



Caso de negocios:
Inversión en la producción de sulfato de magnesio
de alta calidad para entornos de bajos recursos

innovating to save lives



an affiliate of Johns Hopkins University

Publicado por Jhpiego
1615 Thames Street
Baltimore, MD 21231
www.jhpiego.org

Índice

page

v	Lista de figuras y tablas
vii	Agradecimientos
viii	Abreviaturas
ix	Resumen ejecutivo
01	Sulfato de magnesio para tratar la preeclampsia severa y la eclampsia
01	Introducción
01	El caso de uso del sulfato de magnesio
02	Desafíos para la disponibilidad y el uso del sulfato de magnesio
04	Requisitos del producto
04	Sulfato de magnesio Calidad del producto
04	Desafíos para la cadena de abastecimiento
04	Innovaciones actuales para superar desafíos
07	Evaluación del mercado actual
07	Dinámica del mercado
08	Tamaño de mercado direccionable
14	Estimaciones de valor del mercado
17	Estimaciones del volumen del mercado

19	Cómo diseñar un mercado ideal para el sulfato de magnesio
19	El problema de la comoditización
19	Características de un mercado saludable para el sulfato de magnesio
20	Comprensión de la cadena de valor
22	Enfoque de diseño del mercado
24	Cómo abordar la previsión y otros desafíos de las adquisiciones
24	Incentivo para los fabricantes
27	Conclusión
28	Apéndice A. Pautas de dosificación
30	Apéndice B. Proceso de precalificación de la oms
34	Apéndice C. Agradecimientos
35	References

Lista de figuras y tablas

- 10 **Figura 1.** Mercado mundial de MgSO₄ (baja demanda)
- 10 **Figura 2.** Mercado mundial de MgSO₄ (alta demanda)
- 11 **Figura 3.** Mercado mundial de MgSO₄ (hipótesis de alta demanda comparadas con Hipótesis de baja demanda)
- 11 **Figura 4.** Mercado de MgSO₄ de África Subsahariana (baja demanda)
- 11 **Figura 5.** Mercado de MgSO₄ de África Subsahariana (alta demanda)
- 12 **Figura 6.** Mercado de MgSO₄ de África Subsahariana (hipótesis de alta demanda comparadas con hipótesis de baja demanda)
- 12 **Figura 7.** Mercado de MgSO₄ del Sudeste Asiático (baja demanda)
- 12 **Figura 8.** Mercado de MgSO₄ del Sudeste Asiático (alta demanda)
- 13 **Figura 9.** Mercado de MgSO₄ del Sudeste Asiático (hipótesis de alta demanda comparadas con hipótesis de baja demanda)
- 13 **Figura 10.** Mercado de MgSO₄ del Sur de Asia (alta demanda)
- 13 **Figura 11.** Mercado de MgSO₄ del Sur de Asia (alta demanda)
- 14 **Figura 12.** Mercado de MgSO₄ del Sur de Asia (hipótesis de alta demanda comparadas con hipótesis de baja demanda)
- 25 **Figura 13.** Un enfoque de diseño del mercado del sulfato de magnesio
- 31 **Figura B1.** El proceso de precalificación de la OMS
- 02 **Tabla 1.** Avances y objetivos para la reducción de la mortalidad materna
- 07 **Tabla 2.** Dinámica del mercado del sulfato de magnesio: Política, mercado e implementación
- 09 **Tabla 3.** Epidemiología de la preeclampsia y la eclampsia

- 15** **Tabla 4.** Costo del sulfato de magnesio para el tratamiento de la preeclampsia severa y la eclampsia
- 15** **Tabla 5.** Valor estimado del sulfato de magnesio para el tratamiento de la preeclampsia severa y la eclampsia
- 16** **Tabla 6.** Estimaciones del costo del sulfato de magnesio en ciertos países africanos
- 17** **Tabla 7.** Mercado total direccionable para el sulfato de magnesio, sin descuentos
- 18** **Tabla 8.** Datos históricos de adquisiciones de socios internacionales
- 20** **Tabla 9.** Características de un mercado saludable
- 21** **Tabla 10.** La cadena de valor del sulfato de magnesio
- 26** **Tabla 11.** Incentivo a los fabricantes para que produzcan drogas de calidad
- 33** **Tabla B1.** Estado actual de la precalificación de oxitocina, misoprostol y sulfato de magnesio (octubre de 2014)

Abreviaturas

AMTSL	Manejo activo durante la tercera etapa del trabajo de parto	PMNCH	Alianza para la Salud de la Madre, el Recién Nacido y el Niño
API	Ingrediente Farmacéutico Activo	PPH	Hemorragia Postparto
AQMHP	Disponibilidad de Productos de Salud Materna de Calidad	PQP	Proceso de precalificación (OMS)
EML	Lista de Medicamentos Esenciales	PSI	Population Services International
ERP	Panel de Revisión de Expertos	SR	Salud Reproductiva
FCI	Family Care International	SA	Sur de Asia Afganistán, Bangladesh, Bután, India, Irán, Maldivas, Nepal, Pakistán y Sri Lanka)
FDA	Administración de Medicamentos y Alimentos (EE. UU.)	SEA	Sudeste Asiático (Brunei, Camboya, Indonesia, Laos, Malasia, Myanmar, Filipinas, Singapur, Tailandia, Timor-Leste y Vietnam)
FIGO	Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia	SRA	Autoridad Reguladora Estricta
FPP	Producto Farmacéutico Terminado	SSA	África Subsahariana
GMP	Buenas Prácticas de Manufactura	UNFPA	Fondo de Población de las Naciones Unidas
IDA	IDA Foundation	UNICEF	Fondo para la Infancia de las Naciones Unidas
IM	Intramuscular	US	Estados Unidos
IV	Intravenoso	USAID	Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional
JSI	John Snow, Inc.	VSI	Venture Strategies International
MgSO₄	Sulfato de magnesio	OMS	Organización Mundial de la Salud
MSH	Management Sciences for Health		
MSI	Marie Stopes International		
NDRA	Autoridad Nacional de Regulación de Medicamentos		
ONG	Organización no Gubernamental		
PE/E	Preeclampsia y eclampsia		
PFSCM	Sociedad para la Administración de la Cadena de Abastecimiento		

Agradecimientos

Este informe, preparado por la Coalición para los Insumos de Salud Reproductiva, brinda el argumento comercial para invertir en sulfato de magnesio de alta calidad en entornos de bajos recursos. El argumento comercial del sulfato de magnesio es una serie de tres partes que se centra en productos de salud materna que también incluye casos comerciales en los mercados de misoprostol y oxitocina. En conjunto, estas tres drogas de salud materna son muy efectivas en la prevención de muertes maternas, pero existen problemas para garantizar un suministro confiable de productos accesibles y de alta calidad para que los países se abastezcan. Jhpiego busca aumentar la disponibilidad y el uso apropiado de estos productos.

Este documento sobre oxitocina fue redactado por Celina Schocken y este proyecto ha sido respaldado por la organización PATH en nombre de la Coalición para los Insumos de Salud Reproductiva. Los datos utilizados en este caso de negocios fueron preparados por Celina Schocken, Deepti Tanuku, Rachel Beecroft y Courtney Chang, todos ellos participantes del programa Accelovate de Jhpiego, que es financiado por la Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional (USAID).

Muchas personas participaron en el desarrollo de casos de negocios y estamos muy agradecidos por su tiempo y su compromiso para ayudar a mejorar estos casos de negocios. En especial, queremos agradecer a Hans Vemer de Concept Foundation, a Richard Lowe de Venture Strategies International (VSI), a Beth Yeager de Management Sciences for Health (MSH), a Milka Dinev de la Coalición para los Insumos de Salud Reproductiva y a Deepti Tanuku del programa Accelovate de Jhpiego. También queremos agradecer a las diversas personas entrevistadas en este documento, y a las personas que brindaron información y apoyo, que se mencionan en el Apéndice C.

Autor: Celina Schocken

Resumen ejecutivo

La preeclampsia y la eclampsia (PE/E), o el trastorno de hipertensión durante el embarazo, son responsables de entre el 10% y el 15% de las muertes maternas del mundo, aproximadamente 52.000 muertes por año. La preeclampsia se desarrolla durante el embarazo y afecta a alrededor de entre el 2% y el 8% de las mujeres embarazadas. Si la enfermedad no se identifica en forma temprana, puede ocasionar convulsiones, insuficiencia en distintos órganos e, incluso, la muerte de la madre y del feto. La PE/E puede tratarse mediante la inducción del parto o mediante la administración de sulfato de magnesio a la mujer embarazada.

El sulfato de magnesio se encuentra en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹ y en el listado de medicamentos esenciales de la Comisión de las Naciones Unidas sobre Productos Básicos de Supervivencia. En muchos países en vías de desarrollo, la droga se encuentra en la Lista de Medicamentos Esenciales, pero no es la primera línea de tratamiento o bien hay otros medicamentos enumerados como tratamiento de primera línea. El sulfato de magnesio debería ser el único tratamiento de primera línea; el diazepam puede utilizarse si no hay disponibilidad de sulfato de magnesio.

El sulfato de magnesio ha demostrado ser seguro y es más eficaz que otras drogas para el tratamiento de la preeclampsia severa y la eclampsia. Sin embargo, muchos trabajadores de la salud no utilizan esta droga porque no han sido adecuadamente capacitados para hacerlo y no se sienten cómodos administrándola. Muchos tienen miedos infundados por la posible toxicidad de la droga en la mujer o el feto. Solo está disponible en alrededor del 76% de las instalaciones de salud de los países en vías de desarrollo.² La droga se administra solamente en instalaciones de salud.

El sulfato de magnesio es una droga de fabricación bastante directa y su temperatura es estable. El aspecto más importante de su calidad es que sea estéril, porque se la inyecta. Una ampolla de 5 g/10 ml (50%) de la droga cuesta entre USD 0,50 y USD 1,60. A pesar de que la droga es de fácil fabricación, existen preocupaciones respecto de la calidad del sulfato de magnesio. Actualmente, no hay presentaciones de la droga precalificadas por la OMS (consulte el Apéndice B para conocer más detalles sobre la precalificación de la OMS). Existen algunas presentaciones cuya calidad está asegurada a través de pruebas independientes de aseguramiento de la calidad.

Dado que hay diferentes regímenes de tratamiento y se necesitan múltiples ampollas del medicamento, el tratamiento con sulfato de magnesio cuesta entre USD 3,00 y USD 12,80. Además del costo del medicamento, hay costos adicionales para la solución intravenosa (IV) y los equipos de aplicación IV e intramuscular, así como para el gluconato de calcio, que puede ser necesario como antídoto.

Existe un amplio mercado para el sulfato de magnesio, de entre 361.000 y un millón de casos de preeclampsia severa y eclampsia por año en África Subsahariana (SSA), entre 116.000 y 326.000 casos en el Sudeste Asiático (SEA), y entre 409.000 y 1,2 millones de casos por año en el Sur de Asia (SA). Esto se traduce en un tamaño de mercado basado en centros de salud de USD 2,2 millones a USD 6,2 millones por año en SSA, entre USD 654.000 millones y USD 1,8 millones en el SEA, y entre USD 2,3 millones y USD 6,5 millones en SA.

El Sudeste Asiático incluye a Brunei, Camboya, Indonesia, Laos, Malasia, Myanmar, Filipinas, Singapur, Tailandia, Timor-Leste y Vietnam. El Sur de Asia incluye a Afganistán, Bangladesh, Bután, India, Irán, Maldivas, Nepal, Pakistán y Sri Lanka.

Lamentablemente, no todas las mujeres que necesitan la droga tienen acceso a ella. Si los países pudieran aumentar la disponibilidad de sulfato de magnesio (también conocido como $MgSO_4$) y la tasa de partos en centros de salud, el tamaño del mercado de la droga podría aumentar de USD 4,0 millones a USD 12,9 millones en SSA, y de USD 1,5 millones a USD 4,2 millones en el SEA. En el Sur de Asia, el tamaño del mercado podría aumentar a entre USD 5,2 millones y USD 14,7 millones. Jhpiego considera que los tamaños de estos mercados son suficientemente grandes como para incentivar a los fabricantes a producir este producto.

Actualmente, existen diversos problemas con el mercado del sulfato de magnesio. Muchos compradores de la droga desconocen los posibles problemas de calidad y, por lo tanto, solo buscan el precio más bajo. Dado que no hay drogas precalificadas por la OMS disponibles, muchas agencias de adquisición no saben con seguridad qué productos tienen la calidad garantizada. Debido a las fuertes presiones para mantener los precios bajos, los fabricantes no tienen incentivos para fabricar un producto de alta calidad.

Este documento propone una estrategia para dar forma al mercado a fin de mejorar la calidad del sulfato de magnesio. La estrategia sugiere que los socios internacionales trabajen junto con agencias de adquisición para mejorar las pautas de contratación y los procedimientos a fin de garantizar que las drogas de calidad sean aceptadas en los países. Con una aplicación más estricta de las normas nacionales y auditorías de calidad de rutina de las drogas en el país, los compradores podrán garantizar la calidad de las drogas que adquieran. Si una droga está precalificada por la OMS, esto ayudará a las agencias de adquisición a garantizar que estén realizando una se-

lección adecuada, pero la calidad puede garantizarse de otras maneras.

Cuanta más atención se preste a la calidad del sulfato de magnesio, los fabricantes de productos de baja calidad tendrán menos posibilidades de encontrar mercado para su producto. Es posible que los compradores deban pagar un monto extra por las drogas de calidad garantizada. Jhpiego estima que esto podría aumentar el precio de la droga en un 5% a 10%.³ El mercado del sulfato de magnesio debería estabilizarse con productos de calidad garantizada y un precio un poco más alto frente a los productos de bajo costo y calidad incierta que están disponibles en la actualidad. Para los fabricantes que ya venden un producto de alta calidad, habrá un mercado mayor para su producto, de modo que podrán vender un mayor volumen a un precio levemente menor.

Además de dar forma al mercado del sulfato de magnesio, se necesita una mayor capacitación y herramientas de apoyo para asegurar que los trabajadores de la salud usen el producto de manera adecuada. Los socios internacionales pueden brindar asistencia técnica a los gobiernos nacionales en este proceso.

A medida que el mercado del sulfato de magnesio crece, los gobiernos nacionales y los socios internacionales deberían trabajar en forma conjunta para garantizar que los fabricantes logren márgenes razonables y sigan teniendo incentivos para fabricar esta importante droga. El mercado del sulfato de magnesio es complejo, y hay muchos actores y diferentes intereses. La coordinación continua entre las distintas partes interesadas ayudará a mejorar la calidad de la droga y el acceso a ella.

Sulfato de magnesio para tratar la preeclampsia severa y la eclampsia

El sulfato de magnesio es una droga efectiva que puede evitar que la preeclampsia severa se convierta en eclampsia, y puede tratar las convulsiones asociadas con la eclampsia.

Introducción

Son tres los productos de salud materna—oxitocina, misoprostol y sulfato de magnesio—que se utilizan para prevenir y tratar las dos causas principales de mortalidad materna en todo el mundo: la hemorragia postparto (PPH) y la preeclampsia y la eclampsia (PE/E).⁴ Si bien estas drogas son eficaces para prevenir las muertes maternas, ciertos desafíos significativos impiden el acceso a ellas, en especial para las mujeres de países en vías de desarrollo. La ampliación del acceso a medicamentos de salud materna asequibles y de alta calidad es un componente crítico de los esfuerzos por reducir la mortalidad materna. Para ampliar el acceso a estas drogas, en primer lugar se deben abordar las brechas de conocimiento relacionadas con el tamaño y la dinámica del mercado.

Este caso de negocios comienza con una revisión de la PE/E, cómo se utiliza el sulfato de magnesio para tratar la enfermedad y los desafíos y las innovaciones que apuntan a aumentar el acceso a la droga. Continúa con una descripción general de los desafíos que implican el aumento del uso del sulfato de magnesio,

lo que incluye preguntas de calidad de la droga, dosificación adecuada y capacitación de trabajadores de la salud. Existe un debate sobre el rol del proceso de precalificación de la OMS y la manera en que este proceso puede usarse para mejorar la calidad de los productos de salud materna.

Este documento luego cuantifica el tamaño del mercado del sulfato de magnesio y los precios de los productos cuya calidad está o no asegurada, lo que será útil para los fabricantes y las agencias de adquisición. Jhpiego sostiene que el mercado del sulfato de magnesio es lo suficientemente grande para permitirles a los fabricantes obtener ganancias razonables, siempre y cuando fabriquen un producto de alta calidad y si los países mejoran sus políticas de pronóstico y aseguramiento de la calidad. Finalmente, este documento estipula un marco para dar forma al mercado del sulfato de magnesio a fin de promover el uso de productos de calidad asegurada.

El caso de uso del sulfato de magnesio

La PE/E es responsable de aproximadamente el 18% de las muertes maternas en todo el mundo,⁵ o alrededor de 52.000 muertes por año. La PE/E puede aparecer a partir de la semana 20 del embarazo, si

bien en la mayoría de los casos se presenta en el tercer trimestre. La prevalencia de la PE/E varía en todo el mundo; algunos países tienen índices más altos por razones desconocidas. En todo el mundo, alrededor

del 2% a 8% de las mujeres embarazadas presentan preeclampsia.⁶ La incidencia de la eclampsia es aproximadamente siete veces más alta en los países en vías de desarrollo que en los países desarrollados.⁷

La preeclampsia es un trastorno progresivo complejo y su causa sigue siendo desconocida. Es una enfermedad progresiva durante el embarazo que se caracteriza por la presión sanguínea alta y la proteinuria (proteínas en la orina). La enfermedad comienza con hipertensión y luego se transforma en preeclampsia y eclampsia. Si no es tratada, la eclampsia puede ocasionar convulsiones, insuficiencia en distintos órganos e, incluso, la muerte de la madre y del feto.⁸

Existen varios factores de riesgo conocidos para la PE/E, como antecedentes familiares, afecciones pre-existentes, la edad y el estado socioeconómico. La aspirina de baja dosis y los suplementos de calcio pueden ayudar a prevenir la PE/E.^{9,10} La prevención

secundaria puede realizarse mediante el control de la presión sanguínea y las pruebas de proteinuria. En muchos países en vías de desarrollo, hay tiras disponibles para realizar pruebas de proteinuria de bajo costo.

La única cura integral de la PE/E es el nacimiento del feto. El sulfato de magnesio es una droga efectiva que puede evitar que la preeclampsia severa se convierta en eclampsia, y puede tratar las convulsiones asociadas con la eclampsia.

El sulfato de magnesio se encuentra en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Comisión de las Naciones Unidas sobre Productos Básicos de Supervivencia le ha otorgado prioridad.¹¹ Aunque a veces se usan otros tratamientos como el diazepam, el sulfato de magnesio ha demostrado ser seguro y más eficaz que otras drogas.¹²

Tabla 1. Avances y objetivos para la reducción de la mortalidad materna*

PRODUCTO BÁSICO	EJEMPLOS DE BARRERAS CLAVE	POSIBLE IMPACTO A 5 AÑOS
Magnesium sulfate—eclampsia and severe pre-eclampsia	Lack of demand by health workers	55,000 maternal lives saved

*Fuente: Comisión de las Naciones Unidas sobre Productos Esenciales para Salvar Vidas. 2012. *Commissioner's Report: septiembre de 2012*. Comisión de las Naciones Unidas sobre Productos Esenciales para Salvar Vidas.

Desafíos para la disponibilidad y el uso del sulfato de magnesio

El sulfato de magnesio es una droga de fabricación bastante directa, que no requiere de una fábrica estéril, ya que puede esterilizarse después de la fabricación. Hay muy poca información que sugiera que la fabricación de droga de calidad es un problema. Muchos de los desafíos relacionados con el sulfato de magnesio se relacionan con la forma de administración. La droga se produce en ampollas de vidrio o en frascos sellados con un tapón de goma o látex

y una tapa de metal. En consecuencia, la fabricación de la droga no es costosa y se vende a un precio mayorista por unidad relativamente bajo, de entre USD 0,50 y USD 1,60 por ampolla.¹³ En la mayoría de los mercados, hay solo uno o dos fabricantes de esta droga.

También se presentan problemas en la cadena de abastecimiento. La droga tiene mayor disponibilidad en tiendas regionales y nacionales del Ministerio de

Salud que en centros de salud de menor nivel, de modo que no avanza por la cadena de abastecimiento cuando es necesario. Si la droga no está disponible en centros de salud, su uso y adquisición son escasos. Para administrar la droga de manera eficaz, el centro también necesita tiras de prueba de proteinuria para el diagnóstico, equipos de administración intravenosa (IV), sal y, preferentemente, gluconato de calcio, que es el antídoto.

Se necesita capacitación para administrar el sulfato de magnesio, y muchos trabajadores de la salud no se sienten cómodos administrándolo porque no han recibido capacitación suficiente. En la mayoría de los países, la droga debe ser administrada por un trabajador de la salud capacitado, pero la OMS sugiere que los trabajadores de la salud y las parteras comunitarias pueden suministrar una dosis inicial antes de transportar a la paciente al centro de salud.¹⁴

Un desafío crítico para el sulfato de magnesio es su bajo índice de uso por parte de los trabajadores de la salud. A pesar de las herramientas de apoyo y la capacitación disponibles, muchos trabajadores de la salud dudan al momento de usar la droga y usan drogas menos efectivas, como el diazepam, o no administrar ninguna droga. En muchos casos, la droga no está disponible en los centros de salud donde se la necesita. En un estudio reciente realizado en Etiopía, los anticonvulsivos parenterales (entre ellos, el diazepam) se habían administrado al menos una vez dentro de los 12 meses anteriores en solo el 34,8% de los centros de salud evaluados.¹⁵ En la India, algunos proveedores expresaron temores con respecto al uso del sulfato de magnesio y el impacto que tendría sobre el feto y la madre, lo cual redujo su uso.¹⁶

Existe cierta confusión respecto de la presentación del sulfato de magnesio y cómo debe diluirse para

preparar la dosis inicial. El grupo de trabajo de Disponibilidad de Productos de Salud Materna de Calidad (AQMHP) de la Comisión de las Naciones Unidas sobre Productos Básicos de Supervivencia envió recomendaciones a la OMS para actualizar y aclarar la presentación en la Lista de Medicamentos Esenciales (EML). Propusieron escribir la presentación como

- 0,5 g/ml en una ampolla de 10 ml (5 g en 10 ml; 50% p/v) o
- 0,5 g/ml en una ampolla de 2 ml (1 g en 2 ml; 50% p/v).

Se cree que la presentación propuesta sería más clara para las agencias nacionales de adquisición y otros grupos que adquieren la droga.

Un desafío clave de las Agencias Nacionales Reguladoras de Medicamentos (NDRA) es la descentralización del gobierno en muchos países; esto significa que hay más funcionarios de adquisiciones en todo el país y todos ellos deben tener capacitación y supervisión adecuadas. Para el sulfato de magnesio, esto significa garantizar que todos los funcionarios de adquisiciones comprendan que el sulfato de magnesio es la droga de primera línea y debe estar disponible, junto con los suministros y equipos relacionados, en todos los centros de salud.

Requisitos del producto

El sulfato de magnesio es la droga de primera línea enumerada por la OMS para el tratamiento de la preeclampsia severa y la eclampsia.

Sulfato de magnesio calidad del producto

El sulfato de magnesio es la droga de primera línea enumerada por la OMS para el tratamiento de la preeclampsia severa y la eclampsia. También es considerada una droga esencial por la Comisión de las Naciones Unidas sobre Productos Básicos de Supervivencia.

Los estudios sobre la calidad de los productos de sulfato de magnesio en el campo no aparecen en la literatura revisada por los pares. El producto es muy estable, de modo que las preocupaciones clave respecto de la calidad son (1) la esterilidad del producto después de la producción, (2) el hecho de si el siste-

ma de cierre del contenedor que se usa (ampolla o frasco con sello de goma) es suficiente para preservar la esterilidad durante la vida útil del producto, y (3) la cantidad real de la droga en la ampolla. También es importante que el producto cumpla con especificaciones farmacéuticas, como las de la Farmacopea de los Estados Unidos, la Farmacopea Británica, etc.

El producto es muy estable a temperaturas ambiente y es poco probable que experimente una degradación significativa como resultado del calor si es fabricado, envasado, esterilizado y sellado adecuadamente.

Desafíos para la cadena de abastecimiento

No se debe mantener una cadena de frío para el sulfato de magnesio. Para la cadena de abastecimiento, el problema principal es garantizar que el producto

se almacene de forma segura para que la ampolla o el frasco con sello de goma no se rompa o derrame, lo que comprometería su esterilidad.

Innovaciones actuales para superar desafíos

Aunque existen proveedores internacionales de sulfato de magnesio, la mayoría de los países importan el producto, es decir, no se fabrica en forma local, especialmente en África Subsahariana. Algunos países tienen leyes locales de adquisición que requieren la adquisición local de productos si se fabrican en forma local. En consecuencia, parte del sulfato de mag-

nesio se produce en fábricas que pueden no tener la certificación de Buenas Prácticas de Manufactura (GMP) de la OMS.

La aprobación de una Autoridad Reguladora Estricta (SRA), la precalificación u otros procesos de aseguramiento de la calidad permitiría a los compradores verificar la calidad del producto.

Innovaciones

El sulfato de magnesio es una droga de fabricación directa, pero se están realizando esfuerzos para hacer que sea más fácil de administrar.

PATH está experimentando con un sulfato de magnesio basado en gel que se administraría por vía rectal usando un bulbo de enema. PATH tiene intenciones de realizar estudios preclínicos en 2014 para determinar la biodisponibilidad de la droga a través del tubo digestivo.

Otro esfuerzo examina la posibilidad de administrar una dosis inicial intravenosa y dosis de mantenimiento intramusculares en bolsas premezcladas, lo que eliminaría la necesidad de que los trabajadores de la salud mezclen las soluciones y utilicen equipos de aplicación intravenosa e intramuscular. Si bien sería posible preparar mezclas exactas tanto para las dosis iniciales como para las de mantenimiento, existe cierta preocupación de que esta estrategia genere más costos, en particular para el transporte del producto.

Algunos países están experimentando regímenes alternativos para la administración del sulfato de magnesio. Bangladesh no usa el régimen de Pritchard o Zuspan (ver Apéndice A), sino que usa un régimen de dosis baja. Se están realizando varios estudios para determinar la eficacia de estos regímenes de dosis bajas.

El proceso de precalificación de la OMS

La Organización Mundial de la Salud creó el Proceso de precalificación (PQP)¹⁷ para garantizar un suministro adecuado de medicamentos de alta calidad enumerados en la Lista de Medicamentos Esenciales (EML). La solicitud de precalificación es menos costosa para los fabricantes que la aprobación de una

SRA, si bien implica ciertos costos para el fabricante que debe preparar el expediente y tal vez mejorar sus procesos de fabricación.

La OMS ofrece asistencia técnica a los fabricantes interesados en la precalificación. La Concept Foundation también ofrece asistencia técnica a los fabricantes que fabrican productos de salud reproductiva.

El Panel de Revisión de Expertos (ERP) es un organismo técnico independiente patrocinado por la OMS que busca brindar orientación sobre el uso de medicamentos que aún no han recibido la aprobación de una SRA o la precalificación de la OMS. Ofrece un proceso de revisión abreviado y más rápido con el objetivo de equilibrar la necesidad de medicamentos de calidad con el riesgo de que los medicamentos no hayan pasado por un proceso de revisión integral. Si un producto recibe la aprobación del Panel de Revisión de Expertos, es por un año; pasado ese año, se debe presentar una solicitud de precalificación.

Ventajas y desventajas para los fabricantes

Para muchas licitaciones internacionales, como las emitidas por agencias de la ONU o donantes bilaterales, un producto debe tener la autorización de una SRA para estar en el mercado, tener una precalificación de la OMS o una aprobación de un ERP. Los fabricantes de productos precalificados pueden postularse a más licitaciones que los fabricantes de productos no precalificados. En muchos casos, los fabricantes pueden cobrar un pequeño monto adicional por los productos precalificados. Además del acceso a las licitaciones, la precalificación de la OMS o la aprobación de un ERP demuestran que el fabricante es considerado confiable y de alta calidad.

Por otro lado, el proceso de precalificación podría

requerir que el fabricante actualice su fábrica o mejore sus procesos de fabricación. Si la agencia de adquisición, que puede tratarse de gobiernos de países, organizaciones del sector privado y agencias internacionales de adquisición, requiere la aprobación de una SRA o la precalificación, todos los fabricantes deben estar en igualdad de condiciones; pero si la agencia de adquisición no requiere una precalificación o nivel similar de calidad, los productos precalificados que respeten las GMP podrían ser más caros que los productos no precalificados. En el caso de los productos de salud reproductiva adquiridos por entidades nacionales, estas entidades no suelen exigir una precalificación. En muchos casos, esto podría generar que se utilicen productos de salud reproductiva de mala calidad en el país. Por lo tanto, es importante que se aliente a los compradores a adquirir productos que estén aprobados por una SRA o precalificados por la OMS, si corresponde.

Los fabricantes han destacado que la mejora de los establecimientos para lograr la precalificación y el hecho de continuar el cumplimiento para las inspecciones de seguimiento podría generarles un costo adicional del 5% al 12% en sus productos.¹⁸ En un mercado altamente competitivo, muchas drogas precalificadas o aprobadas por una SRA no son competitivas frente a drogas sin aseguramiento de la calidad debido al aumento de los costos. Los fabricantes sufren cierta presión por parte de la OMS y otros socios internacionales para someterse al proceso de precalificación, pero muchos de ellos están preocupados por el hecho de que al someterse al proceso sus precios no sean competitivos o se reduzca su margen

de ganancia. Esta es una barrera para los fabricantes que piensan en obtener una precalificación para el sulfato de magnesio.

Consideraciones especiales

Como el sulfato de magnesio es un producto cuya fabricación es relativamente simple y económica, la OMS aceptó simplificar el PQP para este medicamento. Entre otras cosas, para el sulfato de magnesio, la OMS no requiere prueba de bioequivalencia.¹⁹ Esto se debe a que el producto es un mineral muy estable y sus formas puras deberían ser todas bioequivalentes. Dado que es un medicamento inyectable, debe ser estéril.

Estado actual de la precalificación del sulfato de magnesio

A octubre de 2014, no hay productos de sulfato de magnesio en procesos de precalificación. Un producto que estaba en proceso de precalificación fue retirado a principios de 2014. La inexistencia de sulfato de magnesio precalificado es un desafío para los compradores que desean obtener un producto de alta calidad. Por supuesto, hay otras maneras de garantizar la calidad, como usar los servicios de un agente de compra internacionalmente reconocido que lleve a cabo sus propias pruebas de aseguramiento de la calidad o comprar drogas aprobadas por una SRA. Existen al menos cinco productos de sulfato de magnesio aprobados por una SRA. La Concept Foundation y otros grupos están trabajando para identificar a posibles fabricantes que podrían estar interesados en obtener la precalificación para sus productos.

Evaluación del mercado actual

El mercado del sulfato de magnesio es bastante complejo, ya que tiene diferentes fabricantes, presentaciones de producto, compradores e implementadores. En la Tabla 2 se brinda un resumen sobre temas de pre-mercado, mercado e implementación.

Dinámica del mercado

El mercado del sulfato de magnesio es bastante complejo, ya que tiene diferentes fabricantes, presentaciones de producto, compradores e implementadores. En la Tabla 2 se brinda un resumen sobre temas de pre-mercado, mercado e implementación.

Tabla 2. Dinámica del mercado del sulfato de magnesio: Política, mercado e implementación

POLÍTICA	
Definición de producto	El sulfato de magnesio es una droga anticonvulsiva que la OMS recomienda como la más eficaz, segura y de bajo costo disponible para el tratamiento de la preeclampsia severa y la eclampsia.
Almacenamiento del producto	El sulfato de magnesio tiene una temperatura estable. Se produce en ampollas de vidrio de 2 ml, 10 ml y 20 ml; en frascos sellados con un tapón de goma o látex y una tapa metálica; o ya mezclado en una bolsa de aplicación IV. La EML de la OMS incluye dos presentaciones: 500 mg/ml en ampolla de 2-ml; 500 mg/ml en ampolla de 10-ml. Estas ampollas se mezclarán con solución de aplicación IV para diluir la solución al 20% para una dosis inicial IV.
Fabricación	Hospira is the largest international manufacturer, and supplies to the US and 6-7 developed countries. Fresenius and Martindale Pharma also supply to developed countries. Some developing countries have one national manufacturer from whom they procure, or they procure regionally. There are at least 40 generic manufacturers for the drug.
Licencias	El sulfato de magnesio se encuentra en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS. La droga cuenta con licencia para su uso en la mayoría de los países, pero existen incongruencias en la información sobre el uso. Algunos países aún tienen al diazepam en la lista, que es menos eficaz, como droga de primera de línea.
Aseguramiento de la calidad	No hay productos precalificados por la OMS y, en la actualidad, ningún producto está en proceso de precalificación. Hay cinco productos aprobados por una SRA.
Donantes	El sulfato de magnesio generalmente es adquirido por ministerios de salud, aunque existen programas más pequeños financiados por donantes. El sulfato de magnesio no está ampliamente disponible en centros del sector privado, si bien esta situación varía según el país y el nivel del centro.
MERCADO	
Fijación de precios	Una ampolla de 5 g/10 ml cuesta al por mayor entre USD 0,50 y USD 1,60. El tratamiento requiere entre 6 y 8 ampollas del medicamento según el régimen que se utilice. Hay costos adicionales para los materiales de aplicación IV y otros insumos.

MERCADO (seguido)	
Calidad	El principal factor de calidad del sulfato de magnesio es la esterilidad del establecimiento donde se lo fabrica. El MgSO ₄ también puede esterilizarse en lotes usando un autoclave después de la fabricación. También es importante garantizar que la cantidad de droga en la ampolla sea la adecuada.
Utilización	Hay dos regímenes principales en uso: El Régimen Pritchard (IV/IM) y el Régimen Zuspan (IV/IV). Algunos países, como Bangladesh, usan otros regímenes de dosis bajas. La existencia de múltiples presentaciones y diferentes protocolos de tratamiento, por lo general, en el mismo país, genera confusiones.
Capacitación	Hay poca capacitación disponible y algunos trabajadores de la salud son reacios a utilizar la droga. La capacitación adicional y las herramientas de apoyo podrían mejorar esto.
Etiquetado del producto	El producto debe diluirse antes de su uso, según las instrucciones. Se debe observar cuidadosamente a los pacientes para detectar la existencia de efectos colaterales, como convulsiones.
IMPLEMENTACIÓN	
Comienzo de la cobertura local	Muchos grupos están trabajando para aumentar el uso del sulfato de magnesio. La droga está disponible en la mayoría de los países, pero no se la usa con la frecuencia con la que debería usarse.
Mantenimiento de la cobertura local	Existen pocas ventas en el sector privado; las ventas podrían aumentarse. Se busca generar demanda de uso entre los proveedores de cuidado de la salud y garantizar que se use como droga de primera línea en lugar de otras alternativas menos adecuadas.

Tamaño de mercado direccionable

Para comprender el tamaño potencial del mercado del sulfato de magnesio para el tratamiento de la preeclampsia severa y la eclampsia, Jhpiego determinó la información demográfica, incluso la cantidad de mujeres embarazadas que dan a luz cada año y el porcentaje de estas mujeres que dan a luz en un centro de salud, donde tendrían acceso al sulfato de magnesio. Las mujeres que dan a luz fuera de un centro de salud deberían ser trasladadas a uno para recibir sulfato de magnesio. En algunos casos, las mujeres pueden recibir una dosis inicial antes de ser trasladadas a un centro de salud.

Puede consultar los datos de la Tabla 3 y de las Figuras 1 a 12 en las hojas de cálculo adjuntas a este caso comercial y disponibles en el sitio web de Jhpiego. Las hojas de cálculo pueden ajustarse para ayudar a realizar un pronóstico en un país o región específica, o para incorporar información nueva acerca del acceso del centro a sulfato de magnesio u otra información. Estas cifras tienen la intención de indicar el posible tamaño del mercado del sulfato de magnesio, pero no se trata de un ejercicio de pronóstico, ya que la información sobre las adquisiciones reales es limitada.

Tabla 3. Epidemiología de la preeclampsia y la eclampsia

INDICADOR	MUNDO	ÁFRICA SUBSA- HARIANA	SUDESTE ASIÁTICO	SUR DE ASIA
Población*	7.137.000.000	926.000.000	612.000.000	1.779.000.000
Tasa de natalidad (cada 1000)	20	39	19	23
Nacimientos anuales	142.740.000	36.114.000	11.628.000	40.917.000
Nacimientos en centros de salud (%)†	63	48	44	44
Nacimientos en comunidades (%)	37	52	56	56
Total de nacimientos que se producen en un centro de salud	89.926.000	17.335.000	5.116.000	18.003.000
Cantidad total de nacimientos que se producen en el entorno de una comunidad	52.814.000	18.779.000	6.512.000	22.914.000
Caso mínimo de prevalencia de preeclampsia severa y eclampsia (%)‡	1.0	1.0	1.0	1.0
Demanda mínima anual de preeclampsia severa y eclampsia	1.427.000	361.000	116.000	409.000
Prevalencia de preeclampsia severa y eclampsia (%) - Demanda máxima	2.8	2.8	2.8	2.8
Demanda máxima anual de preeclampsia severa y eclampsia	3.997.000	1.011.000	326.000	1.146.000
Disponibilidad de MgSO4 (%)§	76	76	76	76

*"World Population Data Sheet," 2013, Population Reference Bureau.

†Datos recolectados por el estudio "A Decade of Change for Newborn Survival, Policy and Programmes (2000–2010): A Multi-Country Evaluation of Progress Towards Scale." Lawn JE, Kinney MK, Pfitzer A (eds.). *Health Policy and Planning*. 27 (Suppl. 3). 2012.

*Abalos, E., C. Cuesta, G. Carroli, Z. Qureshi, M. Widmer, J. P. Vogel y J. P. Souza, en representación de Encuesta Multinacional de la OMS sobre la Red de Investigación sobre Salud Materna y del Recién Nacido. 2014. "Pre-eclampsia, Eclampsia and Adverse Maternal and Perinatal Outcomes: A Secondary Analysis of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health." *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 121 (s1): 14–24. doi: 10.1111/1471-0528.12629.

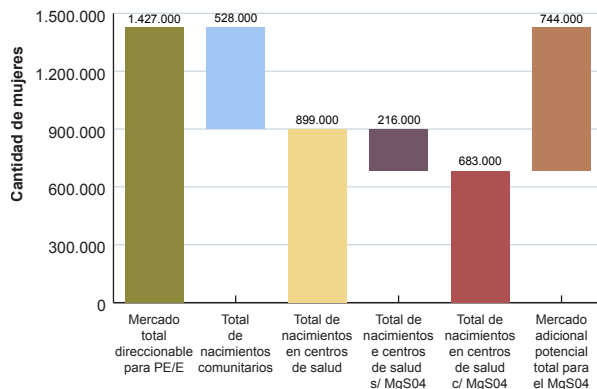
§Smith, Jeffrey, Sheena Currie, Julia Perri, Julia Bluestone y Tirza Cannon. 2012. *National Programs for the Prevention and Management of Postpartum Hemorrhage and Pre-Eclampsia/Eclampsia: A Global Survey, 2012*. Washington, DC: MCHIP y USAID.

La información de los sistemas nacionales de salud no es confiable en lo que respecta a la cantidad de mujeres que padecen preeclampsia, preeclampsia severa y eclampsia. Se estima que la tasa de preeclampsia es de entre 2% y 8% de todos los embarazos y existen variaciones entre los países por motivos desconocidos. No todas las mujeres que presentan preeclampsia requieren tratamiento con sulfato de magnesio, solamente se necesita para casos de preeclampsia severa y eclampsia. Otro desafío consiste en el hecho de que no hay consenso respecto de cuándo la preeclampsia es suficientemente severa como para garantizar el tratamiento con sulfato de magnesio. Jhpiego utilizó datos de Abalos y otros para calcular un rango mínimo de casos de preeclampsia severa y eclampsia del 1% de todos los embarazos y un rango máximo de casos del 2,8% de todos los embarazos.²⁰



A nivel global, usando las cifras menores del 1% de todos los embarazos, el mercado total direccionable para el sulfato de magnesio es de 1,427 millones de casos. Sin embargo, este número debe reducirse porque muchas mujeres dan a luz fuera de centros de salud, de modo tal que aproximadamente 900.000 mujeres con preeclampsia severa y eclampsia dan a luz en un centro de salud. Jhpiego descuenta aún más la demanda actual al reducir los nacimientos en centros de salud que tienen disponibilidad de sulfato de magnesio. La barra naranja que se encuentra en el extremo derecho en la Figura 1, el potencial mercado adicional total del sulfato de magnesio, muestra que incluso en la hipótesis de demanda mínima, 744.000 casos de preeclampsia severa y eclampsia deberían tratarse con sulfato de magnesio, de modo que existe un gran mercado adicional.

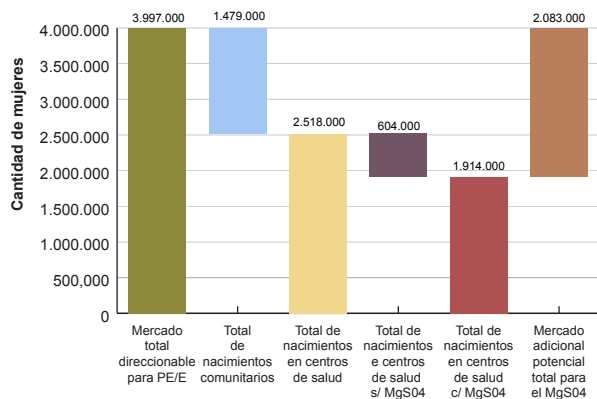
Figura 1. Mercado mundial del MgSO₄ (demanda mínima)



Si se tiene en cuenta la hipótesis de demanda máxima

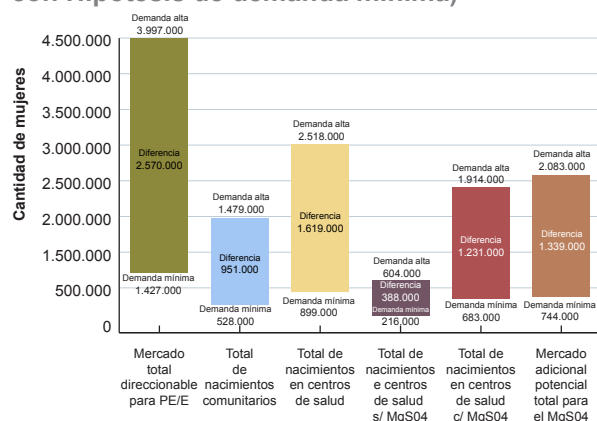
de que el 2,8% de todos los embarazos requieren tratamiento con sulfato de magnesio, el mercado global potencial es de casi 4 millones de casos que requieren tratamiento por año (ver Figura 2). Algo más de 2 millones de casos son tratados con sulfato de magnesio, lo cual genera un gran mercado potencial.

Figura 2. Mercado mundial del MgSO₄ (demanda máxima)



La Figura 3 muestra la diferencia entre la hipótesis de demanda mínima y la de demanda máxima. En la hipótesis de demanda mínima, el mercado total direccionable es de 1,4 millones de casos de preeclampsia severa y eclampsia, y, en la hipótesis de demanda máxima, el mercado total direccionable es de casi 4 millones de casos. Probablemente el verdadero tamaño del mercado se encuentre entre estas cifras. La Figura 3 también muestra que el mercado adicional potencial total, que será de interés para fabricantes, es de entre 744.000 casos y 2,1 millones de casos.

Figura 3. Mercado mundial del MgSO4 (hipótesis de demanda máxima comparadas con Hipótesis de demanda mínima)

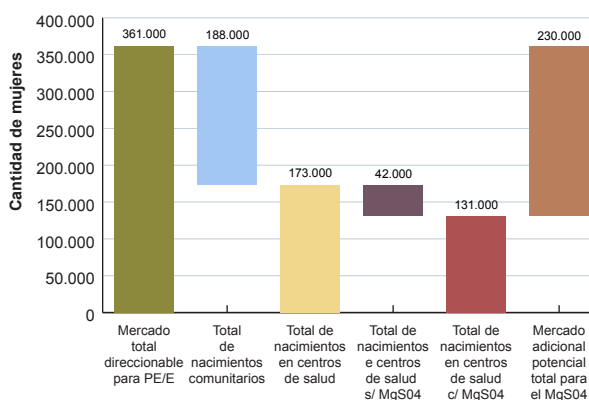


Probablemente, para quienes diseñan políticas sea más útil comprender el mercado total del sulfato de magnesio por región. Las Figuras 4 a 12 muestran el tamaño del mercado en África Subsahariana, el Sudeste Asiático y el Sur de Asia.

África Subsahariana

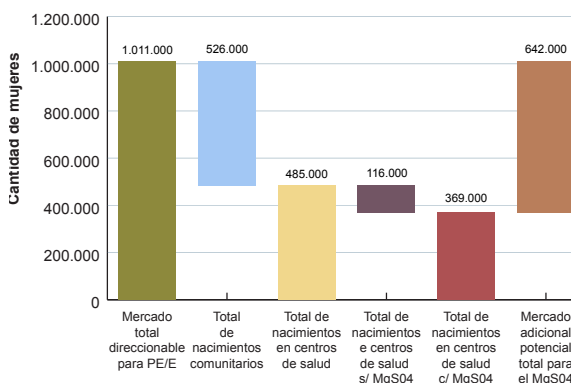
En la hipótesis de demanda mínima del 1% de todos los embarazos que desarrollan preeclampsia severa y eclampsia (ver Figura 4), 361.000 casos por año requieren sulfato de magnesio. Dado que en África Subsahariana la mitad de las mujeres dan a luz fuera de centros de salud y muchos centros no tienen disponibilidad de sulfato de magnesio, solo 131.000 mujeres que necesitan la droga tienen acceso a ella, usando la hipótesis de demanda mínima. Esto destaca la necesidad de mejorar el acceso a partos en centros de salud para mejorar la detección de la enfermedad durante el cuidado prenatal y de permitirles a los proveedores capacitados fuera de centros de salud administrar la dosis inicial de la droga.

Figura 4. Mercado de MgSO4 de África Subsahariana (demanda mínima)



En la hipótesis de demanda máxima (ver Figura 5), el mercado total direccionable en África Subsahariana es de más de un millón de casos y, en la realidad, solo 369.000 mujeres tienen acceso a la droga. Es probable que se necesiten 642.000 tratamientos adicionales.

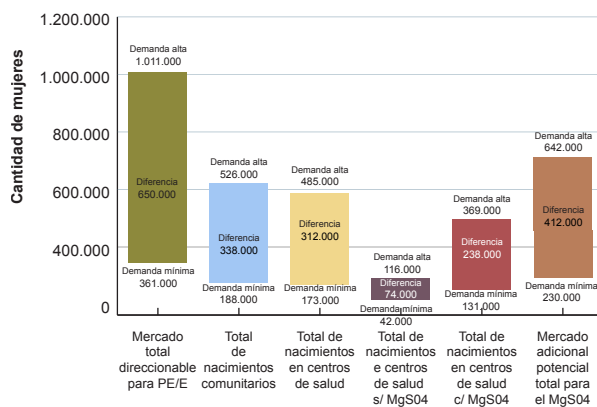
Figura 5. Mercado de MgSO4 de África Subsahariana (demanda máxima)



La Figura 6 muestra la brecha entre las hipótesis de demanda mínima y máxima en África Subsahariana. El mercado total direccionable para la preeclampsia severa y la eclampsia es de entre 361.000 y 1 millón

de casos, con una necesidad no satisfecha de entre 229.000 y 642.000 casos. Esto demuestra una necesidad adicional considerable de la droga.

Figura 6. Mercado de MgSO4 de África Subsahariana (hipótesis de demanda máxima comparadas con hipótesis de demanda mínima)

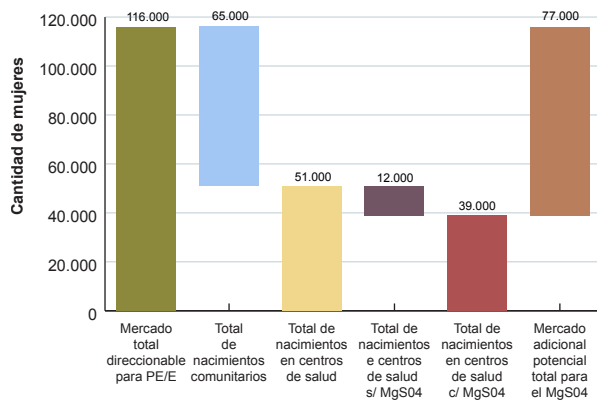


Sudeste Asiático

El Sudeste asiático tiene 11,6 millones de nacimientos anuales, comparados con los 36 millones de África Subsahariana. En consecuencia, hay menos casos de preeclampsia severa y eclampsia que requieran tratamiento con sulfato de magnesio.

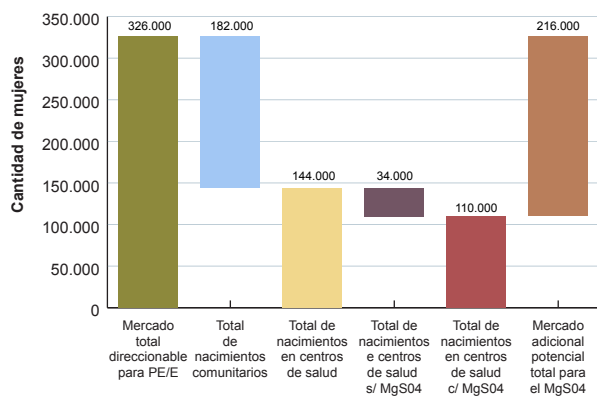
Usando la hipótesis de demanda mínima del 1% de todos los embarazos que requieren sulfato de magnesio, el resultado es un mercado total direccionable de 116.000 tratamientos, y 77.000 embarazos cuyas necesidades de sulfato no se satisfacen actualmente. Solo alrededor de 39.000 mujeres dan a luz en centros de salud que tienen acceso a sulfato de magnesio. Esta es una gran brecha que los fabricantes deben cubrir.

Figura 7. Mercado de MgSO4 del Sudeste Asiático (demanda mínima)



En la hipótesis de demanda máxima (ver Figura 8), más de 326.000 mujeres requieren tratamiento con sulfato de magnesio cada año y la necesidad no satisfecha es de 216.000 tratamientos.

Figura 8. Mercado de MgSO4 del Sudeste Asiático (demanda máxima)



El mercado total direccionable en el Sudeste Asiático en la hipótesis de demanda mínima es de 116.000 casos y de 326.000 en la hipótesis de demanda máxima; la necesidad probable se encuentra entre estas estimaciones (ver Figura 9). El mercado adicional potencial es de entre 77.000 y 216.000 casos.



Figura 9. Mercado de MgSO4 del Sudeste Asiático (hipótesis de demanda máxima comparadas con hipótesis de demanda mínima)

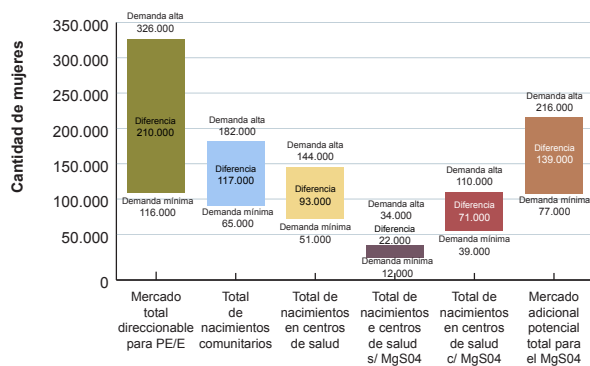
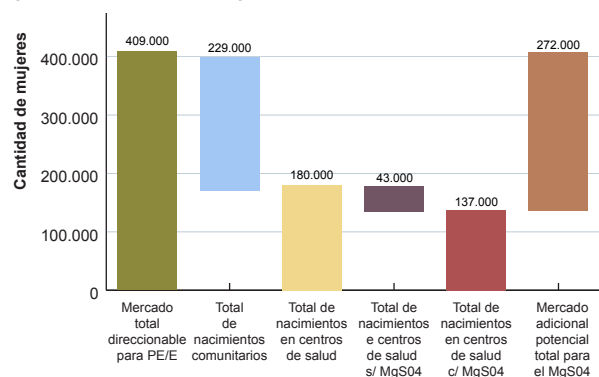


Figura 10. Mercado de MgSO4 del Sur de Asia (demanda mínima)



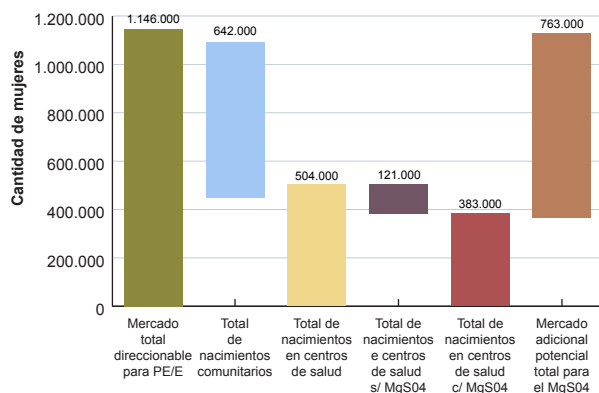
Sue de Asia

El Sudeste asiático tiene 40,9 millones de nacimientos anuales, comparados con los 36 millones de África Subsahariana y los 11,6 millones del Sudeste Asiático. De los nacimientos anuales de África Subsahariana, 28 millones se producen en la India.

Usando la hipótesis de demanda mínima del 1% de todos los embarazos que requieren sulfato de magnesio, el resultado es un mercado total direccionable de 409.000 tratamientos, y 272.000 embarazos cuyas necesidades de sulfato no se satisfacen actualmente. Solo alrededor de 137.000 mujeres dan a luz en centros de salud que tienen acceso a sulfato de magnesio. Esta es una gran brecha que los fabricantes deben cubrir.

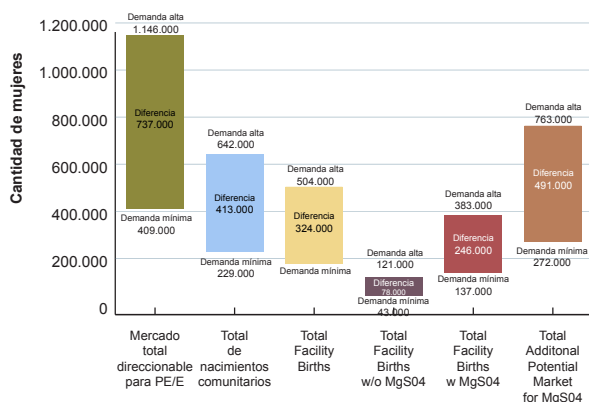
En la hipótesis de demanda máxima (ver Figura 11), más de 1.146.000 mujeres requieren tratamiento con sulfato de magnesio cada año, y la necesidad no satisfecha es de 763.000 tratamientos.

Figura 11. Mercado de MgSO4 del Sur de Asia (demanda máxima)



El mercado total direccionable en el Sur de Asia en la hipótesis de demanda mínima es de 409.000 casos y de 1.146.000 en la hipótesis de demanda máxima; la necesidad probable se encuentra entre estas estimaciones (ver Figura 12). El mercado adicional potencial es de entre 272.000 y 763.000 casos.

Figura 12. Mercado de MgSO4 del Sur de Asia (hipótesis de demanda máxima comparadas con hipótesis de demanda mínima)



Estimaciones de valor del mercado

Existen dos regímenes de tratamiento comunes para el uso del sulfato de magnesio, el régimen de Pritchard y el de Zuspan (ver Apéndice A para conocer detalles de ambos regímenes). Sin embargo, algunos países del Sudeste Asiático usan regímenes de dosis bajas. Si bien la OMS ha avalado ambos regímenes (de Pritchard y de Zuspan), cada país puede recomendar una estrategia de tratamiento particular. En muchos casos, la decisión sobre el protocolo de tratamiento depende del médico tratante o de un proveedor de salud capacitado.

Un tratamiento completo según el régimen de Pritchard requiere 39 gramos de sulfato de magnesio, u ocho ampollas de 5 g/10 ml de sulfato de magnesio, mientras que un tratamiento completo según el régimen de Zuspan requiere 28 gramos o seis ampollas de 5 g/10 ml. Algunos países compran ampollas más pequeñas, por ejemplo de 1 g/2 ml, lo que aumenta el costo del tratamiento teniendo en cuenta

la cantidad de ampollas necesarias. Otros países compran ampollas grandes de 10 g/20 ml, lo cual puede ofrecer una buena relación costo-calidad. Las ampollas más grandes generan la inquietud de tener que reutilizar los contenedores del producto. Si bien la mayor parte del sulfato de magnesio que se fabrica tiene una solución al 50%, existen otras soluciones, entre ellas, 25% y 4%. La EML de la OMS incluye la solución al 50%.

El costo por ampolla de medicamento va de USD 0,50 a USD 1,60 por ampolla de 5 g/10 ml. El sulfato de magnesio de menor precio generalmente no está aprobado por una SRA y es posible que no haya sido fabricado en un centro con GMP. El sulfato de magnesio de mayor precio generalmente tiene la calidad asegurada por ser fabricado en un establecimiento con GMP. Como se mencionó anteriormente, actualmente no hay presentaciones de sulfato de magnesio precalificadas por la OMS.

Tabla 4. Costo del sulfato de magnesio para el tratamiento de la preeclampsia severa y la eclampsia*

Costo máximo de una ampolla de 5 g/10 ml	USD 1,60
Costo mínimo de una ampolla de 5 g/10 ml	USD 0,50
Costo máximo para el tratamiento de un caso de PE/E con MgSO4 (Pritchard)	USD 12,80
Costo mínimo para el tratamiento de un caso de PE/E con MgSO4 (Pritchard)	USD 4,00
Costo máximo para el tratamiento de un caso de PE/E con MgSO4 (Zuspan)	USD 9,60
Costo mínimo para el tratamiento de un caso de PE/E con MgSO4 (Zuspan)	USD 3,00

*El costo no incluye el costo de los periféricos (incluso el equipo de inyección intravenosa e intramuscular y la solución IV) o el costo del gluconato de calcio, el antídoto del sulfato de magnesio.

Usando los precios de la Tabla 4, podemos calcular que el valor global del sulfato de magnesio según la hipótesis de demanda máxima del 2,8% de los embarazos es de más de USD 32,2 millones por año, y usando la hipótesis de demanda mínima del 1% de los embarazos es de USD 11,5 millones por año, si los países usan el régimen de Pritchard. Usando el régimen de Zuspan, la hipótesis de demanda máxima tiene un valor de mercado de USD 24,2 millones por año, USD 8,6 millones usando la hipótesis de demanda mínima. Ver la Tabla 5 para obtener más información.

Tabla 5. Valor estimado del sulfato de magnesio para el tratamiento de la preeclampsia severa y la eclampsia

	COSTO MÁXIMO CON EL MÉTODO DE PRITCHARD	COSTO MÍNIMO CON EL MÉTODO DE PRITCHARD	COSTO MÁXIMO CON EL MÉTODO DE ZUSPAN	COSTO MÍNIMO CON EL MÉTODO DE ZUSPAN
Hipótesis de demanda máxima global	USD 32.230.000	USD 10.072.000	USD 24.173.000	USD 7.554.000
Hipótesis de demanda mínima global	USD 11.511.000	USD 3.597.000	USD 8.634.000	USD 2.698.000
Hipótesis de demanda máxima de África Subsahariana	USD 6.213.000	USD 1.941.000	USD 4.659.000	USD 1.456.000
Hipótesis de demanda mínima de África Subsahariana	USD 2.219.000	USD 694.000	USD 1.664.000	USD 520.000
Hipótesis de demanda máxima del Sudeste Asiático	USD 1.834.000	USD 573.000	USD 1.376.000	USD 430.000
Hipótesis de demanda mínima del Sudeste Asiático	USD 654.000	USD 205.000	USD 491.000	USD 154.000
Hipótesis de demanda máxima del Sudeste Asiático	USD 6.453.000	USD 2.017.000	USD 4.840.000	USD 1.513.000
Hipótesis de demanda mínima del Sudeste Asiático	USD 2.304.000	USD 720.000	USD 1.728.000	USD 540.000

Muchos fabricantes de sulfato de magnesio son regionales, de modo para ellos es útil conocer cifras regionales

para África Subsahariana, el Sudeste Asiático y el Sur de Asia. Según las entrevistas con fabricantes y agencias de adquisición, la mayoría de las empresas farmacéuticas tienen un margen de ganancia de alrededor del 30% sobre estas drogas; es decir que las empresas farmacéuticas pueden tener ganancias de hasta USD 9,6 millones por la fabricación y la venta de sulfato de magnesio.

La Tabla 6 muestra estimaciones del costo del sulfato de magnesio en ciertos países africanos. A medida que estos países aumentan las entregas en las fábricas, los costos probablemente aumentarán ya que los volúmenes de adquisición son más altos.

Tabla 6. Estimaciones del costo del sulfato de magnesio en ciertos países africanos¹

	COSTO MÁXIMO CON EL MÉTODO DE PRITCHARD	COSTO MÍNIMO CON EL MÉTODO DE PRITCHARD	COSTO MÁXIMO CON EL MÉTODO DE ZUSPAN	COSTO MÍNIMO CON EL MÉTODO DE ZUSPAN
Hipótesis de demanda máxima de Kenia	USD 245.000	USD 77.000	USD 184.000	USD 58.000
Hipótesis de demanda mínima de Kenia	USD 88.000	USD 28.000	USD 66.000	USD 21.000
Hipótesis de demanda máxima de Etiopía	USD 109.000	USD 34.000	USD 82.000	USD 26.000
Hipótesis de demanda mínima de Etiopía	USD 38.000	USD 12.000	USD 29.000	USD 9.000
Hipótesis de demanda máxima de Uganda	USD 339.000	USD 106.000	USD 254.000	USD 80.000
Hipótesis de demanda mínima de Uganda	USD 122.000	USD 38.000	USD 91.000	USD 29.000
Hipótesis de demanda máxima de Zambia	USD 107.000	USD 34.000	USD 80.000	USD 25.000
Hipótesis de demanda mínima de Zambia	USD 38.000	USD 12.000	USD 29.000	USD 9.000
Hipótesis de demanda máxima de Senegal	USD 134.000	USD 42.000	USD 101.000	USD 32.000
Hipótesis de demanda mínima de Senegal	USD 48.000	USD 15.000	USD 35.000	USD 11.000

¹Las fuentes de datos utilizadas para crear esta tabla están disponibles en el conjunto de datos que acompaña a este documento.

Las cifras de las Tablas 5 y 6 tienen descuentos significativos ya que menos de la mitad de las mujeres de África Subsahariana, el Sudeste Asiático y el Sur de Asia dan a luz en centros de salud, de modo que muchas mujeres no tienen acceso a sulfato de magnesio cuando lo necesitan. La Tabla 7 muestra el tamaño del mercado del sulfato de magnesio si todas las mujeres que sufren de preeclampsia severa y eclampsia reciben la droga y si estuviera siempre disponible; la tabla elimina los descuentos en función del establecimiento y la disponibilidad.

La Tabla 7 muestra el tamaño del mercado del sulfato de magnesio si todas las mujeres que necesitan la droga tuvieran acceso a ella; esto difiere del mercado actual porque muchas mujeres que actualmente necesitan sulfato de magnesio no pueden obtener la droga cuando la necesitan.

Tabla 7. Mercado total direccionable para el sulfato de magnesio, sin descuentos

	COSTO MÁXIMO CON EL MÉTODO DE PRITCHARD	COSTO MÍNIMO CON EL MÉTODO DE PRITCHARD	COSTO MÁXIMO CON EL MÉTODO DE ZUSPAN	COSTO MÍNIMO CON EL MÉTODO DE ZUSPAN
Hipótesis de demanda máxima global	USD 51.158.000	USD 15.987.000	USD 38.368.000	USD 11.990.000
Hipótesis de demanda mínima global	USD 18.270.000	USD 5.710.000	USD 13.703.000	USD 4.282.000
Hipótesis de demanda máxima de África Subsahariana	USD 12.944.000	USD 4.045.000	USD 9.707.000	USD 3.034.000
Hipótesis de demanda mínima de África Subsahariana	USD 4.622.000	USD 1.445.000	USD 3.467.000	USD 1.084.000
Hipótesis de demanda máxima del Sudeste Asiático	USD 4.168.000	USD 1.303.000	USD 3.126.000	USD 977.000
Hipótesis de demanda mínima del Sudeste Asiático	USD 1.488.000	USD 465.000	USD 1.117.000	USD 349.000
Hipótesis de demanda máxima del Sudeste Asiático	USD 14.664.000	USD 4.583.000	USD 10.998.000	USD 3.437.000
Hipótesis de demanda mínima del Sudeste Asiático	USD 5.237.000	USD 1.637.000	USD 3.928.000	USD 1.228.000

En la Tabla 7, se observa que el mercado total potencial del sulfato de magnesio asciende a USD 51 millones a nivel global, USD 12,9 millones en África Subsahariana, USD 4,2 millones en el Sudeste Asiático y USD 14,7 millones en el Sur de Asia. Gracias a los esfuerzos por aumentar la tasa de partos en centros de salud, aumentar el conocimiento de la PE/E y mejorar el acceso a sulfato de magnesio, se espera que más mujeres tengan acceso a la droga cuando la necesitan y las cifras de adquisiciones se acercarán más a las proyectadas en la Tabla 7.

En líneas generales, existe un gran mercado grande para el sulfato de magnesio actualmente y se espera que el tamaño del mercado crezca a medida que los países aumenten el acceso a la droga.

Estimaciones del volumen del mercado

Es muy difícil calcular la cantidad de sulfato de magnesio que se compra actualmente, ya que la mayor parte de la droga es adquirida por gobiernos nacionales y proveedores del sector privado en países en desarrollo y la información no se recopila en forma centralizada.

Las grandes agencias de adquisición internacionales que participan de la adquisición de sulfato de magnesio suministraron los datos y el costo por ampolla de los años 2011–2013 (ver la Tabla 8). Los datos demuestran que se produjo un gran aumento en la cantidad sulfato de magnesio adquirido en 2013, probablemente como consecuencia de la mayor atención que la Comisión de las Naciones Unidas sobre Productos Básicos de Supervivencia le dio a la droga y los esfuerzos de otros actores. El precio por frasco o ampolla variaba de los USD 0,42 a los USD 1,60 en 2013.

Tabla 8. Datos históricos de adquisiciones de socios internacionales

AGENCIA DE ADQUISICIÓN	PRODUCTO	2011		2012		2013	
		QUANTITY OF VIALS PROCURED	COSTO PRO-MEDIO POR FRASCO	CANTIDAD DE FRASCOS DE COMPRAS DOS PROCURADOS	COSTO PRO-MEDIO POR FRASCO	CANTIDAD DE FRASCOS DE COMPRAS DOS	COSTO PRO-MEDIO POR FRASCO
UNICEF	Ampolla (amp) de 10 ml de sulfato de magnesio (MgSO ₄) de 500 mg/ml para inyección (iny)	600,000	USD 0,35	800,000	USD 0,34	2.843.400	USD 0,42
IDA	25 frascos de 20 ml de MgSO ₄ 50% iny	-	-	-	-	38.1850	USD 0,73
IDA	10 frascos de 20 ml de MgSO ₄ 50% iny	49.800	USD 0,95	33.300	USD 0,88	93.300	USD 0,94
IDA	10 frascos de 20 ml de MgSO ₄ 50% iny	-	-	175.680	USD 0,82	87.320	USD 0,91
PFSCM	100 ampollas de 10 ml de MgSO ₄ 500 mg/ml 50% iny	-	-	-	-	17.200	USD 0,42
PFSCM	25 frascos de 20 ml de MgSO ₄ 50% 500 mg/ml iny	-	-	-	-	381.875	USD 0,96
UNFPA	MgSO ₄ , 10 ml, 10 frascos/caja	820	USD 0,14	-	-	-	-
UNFPA	MgSO ₄ 500 mg/ml (50%), 10 ml. Paquete = 5 ampollas	299.900	USD 1,60	558.785	USD 1,60	337.385	USD 1,60
UNFPA	MgSO ₄ 500 mg/ml (50%), 2 ml. Paquete = 10 ampollas	1450	USD 4,41	41.170	USD 4,28	468.360	USD 0,75
UNFPA	MgSO ₄ 500 mg/ml (50%), 10 ml. Paquete = 10 ampollas	684.000	USD 0,06	0	USD 0,00	0	USD 0,00
UNFPA	Inyección de MgSO ₄	0	USD 0,00	212.800	USD 0,42	0	USD 0,00
Total de frascos/ampollas comprados:		1.635.970		1.821.735		4.610.690	

La información de la Tabla 8, que está claramente incompleta porque faltan montos significativos de adquisiciones a nivel nacional, muestra nuevamente la creciente demanda de la droga.

Cómo diseñar un mercado ideal para el sulfato de magnesio

Un mercado saludable para el sulfato de magnesio debe centrarse en la calidad, la equidad, el suministro confiable, la accesibilidad y la sustentabilidad para los fabricantes.

El problema de la comoditización

Los productos de salud materna afrontan un desafío debido al proceso de conversión en productos básicos, es decir, un concepto comercial en el cual el comprador no puede distinguir, o decide no distinguir, entre las diferentes marcas que parecen ofrecer el mismo producto. Algunos ejemplos de commodities son las computadoras portátiles basadas en PC, las diferentes marcas de leche en una tienda de comestibles o las aspirinas en una farmacia. En estos casos, a los compradores no les importa la marca que compran, porque consideran que los productos son idénticos.

Los productos básicos pueden beneficiar al consumidor, quien obtiene el producto al precio más bajo, pero solo si el producto es realmente idéntico. En el caso del sulfato de magnesio, muchos compradores presuponen que todos los productos de sulfato de magnesio son iguales.

Cuando un producto es considerado un commodity, los compradores generalmente toman sus decisiones

de compra en función del precio. Esto lleva a que se genere una competencia entre los fabricantes para producir el producto más barato a fin de captar el segmento del mercado. Los fabricantes no tienen ningún incentivo para fabricar un producto de calidad porque el comprador no se centra en la calidad. A los fabricantes no les gusta la comoditización, porque la competencia por lograr el precio más bajo erosiona sus márgenes de ganancia y los obliga a fabricar el producto más económico posible.

El sulfato de magnesio es considerado por muchos compradores un commodity, si bien claramente no lo es. Existen diferencias de calidad y en el proceso de fabricación. Los compradores que solamente compran productos aprobados por una SRA, precalificados por la OMS o drogas fabricadas según las GMP demuestran sus conocimientos sobre el hecho de que una ampolla de sulfato de magnesio no es necesariamente idéntica a otra ampolla de la misma droga: los procesos de aseguramiento de la calidad garantizan que un producto sea seguro.

Características de un mercado saludable para el sulfato de magnesio

Un mercado saludable para el sulfato de magnesio debe centrarse en la calidad, la equidad, el suministro confiable, la accesibilidad y la sustentabilidad para los fabricantes. Para dar forma al mercado, es

importante comprender su estado actual, las posibles intervenciones y la condición ideal del mercado (ver Tabla 9).

Tabla 9. Características de un mercado saludable

	CONDICIÓN IDEAL	ESTADO ACTUAL	POSIBLES INTERVENCIONES
Calidad	Las mujeres reciben sulfato de magnesio (MgSO ₄) de alta calidad que cumple con los estándares establecidos para el tratamiento de la preeclampsia severa y la eclampsia y la droga funciona del modo esperado.	La calidad del MgSO ₄ es mayormente conocida. La principal inquietud se relaciona con la esterilidad del producto.	<ul style="list-style-type: none"> • Precalificación de la OMS o aprobación de un ERP, aseguramiento de la calidad del MgSO₄ • Los compradores solo adquieren productos que están precalificados por la OMS o aprobados por una SRA, o de agentes de adquisición aprobados internacionalmente que implementan procesos de aseguramiento de la calidad.
Equidad	El MgSO ₄ de alta calidad está disponible para todas las mujeres que reciben atención médica en un centro de salud, sin importar la geografía, el nivel del centro de salud, la capacidad de pago, etc.	El MgSO ₄ está menos disponible en centros rurales y de menor nivel.	<ul style="list-style-type: none"> • Mejorar la previsión para garantizar que se adquiera la cantidad correcta del producto, sin despilfarro • Mejorar los sistemas de distribución para garantizar que la droga esté en el lugar adecuado, en el momento adecuado • Asegurar que el MgSO₄ esté en los formularios de pedido de drogas
Suministro confiable	El MgSO ₄ de alta calidad está disponible para todas las mujeres que reciben atención médica en un centro de salud, sin importar la geografía, el nivel del centro de salud, la capacidad de pago, etc.	Falta de suministro en áreas rurales; muchos farmacéuticos no priorizan el MgSO ₄ cuando hacen los pedidos	<ul style="list-style-type: none"> • Mejorar la previsión para garantizar que se adquiera la cantidad correcta del producto, sin despilfarro • Mejorar los sistemas de distribución para garantizar que la droga esté en el lugar adecuado, en el momento adecuado • Asegurar que el MgSO₄ esté en los formularios de pedido de drogas
Affordability	El precio del MgSO ₄ es accesible para los compradores, pero lo suficiente como para incentivar a los fabricantes a continuar fabricando el producto.	Si bien el costo no parece ser una barrera importante, los compradores tienden a centrarse más en el precio que en la calidad.	<ul style="list-style-type: none"> • Mejor previsión • Fomentar el uso de la precalificación para garantizar que se puedan adquirir productos de alta calidad a precios justos
Sustentabilidad	Los fabricantes ganan dinero suficiente con las ventas de MgSO ₄ como para continuar fabricándolo y vendiéndolo en donde sea necesario.	Hay solo uno o dos fabricantes que abastecen a la mayoría de los países; los productos de calidad asegurada no están disponibles en muchos países.	<ul style="list-style-type: none"> • Un acuerdo para que los compradores compren únicamente productos aprobados por una SRA o precalificados por la OMS, o productos de agentes de adquisición reconocidos a nivel internacional, mejorará el mercado para obtener productos de alta calidad

Comprensión de la cadena de valor

Hay muchas organizaciones interesadas en la adquisición, la distribución y el uso del sulfato de magnesio. Cada tipo de organización tiene intereses diferentes en el suministro de la droga (ver la Tabla 10). Algunas, como las agencias regulatorias y técnicas, se centran principalmente en la calidad de las drogas disponibles, mientras que las agencias de adquisición se centran más en el precio y las fechas de entrega.

Tabla 10. La cadena de valor del sulfato de magnesio

PARTE INTERESADA	INTERESES/INQUIETUDES	ORGANIZACIONES
Desarrolladores y financistas del producto	Mejorar la calidad y la accesibilidad del MgSO ₄	<ul style="list-style-type: none"> • Gates Foundation • USAID • OMS
Fabricantes	Mejorar la previsión; vender sus productos; acceder a los mercados; exceso de inventario; exceso de capacidad	<ul style="list-style-type: none"> • Grandes fabricantes internacionales (Hospira, etc.) • Posible ingreso de fabricantes nacionales/regionales
Organismos reguladores internacionales	Aseguramiento de la calidad	<ul style="list-style-type: none"> • FDA de EE. UU. • Agencia Europea de Medicamentos • Otras SRA • PQP de la OMS
Agencias técnicas	Acceso a las drogas; seguridad y calidad de la droga; capacitación	<ul style="list-style-type: none"> • OMS • Concept Foundation • PMNCH • FIGO y otras asociaciones
Agencias de financiación	Previsión adecuada; aseguramiento de la calidad	<ul style="list-style-type: none"> • Ministerios de Salud • USAID • Otros financistas bilaterales • UNFPA
Agencias de adquisición	Aseguramiento de la calidad; previsión adecuada; precio; disponibilidad de la droga	<ul style="list-style-type: none"> • UNFPA, UNICEF • PFSCM, JSI, IDA, Mission Pharma, Crown Agents • Farmacias nacionales
Empresas de logística	Logística de la cadena de abastecimiento; aseguramiento de la calidad; aprobaciones de NDRA; entrega a tiempo	<ul style="list-style-type: none"> • Crown Agents, JSI, MSH • Empresas de transporte y despacho de aduanas
Defensores	Accesibilidad; aseguramiento de la calidad	<ul style="list-style-type: none"> • PMNCH • ONG implementadoras (VSI, PATH, MSI, PSI) • ONG defensoras (FCI, Gynuity, VSI) • Concept Foundation
Organismos reguladores a nivel nacional	Aseguramiento de la calidad	<ul style="list-style-type: none"> • Ministerios de Salud • Autoridad Nacional de Regulación de Medicamentos
Compradores nacionales	Precio; disponibilidad de la droga; aseguramiento de la calidad; entrega a tiempo	<ul style="list-style-type: none"> • Ministerios de Salud • Farmacias privadas • Clínicas privadas • ONG
Trabajadores de la salud	Disponibilidad de drogas; capacitación; aseguramiento de la calidad	<ul style="list-style-type: none"> • Parteras • Médicos • Enfermeras • Trabajadores de la salud comunitarios
Pacientes	Aseguramiento de la calidad; disponibilidad	<ul style="list-style-type: none"> • Máxima calidad (centros de salud privados) • Calidad media (centros de salud privados) • Mercado que no paga o paga poco (centros de salud públicos)

Enfoque de diseño del mercado

Situación actual del mercado

En la actualidad, existen dos tipos de compra de sulfato de magnesio en los países en vías de desarrollo: (1) un mercado no regulado de drogas a bajo precio que no han sido precalificadas o aprobadas por una SRA, sino verificadas de manera independiente por laboratorios de aseguramiento de la calidad y que son ofrecidas por varios fabricantes; y (2) un mercado más pequeño, un poco más caro, que vende productos de calidad asegurada a compradores que están, a veces, financiados por socios internacionales. No hay productos precalificados por la OMS disponibles, pero hay productos aprobados por una SRA y agentes de adquisición aprobados a nivel internacional que cuentan con procesos de control y aseguramiento de la calidad establecidos y que pueden adquirir la droga. Algunos donantes, como USAID, mantienen una lista de agentes de adquisición aprobados que han demostrado que implementan procesos de control y aseguramiento de la calidad de eficacia comprobada.²¹

En base a la información recopilada de agencias de adquisición nacionales, Jhpiego estima que los compradores internacionales compran alrededor del 10% del sulfato de magnesio en África Subsahariana, el Sudeste Asiático y el Sur de Asia. El resto es adquirido por gobiernos nacionales y proveedores privados y es posible que estos productos no sean de calidad garantizada.

La Figura 13 muestra el mercado actual, la fase de transición y la etapa final prevista del enfoque de diseño propuesto.

Fase de transición

Para diseñar el mercado, se requieren cambios en las regulaciones y políticas. Los donantes internacionales

deben ayudar a los países a mejorar sus sistemas regulatorios, a fin de garantizar que las drogas estén registradas en el país y cumplan con los estándares de calidad. En algunos países, deben revisarse los lineamientos nacionales para demostrar que el sulfato de magnesio es el tratamiento de primera línea para la preeclampsia severa y la eclampsia. Se debe ofrecer capacitación a los trabajadores de la salud, farmacéuticos y personas encargadas de las compras sobre la importancia de utilizar sulfato de magnesio de calidad garantizada y sobre cómo debe utilizarse.

Los organismos de adquisición nacionales deben fomentar la adquisición de productos de calidad garantizada únicamente. Esto puede realizarse brindando capacitación a los organismos de adquisición, poniendo a disposición los recursos de capacitación de la OMS y otros socios de desarrollo y aplicando presión si es necesario a los países que sigan comprando un producto cuya calidad no esté garantizada. Otra opción sería que los donantes financien la compra de productos más caros o que subsidien la adquisición a nivel nacional de estos productos. Se necesitan más estudios para evaluar la calidad del sulfato de magnesio en países en vías de desarrollo y la habilidad que los trabajadores de la salud de primera línea demuestran al administrar la droga. Se debe ofrecer capacitación para mejorar la administración de la droga cuando sea necesario.

Como resultado de este enfoque en la adquisición y el uso de sulfato de magnesio de calidad garantizada, los pequeños fabricantes de productos cuya calidad no esté garantizada quedarán fuera del mercado, al menos en forma temporaria. Más gobiernos nacionales y otros organismos de adquisición comprarán drogas de calidad asegurada, lo que aumentará el tamaño del mercado de drogas de calidad.

Recomendaciones durante la fase de transición:

Nivel nacional:

- Revisar la EML nacional para garantizar que el sulfato de magnesio sea la primera línea de tratamiento para la preeclampsia severa y la eclampsia, y que las presentaciones sigan la EML de la OMS. Revisar los lineamientos de tratamiento estándar y los protocolos clínicos para garantizar que se recomiende el uso de sulfato de magnesio.
- Garantizar que el almacenamiento, el transporte y el protocolo de administración del sulfato de magnesio sean los correctos en las pautas nacionales.
- Garantizar que todos los productos de sulfato de magnesio tengan Autorización de comercialización en el país si el producto cumple con los estándares nacionales de calidad y está precalificado por la OMS, aprobado por un ERP o aprobado por otra SRA.
- Crear una política nacional que establezca que solamente se debe comprar sulfato de magnesio que cuente con la precalificación de la OMS, la aprobación provisional de un ERP o la aprobación de una SRA. Los compradores también podrían trabajar con agencias de adquisición reconocidas y aprobadas a nivel internacional que tengan procesos de control de calidad establecidos.
- La Autoridad Nacional de Regulación de Medicamentos debe fomentar la participación en el procedimiento de Registro Colaborativo de la OMS para facilitar la rápida aprobación de los productos precalificados por la OMS.
- Revisar los planes de previsión nacional para garantizar que el sulfato de magnesio sea solicitado y esté disponible en las cantidades correctas. La mejor previsión reduce las compras de emergencia y los envíos a menor escala, lo cual permite obtener un mejor precio.
- Realizar evaluaciones periódicas de la cadena de abastecimiento del sulfato de magnesio para garantizar que la droga y los productos y suministros relacionados (solución IV, kits de aplicación IV, gluconato de calcio) estén disponibles en todo el país.
- En países con procesos de adquisición descentralizados, se deben ofrecer pautas y programas de capacitación a todos los funcionarios de compras.
- Considerar programas piloto y cambios probables en las políticas que permitirían cambiar las tareas para que más trabajadores de la salud, incluidos los comunitarios, puedan administrar una dosis inicial de sulfato de magnesio antes de derivar a una paciente con preeclampsia severa o eclampsia.
- Ofrecer herramientas de apoyo y capacitación a los trabajadores de la salud que administran el sulfato de magnesio.

Recomendaciones para socios internacionales:

- Organizar reuniones regionales centradas en la calidad de los productos de salud materna, con la recomendación de que los compradores se comprometan a adquirir únicamente drogas aprobadas por una SRA o precalificadas por la OMS si están disponibles.
- Brindar asistencia técnica a los fabricantes para que sometan al Panel Revisor de Expertos (ERP) y al proceso de precalificación de la OMS si todavía no recibieron la aprobación de una SRA.
- Trabajar con la OMS para mejorar los lineamientos para el sulfato de magnesio en la Lista de Medicamentos Esenciales.
- Brindar asistencia técnica y apoyo a los países para mejorar las pautas de licitación para las adquisiciones. Desarrollar un borrador de especificaciones de licitación para el sulfato de magnesio que garantice que el producto terminado sea de alta calidad y estéril.

Etapa final de diseño del mercado

En la etapa final de la evolución del mercado, los fabricantes de drogas de baja calidad y bajo precio observan que hay un mercado de drogas de calidad garantizada, un poco más caras. Algunos fabricantes mejoran sus plantas de fabricación y se someten al proceso de precalificación o registro de la OMS o de otra SRA.

Como el tamaño del mercado de drogas de calidad garantizada ha aumentado y los compradores a nivel nacional son muy sensibles a los precios, el precio de las drogas de calidad garantizada se reduce a un nuevo equilibrio. Este precio es menor que el precio actual de las drogas de alta calidad y mayor que el precio de las drogas de baja calidad. Se ha creado un mercado nuevo y estable de drogas de calidad garantizada.

Cómo abordar la previsión y otros desafíos de las adquisiciones

Los productos de salud materna como el sulfato de magnesio suelen ser adquiridos por agencias de adquisición nacionales y por el sector privado; hay muchas menos compras de donantes y agencias internacionales que en el caso de muchas otras drogas de salud pública. Las drogas de salud materna son fundamentales y los organismos de adquisición deben garantizar el suministro de una cantidad adecuada y que la droga pueda ser transportada cuando sea necesario para estar disponible en todos los centros

de salud que sea necesario. Este es un gran desafío para muchos países.

Las agencias nacionales de adquisición deben invertir más esfuerzos en mejorar su previsión. Los socios internacionales pueden brindar asistencia técnica y hay fórmulas disponibles²² para calcular la cantidad de sulfato de magnesio necesaria en un país. Prever las cantidades adecuadas con anticipación podría reducir el costo del producto y evitar la falta de existencias.

Incentivo para los fabricantes

El caso de negocios y la estrategia de diseño del mercado anterior han sido diseñados para demostrar a los fabricantes que hay mercado para productos de salud materna de calidad garantizada. Existen diferentes tipos de fabricantes en este mercado y tienen diferentes razones para fabricar o pensar en ingresar al mercado de productos de salud materna.

Como las drogas de salud materna son fundamentales y su calidad es muy importante, existen diversos programas de incentivo para alentar a los fabricantes a invertir en la producción de drogas de alta calidad. Muchos fabricantes cuentan con asistencia técnica

disponible, también durante el proceso de precalificación de la OMS. También es posible que las empresas deseen demostrar su compromiso con la fabricación de drogas de alta calidad y la mejora de la salud pública. Ver la Tabla 11 para conocer más ejemplos.

La fabricación regional del sulfato de magnesio brinda una oportunidad de mercado excelente en varias regiones. La droga ya se está fabricando en el Sur de Asia y en el este de África, pero existen oportunidades en muchas otras regiones.

Figura 13. Un enfoque de diseño del mercado del sulfato de magnesio

ETAPA	TAMAÑO DEL MERCADO	TAMAÑO DEL MERCADO	COSTO	CALIDAD
Mercado actual A				
Mercado actual B				
Fase de transición A				
Fase de transición B				
Etapa final				

Tabla 11. Incentivo a los fabricantes para que produzcan drogas de calidad

TIPO DE EMPRESA	INFORMACIÓN COMERCIAL	INCENTIVO PARA PRODUCIR DROGAS DE CALIDAD GARANTIZADA
Gran fabricante de genéricos	<ul style="list-style-type: none"> • Muchos productos bien establecidos en distintas categorías de enfermedades • Ya conoce el proceso de precalificación de otros productos • Recursos financieros disponibles para inversiones si es necesario 	<ul style="list-style-type: none"> • Es probable que busque tener una “canasta de productos” y esté dispuesto a tener un menor margen en algunos de esos productos • Puede considerar los productos de salud materna como una responsabilidad corporativa o como relaciones públicas • Mínima inversión adicional para agregar un nuevo producto precalificado
Pequeño fabricante de genéricos	<ul style="list-style-type: none"> • Empresas pequeñas (menos de 20 millones de ingresos anuales) • Suele concentrarse en unos pocos productos 	<ul style="list-style-type: none"> • Apoyo externo (Concept Foundation, etc.) para someterse al PQP • Reconoce que el tamaño del mercado puede aumentar si obtiene una precalificación; si los competidores lo hacen, podría perder mercado
Fabricante local o regional	<ul style="list-style-type: none"> • Suele recibir el respaldo del gobierno nacional a través de beneficios impositivos o reglas de adquisición locales • Es posible que no cumpla con las GMP • El tamaño de la empresa varía 	<ul style="list-style-type: none"> • Asistencia técnica de organizaciones externas • Busca la validación de la precalificación y tiene capacidad para vender en la región

Conclusión

Este caso de negocios demuestra que hay un mercado bastante interesante para el sulfato de magnesio y que es posible que las ventas aumenten. En África Subsahariana, el tamaño del mercado actual es de alrededor de USD 6,2 millones por año; en el Sudeste Asiático, es de USD 1,8 millones y en el Sur de Asia es de USD 6,45 millones. Jhpiego estima que estas cifras crecerán a medida que crezcan las entregas de las fábricas, a medida que aumente la capacitación sobre el uso de la droga y, en algunos casos, a medida que comience el inicio del tratamiento en la comunidad. Los fabricantes de productos de alta calidad encontrarán un mercado para esos productos y obtendrán ganancias siempre y cuando sus precios sean razonables.

Actualmente, gran parte del mercado del sulfato de magnesio se basa en productos cuya calidad no está garantizada. Esto genera un riesgo para las mujeres con PE/E. Este documento demuestra que hay mercado para un producto de alta calidad, ya sea aprobado por una SRA o precalificado por la OMS.

Para mejorar el acceso al sulfato de magnesio de alta calidad, se requieren acciones de diversas partes interesadas:

- Los donantes internacionales y las agencias técnicas pueden brindar capacitación y asistencia técnica a los países para revisar sus EML nacionales y las pautas de capacitación a fin de garantizar que el sulfato de magnesio sea la única droga de primera línea y que los trabajadores de la salud estén capacitados respecto de su uso.
- Los donantes internacionales pueden trabajar en colaboración con las Autoridades Nacionales de Regulación de Medicamentos (NDRA) para los procesos de registro de productos y control de calidad, a fin de garantizar que solamente las drogas de calidad ingresen al país y que esas dro-

gas mantengan la cadena de frío adecuadamente. Algunos donantes podrían optar por suministrar fondos adicionales para la adquisición de drogas de salud materna de alta calidad.

- Los gobiernos nacionales pueden establecer políticas claras sobre la calidad del sulfato de magnesio que se acepta en el país y llevar a cabo auditorías de rutina para garantizar que el país suministre únicamente productos de calidad garantizada.
- Los gobiernos nacionales pueden mejorar la previsión para garantizar un suministro regular y confiable de sulfato de magnesio; los pedidos por anticipado y de gran magnitud probablemente sean más rentables.
- Los programas de capacitación sobre el uso del sulfato de magnesio para los trabajadores de la salud, que incluyen el suministro de herramientas de apoyo, aumentarán el uso de la droga.
- Los fabricantes de la droga, y los posibles nuevos fabricantes, pueden trabajar con la OMS y otros socios internacionales para garantizar la calidad de sus productos. El hecho de someterse al proceso de precalificación de la OMS podría ser una excelente manera para los fabricantes de demostrar la calidad de su producto.

A medida que el mercado del sulfato de magnesio crece, los gobiernos nacionales y los socios internacionales deberían trabajar en forma conjunta para garantizar que los fabricantes logren márgenes razonables y sigan teniendo incentivos para fabricar esta importante droga. El mercado del sulfato de magnesio es complejo y cuenta con diversos actores y diferentes intereses. La coordinación continua entre las distintas partes interesadas ayudará a mejorar la calidad y el acceso a la droga.

Apéndice A. Pautas de dosificación

Tratamiento de la preeclampsia severa y la eclampsia

Las pautas de la OMS estipulan lo siguiente: “El sulfato de magnesio se recomienda con preferencia frente a otros anticonvulsivos para la prevención de la eclampsia en mujeres que padecen preeclampsia severa. El sulfato de magnesio se recomienda con preferencia frente a otros anticonvulsivos como tratamiento para mujeres que padecen eclampsia”.²³

Actualmente, existen dos regímenes:

El régimen de Pritchard (IV/IM)

Dosis inicial: 4 g en 20 ml (solución al 20%) administrados en forma IV durante 15 a 20 minutos, seguido de una inyección IM de 5 g en 10 ml (solución al 50%) en cada nalga

Dosis de mantenimiento: inyección 5 g en 10 ml (solución al 50%) cada 4 horas en nalgas alternadas

Cantidad total de sulfato de magnesio: 39 g

Régimen de Zuspan (IV/IV)

Dosis inicial: 4 g en 20 ml (solución al 20%) administrados en forma IV durante 15 a 20 minutos*

Dosis de mantenimiento: infusión IV de 1 g por hora (solución al 50%)

Cantidad total de sulfato de magnesio: 28 g

*NOTA: Si se producen convulsiones después de administrar la dosis inicial, administrar 2 g en 4 ml (50%) durante cinco minutos.

Lista de medicamentos esenciales de la OMS

Sulfato de magnesio[†]

Inyección: 500 mg/ml en ampolla de 2-ml; 500 mg/ml en ampolla de 10-ml.

[†]Para uso en eclampsia y preeclampsia severa, y no para otros trastornos convulsivos.

Revisión sugerida

El grupo de trabajo de Disponibilidad de Productos de Salud Materna de Calidad (AQMHP), del Equipo de Recursos Técnicos de Salud Materna, de la Comisión de las Naciones Unidas sobre Productos Básicos de Supervivencia de Mujeres y Niños, ha sugerido la siguiente revisión de la Lista de Medicamentos Esenciales:²⁴

Sulfato de magnesio[‡]

Inyección: 0,5 g/ml en una ampolla de 10 ml (5 g en 10 ml; 50% p/v)

0,5 g/ml en una ampolla de 2 ml (1 g en 2 ml; 50% p/v)

[‡]Para uso en eclampsia y preeclampsia severa, y no para otros trastornos convulsivos.

Para ambos regímenes, la duración del tratamiento es de 24 horas después de la última convulsión o del parte, según lo que ocurra en última instancia.

NOTA: Si se producen convulsiones después de administrar la dosis inicial, administrar 2 g en 4 ml (50%) durante 5 minutos.

Apéndice B. Proceso de precalificación de la OMS

Objetivo de la precalificación de la OMS

En muchos países, los productos farmacéuticos de baja calidad son comunes. Los productos de baja calidad pueden tener cantidades erróneas o inadecuadas del Ingrediente Farmacéutico Activo (API), impurezas o ingredientes extraños que podrían provocar efectos adversos.²⁵

En general, para obtener la aprobación de una droga para ser recetada en un país, un laboratorio farmacéutico debe obtener una Autorización de comercialización de un organismo nacional o supranacional que apruebe las drogas en ese país. La Autorización de comercialización implica un proceso costoso. Una Autoridad Reguladora Estricta (SRA) es una agencia reconocida a nivel mundial por la calidad de su trabajo y una aprobación de una SRA suele ser suficiente para que los donantes o las ONG compren un producto. Las SRA más conocidas son la Ad-

ministración de Medicamentos y Alimentos (FDA) de los Estados Unidos, la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos y la Administración de Productos Terapéuticos de Australia.

La Organización Mundial de la Salud creó el Proceso de precalificación (PQP) para garantizar un suministro adecuado de medicamentos de alta calidad que están enumerados en la Lista de Medicamentos Esenciales (EML). La solicitud de precalificación es menos costosa que el proceso de aprobación de una Autoridad Reguladora Estricta (SRA), si bien implica ciertos costos para el fabricante que debe preparar el expediente y tal vez mejorar sus procesos de fabricación. Todas las drogas que pasan por un proceso de precalificación deben tener una droga de referencia ya aprobada por una SRA.

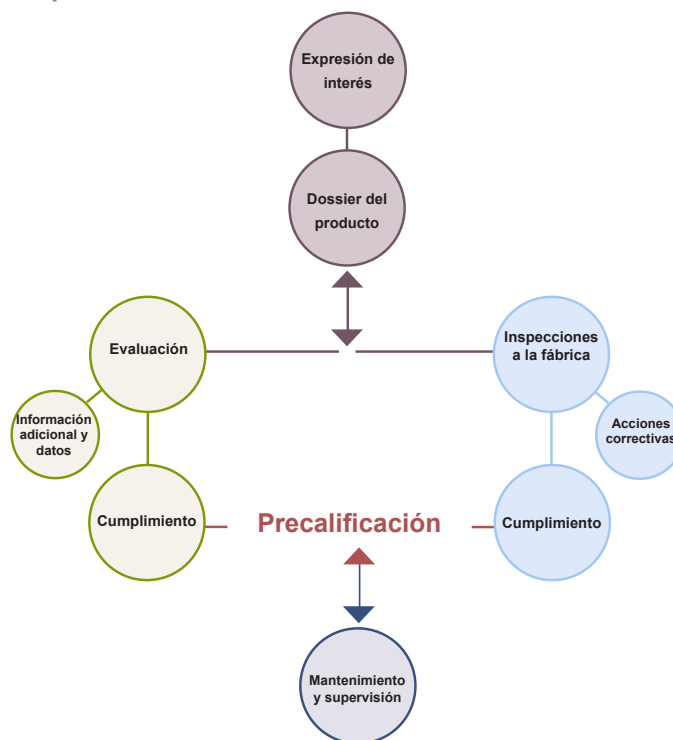
Proceso

La precalificación está disponible para medicamentos, dispositivos médicos, diagnósticos y vacunas. La mayoría de las drogas que pueden ser precalificadas deben estar incluidas en la Lista de Medicamentos Esenciales (EML) o ser recomendadas por UNFPA o UNICEF. En el caso de los medicamentos, el proceso de precalificación evalúa la seguridad, la eficacia y la calidad de un producto y también inspecciona al fabricante del producto. La OMS también precalifica a

los laboratorios contratados que realizan las pruebas. Puede consultar una lista de todos los medicamentos precalificados en el sitio web de la OMS.

En el caso de los medicamentos, los productos precalificados están disponibles para el tratamiento del VIH, la tuberculosis, la malaria, la salud reproductiva, la gripe y algunos productos para necesidades especiales, como el zinc.²⁶

Figura B1. El proceso de precalificación de la OMS*



*Smid, Milan y otros. "Introduction to WHO Prequalification of Medicines Programme: Essential Requirements." Presentación realizada en la Reunión para Facilitar el Acceso a las Industrias Farmacéuticas Árabes al Programa de Precalificación de la OMS, Amán, el 13 de junio de 2013.

En primer lugar, el fabricante de la droga debe presentar una solicitud en la oficina de precalificación de la OMS. Luego el fabricante debe presentar un expediente que incluya una muestra del producto e información sobre la calidad, la bioequivalencia, las especificaciones y la estabilidad. El expediente es revisado por evaluadores capacitados y se emite un informe de evaluación al fabricante. Los evaluadores pueden solicitar más información al fabricante.

Un grupo de inspectores visita la planta del fabricante para verificar que aplique las GMP vigentes. Un laboratorio certificado por la OMS evalúa el Producto Farmacéutico Terminado (FPP). Si el Ingrediente

Farmacéutico Activo (API) no ha sido precalificado, también se podría inspeccionar la fábrica en la que se produjo el API.

Si el expediente y las inspecciones son satisfactorios, el producto será precalificado. La OMS publica en su sitio web una lista de todos los medicamentos precalificados.²⁷ Una vez que el producto está precalificado, se lleva a cabo un proceso continuo de cumplimiento e inspección para garantizar que se implementen las GMP. Según la OMS, la precalificación de un producto demora aproximadamente 20 meses, lo que incluye el tiempo de preguntas y respuestas y el cumplimiento adicional.

En algunos casos, es posible que los fabricantes no reciban la aprobación de una SRA o la precalificación de la OMS pero puedan cumplir con los requisitos de las agencias de adquisición mediante la presentación de información detallada sobre la calidad del producto y la apertura de sus fábricas para llevar a cabo inspecciones independientes.

La OMS ofrece asistencia técnica a los fabricantes interesados en la precalificación. La Concept Foundation también ofrece asistencia técnica a los fabricantes que fabrican productos de salud reproductiva. Además, la OMS trabaja para aumentar la cantidad de laboratorios certificados como Laboratorios de Control de Calidad.

Panel de Revisión de Expertos (ERP)

El Panel de Revisión de Expertos es un organismo técnico independiente patrocinado por la OMS que busca brindar orientación sobre el uso de medicamentos que aún no han recibido la aprobación de una SRA o la precalificación de la OMS. Ofrece un proceso de revisión abreviado y más rápido con el objetivo de equilibrar la necesidad de medicamentos con el riesgo de que los medicamentos no hayan pasado por un proceso de revisión integral.

En el ERP, un grupo de expertos se reúne dos veces al año y revisa el material de evaluación para determinar si el producto puede ser precalificado. El ERP otorga una calificación al expediente del 1 al 4:²⁸

1. Sin objeciones para la adquisición: los compradores pueden comprar esta droga.
2. Sin objeciones para la adquisición: los compradores pueden comprar esta droga si no hay ninguna otra disponible.
3. Objeción: la droga puede ser adquirida si los beneficios superan los riesgos.
4. Objeción: no comprar.

Para los productos con un puntaje de 1 o 2, se deben presentar los expedientes completos para precalificación dentro del plazo de un año.

Consideraciones especiales

Como el sulfato de magnesio (MO4) es un producto cuya fabricación es relativamente simple y económica, la OMS aceptó simplificar el proceso de precalificación para este medicamento. Entre otras cosas, para el sulfato de magnesio, la OMS no requiere prueba

de bioequivalencia. Esto se debe a que el producto es un mineral muy estable y sus formas puras deberían ser todas bioequivalentes. Sin embargo, como es un medicamento inyectable, el aseguramiento de la calidad debe incluir la esterilidad.

Ventajas y desventajas de los fabricantes

Para muchas licitaciones internacionales, como las realizadas por agencias de la ONU o donantes bi-

laterales, un producto debe tener Autorización de comercialización de una SRA, estar precalificado por

la OMS o tener la aprobación de un ERP. Los productos precalificados tienen acceso a más licitaciones que los productos no precalificados. En muchos casos, los fabricantes pueden cobrar un pequeño monto adicional por los productos precalificados.

Además de habilitar el acceso a licitaciones, la precalificación demuestra que el fabricante es considerado confiable y de alta calidad. La precalificación es la forma más sencilla de que los productos genéricos sean aprobados para su adquisición.

Por otro lado, el proceso de precalificación podría requerir que el fabricante actualice su fábrica o mejore sus procesos de fabricación. Si bien la primera solicitud de precalificación no tiene ningún costo, estas mejoras en el proceso de fabricación pueden ser costosas. Si la agencia de adquisición requiere la aprobación o precalificación de una SRA, todos los

fabricantes deben estar en igualdad de condiciones, pero si la agencia de adquisiciones no requiere precalificación, los productos precalificados que respeten las GMP podrían ser más caros que los productos no precalificados. En el caso de algunos productos de salud reproductiva (SR), que suelen ser adquiridos por entidades nacionales, la precalificación no suele ser necesaria. En muchos casos, esto podría generar que se utilicen productos de SR de mala calidad en el país. Por lo tanto, es importante que los donantes alienten a los compradores a adquirir productos aprobados por una SRA o precalificados, si corresponde.

Una vez que una droga es precalificada o aprobada por una SRA, el fabricante debe registrar el producto en cada país. Este proceso puede ser lento, tedioso y costoso. La OMS está evaluando procedimientos para acelerar el proceso de registro de los productos precalificados.

Estado actual de la precalificación de uterotónicos y sulfato de magnesio

A octubre de 2014, solamente los productos de misoprostol habían sido precalificados. Hay un solo producto de oxitocina en proceso de precalificación,

pero no hay ningún producto de sulfato de magnesio aprobado o en proceso de aprobación (ver Tabla B1).

Tabla B1. Estado actual de la precalificación de oxitocina, misoprostol y sulfato de magnesio (octubre de 2014)*

	PRECALIFICACIÓN APROBADA	PRECALIFICACIÓN APROBADA	APROBADO POR UN ERP	APROBACIÓN POR UN ERP EN PROCESO
Oxitocina	-	1	-	1
Misoprostol	2 [†]	-	3	2
Sulfato de magnesio	-	-	-	-

*"WHO List of Prequalified Medicinal Products," <http://apps.who.int/prequal/query/ProductRegistry.aspx>. Accessed October 10, 2014.

[†]Concept Foundation, phone call with Hans Vemer, June 2014.

[‡]Listado de Productos Medicinales Precalificados de la OMS. <http://apps.who.int/prequal/query/ProductRegistry.aspx>. Consultada el 10 de octubre de 2014. Los productos de misoprostol precalificados son (1) Cipla, 200 µg, blíster Alu/Alu 1 x 4, 7 x 4, 15 x 4; y (2) Linepharma International, 200 µg, tira Alu/Alu 1 x 4, 15 x 4, 30 x 4.

Apéndice C. Agradecimientos

Jhpiego desea agradecer a las diversas personas que aportaron sus conocimientos y opiniones en este caso de negocios.

- Concept Foundation: Hans Vemer
- Venture Strategies International (VSI): Richard Lowe y Shannon Bledsoe
- Jhpiego: John Varallo, Deepti Tanuku, Courtney Chang, Rachel Becroft, Sam Dowding, Jamie Klemp, Deborah Stein, Meera Sarathy
- WomanCare Global: Chastain Fitzgerald
- Family Care International: Shafia Rashid
- Population Services International (PSI): Dana Tilson, Jeremy Hand
- Gynuity Health: Rasha Dabash
- Sociedad para la Administración de la Cadena de Abastecimiento (PFSCM): Henk den Besten
- PATH: Steve Brooke
- Management Sciences for Health (MSH): Beth Yeager
- USAID: Debbie Armbruster
- Population Council: Saumya RamaRao
- IDA Foundation: Leontien Ruttenburg y Michiel de Goeje
- Universal Corporation Ltd., Kenia: Palu Dhanani
- UNICEF: Francisco Blanco, Paul Pronyk

References

- ¹WHO Model List of Essential Medicines: 18th List (October 2013). http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/93142/1/EML_18_eng.pdf?ua=1. Consultada en octubre de 2014.
- ²Smith, Jeffrey, Sheena Currie, Julia Perri, Julia Bluestone y Tirza Cannon. 2012. *National Programs for the Prevention and Management of Postpartum Hemorrhage and Pre-Eclampsia/Eclampsia: A Global Survey, 2012*. Washington, DC: MCHIP y USAID.
- ³Riceberg, Louis J., y Harald Rinde. "Quality-Assured Reproductive Health Medicines: Is There a Business Case?" Presentación realizada en la 14.ª Reunión de Membresía General de la Coalición para los Insumos de Salud Reproductiva, en Nueva Delhi, del 7 al 11 de octubre de 2013.
- ⁴Las dos principales causas son (1) PPH y (2) PE/E. La hemorragia postparto (PPH), o el sangrado vaginal excesivo de más de 500 mililitros después del nacimiento, provoca aproximadamente el 25% de las muertes maternas de todo el mundo. En general, entre un 10% y un 15% de las muertes maternas directas están asociadas con la PE/E. Fuente: OMS. 2012. *Trends in Maternal Mortality: 1990 to 2010*. https://www.unfpa.org/webdav/site/global/shared/documents/publications/2012/Trends_in_maternal_mortality_A4-1.pdf.
- ⁵OMS y UNICEF. 2010. *Countdown to 2015 Decade Report (2000–2010): Taking Stock of Maternal, Newborn and Child Survival*. http://www.countdown2015mnch.org/documents/2010Report/2010_Report_noprofiles.pdf.
- ⁶Duley, L. 2009. "The Global Impact of Pre-Eclampsia and Eclampsia." *Seminars in Perinatology* 33 (3): 130–137.
- ⁷Dolea, Carmen y Carla AbouZahr. 2003. *Global Burden of Hypertensive Disorders of Pregnancy in the Year 2000. Ginebra: Evidence and Information for Policy (EIP), World Health Organization*. http://www.who.int/healthinfo/statistics/bod_hypertensivedisordersofpregnancy.pdf. Consultada en octubre de 2012.
- ⁸Para obtener información detallada, consulte el manual Maternal and Child Health Integrated Program (MCHIP). 2011. *Prevention and Management of Pre-Eclampsia and Eclampsia: A Reference Manual for Health Care Providers*. Baltimore: Jhpiego.
- ⁹Henderson J. T., E. P. Whitlock, E. O'Connor, C. A. Senger, J. H. Thompson y M. G. Rowland. 2014. "Low-Dose Aspirin for Prevention of Morbidity and Mortality from Preeclampsia: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force." *Annals of Internal Medicine* 160 (10): 695–703.
- ¹⁰WHO Model List of Essential Medicines: 18th List (October 2013). http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/93142/1/EML_18_eng.pdf?ua=1. Consultada en octubre de 2014.
- ¹¹Organización Mundial de la Salud. 2011. *WHO Recommendations for the Prevention and Treatment of Pre-Eclampsia and Eclampsia*. Ginebra: OMS.
- ¹²Las estimaciones de precios se reunieron a partir de socios internacionales, entre ellos, UNICEF, UNFPA e IDA, y de la Comisión de las Naciones Unidas sobre Productos Básicos.
- ¹³USAID, MCHIP, PRE-EMPT y OMS. *WHO Recommendations for Prevention and Treatment of Pre-Eclampsia and Eclampsia: Implications and Actions*. http://apps.who.int/rhl/guidelines/MCHIP_brief.pdf.
- ¹⁴Raifman, Sarah, Sisay Mellese, Kelemua Hailemariam, Ian Askew y Annabel Erulkar. 2013. *Assessment of the Availability and Use of Maternal Health Supplies in the Primary Health Care System in Amhara Region, Ethiopia*. Addis Ababa: Population Council.
- ¹⁵Barua, A., Mundle, S., Bracken, H., Easterling, T. y Winikoff, B. (2011). Facility and personnel factors influencing magnesium sulfate use for eclampsia and pre-eclampsia in 3 Indian hospitals. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*, 115(3), 231-234.
- ¹⁶Consulte el Apéndice B para conocer una descripción más detallada del proceso de precalificación de la OMS.
- ¹⁷Riceberg, Louis J., y Harald Rinde. "Quality-Assured Reproductive Health Medicines: Is There a Business Case?" Presentación realizada en la 14.ª Reunión de Membresía General de la Coalición para los Insumos de Salud Reproductiva, en Nueva Delhi, del 7 al 11 de octubre de 2013.
- ¹⁸La bioequivalencia se usa para evaluar la equivalencia biológica anticipada de dos preparaciones de propiedad exclusiva de una droga.
- ¹⁹"World Population Data Sheet", 2013, Population Reference Bureau.
- ²⁰Abalos, E., C. Cuesta, G. Carroli, Z. Qureshi, M. Widmer, J. P. Vogel y J. P. Souza, en representación de Encuesta Multinacional de la OMS sobre la Red de Investigación sobre Salud Materna y del Recién Nacido. 2014. "Pre-eclampsia, Eclampsia and Adverse Maternal and Perinatal Outcomes: A Secondary Analysis of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health." *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 121 (s1): 14–24. doi: 10.1111/1471-0528.12629.
- ²¹USAID. 2013. *ADS 312 Additional Help Document: GH/OHA/SCH "Restricted Commodity" Approval of Pharmaceuticals*. <http://www.usaid.gov/sites/default/files/documents/1864/ADS312Additional-HelpDocument.pdf>.
- ²²Malik, Maheen y Beth Yeager. 2013. *Estimation of Unmet Medical Need for Essential Maternal Health Medicines. Presentado ante la Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional por parte del Programa de Sistemas para un Mejor Acceso a Medicamentos y Servicios (SIAPS)*. Arlington, Virginia: Management Sciences for Health.

²³Organización Mundial de la Salud. 2011. *WHO Recommendations for Prevention and Treatment of Pre-Eclampsia and Eclampsia*: Ginebra: OMS.

²⁴Carta de Hans Vemer, director ejecutivo de Concept Foundation, a la OMS, julio de 2014.

²⁵Hall, Peter. "The WHO Prequalification of Medicines Programme." Presentación realizada en la reunión Gynuity Health Projects The Product Problem: Pathways for Making Misoprostol Available for Postpartum Hemorrhage Meeting, Nueva York, 24 de marzo de 2011.

²⁶Rägo, Lembit. "Prequalification of Medicines." Presentación realizada en la 5ta Reunión de Consulta de las Partes Interesadas sobre la Precalificación de Diagnósticos, Medicamentos y Vacunas, Ginebra, el 11 de febrero de 2010.

²⁷Listado de Productos Medicinales Precalificados de la OMS. <http://apps.who.int/prequal/query/ProductRegistry.aspx>.

²⁸OMS. 2012. Panel de Revisión de Expertos: Documento informativo. http://apps.who.int/prequal/info_press/documents/ERP_article.pdf.