCIÓ.....	5
QUÈ ÉS EL PLASMA I PER A QUÈ S'UTILITZA?	6
2. LA PANDÈMIA POSA DE RELLEU LES AMENACES AL SUBMINISTRAMENT DE PLASMA.....	8
3. EL MODEL ALTRUISTA NO FUNCIONA.....	8
4. LA TENDÈNCIA ESPANYOLA.....	11
5. LA REGULACIÓ ESPANYOLA.....	12
6. PER QUÈ LES DSVNR HAN ESDEVINGUT L'ESTÀNDARD?.....	14
7. CREIXEMENT CONTINUAT DE LA DEMANDA.....	16
8. LA COMPENSACIÓ DEL PLASMA FUNCIONA.....	18
9. EL MODEL TXEC	20
10. CRÍTiques AL MODEL TXEC.....	23
11. DESPLAÇAR O INTERFERIR	24
12. PREOCUPACIONS ÈTIQUES: SOLIDARITAT I EXPLOTACIÓ...26	
13. CONCLUSIONS.....	28
14. REFERÈNCIES	30

1. INTRODUCCIÓ

Espanya porta sent líder mundial, amb un marge considerable, en la donació d'òrgans durant més de 28 anys. Amb 49,6 donants per milió d'habitants, i 117,4 transplantaments per milió d'habitants, Espanya representa un extraordinari 20% de tots els transplantaments d'òrgans a la Unió Europea, i un 6% a nivell mundial. Per aquest motiu, altres països com Austràlia i Canadà busquen emular el "model espanyol".

Anàlogament, Espanya es líder mundial en la producció de productes medicinals derivats del plasma. Grífols, amb seu a Sant Cugat (Barcelona), és una de les principals empreses productores d'hemoderivats a nivell global (Mikulic, 2019). Des de 2016 i durant 2017, la seva quota de mercat en el segment d'immunoglobulina dels Estats Units d'Amèrica (EUA) es trobava just al voltant del 30% – gairebé un terç del mercat.

Fundada el 1909, Grífols dirigia 295 centres de recol·lecció de plasma a tot el món el 2019, erigint-se com la major xarxa global d'extracció de plasma. A Espanya, però, no hi opera cap dels seus centres de recol·lecció de plasma. En canvi, 41 dels seus centres estan ubicats a la Xina, 43 a Alemanya, i 252 als EUA (Grífols, 2019). El 73% dels seus més de 24.000 treballadors es troben als EUA (el 17% a Espanya).

Espanya – i Catalunya en particular – tot i ser la llar de Grífols, líder en recerca biomèdica i teràpies derivades del plasma (TDP), i malgrat el plantejament innovador que caracteritza el sistema espanyol de donació i trasplantament d'òrgans, utilitza un model infectiu per a la recol·lecció de plasma. Això ha de canviar.

Per assegurar la provisió d'hemoderivats als seus pacients, Espanya hauria de permetre a empreses com Grífols la recol·lecció de plasma a nivell local i no només als Estats Units. Actualment, ja depèn d'aquest model per obtenir més del 60% dels hemoderivats (Ministerio de Sanidad, 2019) necessaris per a teràpies derivades del plasma (TDP).

El model comercial de recol·lecció de plasma ha resultat efectiu a cadascun dels països on ha estat adoptat, mentre que altres plantejaments, incloent el que utilitza actualment Espanya, han fracassat en suplir la demanda d'hemoderivats. Un grup reduït de països – Estats Units, República Txeca, Hongria, Alemanya i Àustria – permeten en l'actualitat la recol·lecció comercial de plasma i compensen el dèficit creixent de plasma en altres països. Aquells

països que compten amb un sector comercial de recol·lecció de plasma comprenen aproximadament el 5% de la població mundial però contribueixen amb més del 90% del plasma utilitzat per a la producció de TDP.

En aquest context, Espanya i Catalunya estan perdent la cursa global, posant el perill els pacients, presents i futurs, que depenen de les teràpies derivades del plasma per fer front a les seves patologies: immunodeficiències, emfisemes hereditaris i angioedemes, trastorns de coagulació, trastorns cognitius i neuromusculars i malalties hepàtiques. Per seguir el ritme a la demanda de TDP i evitar la potencial escassetat d'hemoderivats, que es probable que ocorri donada l'actual pandèmia, Espanya necessita canviar la seva legislació. En el present informe, argumentem que el camí a seguir passa per aprendre de les bones pràctiques internacionals i imitar el model de recol·lecció de plasma de la República Txeca.

QUÈ ÉS EL PLASMA I PER A QUÈ S'UTILITZA?

El plasma és una part de la sang aquosa que conté proteïnes i sal, en les quals es troben suspeses plaquetes i cèl·lules sanguínies vermelles (eritròcits) i blanques (leucòcits). Constitueix aproximadament el 55 per cent del volum total de la sang. Alguns elements importants del plasma són l'albumina, factors de coagulació, proteïnes fibrinolítiques, immunoglobulina i altres proteïnes.

Les donacions de plasma sorgeixen de les necessitats dels sistemes de salut de matèries primes (obtingudes de derivats de la recol·lecció de sang sencera) i plasma original, que són essencials per a tractar un gran ventall de malalties cròniques com ara immunodeficiències, emfisemes hereditaris i angioedemes, trastorns de coagulació, trastorns cognitius i neuromusculars i malalties hepàtiques. Addicionalment, s'ha demostrat que són essencials en el tractament de lesions agudes i l'exposició a agents infecciosos. A més dels beneficis coneguts de les teràpies derivades del plasma (TDP), la recerca en el desenvolupament de noves proteïnes i l'expansió d'aplicacions de les teràpies existents, obren la porta a una nova era de la medicina.

El plasma es pot obtenir principalment de dues formes: plasma recuperat (obtingut com a derivat de la recol·lecció de sang sencera) o plasma original (obtingut a través de la plasmafèresi). Recol·lectar plasma de sang sencera està subjecte a uns límits

(màxim un litre de plasma per any i per donant). Addicionalment, el progrés tècnic implica que la necessitat de transfusions d'eritròcits està disminuint. Com a conseqüència, la font principal de plasma utilitzat en teràpies basades en proteïnes plasmàtiques prové de centres de recollida de plasma (80% dels EUA) i és fraccionat principalment per empreses privades.

A través del procés de plasmafèresi, el plasma és extret, i les cèl·lules sanguínies, plaquetes i altres components sanguinis retornades al donant. Aquest procés pot durar fins a dues hores i el plasma obtingut es pot emprar per a la posterior elaboració de teràpies basades en proteïnes plasmàtiques. A diferència de les cèl·lules sanguínies provinents de les donacions de sang sencera, les proteïnes plasmàtiques perdudes en la donació poden ser regenerades pel propi cos en menys de 20 hores.

2. LA PANDÈMIA POSA DE RELLEU LES AMENACES AL SUBMINISTRAMENT DE PLASMA

Alhora que hem estat testimonis d'un increment en la demanda de plasma sanguini humà, la pandèmia ha exposat les amenaces a la provisió global d'hemoderivats que les empreses operadores portaven anys avisant.

La pandèmia ha resultat en una disminució de donacions de plasma als EUA des de març de 2020. Estimacions suggereixen que les donacions de plasma als EUA han disminuït fins a un 25%. Ja que els EUA proveeixen un 75% del plasma global per a l'elaboració de TDP, aquesta disminució representa no només una amenaça als pacients nord-americans, sinó a tot el món, incloent Espanya.

A Espanya s'ha reportat escassetat d'immunoglobulina i els hospitals estan racionant la teràpia. Marta Ortiz, infermera de l'Hospital Clínic San Carlos de Madrid fou citat a La Razon: "És un problema a tot el país i a tot el món. Se sabia que hi hauria una reducció en la provisió d'immunoglobulines perquè les donacions durant el primer any de la pandèmia van ser gairebé inexistents."

Itàlia, França i Bèlgica també informen de tensions en l'oferta, que probablement persistiran i per tant, perjudicaran els pacients durant molt de temps.

El Dr. Lluís Puig, Director Assistencial del Banc de Sang i Teixits de Catalunya, ja el 2018 reconeixia una sèrie de problemes en relació a la provisió de plasma al nostre país, entre ells la "possibilitat de restriccions a l'exportació de plasma i productes derivats del plasma dels EUA a altres països" per raons com ara "un increment en la demanda a conseqüència de noves indicacions o la introducció de protocols requerint majors dosis de productes derivats del plasma." També va insistir en "els riscos de successos epidèmics, que podrien impedir l'exportació de plasma o productes derivats del plasma" (Fundació Víctor Grífols i Lucas, 2018).

Avui ens trobem al bell mig d'una d'aquestes epidèmies. Això podria portar els Estats Units a canviar les seves polítiques si l'escassetat és prou greu per afectar l'accés al subministrament dels pacients nord-americans.

3. EL MODEL ALTRUISTA NO FUNCIONA

Mentre que Espanya és líder mundial en donació d'òrgans, es troba molt per darrere de països com la República Txeca, Hongria, Alemanya i Àustria en quant a la recol·lecció de plasma. Per posar un exemple, la República Txeca, amb aproximadament un quart de la població d'Espanya, aconsegueix recol·lectar gairebé el doble de plasma – 726.859 litres a la República Txeca i 389.379 litres a Espanya el 2019. El principal subministrador de plasma mundial són els EUA, que van contribuir amb més de 53 milions de litres de plasma el 2019 (Penrod, 2020).

Al contrari dels pacients que necessiten un trasplantament i poden comptar amb els seus conciutadans per oferir-los-hi un òrgan, els pacients que depenen del subministrament d'hemoderivats, especialment en el cas d'immunoglobulina, depenen principalment dels EUA. Com descriu Victòria Camps, una prominent bioètica i Catedràtica emèrita de Filosofia Moral de la Universitat Autònoma de Barcelona, "ni Catalunya ni Espanya ni Europa son autosuficients en plasma. Si la indústria farmacèutica pot atendre a la demanda d'hemoderivats existent és gràcies al plasma que s'obté dels Estats Units, on la donació és compensada" (P.14) (Fundació Víctor Grífols i Lucas, 2018).

El model altruista ha fracassat en suplir la demanda arreu del planeta des del 2014. Nova Zelanda era l'únic país del món autosuficient en plasma per a TDP sense compensar els donants. Tanmateix, el 2015 Nova Zelanda va començar a importar hemoderivats i segons el seu darrer informe anual, va importar el 12,5% de TDP d'immunoglobulina el 2019.

El model recomanat per l'Organització Mundial de la Salut (OMS), l'Aliança Europea d'Organitzacions de Transfusió Sanguínia (European Blood Alliance) i el govern espanyol, ha resultat insuficient en l'obtenció de plasma i assumint un cost molt més elevat que l'alternativa comercial. L'OMS no va considerar l'evidència disponible i no va ajustar la seva recomanació. Al contrari, el 2012 va emetre la Declaració de Roma en la qual urgia els països a prendre mesures per assolir l'autosuficiència nacional al 100% pel 2020 exclusivament a través de donacions no recompensades.

Quan van emetre la Declaració, el 100% era autosuficient en TDPs utilitzant exclusivament donacions de plasma no recompensades.

Avui, no hi ha cap país que sigui autosuficient emprant aquest model, i el plasma no remunerat representa amb prou feines una desena part (menys de l'11%) de l'utilitzat en l'elaboració de TDPs. Tots els països que han ratificat la Declaració de Roma i han adoptat l'estàndard de l'OMS, incloent Espanya, han augmentat la seva dependència de les importacions provinents del reduït grup de països que permeten la compensació voluntària per part d'empreses, especialment dels EUA.

4. LA TENDÈNCIA ESPANYOLA

El 2012, més de la meitat (57,2%) de les TDP d'immunoglobulina a Espanya van ser elaborades utilitzant plasma procedent de donacions no recompensades al seu territori, amb la resta provinent de donants remunerats, principalment de centres propietat de Grífols als EUA. El 2019, amb les darreres dades disponibles, només un terç (33,6%) del subministrament prové de plasma no remunerat, amb dos terços (66,4%) essent plasma procedent de donants recompensats als EUA.

L'ús d'immunoglobulina ha crescut cada any des de 2012, quan Espanya estava utilitzant 2.363.147 grams d'immunoglobulina, el que representa un rati de 51,63 grams per cada mil habitants. El 2019, l'ús es va duplicar fins als 4.718.967 grans, o 101,78 grams per mil habitants.

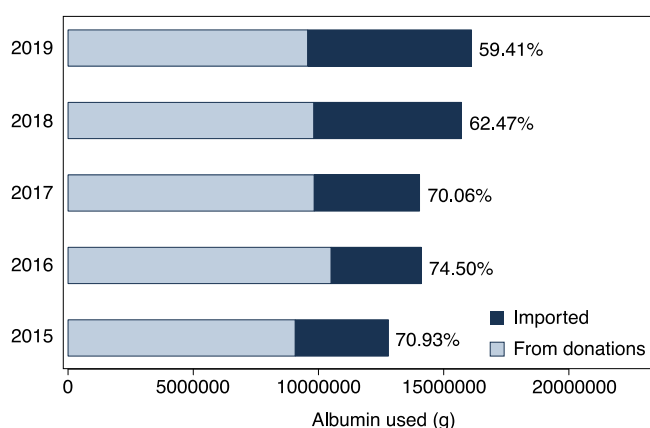
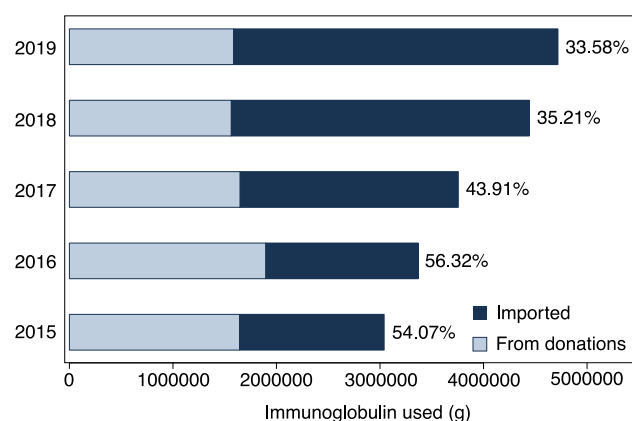


Figura 1. Immunoglobulina i albúmina importada i obtinguda de donacions de plasma voluntàries no remunerades. El percentatge d'immunoglobulina i albúmina obtinguda de donacions de plasma voluntàries no remunerades és especificat, respectivament.

5. LA REGULACIÓ ESPANYOLA

Els sistemes legals europeus estan basats en l'altruisme i la voluntarietat per norma general en relació a les extraccions biològiques del propi cos, excloent així qualsevol compensació econòmica. Observem una tendència, tanmateix, d'incloure excepcions a aquest principi general: el més rellevant fa referència a la donació d'òvuls. A Alemanya o la República Txeca, la recollida de plasma ja ha estat incorporada a la llista d'excepcions per les quals la compensació és permesa.

En concret, la prohibició de rebre una contraprestació econòmica per l'extracció de plasma va ser explícitament introduïda en la seva modalitat actual el 1985 amb l'aprovació del Pla Nacional d'Hemoteràpia, que es basa "en l'autosuficiència de sang i derivats basada en donacions altruistes". El propi Reial Decret 1945/1985 prohibeix la compensació per a la donació de sang o qualsevol dels seus components. L'article 3.1 estableix el següent:

La donació de sang o d'algun dels seus components és l'acte de sotmetre a la seva extracció per destinar-la a la transfusió o a l'obtenció de derivats terapèutics. Constituirà sempre un acte de caràcter voluntari i gratuït i, conseqüentment, en cap cas existirà retribució econòmica per al donant, ni s'exigirà el receptor cap preu per la sang donada. S'haurà de realitzar sota control o vigilància mèdica i complint els requisits, les condicions mínimes i garanties que s'assenyalen en el present Reial decret i en les normes del seu desenvolupament.

En el text del citat article es recull gairebé el mateix que en l'article 2 del Reial Decret 1574/1975, aprovat els últims anys del franquisme, on per primera vegada Espanya prohibia explícitament la compensació per donacions de plasma.

L'article 4 del Reial Decret 1088/2005 encara vigent, i que ha reemplaçat el Reial Decret 1945/1985, que estableix els requisits tècnics i condicions mínimes per a l'hemodonació i centres de transfusió i serveis, estableix el "principi d'altruisme":

1. *La donació de sang i de components sanguinis són actes voluntaris i altruistes. A aquests efectes, es defineix la donació voluntària i altruista com aquella en la qual la persona dona sang, plasma o components cel·lulars per la seva pròpia voluntat i no rep cap pagament per això, ja sigui en efectiu o en alguna espècie que pugui ser considerada substitut de diners. Petits presents com a reconeixement o el reemborsament dels costos directes del*

desplaçament són compatibles amb una donació voluntària no remunerada.

2. *L'ús del temps necessari per efectuar una donació de sang serà considerat a tots els efectes com a compliment d'un deure de caràcter públic i personal.*

És pertinent senyalar dos elements del Reial Decret 1088/2005, a més del "principi d'altruisme": primer, que el Reial Decret estableix al seu preàmbul que "l'altruisme i la voluntarietat de la donació de sang són la millor garantia de qualitat i seguretat per al donant i el receptor"; i segon, que malgrat el fet que l'objectiu del Reial Decret es la incorporació a la llei espanyola de dues directives europees, 2002/98/EC i 2004/33/EC, relacionades amb estàndards de qualitat, seguretat i requeriments tècnics per a la recollida de sang humana, cap d'aquestes directives estableix el principi d'altruisme com a obligació als Estats Membres. El "principi d'altruisme" és, en conseqüència, una innovació legislativa provinent estrictament del legislador espanyol, i no una obligació en virtut de la llei europea.

Així mateix, convé recordar que el Reial Decret mencionat anteriorment estableix en l'article 13.3 que *"Les importacions de sang i components sanguinis, procedents de tercers països, inclosos els utilitzats com a matèria primera per a la fabricació de medicaments derivats de sang i plasma humans, han de complir els nivells de qualitat i seguretat que estableix aquest Reial decret"*. Com a resultat, la legislació espanyola permet l'aprovisionament de teràpies derivades del plasma sense distingir si aquest ha estat obtingut de donants remunerats o no.

Adicionalment, existeixen regulacions autonòmiques, promogudes per cadascuna de les Conselleries de Salut de les Comunitats Autònomes, que reforcen el principi d'altruisme – qualsevol provisió autonòmica que modifiqui el contingut del Reial Decret 1088/2005 tal que permetés la compensació econòmica pel plasma seria il·legal. Com a exemple, el legislador català (Decret 298/2006, que regula la Xarxa d'Hemoteràpia i crea el sistema d'Hemovigilància a Catalunya) estableix en el seu preàmbul i en l'article 4.3, lletra i), que qualsevol programa de plasmafèresi i citofèresi no terapèutics han d'estar "basats en la donació altruista" - el decret català, resumidament, està en consonància amb el Reial Decret i preveu el deure de l'administració de salut de promoure donacions de sang altruistes.

6. PER QUÈ LES DSVNR HAN ESDEVINGUT L'ESTÀNDARD?

A finals dels anys 90, la demanda d'immunoglobulina s'estava estancant i hi havia esperances que en el futur només veuríem un creixement moderat de la demanda d'aquest producte hemoderivat. A la vegada, l'ús del Factor VIII basat en plasma estava caient ràpidament com a conseqüència de la tecnologia d'ADN recombinant, fent possible la creació de Factor VIII sense l'ús de plasma de sang humana. Mentrestant, millores en el procés de fraccionament implicaven que podíem extreure un gran nombre de proteïnes de cada litre de plasma. Aquestes innovacions apuntaven a la possibilitat de veure un creixement moderat en la demanda, i fins i tot una possible disminució. En conseqüència, a finals dels anys 90, la pressió per millorar els sistemes de recol·lecció de plasma era escassa.

Simultàniament, molts països estaven tot just començant a viure les tràgiques conseqüències de l'escàndol de la sang contaminada dels anys 80 i principis dels 90 (European Commission, 2019). Només al Canadà, un país amb una població d'uns 25 milions d'habitants, 30.000 individus es van infectar d'hepatitis C i VIH, a través de transfusions de sang, i també de TDP dels EUA. Molts països, incloent Espanya, depenien del mateix proveïdor per a les seves TDP de Factor VIII. Era gairebé una certesa que els pacients amb hemofília que havien rebut Factor VIII acabarien infectats amb hepatitis.

Més tard es va descobrir que bona part del plasma s'obtenia de presidiaris del sistema penal dels EUA, una població d'alt risc. Als presidiaris se'ls compensava pel seu plasma. En anys posteriors, i fins i tot avui en dia, existeix la percepció errònia que el problema fou que les TDP eren elaborades a partir del plasma de donants remunerats, desconeixent que es tractava de poblacions d'alt risc.

La combinació de la possibilitat que la demanda de TDP es moderés, juntament amb les conseqüències de l'escàndol de sang contaminada i el consegüent èmfasi en la compensació, va comportar que cada vegada més països adoptessin l'estàndard de Donacions de Sang Voluntàries No-Remunerades (DSVNR). Per altra banda, les empreses d'hemoderivats van incrementar significativament els seus estàndards de seguretat, incloent programes de fraccionament més restrictius, i altres tècniques d'inactivació viral. Juntament amb altres millores en la

comprovació de la presència de virus, les TDP gaudeixen avui d'una gran seguretat. No s'ha descrit cap transmissió d'una infecció a través de TDP els últims 30 anys. La immensa majoria d'aquestes TDP han estat elaborades utilitzant plasma procedent de donacions remunerades.

Si bé no era descabellat creure que poguéssim satisfer la demanda de plasma utilitzant només donacions no remunerades a finals dels anys 90, avui, arran de l'augment de la demanda ja no és una postura raonable. Hem descobert moltes aplicacions addicionals de la immunoglobulina que no havíem anticipat fa 30 anys. Avui, un gran ventall de dolències son tractades amb immunoglobulina. Aquestes continuen sent malalties minoritàries – immunodeficiències, malalties autoimmunes, trastorns neurològics, trastorns neuronals com la neuropatia motora multifocal, trastorns hematològics com la malaltia de von Willebrand – però és probable que la llista d'aplicacions terapèutiques creixi (Novaretti & Dinardo, 2011).

7. CREIXEMENT CONTINUAT DE LA DEMANDA

Del 1986 al 2014, la taxa de creixement anual de la demanda d'immunoglobulina va ser del 10,7% (Farrugia et al., 2019). Es preveu que aquesta demanda continuï creixent entre un 6-10% fins almenys el 2025. A Espanya, la demanda ha augmentat de mitjana un 11,7% anual entre 2015 i 2019.

Aquestes taxes de creixement s'han mantingut com a conseqüència del descobriment de noves indicacions per a la immunoglobulina i el desenvolupament de mètodes diagnòstics específics per a pacients que es beneficiarien del tractament amb immunoglobulina. S'ha descobert, per exemple, que la immunoglobulina és eficaç contra la síndrome de Guillain-Barré (GBS) i les polineuropaties desmielinitzants inflamatòries cròniques (CIDP) (Van Doorn, 2005) i tot just l'any passat es va descriure en una publicació (Díez-Porras et al., 2020) que aquest tractament pot ajudar a prevenir les exacerbacions de la miastènia gravis. Tot i que es tracta de malalties minoritàries, formen part d'un patró de noves indicacions per a aquesta teràpia plasmàtica.

Alguns continuen tenint l'esperança que la demanda d'immunoglobulina s'aplaní o sigui superior al que hauria de ser. És cert, per exemple, que es descriuen usos *off-label* –fora de prescripció– de la immunoglobulina, i alguns metges prescriuen el costós tractament per a malalties sense l'evidència suficient. També podria ser una possibilitat que el volum d'immunoglobulina prescrita en ocasions fos superior al recomanable.

Aquestes esperances, per desgràcia, estan fora de lloc. La població de pacients que utilitza immunoglobulina en casos *off-label* o no indicats és molt menor que la població de persones que es beneficiarien de la immunoglobulina però que actualment no l'utilitzen. Observant exclusivament les deficiències immunològiques primàries i les afeccions neurològiques per a les quals la immunoglobulina és la teràpia de primera línia o un dels principals tractaments recomanats, Albert Farrugia et al. han estimat la demanda terapèutica latent en 250 grams per 1.000, més del doble que l'ús actual d'Espanya en 101,78 grams per 1.000. Amb un dels sistemes més estrictes per prescriure immunoglobulines, Austràlia, per exemple, utilitza aproximadament 240 grams per 1.000 (Farrugia et al., 2019).

La estimació no preveu la possibilitat que podem trobar aplicacions addicionals de la immunoglobulina per a malalties comuns, el que canviaria dràsticament aquesta previsió. Des de 2004, Grífols ha dedicat recursos substancials a la teràpia de reemplaçament d'albumina per a l'Alzheimer, una forma de demència que s'espera que afecti a 82 milions de persones el 2030 segons l'OMS (Grífols, 2020). El 2011, Grífols va iniciar els assajos clínics AMBAR (Gestió de l'Alzheimer per Reemplaçament d'Albumina). Publicat el 27 de Juliol de 2020, els resultats de l'assaig eren prometedors: "Aquest estudi preliminar suggereix que el canvi de plasma per un reemplaçament d'albumina podria endarrerir el declivi cognitiu i funcional de l'Alzheimer" (Boada *et al.*, 2020).

En la mateixa línia, un nou producte de globulina hiperimmune anti-SARS-CoV-2 està sent sotmès a un assaig clínic. Obtingut amb plasma convalescent, la globulina hiperimmune està altament purificada i concentra els anticossos específics a neutralitzar el coronavirus, cosa que el fa probablement superior a la transfusió de plasma convalescent no purificat i no concentrat. Segons Peter Vandeberg i els seus co-autors, "processar plasma convalescent a immunoglobulina intravenosa humana (hIVIG) resulta en un producte d'immunoglobulina G (IgG) altament purificat amb un major concentrat d'activitat neutralitzadora dels anticossos. L'hIVIG permetrà l'administració d'una major activitat dels anticossos per unitat de volum amb una disminució potencial dels efectes adversos associats a l'administració de plasma. El concentrat d'IgG i anticossos IgG específics al SARS-CoV-2 van incrementar per un factor de 10 del plasma convalescent al producte final." En definitiva, una disminució de la demanda de TDP és altament improbable i de fet, és previsible que observem taxes de creixement com les actuals o inclús superiors en els propers anys (Vandeberg *et al.*, 2020).

La inseguretat de l'actual i futur subministrament representa una de les amenaces més significatives als sistemes nacionals de salut i ha de ser adreçada immediatament. Ll. Puig Rovira, Director Assistencial del Banc de Sang i Teixits de Catalunya, escrivia recentment: "Si les previsions de l'increment global de l'ús d'immunoglobulina intravenosa (IVIG) es materialitzen, és altament improbable que els EUA, i altres països on les donacions de plasma són remunerades, siguin capaços de satisfer aquest increment en la demanda" (Ll. Puig Rovira, 2020).

8. LA COMPENSACIÓ PEL PLASMA FUNCIONA

Al contrari dels països que van adoptar l'estàndard de l'OMS, que han constatat com les donacions de plasma altruistes no poden suplir el creixement de la demanda, els pocs països que han permès la compensació de les donacions de plasma voluntàries són autosuficients en plasma per a les TDP. Alemanya, Àustria, Hongria i la República Txeca no només són autosuficients en TDP efectives i segures; en són exportadors nets.

Malgrat això, com ja senyala l'Avaluació de la legislació sobre la sang, teixit i cèl·lules de la Unió de la Comissió Europea, no hi ha suficients centres de recol·lecció de plasma a la UE per donar abast a la demanda: *"Mentre que el nombre de centres de recol·lecció de plasma privats als EUA han incrementat durant els últims anys, disten molt de ser suficients per donar abast a la creixent demanda per medicaments derivats del plasma. Això ha portat a una alta dependència del plasma importat dels EUA"* (European Commission, 2019).

Quan es descarta la compensació, habitualment s'ofereixen contraprestacions no monetàries als donants a canvi de sang. Tanmateix, les contraprestacions no monetàries no passen automàticament a deixar de tenir valor econòmic; algú sufraga el cost de la sang donada, si bé indirectament. Per exemple, la llei espanyola especifica que el *"temps necessari per efectuar una donació de sang serà considerat a tots els efectes com a compliment d'un deure de caràcter públic i personal."* Això implica que els treballadors poden absentar-se del lloc de treball per donar sang i que l'empresa ha d'absorbir el cost d'una menor productivitat o substituir temporalment al treballador. En altres paraules, l'ocupador a la pràctica transfereix recursos al sistema de donació de sang.

Suposant que un sistema completament altruista requereixi de com a mínim 50 donants per cada 1.000 persones que donin sang biennalment (i de plasma amb major freqüència), la transferència de recursos esdevé considerable. Un programa de compensació a les empreses pel temps perdut sembla una opció no gaire satisfactòria per dues raons. Primer, no solucionaria ni la baixa productivitat ni la productivitat reduïda, particularment en empreses petites i altament especialitzades, que depenen de personal altament qualificat. Segon, un programa d'aquesta

naturalment donaria peu a l'abús i al frau. Des d'un punt de vista ètic, és difícil justificar que la càrrega econòmica del sistema de donació de sang recaigui sobre un sector, quan es responsabilitat de tota la comunitat.

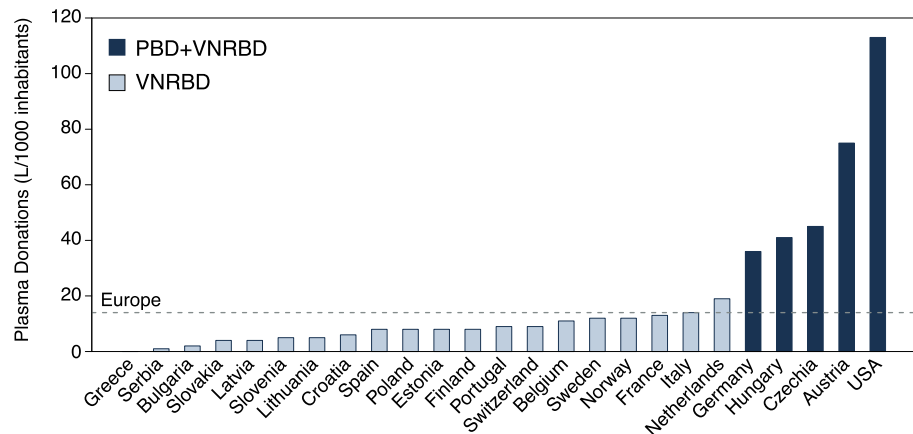


Figura 2. Donació de plasma per càpita als països europeus i als EUA (litres per 1000 habitants) el 2017. Els països que permeten les donacions remunerades (PBD) i les altruistes (VNRBD) es mostren en blau fosc. Aquells que només permeten donacions altruistes (VNRBD), en blau clar. La mitjana europea és la línia de punts. (Marketing Research Bureau: Reports 2017. <https://marketingresearchbureau.com>).

9. EL MODEL TXEC

A la República Txeca, el primer centre comercial de recollida de plasma remunerada, va obrir les seves portes a finals del 2007, amb un increment significatiu d'aquests centres el 2008. Com Espanya, el 2007 la República Txeca era dependent de les importacions de TDP elaborades a partir de plasma de donants remunerats. El 2007, la República Txeca va exportar 116.601 litres de plasma per a la posterior elaboració de TDP, representant 11,29 litres per 1.000 habitants. El 2007 va representar un increment significatiu del volum de plasma enviat a fraccionar respecte l'any passat, que va ser de 82.900 litres, o 8,05 litres per 1.000 habitants.

Durant el transcurs dels següents tres anys, les recollides de plasma van augmentar aproximadament per un factor de cinc, de 116.601 litres el 2007 a 541.072 litres el 2010; de 11,29 litres a 52,38 litres per 1.000 habitants. En només tres anys, la República Txeca va passar d'importar la majoria de les seves TDP a obtenir més plasma del necessari per als pacients txecs, i per tant sumant-se a Alemanya, Àustria i els EUA en ajudar a assegurar que els pacients en països com Espanya obtinguin els tractaments necessaris. Una fita extraordinària.

Per comparar l'evolució de la República Txeca amb la d'Espanya, el 2006 Espanya va enviar 302.105 litres de plasma a fraccionar, una taxa de 6,88 litres per 1.000 habitants mentre que la República Txeca en va enviar 8,05. Malgrat tenir una població quatre vegades menor que l'espanyola, la República Txeca va enviar més litres de plasma per a l'elaboració de TDP el 2010 – 541.072 litres comparat amb els 380,560 d'Espanya. El 2016, la República Txeca va enviar gairebé el doble de volum de plasma a fraccionar que Espanya – 613.000 litres, 58 litres per 1.000 habitants comparat amb els 373.376 litres o 8 litres per 1.000 habitants d'Espanya.

Aquest assoliment és encara més destacable quan es considera el fet que l'increment en recollides de plasma no va venir exclusivament del sector comercial remunerat. Les donacions de plasma al sector sense ànim de lucre, no remunerat, també van incrementar. Mentre que les dades del 2008 combinen el sector comercial i no comercial (de manera que no podem distingir les proporcions de cada segment), el 2009 les dades mostren que 92.069 litres de plasma van provenir de donacions altruistes, incrementant fins a 103.258 litres de plasma original el 2010. A la vegada, el sector comercial va contribuir en 309.249 litres el 2009 i 408.574 el 2010.

Tenim dades més detallades quan observem el volum total de plasma enviat a fraccionar i el plasma recuperat provinent de fonts no remunerades. El 2006, el volum no comercial de plasma enviat a fraccionar va ser de 70.130 litres. Va incrementar a 84.076 litres el 2007. L'any que es va legalitzar l'obtenció de plasma remunerada, el volum de plasma no remunerat enviat a fraccionar va incrementar a 104,815 litres, i després a 164.681 litres el 2010. Des de 2007, l'any anterior a la introducció de la recol·lecció comercial de plasma remunerat, fins a 2010, el volum de plasma no remunerat enviat a fraccionar pel sector no comercial ha incrementat un 95,87%.

Aquest increment en recol·leccions de plasma comercials i no comercials es va obtenir a expenses de les donacions de sang sencera? No pas. El 2007, la República Txeca va obtenir 407.993 unitats de sang sencera de 396.732 donacions de sang sencera. El 2008 va veure un increment en les donacions de sang sencera, amb 419.154 unitats de sang sencera obtingudes de 410.594 donacions de sang sencera. El 2009 es van obtenir 46.824 unitats de sang sencera de 425.350 donacions. El 2010 no va experimentar cap canvi, amb 421.467 unitats provinents de 425.234 donacions.

Aquest patró s'ha mantingut. El 2012, hi van haver 40.9 donacions de sang sencera per 1.000 habitants a la República Txeca, mentre que a Espanya 37; 1.7 donacions de plaquetes per afèresi per 1.000 habitants a la República Txeca, i a Espanya 0.2. A Espanya les xifres van ser de 0.5 donacions de plasma original per 1.000 habitants. A la República Txeca. 58,8 donacions de plasma per 1000 habitants (Creative Ceutical, 2015).

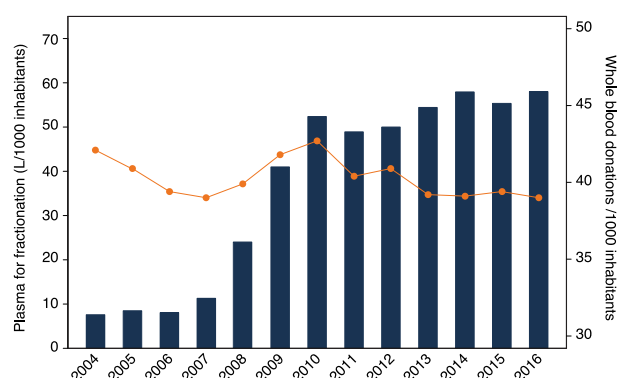


Figura 3. Les donacions de plasma i sang total a la República Txeca del 2004 al 2016. Les barres mostren el plasma obtingut en L per 1000 habitants i els punts vermells mostren les donacions de sang total per 1000 habitants.

L'èxit txec amb la recol·lecció comercial de plasma no va provenir a expenses de la recol·lecció de plasma o sang no remunerada.

Sembla que els dos sectors es complementen l'un a l'altre, en lloc de ser substituïts.

Tampoc va provenir com a resultat d'una alta freqüència en les donacions. Mentre que els EUA i Canadà permeten dues donacions de plasma per setmana, amb 48 hores entre una i altra, i fins a 104 vegades durant l'any, el model txec permet una donació cada 14 dies, amb un màxim de 33 vegades l'any.

En lloc de desplaçar o interferir amb les donacions no remunerades de plasma original, sang sencera o plaquetes, aquestes van veure un increment malgrat la introducció del model comercial de donació de plasma remunerada el 2008.

10. CRÍTiques AL MODEL TXEC

El model txec és significativament millor que el sistema espanyol per assolir els objectius de recol·lecció de plasma, i per tant Espanya hauria de mirar cap a la República Txeca per tal d'assegurar teràpies segures en suficient volum per als seus pacients. Què ho evita?

Un nombre de crítiques practiques i ètiques han estat plantejades. Aquestes inclouen preocupacions sobre:

- i. La seguretat del producte final quan és elaborat a partir de plasma de donants remunerats.
- ii. La seguretat pels donants de donacions freqüents.
- iii. La preocupació que la recol·lecció remunerada minvarà les recol·leccions de sang no remunerades.
- iv. La possible erosió de la "solidaritat" o l'altruisme com a conseqüència de permetre donacions remunerades.
- v. La preocupació que el model comercial de recol·lecció de plasma remunerada explota a les poblacions amb menys recursos.

Ja hem pogut constatar que les preocupacions sobre la seguretat de les TDP derivades del plasma remunerat són deficientes. Si fossin una greu preocupació, Espanya no estaria depenent de TDP obtingudes d'aquesta forma.

Les preocupacions sobre la seguretat dels donants associada a una elevada freqüència de donacions són el resultat d'observar només els EUA o Canadà com els únics models per a la recol·lecció comercial de plasma remunerat. Aquestes preocupacions no són aplicables a, per exemple, el model txec o models similars a Àustria o Alemanya on el nombre màxim de donacions és entre 50 i 60 vegades per any, respectivament. Per tant, l'autosuficiència no depèn de permetre donacions de plasma dues vegades a la setmana, ja que cadascun d'aquests tres països obté plasma en volums suficients no només per a satisfer les necessitats dels pacients txecs, austríacs i alemanys, sinó també per a l'exportació.

11. DESPLAÇAR O INTERFERIR

L'autosuficiència no va en detriment de les donacions de sang no remunerades. Tot i així, diverses organitzacions han manifestat preocupacions sobre l'impacte del plasma remunerat en les donacions de sang no remunerades. La Creu Roja belga, per exemple, escrivia el 2018: *"Allà on s'introdueix el pagament de la plasmafèresis, el nombre de persones disposades a donar gratuïtament s'evapora ràpidament"*. L'Aliança Europea d'Organitzacions de Transfusió Sanguínia (la European Blood Alliance) enuncïava el 2016 que el plasma remunerat té un efecte negatiu en les donacions no remunerades: *"En alguns Estats Membres, el desenvolupament de centres de recol·lecció comercials està erosionant la base de donants voluntaris de components sanguinis làbils i posa en perill la sostenibilitat del subministrament d'un ventall complet de productes sanguinis."* (European Blood Alliance, 2016). Aquest sentiment és també compartit per la Comissió Europea: *"La provisió de sang també pot estar en perill quan els potencials donants de sang són atrets de les donacions de sang [altruistes] per la compensació que ofereix la donació de plasma al sector comercial"* (European Commission, 2019).

L'evidència a favor d'aquest impacte negatiu és, tanmateix, anecdòtica i basada en enquestes. A la pràctica no tenim, a data d'avui, evidència empírica que sostingui aquesta hipòtesi. El cas de la República Txeca, que va experimentar increments en les recol·leccions de sang i plasma no remunerades després de legalitzar la remuneració, no és únic. Observem resultats similars al Canadà i als EUA, a les ciutats on es va regular la donació comercial. En aquests casos, com a la República Txeca, van experimentar un petit efecte positiu. Mentrestant, en el cas d'Alemanya, el Dr. Franz Wineauer, Exdirector Mèdic del Serveis de Donació de Sang de la Creu Roja de Baviera, ha explicat que no es va observar cap impacte en la recol·lecció de sang arran de la introducció dels centres de recol·lecció de plasma remunerada.

Aquests resultats tenen diverses explicacions. La més probable és que els perfils de donants atrets per la recol·lecció altruista i remunerada siguin diferents. Alguns donants no estan interessats en l'incentiu financer, i per tant donen sang o plasma sense esperar una contraprestació a canvi. Per contra, altres individus no estan interessats en donar però poden ser persuadits donat un incentiu financer suficient. Un tercer grup pot estar interessat en ambdues

opcions, i podria estar disposat tant a donar de manera altruista com a rebre una compensació.

Aquesta hipòtesi suggereix que el "desplaçament" provindrà, no de la introducció de l'oportunitat de remunerar el plasma, però sí de la introducció d'esforços més significatius de recol·lectar plasma no remunerat. Els operadors nacionals de sang estaran demanant a la mateixa població que passi de donar sang a donar plasma. És poc probable que atreguin gaires nous donants, mentre que, en canvi, converteixin donants de sang en donants de plasma.

12. PREOCUPACIONS ÈTIQUES: SOLIDARITAT I EXPLOTACIÓ

Hem constatat com les preocupacions relacionades amb la seguretat del producte final, la seguretat dels donants, i el possible efecte negatiu en les donacions altruistes, no justifiquen endarrerir la transició al model comercial de recollida de plasma. Això ens deixa amb dues importants preocupacions de caràcter ètic – una sobre la solidaritat i l'altruisme, i l'altra relacionada amb l'explotació dels grups vulnerables.

Abans d'adreçar aquestes preocupacions, és important posar de relleu l'actual legislació espanyola. Espanya depèn significativament de TDP elaborades amb plasma de donants dels EUA remunerats. La despesa del govern espanyol en la compra de TDP és utilitzada per empreses com Grífols per, en part, remunerar als donants. Seguint aquesta lògica, Espanya ja paga als donants de plasma, però escull pagar només als donants dels EUA pel seu plasma, en lloc dels donants espanyols. Com afirma Victòria Camps, "ens trobem davant una realitat que, dit amb total claredat, només pot ser qualificada com hipòcrita" (Fundació Víctor Grífols i Lucas, 2018).

Continua:

"En general, a Espanya, amb poques excepcions, es manté el principi de la gratuïtat per a la donació de sang i plasma sense distinció. Però no hi ha inconvenient en utilitzar aquí mateix el plasma obtingut per una via no gratuïta per atendre les necessitats terapèutiques dels nostres pacients. La pregunta és: què és més acceptable èticament, el manteniment del principi altruista de la gratuïtat convivint amb la hipocresia al·ludida, o l'acceptació d'una compensació raonable per la donació de plasma, que faci que els països que ho necessiten puguin proveir-se a si mateixos (Fundació Víctor Grífols i Lucas, 2018).

També romanen obertes altres qüestions sobre la possibilitat que remunerar les donacions de plasma sigui, necessàriament, a expenses de l'altruisme i la solidaritat. Remunerem, per exemple, als infermers i metges, però reconeixem la possibilitat que hi ha infermers i metges que no exerceixen la seva professió exclusivament per motius monetaris. És un supòsit, i no un fet, que les persones a les quals es remunera pel seu plasma siguin indiferents envers els beneficis terapèutics de les seves donacions. Fins que no hi hagi suficients estudis sobre les motivacions dels

donants remunerats, hem de deixar la porta oberta a la possibilitat que alguns ho facin pels diners, però també perquè ajudaran a salvar vides.

13. CONCLUSIONS

Espanya – i Catalunya en particular – tot i ser la llar de Grífols, líder en recerca biomèdica i teràpies derivades del plasma (TDP), i malgrat el plantejament innovador que caracteritza el sistema espanyol de donació i trasplantament d'òrgans, utilitza un model antiquat, ineficient i inefectiu per a la recol·lecció de plasma. Això ha de canviar.

Dependre exclusivament de donacions altruistes pot conduir a l'escassetat de plasma, i per tant, pot posar en risc la garantia del subministrament de productes hemoderivats als pacients, i impactar negativament en la recerca i el desenvolupament clínic de teràpies derivades del plasma. Les decisions ètiques que afecten a pacients s'haurien de prendre avaluant els efectes i conseqüències de les polítiques públiques. Per tant, l'aproximació més viable econòmicament i constructiva socialment es la de revertir la prohibició de les donacions de plasma remunerades.

L'actual regulació de la recol·lecció de plasma a Espanya és inequívoca: sota cap circumstància la remuneració a un donant de plasma es legal. Tanmateix, no existeix un impediment aparent a la reforma del Reial Decret 1088/2005, donat que no existeixen Directives Europees o Regulacions que prohibeixin la remuneració de donacions de plasma. Tampoc hi ha referències constitucionals o Lleis Orgàniques – jeràrquicament superiors als Reials Decrets – que puguin ser considerades un obstacle a permetre un model de recol·lecció de plasma remunerat.

Aquesta àrea no és considerada de rellevància constitucional, i per tant no està subjecte al règim especial de Lleis Orgàniques. Per tant, una reforma del RD 1088/2005 podria ser aprovada pel Consell de Ministres. No obstant, cal recalcar que aquesta nova regulació hauria de considerar que algunes Comunitats Autònomes compten amb lleis autonòmiques pròpies que prohibeixen la recol·lecció de plasma remunerat, de forma que s'ha de prestar especial atenció en la implementació de la nova legislació. Seguint amb l'exemple prèviament mencionat, el Decret 298/2006, que actualment prohibeix la recol·lecció de plasma remunerat, hauria de modificar-se per ajustar-se a l'eventual regulació espanyola – permetre la recol·lecció de plasma remunerat – en virtut del subseqüent sent jeràrquicament superior en un sentit funcional. En resum: és tan cert que actualment cap decret autonòmic pot contravenir el principi d'altruisme del Reial Decret, com que si una

nova llei nacional permetés la recol·lecció de plasma remunerat, una llei autonòmica no podria prohibir-ho.

La República Txeca ha constituït, possiblement, el major èxit europeu en la recol·lecció i serveis de sang i plasma durant l'última dècada. Alhora, les perspectives d'èxit del model altruista són escasses. La demanda d'immunoglobulina es preveu que continuï creixent al 6-10% els propers anys.

Per esdevenir autosuficient, Espanya no només ha d'incrementar la recol·lecció de plasma per un factor de set (com ho va fer la República Txeca). Hauria de continuar incrementant la recol·lecció un 6-10% cada any. I si Espanya, un país ric, sa i generós, vol contribuir a la provisió global de plasma no té cap més remei que adoptar un model que permeti la compensació voluntària. Acceptar una retribució raonable per la donació de plasma – seguint el model txec – és èticament acceptable.

14. REFERÈNCIES

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



2021