

*ACCELOVATE*

Informe final  
Diciembre de 2014



---

**Caso de negocios:**  
Inversión en la producción de misoprostol  
de alta calidad para entornos de  
bajos recursos

---

Este informe fueron posibles gracias al generoso apoyo del pueblo estadounidense a través de la Agencia de Estados Unidos para el Desarrollo Internacional (USAID), bajo los términos del for Technologies Health AID-OAA-A-11-00050. Los contenidos son responsabilidad de los autores y no reflejan necesariamente los puntos de vista de USAID o del Gobierno de los Estados Unidos.

Jhpiego es una organización internacional de salud sin fines de lucro que está afiliada a la Universidad The Johns Hopkins University. Durante 40 años, Jhpiego ha brindado poder a los trabajadores de la salud de primera línea mediante el diseño y la implementación de soluciones eficaces, prácticas y de bajo costo que fortalecen los servicios de cuidado de la salud de las mujeres y sus familias. Al poner en práctica diariamente innovaciones de salud basadas en las evidencias, Jhpiego se esfuerza por eliminar las barreras al cuidado de la salud de calidad para las poblaciones más vulnerables del mundo.

Publicado por Jhpiego:

Jhpiego

Brown's Wharf

1615 Thames Street

Baltimore, Maryland 21231-3492, USA

[www.jhpiego.org](http://www.jhpiego.org)

© Jhpiego Corporation, reservados todos los derechos.



Publicado por Jhpiego  
1615 Thames Street  
Baltimore, MD 21231  
[www.jhpiego.org](http://www.jhpiego.org)

# Índice

page

v	Lista de figuras y tablas
vi	Abreviaturas
vii	Agradecimientos
viii	Resumen ejecutivo
<b>01</b>	<b>Misoprostol para prevenir y tratar la PPH</b>
01	Introducción
01	Caso de uso de la oxitocina
03	Desafíos a la disponibilidad y el uso de misoprostol
<b>04</b>	<b>Requisitos del producto</b>
04	Calidad del producto misoprostol
04	Desafíos con la cadena de abastecimiento
05	Innovaciones actuales para superar los desafíos
<b>07</b>	<b>Evaluación del mercado actual</b>
07	Dinámica del mercado
09	Tamaño de mercado direccionable
14	Cálculos del valor de mercado
16	Cálculos del volumen del mercado

<b>18</b>	<b>Cómo diseñar un mercado ideal para el misoprostol</b>
18	El problema de la comoditización
18	Características de un mercado saludable para el misoprostol
20	Enfoque de diseño del mercado
22	Cómo abordar la previsión y otros desafíos de las adquisiciones
22	Incentivo para los fabricantes
<b>25</b>	<b>Conclusión</b>
<b>27</b>	<b>Apéndice A. Pautas de dosificación del misoprostol</b>
<b>29</b>	<b>Apéndice B. El PQP de la OMS</b>
<b>32</b>	<b>Apéndice C. Agradecimientos</b>
<b>33</b>	<b>References</b>

# Lista de figuras y tablas

- 11 **Figura 1.** Mercado mundial total de misoprostol (prevención de PPH + tratamiento)
- 12 **Figura 2.** Mercado total de misoprostol de África Subsahariana (prevención de PPH + tratamiento)
- 13 **Figura 3.** Mercado total de misoprostol del Sudeste Asiático (prevención de PPH y tratamiento)
- 13 **Figura 4.** Mercado total de misoprostol del Sur de Asia (prevención de PPH y tratamiento)
- 23 **Figura 5.** Un enfoque de diseño del mercado para el misoprostol
- 29 **Figura B1.** PQP de la OMS
- 06 **Tabla 1.** Estado actual de la precalificación de oxitocina, misoprostol y sulfato de magnesio (octubre de 2014)
- 07 **Tabla 2.** Dinámica del mercado de misoprostol en los tres niveles
- 09 **Tabla 3.** Epidemiología de la PPH
- 14 **Tabla 4.** Partos basados en la comunidad: Cantidad de tabletas necesarias
- 15 **Tabla 5.** Tamaño del mercado total de misoprostol (nacimientos basados en la comunidad)
- 15 **Tabla 6.** Nacimientos basados en la comunidad y nacimientos parciales en centros de salud: Cantidad de tabletas necesarias
- 16 **Tabla 7.** Tamaño del mercado total de misoprostol (nacimientos basados en la comunidad y nacimientos parciales en centros de salud)
- 17 **Tabla 8.** Datos históricos de adquisiciones de agencias de adquisición internacionales
- 20 **Tabla 9.** Características de un mercado saludable
- 24 **Tabla 10.** Incentivo a los fabricantes para que produzcan drogas de calidad
- 31 **Tabla B1.** Estado actual de la precalificación de oxitocina, misoprostol y sulfato de magnesio (octubre de 2014)

# Abreviaturas

<b>AMTSL</b>	Manejo activo durante la tercera etapa del trabajo de parto
<b>API</b>	Ingrediente Farmacéutico Activo
<b>CHW</b>	Trabajador de la Salud Comunitario
<b>EML</b>	Lista de Medicamentos Esenciales
<b>ERP</b>	Panel de Revisión de Expertos
<b>GMP</b>	Buenas Prácticas de Manufactura
<b>ICH</b>	Conferencia Internacional sobre Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano
<b>IDA</b>	IDA Foundation
<b>µg</b>	Microgramo
<b>NDRA</b>	Autoridad Nacional de Regulación de Medicamentos
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>ONG</b>	Organización no Gubernamental
<b>PAC</b>	Atención Médica Postaborto
<b>PE/E</b>	Preclampsia/eclampsia
<b>PPH</b>	Hemorragia Postparto
<b>PQP</b>	Proceso de Precalificación
<b>SR</b>	Salud Reproductiva
<b>SA</b>	Sur de Asia (Afganistán, Bangladesh, Bután, India, Irán, Maldivas, Nepal, Pakistán y Sri Lanka)
<b>SBA</b>	Asistente de Partos Calificada
<b>SEA</b>	Sudeste Asiático (Brunei, Camboya, Indonesia, Laos, Malasia, Myanmar, Filipinas, Singapur, Tailandia, Timor-Leste y Vietnam)
<b>SRA</b>	Autoridad Reguladora Estricta
<b>SSA</b>	África Subsahariana
<b>TBA</b>	Asistente de Partos Tradicional
<b>USAID</b>	Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional

# Agradecimientos

Este informe, preparado por la Coalición para los Insumos de Salud Reproductiva, brinda el argumento comercial para invertir en misoprostol de alta calidad en entornos de bajos recursos.

El argumento comercial del misoprostol es una de las series de tres partes que se centra en productos de salud materna que también incluye casos comerciales en los mercados de oxitocina y sulfato de magnesio. 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 misoprostol ha sido creado por Celina Schocken. Se basa en un documento original redactado por Lopa Basu en octubre de 2013 en el programa Accelovate, financiado por la Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional (USAID). El documento original tuvo una dinámica contribución de Hans Vemer y Peter Hall (ambos de la Concept Foundation) y de Deepti Tanuku (Jhpiego/Accelovate). 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.

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 y Peter Hall de Concept Foundation, a Richard Lowe de Venture Strategies International (VSI) y a Deepti Tanuku del programa Accelovate de Jhpiego. Neal Brandes, Deborah Armbruster y UnJa Hayes de USAID brindaron respaldo de financiación y contribución técnica al análisis original, mientras que Milka Dinev de la Coalición para los Insumos de Salud Reproductiva ayudó a crear la versión más actualizada posible. 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 hemorragia postparto (PPH) se produce cuando una mujer tiene un sangrado excesivo después del parto. Cuando la mujer sangra, se vuelve anémica, entra en shock y podría morir por este problema de salud si el sangrado no se detiene o si la mujer no recibe transfusiones de sangre. Cada año, ocho millones de mujeres que dan a luz sufren de PPH. Es la principal causa de mortalidad materna y provoca un cuarto de las 279.000 muertes maternas que se producen cada año en todo el mundo, o aproximadamente 69.000 muertes.<sup>1</sup>

El misoprostol y los uterotónicos, drogas que provocan que el útero se contraiga. La oxitocina es la droga de primera línea para la prevención y el tratamiento de la PPH. Todas las mujeres deberían recibir una dosis preventiva de un uterotónico momentos después del parto. La oxitocina es la droga preferida, pero debe ser administrada en un centro de salud y se debe mantener la cadena de frío. Como la oxitocina no siempre está disponible, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda el misoprostol como una alternativa a la oxitocina de bajo costo, sobre la base de las evidencias. El misoprostol no debe ser almacenado en la cadena de frío y puede ser administrado de manera segura por los trabajadores de la salud comunitarios (CHW) y asistentes de partos tradicionales (TBA).

El misoprostol es una tableta, generalmente producida en cantidades de 200 microgramos (µg). Una dosis preventiva requiere 600 µg, o tres píldoras, mientras que una dosis de tratamiento requiere 800 µg, o cuatro píldoras. Está disponible con facilidad en los países en vías de desarrollo y su precio va de los 0,15 a los 0,48 dólares por tableta. Por lo tanto, una dosis preventiva de tres píldoras cuesta entre 0,45 y 1,44 dólares al por mayor. La droga se encuentra en el Listado de Medicamentos Esenciales (EML)<sup>2</sup>

y en el listado de 13 medicamentos esenciales de la Comisión de las Naciones Unidas sobre Productos Esenciales para Salvar Vidas.

El misoprostol tiene muchos usos medicinales, incluso nueve indicaciones obstétricas. La droga fue fabricada originalmente por Pfizer para el tratamiento de las úlceras gástricas. Además de su rol en la prevención y el tratamiento de la PPH, la droga es muy útil tanto para inducir un aborto como para brindar atención médica postaborto (PAC). Muchas organizaciones están trabajando para aumentar el uso del misoprostol en abortos seguros. Debido a sensibilidad política, podría resultar un poco más difícil que el misoprostol sea aprobado para el tratamiento de la PPH en ciertos países.

Hay muchos fabricantes de misoprostol y, si bien muchos producen un producto de alta calidad, existe cierta preocupación por el hecho de que algunos productos no se fabrican o envasan adecuadamente. En la actualidad, hay dos productos de misoprostol precalificados por la OMS, pero solamente uno está indicado para la PPH (ver Apéndice B para obtener más información sobre la precalificación de la OMS). Se anticipa que algunos pocos productos de misoprostol serán precalificados próximamente. Hay productos aprobados por la Autoridad Reguladora Estricta (SRA) o que tienen una verificación de aseguramiento de la calidad independiente de laboratorios calificados.

Si bien el misoprostol no requiere el almacenamiento en la cadena de frío, existe cierta preocupación por la degradación de la droga con el transcurso del tiempo. Existen muchos fabricantes que producen la droga y algunos de ellos venden la droga a un precio muy bajo. Esta presión por reducir el precio de la droga podría provocar que algunos fabricantes recorten



presupuesto durante la producción. El envase es muy importante para la estabilidad del misoprostol; debe ser envasado en un envase al vacío de doble aluminio para evitar la degradación.

Como el misoprostol se utiliza de manera extendida, existe un gran mercado para la droga. En África Subsahariana (SSA), se producen 36 millones de nacimientos cada año y la mitad de ellos se llevan a cabo fuera de centros de salud y sin un proveedor de salud calificado. Se necesitan 18,8 millones de dosis de prevención de misoprostol y 2 millones de dosis de tratamiento. También existe la necesidad de contar con 4,7 millones de dosis de prevención y 500.000 dosis de tratamiento de misoprostol para mujeres que dan a luz en centros de salud, pero para los cuales no hay oxitocina disponible. Esto se traduce en un tamaño de mercado de 8,9 a 28,5 millones de dólares por año.

En el Sudeste Asiático (SEA), el mercado total direccionable del misoprostol para el tratamiento de la PPH es de 166.000 casos de tratamiento y 6,5 millones de casos de prevención. En este documento, el Sudeste Asiático incluye a Brunei, Camboya, Indonesia, Laos, Malasia, Myanmar, Filipinas, Singapur, Tailandia, Timor-Leste y Vietnam. También se necesitan 1,4 millones de dosis de prevención y 35.000 dosis de tratamiento para mujeres que dan a luz en centros de salud, pero que no tienen acceso a la oxitocina. Esto se traduce en un tamaño de mercado total de 3,1 a 9,9 millones de dólares por año.

En el Sur de Asia (SA), que incluye a Afganistán, Bután, India, Irán, Maldivas, Nepal, Pakistán y Sri Lanka, el mercado total direccionable del misoprostol para el tratamiento de la PPH es de 584.000 casos de tratamiento y 22,9 millones de casos de prevención. También se necesitan 4,9 millones de

dosis de prevención y 124.000 dosis de tratamiento para mujeres que dan a luz en centros de salud, pero que no tienen acceso a la oxitocina. El tamaño del mercado es de entre 9,4 millones y 31,7 millones de dólares.

El misoprostol enfrenta diversos desafíos relacionados con el mercado. Como existen tantos fabricantes de la droga, y hay muy pocos productos precalificados, para las agencias de adquisición es difícil identificar los productos de calidad y accesibles. Como el misoprostol tiene muchos usos, es muy comprado por el sector privado y en muchos países existen menos controles regulatorios en el sector privado. Esto significa que productos de mala calidad ingresan al país y están disponibles en el sector público y en el sector privado. Muchos gobiernos desconocen los problemas de calidad relacionados con el misoprostol y se centran únicamente en el costo a la hora de comprar el producto.

Para los fabricantes, el precio relativamente bajo por tableta y la gran cantidad de fabricantes generan un mercado muy sensible al precio. Algunos fabricantes pueden poner en riesgo la calidad del producto a fin de mantener los precios bajos y fomentar las ventas.

En este caso de negocios, Jhpiego propone una estrategia de formación de mercado para mejorar la calidad de los productos de misoprostol disponibles. 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. Los socios pueden ayudar a los países a revisar sus EML para garantizar que el misoprostol sea aprobado para la prevención y el tratamiento de la PPH. Los socios internacionales también pueden trabajar con las Autoridades Nacionales de Regu-

lación de Medicamentos (NDRA) y otras agencias para generar mayor conciencia sobre la calidad del misoprostol. 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. Se alienta a los compradores a adquirir drogas precalificadas por la OMS o aprobadas por otras SRA.

Cuanta más atención se presta a la calidad del misoprostol, los fabricantes de productos de baja calidad tendrán menos posibilidades de encontrar mercado para su producto. Deberán mejorar la calidad de su producto para conseguir compradores. Es posible que los compradores deban pagar un monto extra por el misoprostol de calidad garantizada. Jhpiego estima, en función de diversas entrevistas, que esto aumentará el precio de la droga en un 5 a 12%, lo cual representaría uno o dos centavos por dosis. El

mercado del misoprostol debería estabilizarse con productos de calidad garantizada y un precio extra modesto sobre 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.

A medida que el mercado del misoprostol crece, los gobiernos nacionales y los socios internacionales deben trabajar en conjunto para garantizar que los fabricantes tengan márgenes razonables y sigan recibiendo incentivos para fabricar esta importante droga. El mercado de misoprostol es complejo y cuenta con muchos actores e intereses diversos. La coordinación continua entre las distintas partes interesadas ayudará a mejorar la calidad y el acceso a esta droga esencial.

# Misoprostol para prevenir y tratar la PPH

---

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.

---

## Introducción

La oxitocina, el misoprostol y el sulfato de magnesio son las tres medicinas más utilizadas para prevenir y tratar las dos principales causas de mortalidad<sup>3</sup> materna en todo el mundo: la PPH y la preclampsia/ec-lampsia (PE/E). 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 PPH, cómo se utiliza el misoprostol para prevenir

y tratar este problema de salud y los desafíos e innovaciones que buscan aumentar el acceso a la droga. Para aumentar el uso del misoprostol, se deben enfrentar varios desafíos, incluso cuestiones de calidad de la droga y el etiquetado adecuado. Existe un debate sobre el rol del proceso de precalificación (PQP) de la OMS y la manera en que este proceso puede usarse para mejorar la calidad de los productos de salud materna. Este documento cuantifica el tamaño del mercado de misoprostol y los precios de productos de calidad garantizada y de calidad no garantizada, lo cual será de utilidad para los fabricantes y las agencias de adquisición. Por último, el documento establece un marco para diseñar el mercado del misoprostol a fin de promover el uso de productos de calidad garantizada.

## Caso de uso de la oxitocina

La PPH<sup>4</sup> es la causa de mortalidad materna más común en todo el mundo<sup>5</sup> y la OMS calcula que se producen 8 millones de casos por año.<sup>6</sup>

Los protocolos de prevención y tratamiento de la PPH requieren que Asistentes de Parto Calificadas (SBA) realicen el Manejo activo durante la tercera etapa del trabajo de parto (AMTSL), un procedimiento que incluye el uso profiláctico de una droga uterotónica: un tipo de droga que hace que el útero

se contraiga y recupere el tono muscular después del nacimiento de un bebé. Las tres drogas más utilizadas son la oxitocina, el misoprostol y la ergometrina. Las recomendaciones de la OMS requieren el uso de la oxitocina como la droga de primera línea preferida, pero la oxitocina requiere el mantenimiento de la cadena de frío y la administración de personal calificado para obtener resultados eficaces y estas dos condiciones no siempre pueden cumplirse en entornos de bajos recursos.



El misoprostol es una alternativa de bajo costo y basada en evidencias<sup>7</sup> para la prevención y el tratamiento de la PPH cuando el uso de la oxitocina no es posible o sustentable. Cuando se produce y distribuye con estándares de alta calidad, el misoprostol es estable al calor y fácil de administrar. Es especialmente efectivo para su utilización en entornos de salud comunitaria, como aquellos en los cuales más del 50% de las mujeres dan a luz en países en vías de desarrollo sin la presencia de una SBA.<sup>8</sup> La prevención de la PPH para estos nacimientos no asistidos por proveedores calificados sigue siendo un gran desafío para mejorar la supervivencia materna, ya que estas madres no tienen acceso a atención médica calificada o a la oxitocina. La evidencia demuestra que la distribución de misoprostol basada en la comunidad puede ser segura, posible y aceptable como una intervención de salud pública para superar esta brecha.<sup>9</sup>

La OMS recomienda la administración de 600 µg en forma oral para la prevención de la PPH y 800 µg de misoprostol sublingual como tratamiento alternativo eficaz de primera línea para controlar la PPH cuando no hay oxitocina disponible. Algunos proveedores recomiendan la administración sublingual (debajo de la lengua), ya que es el único tratamiento probado durante los ensayos controlados aleatorios. La administración sublingual también ofrece las venta-

jas de rápida acción, absorción más rápida, mayores niveles séricos, mayor biodisponibilidad y mayor efecto sostenido en comparación con las demás vías de administración.<sup>10</sup>

Las tabletas de misoprostol vienen en diversas concentraciones, como 25, 100 y 200 µg. La concentración de tableta más común es de 200 µg.<sup>11</sup> Los precios van desde los 0,15 dólares por tableta de 200 µg a los 0,48 dólares por tableta.<sup>12</sup>

Existen muchos otros casos de uso de misoprostol. La droga es efectiva y fue diseñada para el tratamiento de las úlceras gástricas. La droga es un abortifaciente efectivo y sirve para ayudar a las mujeres en la atención médica postaborto. De hecho la droga tiene nueve indicaciones obstétricas diferentes. Debido a estos usos diferentes, y a las complicaciones en algunos países por usos relacionados con el aborto, en algunos países se podría dificultar el registro adecuado de la droga para el tratamiento de la PPH.



## Desafíos a la disponibilidad y el uso de misoprostol

El misoprostol está disponible en más de 80 países en todo el mundo, principalmente para la prevención de las úlceras gástricas. Las últimas pautas publicadas por la OMS y FIGO (Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia) incluyen recomendaciones basadas en las evidencias para la utilización de misoprostol en el tratamiento de la PPH. Se considera que es una droga que salva vidas en entornos de bajos recursos. Si bien su potencial de salvar vidas es reconocido, el misoprostol suele estar disponible a través del uso no indicado, en general a un precio más alto, lo cual limita su disponibilidad en países de bajos recursos.<sup>13</sup> Muchos grupos están trabajando para que el misoprostol sea aprobado para la prevención y el tratamiento de la PPH y para aumentar su disponibilidad en los países en vías de desarrollo.

Más de 50 versiones genéricas con y sin marca de tabletas de misoprostol de 200 µg se fabrican en empresas farmacéuticas en los siguientes países: Argentina, Bangladesh, Brasil, Chile, China, Egipto, Francia, India, México, Perú, Rusia, Corea del Sur y los Estados Unidos. Algunos de estos fabricantes están produciendo productos para países de ingresos bajos o medios; pero la mayoría fabrican productos para mercados locales. Cytotec (fabricado por Pfizer) es el producto innovador y es la presentación de misoprostol con mayor disponibilidad.<sup>14</sup>

Además de los desafíos de etiquetado y disponibilidad, existe cierta preocupación por la calidad del misoprostol en muchos países en vías de desarrollo. Por último, en algunos países el misoprostol es un producto políticamente complejo. Muchos países tienen fuertes políticas que fomentan que las mujeres den a luz en centros de salud en los que haya oxitocina disponible. La promoción del misoprostol en estos entornos es un reconocimiento de que muchas mujeres no dan a luz en centros de salud. El misoprostol también es abortifaciente eficaz y es útil para la atención médica postaborto. En algunos países que tienen opiniones negativas con respecto al aborto, podrían surgir preocupaciones de que al aumentar el acceso al misoprostol para el tratamiento de la PPH se facilitaría el acceso al aborto para las mujeres.

# Requisitos del producto

---

Un número limitado de fabricantes de misoprostol calidad garantizada exportar a los países en desarrollo, dejando a los compradores nacionales e internacionales con opciones de compra limitadas de producto misoprostol alta calidad.

---

## Calidad del producto misoprostol

Existe cierta preocupación por la calidad variable del producto en el caso del misoprostol. Cada fabricante tiene sus propios protocolos de producción, estándares de calidad, niveles de precios y alcance geográfico. Esto podría provocar productos de misoprostol variables con bajos niveles de actividad, producidos con estándares de calidad adecuados, envasados de manera inadecuada. Un estudio reciente de la Concept Foundation, respaldado por Gynuity Health Projects, muestra los problemas que se generan con ciertos productos que fueron analizados en cuanto a su contenido y pureza. Se tomaron setenta y seis muestras de Argentina, Bangladesh, Camboya, Egipto, India, Kenia, México, Nigeria, Pakistán, Perú y Vietnam. Treinta y cuatro tenían menos del 90% de contenido etiquetado (ocho tenían menos del 20%) y, tras un año de degradación, 19 de las 31 muestras sometidas a prueba tenían menos del 90% del contenido etiquetado. En algunos productos, el misoprostol pareció degradarse entre los tres meses y el año; 31 de las 58 muestras tenían impurezas que superaban los estándares de la industria. Este deterioro del producto no hubiera sido detectado por las pruebas de control de calidad previas al envío.<sup>15</sup>

Según la investigación de la Concept Foundation, los compradores solamente deben adquirir envases al vacío de doble aluminio, lo cual ayuda a proteger el producto de la degradación. Aún en ese caso, existen otras inquietudes acerca de los controles ambientales durante el proceso de fabricación y también acerca de posibles drogas falsas.<sup>16</sup>

Hay misoprostol de calidad disponible en el mercado, pero a un sobreprecio. Esto se debe, en parte, a la cantidad limitada de fabricantes de misoprostol de calidad garantizada que exportan a países en vías de desarrollo, dejándoles pocas opciones de compra de productos de misoprostol de alta calidad a los compradores nacionales e internacionales. El sobreprecio es difícil de absorber para los gobiernos nacionales o para los pequeños compradores limitados por el costo y, en consecuencia, suelen adquirir productos de menor precio y calidad desconocida. En algunos casos, las agencias de adquisición internacionales compran el misoprostol para su uso en países en vías de desarrollo.

## Desafíos con la cadena de abastecimiento

No se debe mantener una cadena de frío para el misoprostol, lo cual ofrece una ventaja comparativa

frente a la oxitocina. Podría degradarse si se lo expone a altas temperaturas o si el envase se humedece.

## Innovaciones actuales para superar los desafíos

### PQP de la OMS

La OMS creó el PQP para garantizar un suministro adecuado de medicamentos de alta calidad que estén incluidos en la 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. Todas las drogas que pasan por un PQP deben tener una droga de referencia ya aprobada por una SRA.

La OMS ofrece asistencia técnica a los fabricantes que estén interesados en la precalificación. La Concept Foundation también ofrece asistencia técnica a los fabricantes que producen productos de salud reproductiva (SR).

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. La aprobación de una ERP está supeditada a la presentación del producto para la aprobación de precalificación dentro del plazo de un año.

### *Ventajas y desventajas para los fabricantes*

Para muchas licitaciones internacionales, como aquellas realizadas por agencias de la ONU o donantes bilaterales, un producto debe tener Autorización de comercialización de una SRA, estar precalificado por la OMS o tener una aprobación provisional de un ERP. Los productos precalificados deberían tener acceso a más licitaciones que los productos no precalificados. En muchos casos, los fabricantes pueden cobrar un pequeño costo adicional frente a los productos no precalificados. Además de aumentar el acceso a licitaciones, la precalificación demuestra que el fabricante es considerado confiable y de alta calidad.

Por otro lado, el PQP podría requerir que los fabricantes mejoren sus fábricas o sus procesos de fabricación. Si la agencia de adquisición requiere la aprobación o precalificación de una SRA, todos los fabricantes deben tener igualdad de condiciones, pero si la agencia de adquisiciones no requiere una precalificación o un nivel de calidad similar, los productos precalificados que respeten las Buenas Prácticas de Manufactura (GMP) podrían ser más caros que los productos no precalificados. En el caso de los productos de SR adquiridos por entidades nacionales, estas entidades no suelen exigir una precalificación. En muchos casos, esto podría generar que se utilicen productos de SR 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, 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. En un mercado altamente competitivo, muchas drogas precalificadas o aprobadas por una SRA no son competitivas frente a drogas sin aseguramiento de la calidad. Los fabricantes sufren cierta presión por someterse al PQP, pero muchos de ellos están preocupados por el hecho de que al someterse al proceso sus precios no sean competitivos o se reduzca mucho su margen de ganancia.

### *Estado actual de la precalificación de misoprostol*

A octubre de 2014, hay dos productos de misoprostol precalificados por la OMS (ver Tabla 1). Los productos de misoprostol precalificados son fabricados por Cipla y Linepharma International y ambos vienen en un envase al vacío de doble aluminio de 200 µg. También hay tres productos de misoprostol aprobados por una ERP. El producto de Linepharma no está indicado para la PPH, mientras que el producto Cipla sí.

**Tabla 1. Estado actual de la precalificación de oxitocina, misoprostol y sulfato de magnesio (octubre de 2014)<sup>\*, †</sup>**

	PRECALIFICACIÓN APROBADA	PRECALIFICACIÓN EN PROCESO	APROBADO POR UN ERP	ERP EN PROCESO
Oxitocina	-	1	-	1
Misoprostol	2 <sup>‡</sup>	-	3	2
Sulfato de magnesio	-	-	-	-

\*Listado de Productos Medicinales Precalificados de la OMS. <http://apps.who.int/prequal/query/ProductRegistry.aspx>. Consultada el 10 de octubre de 2014.

†Concept Foundation, llamada telefónica con Hans Vemer, junio de 2014.

‡"Listado de Productos Medicinales Precalificados de la OMS", <http://apps.who.int/prequal/query/ProductRegistry.aspx>. Los productos de misoprostol precalificados son (1) Cipla, 200 µg, blister 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. <http://apps.who.int/prequal/query/ProductRegistry.aspx>. Consultada el 10 de octubre de 2014.

Los estudios indican que cuatro a cinco fabricantes deben producir una droga genérica para tener suficiente competencia para llevar los precios al nivel adecuado, de modo tal que sean accesibles para los consumidores pero a su vez tengan un margen de ganancia razonable para los fabricantes.<sup>17</sup> En el caso del misoprostol, si bien todavía existen dificultades en el registro de los productos para las indicaciones necesarias, el proceso de precalificar más productos probablemente hará que los precios de las drogas precalificadas tengan niveles adecuados en cuanto exista un nivel adecuado de competencia entre los proveedores.



# Evaluación del mercado actual

El misoprostol es una droga importante para la prevención y el tratamiento de la PPH, cuando el uso de oxitocina no es posible o no hay oxitocina disponible.

## Dinámica del mercado

El misoprostol es una droga importante para la prevención y el tratamiento de la PPH, cuando el uso de oxitocina no es posible o no hay oxitocina disponible. Los fabricantes son reacios a invertir en la producción de misoprostol de calidad debido a los siguientes desafíos:

- Desconocimiento del tamaño del mercado y los patrones de uso del misoprostol
- Necesidad de una mayor inversión de capital para generar plantas y procesos de fabricación adecuados, sin una justificación adecuada de recompensa financiera
- En ciertos países, el registro de productos podría ser incompleto, lo cual limita la capacidad del fabricante de expandirse a nuevos mercados
- La asociación y el uso potencial de misoprostol en abortos en entornos restringidos con diferentes influencias políticas, sociales y religiosas pueden tener ramificaciones políticas o legales

## Resumen de la dinámica del mercado del misoprostol

Un análisis del mercado actual de misoprostol caracterizada por la dinámica del mercado de misoprostol en tres niveles: política, mercado e implementación (ver Tabla 2).

Tabla 2. Dinámica del mercado de misoprostol en los tres niveles

POLÍTICA	
Definición de producto	Misoprostol tiene nueve indicaciones obstétricas, pero solamente unos pocos productos están registrados para esas indicaciones. Muchos productos de misoprostol están registrados para úlceras gástricas y el prospecto del producto del fabricante no brinda información sobre indicaciones obstétricas. El registro limitado del misoprostol para indicaciones obstétricas, y la falta de prospectos específicos para estas indicaciones, obliga a los proveedores de salud a recalcular las dosis apropiadas y es posible que no respeten las políticas nacionales.
Almacenamiento del producto	Si bien es más estable que la oxitocina en climas tropicales, el misoprostol puede degradarse en condiciones de exposición al sol y a la humedad. Algunos productos están disponibles en envases al vacío de aluminio con recubrimiento de PVC, lo cual ofrece una protección moderada de la luz y la humedad. El envase al vacío de doble aluminio ofrece una protección integral frente al exceso de luz y humedad, manteniendo la integridad del producto.
Registración	En la actualidad, hay dos productos precalificados por la OMS, si bien uno de ellos está registrado únicamente para la atención médica postaborto. Cytotec de Pfizer ha sido aprobado por una SRA.* Se han aprobado tres productos a través del proceso del ERP y dos más están en proceso.

<b>POLÍTICA (seguido)</b>	
Donantes	Algunos donantes financian programas con misoprostol, especialmente para la atención médica postaborto. Algunos financian programas para la PPH.
Fabricación	La fabricación es competitiva, con calidad muy variable tanto en las existencias de un solo fabricante como en múltiples fabricantes. Se están realizando esfuerzos para mejorar la calidad del producto. Además, el envase del misoprostol específico para la PPH, tanto en envases de 600 µg como de 800µg, que contiene un prospecto con instrucciones de dosificación, no siempre está disponible. Muy pocos fabricantes producen un envase al vacío de tres píldoras, lo cual genera dificultades de compra para los países en vías de desarrollo. Los tamaños de los lotes de fabricación, que van de 100.000 a 1 millón de tabletas, suelen ser muy grandes para un país; la división de lotes entre los países podría resultar difícil, ya que los países suelen requerir envases secundarios específicos, lo cual podría aumentar los costos de producción. <sup>†</sup>
Regulación	El misoprostol está incluido en la EML de la OMS para la prevención de la PPH. Cada vez más países están aprobando el misoprostol para indicaciones obstétricas.
<b>MERCADO</b>	
Fijación de precios	Los precios van desde los 0,15 dólares a los 0,48 dólares por tableta de 200 µg.
Calidad	Se presentan problemas con algunos productos terminados cuando se analiza su contenido y su pureza. Actualmente, se brinda asistencia técnica a seis fabricantes que desarrollan el producto.
Utilización	La gran variabilidad de las dosis para indicaciones obstétricas específicas puede crear confusión en los proveedores (ver Apéndice A. Pautas de dosificación de misoprostol).
Educación	Hay poca capacitación para proveedores de nivel medio y bajo sobre el uso de la droga.
Etiquetado del producto	El registro del producto es limitado para indicaciones obstétricas, con lo cual la etiqueta del envase y los prospectos no suelen especificar la dosis para uso obstétrico.
<b>IMPLEMENTACIÓN</b>	
Comienzo de la cobertura local	El misoprostol está disponible en muchos países. Actualmente, muchos grupos están evaluando enfoques óptimos para la distribución, incluso promover la base de evidencias para la distribución a nivel comunitario.
Mantenimiento de la cobertura local	En muchos países, las ventas del sector privado son altas y los centros de salud públicos almacenan la droga. En otros países, la disponibilidad es baja o inexistente.

<sup>†</sup>Una SRA es una autoridad reguladora estricta que es (1) miembro de la Conferencia Internacional sobre Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano (ICH); o (2) observador de la ICH, como la Asociación Europea de Libre Comercio representada por SwissMedic, Health Canada y la OMS; o (3) una autoridad reguladora asociada con un miembro de la ICH a través de un acuerdo de reconocimiento mutuo legalmente vinculante, incluso Australia, Noruega, Islandia y Liechtenstein. Fuente: OMS. 2011. *Guideline on Submission of Documentation for Prequalification of Multisource (Generic) Finished Pharmaceutical Products (FPPs) Approved by Stringent Regulatory Authorities (SRAs)*.

<sup>††</sup>Venture Strategies Innovation (VSI). 2012. *Registration Status of Misoprostol in Countries where VSI Operates*.

## Tamaño de mercado direccionable

Al calcular los volúmenes del mercado de misoprostol, la presunción es que el misoprostol es más recomendable en entornos comunitarios cuando el acceso a la oxitocina no es posible o sustentable. En algunos centros de salud que no pueden mantener la cadena de frío, también se utiliza el misoprostol. Teniendo en cuenta esto, existen múltiples métodos para desarrollar cálculos del volumen del mercado de misoprostol que incluyen datos de disponibilidad en centros de salud, datos sobre nacimientos en el hogar y datos sobre el porcentaje de nacimientos con una SBA. Estos cálculos del volumen del mercado pueden compararse con lo que se conoce sobre datos históricos de compras. Todos estos métodos apuntan a un mercado frustrado de misoprostol en entornos de bajos recursos.

Puede consultar todos los datos de la Tabla 3 y de las Figuras 1 a 4 en las hojas de cálculo en el libro de Excel, titulado Maternal Health Drug Business Assessments, adjunto a este caso de negocios y disponibles

en el sitio web de ReproLinePlus.<sup>18</sup> Las hojas de cálculo pueden ser ajustadas para ayudar a realizar pronósticos en un país o región específica o para incorporar información nueva sobre el misoprostol.

Cabe destacar que durante todo este caso de negocios, Jhpiego evaluó el tamaño del mercado únicamente para el caso de PPH para misoprostol. Queda claro que hay un gran mercado adicional que cubre las úlceras gástricas y otros usos obstétricos, incluso el aborto y la atención médica postaborto. Este caso de negocios no cuantifica el tamaño de esos grandes mercados. En consecuencia, los fabricantes y los diseñadores de políticas que lean este documento deben tener en cuenta que el verdadero tamaño del mercado de misoprostol es, de hecho, mayor que el cuantificado aquí. Jhpiego tiene la intención de cuantificar el tamaño del mercado de misoprostol para la PPH.

Tabla 3. Epidemiología de la PPH

INDICADOR	MUNDO	ÁFRICA SUBSAHARIANA	SUDESTE ASIÁTICO	SUR DE ASIA
Población	7.137.000.000	926.000.000	612.000.000	1.779.000.000
% de población urbana	52	37	47	32
% de población rural	48	63	53	68
Tasa de natalidad cada 1000 personas <sup>*</sup>	20	39	19	23
Nacimientos anuales	142.740.000	36.114.000	11.628.000	40.917.000
Prevalencia de PPH (%) <sup>†</sup>	10,8	10,55	2,6	2,6
Casos anuales de PPH	15.416.000	3.774.000	297.000	1.043.384
Casos anuales de PPH, población rural	7.400.000	2.378.000	157.000	710.000
Nacimientos en centros de salud (%)	63	48	44	44
% de centros con misoprostol disponible <sup>‡</sup>	27	27	27	56

<sup>\*</sup>"World Population Data Sheet," 2013, Population Reference Bureau, [http://www.prb.org/pdf13/2013-population-data-sheet\\_eng.pdf](http://www.prb.org/pdf13/2013-population-data-sheet_eng.pdf).

<sup>†</sup>Calvert, Clara, Sara L. Thomas, Carine Ronsmans, Karen S. Wagner, Alma J. Adler y Veronique Filippi. 2012. "Identifying Regional Variation in the Prevalence of Postpartum Haemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis." *PLoS ONE* 7 (7): e41114.

<sup>‡</sup>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. [http://www.mchip.net/sites/default/files/2012%20Progress%20Report\\_Short%20Report.pdf](http://www.mchip.net/sites/default/files/2012%20Progress%20Report_Short%20Report.pdf).

Existen ciertas dudas acerca del porcentaje de PPH a nivel mundial. En un meta-análisis realizado en el año 2012, Calvert y otros determinaron que, a nivel mundial, el porcentaje de PPH era de aproximadamente 10,8% y el porcentaje de PPH severo era del 2,8%. Existen grandes diferencias regionales, especialmente en Asia, que tiene un porcentaje de PPH más bajo del 2,6%.<sup>19</sup>

El protocolo para el uso del misoprostol para prevenir la PPH requiere la administración de 600µg, o tres tabletas de 200µg, en forma profiláctica a todas las mujeres, en lugar de la oxitocina. Una mujer que sufre PPH debe ser tratada con 800 µg de misoprostol, únicamente si no puede ser transportada rápidamente a un centro de salud con oxitocina disponible. La dosis de tratamiento se debe administrar dos horas o más después de la administración de la dosis preventiva original.<sup>20</sup>

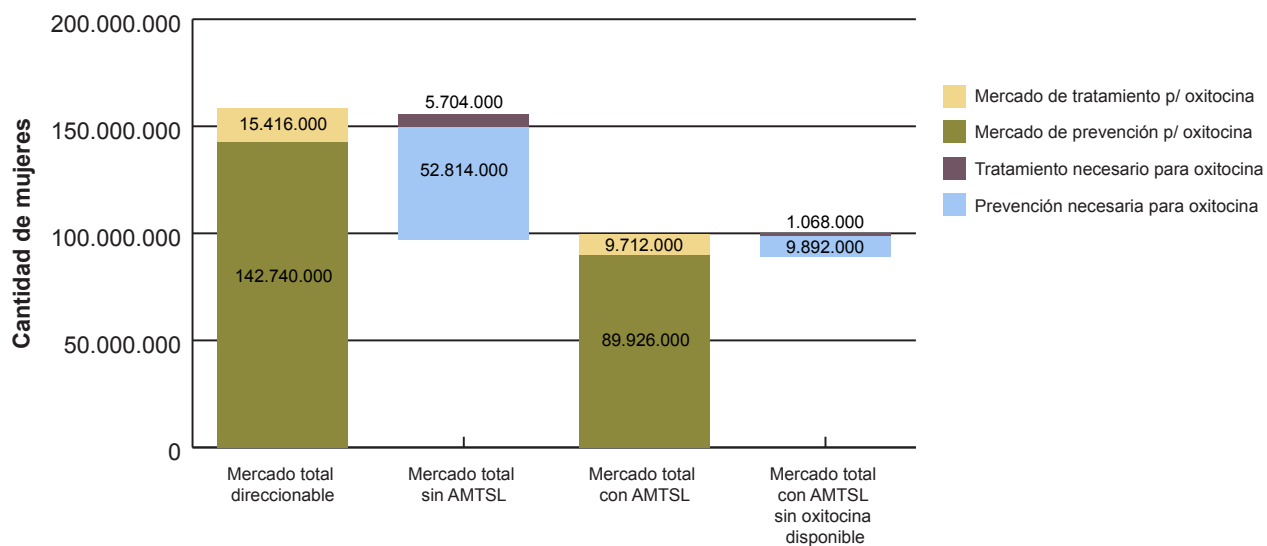
En algunos países, las SBA y las Asistentes de Partos Tradicionales (TBA) ofrecen tres tabletas de misoprostol a mujeres que probablemente no den a luz en centros de salud. Etiopía, por ejemplo, está ampliando el alcance del misoprostol a través de su programa de Cuidado para Recién Nacidos Basado en la Comunidad y los CHW y asistentes de partos tradicionales (TBA) distribuyen la droga. Si bien la distribución varía en cada país, en general los trabajadores de la salud o trabajadores de salud comunitarios les suministran la droga a las mujeres para su uso en el caso de que no den a luz en un centro de salud. En otros casos, los trabajadores de salud comunitarios almacenan la droga y la administran cuando una mujer da a luz fuera de un centro de salud. Jhpiego utilizó el porcentaje de nacimientos fuera de un centro de salud para calcular la cantidad de mujeres que no tendrán acceso a la oxitocina y, por lo tanto, necesitan misoprostol para la prevención y el trata-

miento de la PPH. Las mujeres que no tienen acceso a un proveedor de salud calificado suelen dar a luz fuera de un centro de salud y suelen ser candidatas a recibir misoprostol.

La Figura 1 muestra la cantidad de casos por año que requieren el uso de misoprostol. El mercado total direccionable es el mismo para la oxitocina y para el misoprostol, ya que es la cantidad total de mujeres que requieren un uterotónico para la prevención o el tratamiento de la PPH. Este mercado total es de 142,7 millones de casos para prevención y de 15,4 millones de casos para tratamiento. El mercado total de misoprostol que no tiene acceso al AMTSL, que se refiere a mujeres que dan a luz fuera de un centro de salud, es de aproximadamente 52,8 millones de dosis de prevención y 5,7 millones de dosis de tratamiento. Existe un cohorte de mujeres que representan 24,3 millones de casos de prevención y 2,6 millones de casos de tratamiento que dan a luz en centros de salud o con una SBA que a veces ofrece oxitocina y otras veces ofrece misoprostol. En otros casos, se podría ofrecer misoprostol cuando no hay oxitocina disponible, o a veces las mujeres que han recibido misoprostol para un parto en casa van a dar a luz a un centro de salud. Estos casos son difíciles de modelar, ya que el tratamiento que se ofrece puede variar según la situación.

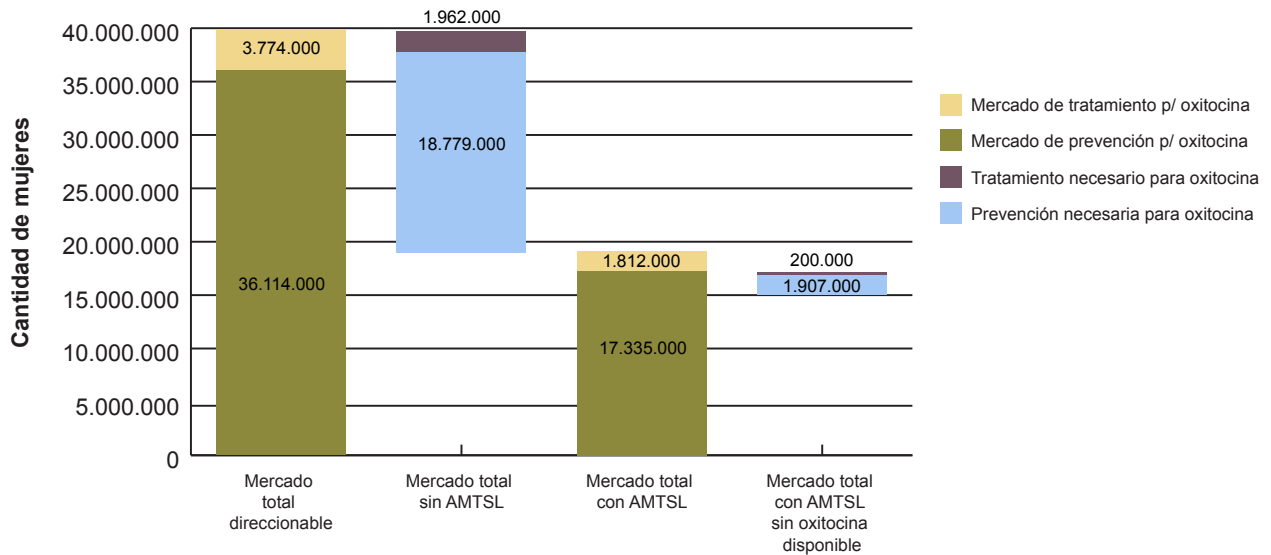


Figura 1. Mercado mundial total de misoprostol (prevención de PPH + tratamiento)



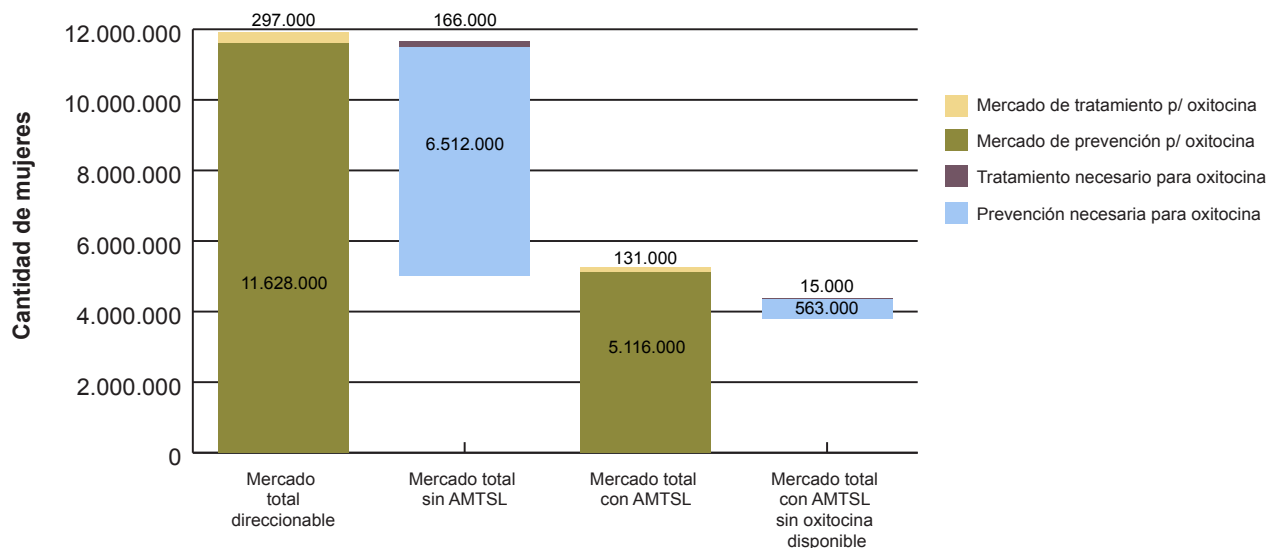
En África Subsahariana (SSA), se producen 36 millones de nacimientos cada año y la mitad de ellos se llevan a cabo fuera de centros de salud y sin un proveedor de salud calificado. Se necesitan 18,8 millones de dosis de prevención de misoprostol y 2 millones de dosis de tratamiento. También existe la necesidad de contar con 4,7 millones de dosis de prevención y 500.000 dosis de tratamiento de misoprostol para mujeres que reciben AMTSL, pero para los cuales no hay oxitocina disponible. Cabe destacar que el misoprostol tiene otros usos y que este documento solamente cuantifica la necesidad de utilizar la droga para la prevención y el tratamiento de la PPH.

**Figura 2. Mercado total de misoprostol de África Subsahariana (prevención de PPH + tratamiento)**



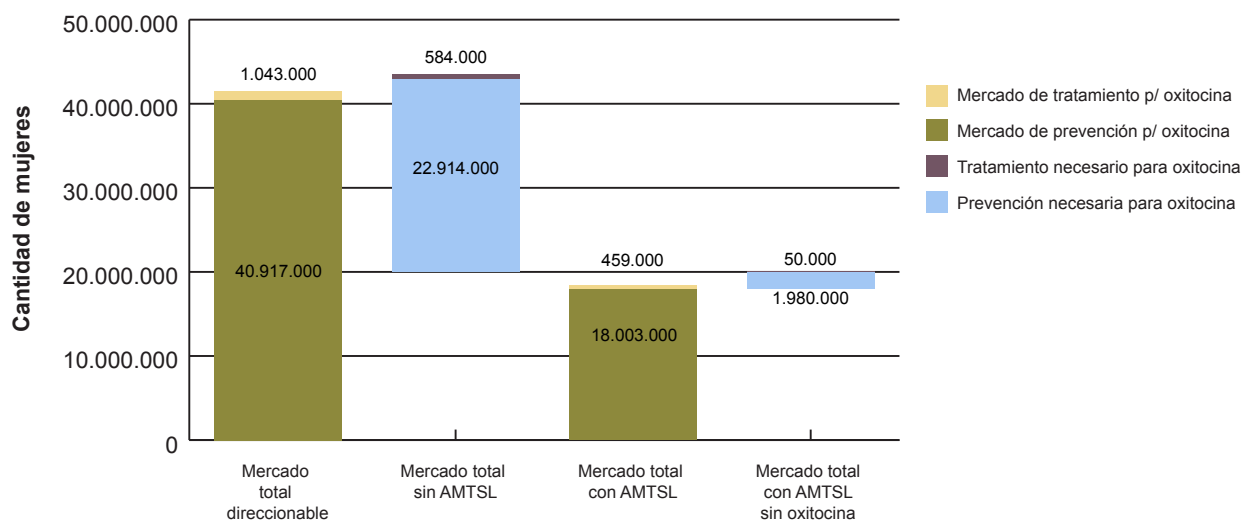
En el Sudeste Asiático, se producen 11,6 millones de nacimientos por año. La tasa de PPH es significativamente menor, alrededor del 2,6%, y la mitad de las mujeres dan a luz sin un proveedor de salud calificado, generalmente fuera de un centro de salud. El mercado total direccionable del misoprostol para el tratamiento de la PPH es de 166.000 casos de tratamiento y 6,5 millones de casos de prevención. También se necesitan 1,4 millones de dosis de prevención y 35.000 dosis de tratamiento para mujeres que reciben AMTSL pero que no tienen acceso a la oxitocina.

**Figura 3. Mercado total de misoprostol del Sudeste Asiático (prevención de PPH y tratamiento)**



En el Sur de Asia, se producen 40,9 millones de nacimientos por año. La tasa de PPH es menor, alrededor del 2,6%, y la mitad de las mujeres dan a luz sin un proveedor de salud calificado, generalmente fuera de un centro de salud. El mercado total direccionable del misoprostol para el tratamiento de la PPH es de 584.000 casos de tratamiento y 22,9 millones de casos de prevención. También se necesitan 4,9 millones de dosis de prevención y 124.000 dosis de tratamiento para mujeres que reciben AMTSL pero que no tienen acceso a la oxitocina.

**Figura 4. Mercado total de misoprostol del Sur de Asia (prevención de PPH y tratamiento)**





## Cálculos del valor de mercado

El menor precio promedio por tableta de 200 µg de misoprostol es de 0,15 dólares o 0,45 dólares por cada dosis de prevención de 600 µg.<sup>21</sup> Si bien la carga de la enfermedad es mayor en África Subsahariana, las restricciones regulatorias han impedido que ciertos países africanos tengan una presencia significativa en el mercado del misoprostol. En la gama alta del mercado, Cytotec, el innovador producto de Pfizer, está disponible para su compra a 0,48 dólares por píldora o 1,44 dólares por una dosis de prevención de tres píldoras.<sup>22</sup> El tratamiento de la PPH usando misoprostol, que requiere cuatro tabletas de 200 µg, cuesta entre 0,60 y 1,92 dólares por caso.

Por el contrario, hay productos mucho más económicos en el mercado, pero su calidad no está garantizada. El precio promedio del misoprostol en Bangladesh es de solamente 0,16 dólares por dosis; un fabricante egipcio produce una tableta por 0,09 dólares que cuesta solamente 0,27 por dosis.<sup>23</sup> Para estos productos menos costosos, hay muy poca información sobre la calidad de los productos y, lo que es más importante, si están envasados adecuadamente.

Como muestra la Tabla 4, cada año se necesitan 166,9 millones de tabletas de 200 µg de misoprostol para la atención médica de mujeres que dan a luz fuera de centros de salud, ya sea para prevención (tres tabletas) o para tratamiento (cuatro tabletas) de la PPH. En África Subsahariana, para la prevención y el tratamiento de la PPH se necesitan 59,3 millones de tabletas de misoprostol; en el Sudeste Asiático se necesitan 20,6 millones y en el Sur de Asia 66,1 millones.

**Tabla 4. Partos basados en la comunidad: Cantidad de tabletas necesarias**

	MUNDO	ÁFRICA SUBSAHARIANA	SUDESTE ASIÁTICO	SUR DE ASIA
Misoprostol requerido para la prevención de la PPH (tres tabletas de 200 µg por dosis)	158.441.000	56.338.000	19.535.000	62.763.000
Misoprostol requerido para la prevención de la PPH (cuatro tabletas de 200 µg por dosis)	8.450.000	3.005.000	1.042.000	3.347.000
<b>Total de tabletas de 200 µg requerido</b>	<b>166.891.000</b>	<b>59.343.000</b>	<b>20.577.000</b>	<b>66.110.000</b>

Teniendo en cuenta la cantidad de tabletas necesarias, Jhpiego calcula que el mercado mayorista global actual para partos basados en la comunidad es de entre 25 y 80,1 millones de dólares, según el precio del misoprostol comprado. En África Subsahariana, el valor es de entre 8,9 y 28,5 millones de dólares, en el Sudeste Asiático es de entre 3,1 y 9,9 millones de dólares y en el Sur de Asia es de entre 9,9 y 31,7 millones de dólares. (ver Tabla 5).



**Tabla 5. Tamaño del mercado total de misoprostol (nacimientos basados en la comunidad)**

		MUNDO	ÁFRICA SUBSAHARIANA	SUDESTE ASIÁTICO	SUR DE ASIA
Prevención de la PPH	límite mínimo	USD 23.766.000	USD 8.451.000	USD 2.930.000	USD 9.414.000
	límite máximo	USD 76.052.000	USD 27.042.000	USD 9.377.000	USD 30.126.000
Tratamiento de la PPH	límite mínimo	USD 1.268.000	USD 451.000	USD 156.000	USD 502.000
	límite máximo	USD 4.056.000	USD 1.442.000	USD 500.000	USD 1.607.000
<b>Mercado total</b>	<b>límite mínimo</b>	<b>USD 25.034.000</b>	<b>USD 8.901.000</b>	<b>USD 3.086.000</b>	<b>USD 9.916.000</b>
	<b>límite máximo</b>	<b>USD 80.108.000</b>	<b>USD 28.484.000</b>	<b>USD 9.877.000</b>	<b>USD 31.733.000</b>

Como se describió anteriormente, muchos centros de salud no tienen oxitocina disponible. Smith y otros calcularon que la disponibilidad de oxitocina en centros de salud era del 89%, si bien es posible que la droga no esté disponible consistentemente. Según sus cálculos, la tasa de disponibilidad de misoprostol para la PPH en centro de salud es del 27%.<sup>24</sup>

La Tabla 6 muestra la cantidad de tabletas necesarias cuando se incluyen en los centros de salud donde no hay oxitocina disponible y se utiliza misoprostol en su lugar. A nivel global, para la prevención y el tratamiento de la PPH se necesitarían 336,8 millones de tabletas: 92,1 millones de tabletas en África Subsahariana; 30,2 millones en el Sudeste Asiático y 97,2 millones en el Sur de Asia. Estas cifras solamente toman en cuenta los usos de misoprostol para la PPH.

**Tabla 6. Nacimientos basados en la comunidad y nacimientos parciales en centros de salud: Cantidad de tabletas necesarias**

	MUNDO	ÁFRICA SUBSAHARIANA	SUDESTE ASIÁTICO	SUR DE ASIA
Misoprostol requerido para la prevención de la PPH (tres tabletas de 200 µg por dosis)	231,282,000	70,379,000	23,679,000	76,078,000
Misoprostol requerido para la prevención de la PPH (cuatro tabletas de 200 µg por dosis)	105,571,000	21,726,000	6,567,000	21,100,000
<b>Total de tabletas de 200 µg requerido</b>	<b>336.853.000</b>	<b>92.105.000</b>	<b>30.247.000</b>	<b>97.178.000</b>

Estas cifras equivalen a un tamaño de mercado global de entre 50,5 y 161,7 millones de dólares, entre 13,8 y 44,2 millones de dólares en África Subsahariana, entre 4,5 y 14,5 millones de dólares en el Sudeste Asiático y entre 14,6 y 46,6 millones de dólares en el Sur de Asia (ver Tabla 7). Las cifras serían considerablemente mayores si se incluyeran otros usos de misoprostol, ya sean usos obstétricos o no obstétricos.

**Tabla 7. Tamaño del mercado total de misoprostol (nacimientos basados en la comunidad y nacimientos parciales en centros de salud)**

		MUNDO	ÁFRICA SUBSAHARIANA	SUDESTE ASIÁTICO	SUR DE ASIA
Prevención de la PPH	límite mínimo	USD 34.692.000	USD 10.557.000	USD 3.552.000	USD 11.412.000
	límite máximo	USD 111.015.000	USD 33.782.000	USD 11.366.000	USD 36.517.000
Tratamiento de la PPH	límite mínimo	USD 15.836.000	USD 3.259.000	USD 985.000	USD 3.165.000
	límite máximo	USD 50.674.000	USD 10.429.000	USD 3.152.000	USD 10.128.000
<b>Mercado total</b>	<b>límite mínimo</b>	<b>USD 50.528.000</b>	<b>USD 13.816.000</b>	<b>USD 4.537.000</b>	<b>USD 14.577.000</b>
	<b>límite máximo</b>	<b>USD 161.689.000</b>	<b>USD 44.211.000</b>	<b>USD 14.518.000</b>	<b>USD 46.645.000</b>

Para fines obstétricos, claramente existe una compensación entre la oxitocina y el misoprostol. A medida que la disponibilidad de oxitocina aumenta en los centros de salud, y la tasa de mujeres que dan a luz en centros de salud aumenta, el uso de misoprostol para la PPH se reduce. Existen diversos programas destinados a aumentar la tasa de partos en centros de salud, si bien muchas mujeres siguen sin tener acceso los centros de salud. A pesar de todos los esfuerzos realizados para que más mujeres den a luz en centros de salud, el misoprostol sigue siendo necesario.

Por último, como el misoprostol no es la única opción para una droga uterotónica, el valor de este mercado será equilibrado según los volúmenes del mercado de oxitocina. La cantidad de casos de PPH previno y salvó vidas al utilizar un régimen de combinación que es mayor que en el caso de que se realizara otra intervención por separado. Cada intervención tuvo una ventaja distintiva: la oxitocina es más efectiva pero menos accesible, mientras que el misoprostol es meno efectivo pero más accesible. El uso combinado de las dos intervenciones podría aumentar al máximo la cobertura y el impacto sobre la salud.

## Cálculos del volumen del mercado

Es muy difícil calcular la cantidad de misoprostol 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 vías de desarrollo y la información no está centralizada. Como existen muchas indicaciones para el producto, es imposible saber qué cantidad se vende para la PPH, en comparación con otros usos.

Las grandes agencias de adquisición internacionales que participan de la adquisición de misoprostol, como UNICEF, UNFPA y la IDA Foundation (IDA), suministraron los datos y el costo por ampolla de los años 2011–2013 que se muestran en la Tabla 8. Los datos demuestran que se produjo un gran aumento en la cantidad oxitocina adquirida en el 2013, probablemente como consecuencia de la mayor atención sobre la droga por parte de la Comisión de las Naciones Unidas sobre Productos Esenciales para Salvar Vidas y los esfuerzos de otros actores. El precio por tableta variaba de los 0,15 a los 1,48 dólares en el 2013. El alto precio se debe al reducido

volumen y no se considera representativo según la información incluida en la Guía Internacional de Indicadores de Precios de Medicamentos y otras fuentes. Los datos en la Tabla 8 se limitan a las adquisiciones de donantes internacionales y representan una fracción del mercado mundial actual.

**Tabla 8. Datos históricos de adquisiciones de agencias de adquisición internacionales**

AGENCIA DE ADQUISICIÓN	PRODUCTO	2011		2012		2013	
		CANTIDAD DE TABLETAS ADQUIRIDAS	COSTO PRO-MEDIO POR TABLETA	CANTIDAD DE TABLETAS ADQUIRIDAS	COSTO PRO-MEDIO POR TABLETA	CANTIDAD DE TABLETAS ADQUIRIDAS	COSTO PRO-MEDIO POR TABLETA
UNICEF	Misoprostol tabletas de 200 µg	606.568	USD 0,19	72.000	USD 0,16	309.328	USD 0,15
IDA	Misoprostol tabletas de 200 µg, 60 tabletas	300	USD 1,46	—	USD 0,00	2.940	USD 1,48
IDA	Misoprostol tabletas de 200 µg, 100 tabletas	—	USD 0,00	1.719.200	USD 0,45	863.500	USD 0,50
UNFPA	Misoprostol tabletas de 200 µg, 4 tabletas	—	USD 0,00	2.000	USD 0,30	—	USD 0,00
UNFPA	Misoprostol tabletas de 200 µg, 60 por botella/blister	474.000	USD 0,08	36.720	USD 0,48	1.312.620	USD 0,48
<b>Total de tabletas compradas:</b>		<b>1.080.868</b>		<b>1.829.920</b>		<b>2.488.388</b>	

Si bien los datos son incompletos, esto demuestra la creciente demanda de misoprostol, al menos de las agencias de adquisición internacionales.

# Cómo diseñar un mercado ideal para el misoprostol

---

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

---

## El problema de la comoditización

La comoditización es 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. En muchos casos, a los compradores no les importa la marca que compran, porque consideran que los productos son idénticos. Muchos productos de salud materna, como el misoprostol, enfrentan la presión de la comoditización.

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 misoprostol, muchos compradores no toman en cuenta de la cuestión de la calidad y, por lo tanto, consideran que todos los productos de misoprostol son iguales.

Cuando un producto es considerado un commodity, los compradores generalmente toman sus decisiones de compra en función del precio. Esto provoca una competencia entre los fabricantes para producir el producto más económico a fin de capturar la cuota de mercado. Los fabricantes no tienen ningún incentivo para fabricar un producto de calidad que puede costar más, porque el consumidor se centra en el pre-

cio. A los fabricantes les disgusta 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. Algunos fabricantes pueden intentar recortar presupuesto en el proceso de producción para seguir siendo competitivos, lo cual podría poner en riesgo la calidad del producto.

El misoprostol es considerado por muchos compradores como un commodity, si bien es evidente que las diferentes presentaciones hacen que no sean intercambiables. Hay muchos fabricantes de la droga, de modo tal que es difícil que los compradores distingan entre los distintos fabricantes si no evalúan la calidad. En el caso del misoprostol, es probable que existan diferencias de calidad entre los productos terminados y su envasado y el proceso de fabricación es importante. Los compradores que solamente compran productos aprobados por una SRA o precalificados por la OMS están demostrando sus conocimientos sobre el hecho de que una tableta de misoprostol no es necesariamente idéntica a otra tableta de misoprostol: los procesos de aseguramiento de la calidad garantizan que un producto sea seguro.

## Características de un mercado saludable para el misoprostol

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

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

## Recomendaciones durante la fase de transición

### Nivel nacional:

- Garantizar que el misoprostol se encuentre en la Lista de Medicamentos Esenciales (EML) para la prevención y el tratamiento de la PPH cuando no hay oxitocina disponible. Revisar las políticas nacionales para garantizar que el misoprostol esté aprobado para indicaciones de PPH.
- Garantizar que el almacenamiento, el transporte y el protocolo de administración del misoprostol sea correcto en las pautas nacionales. Revisar las pautas nacionales para garantizar que expliquen la forma de almacenamiento y manipulación adecuada del misoprostol.
- Garantizar que todos los productos de misoprostol 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 una SRA.
- Crear una política nacional que establezca que solamente se debe utilizar en el país el misoprostol con precalificación de la OMS, aprobación provisional de un ERP o 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 NDRA 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 misoprostol 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.
- En países con procesos de adquisición descentralizados, se deben ofrecer pautas y programas de capacitación a todos los funcionarios de compras.
- Realizar evaluaciones periódicas de la cadena de abastecimiento del misoprostol, tanto en el sector público como en el sector privado, para garantizar que la droga y todos los productos y suministros relacionados estén disponible en todo el país.
- Llevar a cabo programas piloto y revisar evidencias de otros programas piloto, que promuevan la disponibilidad y el uso de misoprostol para partos basados en la comunidad.

### 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 precalificados por la OMS si están disponibles.
- Brindar asistencia técnica a los fabricantes para someterse al Panel revisor de expertos (ERP) y al PQP de la OMS si todavía no recibieron la aprobación de una SRA.
- 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 misoprostol que garantice que el producto terminado sea de alta calidad. También brindar orientación a los países para garantizar un almacenamiento adecuado del misoprostol.

**Tabla 9. Características de un mercado saludable**

	<b>SITUACIÓN IDEAL</b>	<b>ESTADO ACTUAL</b>	<b>INTERVENCIONES PROPUESTAS</b>
<b>Calidad</b>	Las mujeres que dan a luz sin tener acceso a la oxitocina reciben misoprostol de calidad que cumple con los estándares establecidos y la función esperada	Muchas mujeres no reciben un uterotónico de alta calidad	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se debe alentar a los compradores a adquirir únicamente misoprostol precalificado o de calidad garantizada</li> <li>• Garantizar que los productos sean almacenados según las recomendaciones de la etiqueta</li> </ul>
<b>Equidad</b>	El misoprostol de alta calidad está disponible para todas las mujeres que reciben atención médica en centros de salud, sin importar la geografía, el nivel del centro de salud, la capacidad de pago, etc.	El misoprostol de alta calidad no suele estar disponible en áreas rurales, en los países menos desarrollados, y para mujeres que dan a luz en un centro de salud	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fomentar la adquisición de drogas precalificadas únicamente</li> <li>• Mejorar el almacenamiento del misoprostol</li> <li>• Foco en la disponibilidad en áreas rurales, centros de salud de menor nivel y para mujeres que dan a luz fuera de un centro de salud.</li> </ul>
<b>Suministros confiables</b>	Hay suministro suficiente disponible para satisfacer las necesidades, sin un suministro excesivo que pueda provocar despilfarro o el vencimiento del producto.	El misoprostol está disponible en la mayoría de los países, pero generalmente no está registrada para su uso para la PPH	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Garantizar que el producto esté adecuadamente registrado para su uso para la PPH</li> <li>• Mejorar la previsión para garantizar que se adquiera la cantidad adecuada de producto, sin despilfarro</li> <li>• Mejorar los sistemas de distribución para garantizar que la droga esté en el lugar adecuado, en el momento adecuado</li> </ul>
<b>Accesibilidad</b>	El precio del misoprostol es accesible para los compradores, pero lo suficiente como para incentivar a seguir fabricando el producto.	La droga es bastante económica. Los productos de alta calidad son un poco más costosos, de modo tal que los compradores no los compran.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La mejor previsión reduce el precio</li> <li>• Fomentar el uso de la precalificación para garantizar que se adquieran productos de alta calidad a precios razonables</li> </ul>
<b>Sustentabilidad</b>	Los fabricantes ganan suficiente dinero con las ventas del misoprostol como para continuar fabricando y vendiendo el producto en donde sea necesario.	Hay muchos fabricantes y el producto tiene una alta demanda. No hay demanda suficiente de productos más costosos y de alta calidad.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Un acuerdo para que los compradores compren únicamente de la lista precalificados, a fabricantes aprobados por una SRA, o a través de agentes de adquisición reconocidos a nivel internacional que realicen pruebas de control de calidad.</li> </ul>

## Enfoque de diseño del mercado

### Tamaño actual del mercado

Actualmente, existen dos tipos de adquisiciones de misoprostol en los países en vías de desarrollo: (1) un mercado no regulado de drogas de menor precio que no están precalificadas o aprobadas por una SRA

y que han sido verificadas en forma independiente por laboratorios de aseguramiento de la calidad y que son vendidas por varios fabricantes; y (2) un mercado más pequeño, un poco más costoso, que vende productos de calidad garantizada. Hay un producto

precalificado por la OMS que está disponible para la PPH y productos que tienen la aprobación de un ERP y están atravesando un PQP. También hay drogas aprobadas por una SRA, incluso el Cytotec.

El misoprostol es adquirido por donantes internacionales, por el sector privado, por gobiernos nacionales y por proveedores privados. Más que en el caso de la oxitocina y del sulfato de magnesio, el sector privado es uno de los principales compradores de la droga. Es posible que una cantidad significativa del producto adquirido por el sector privado y los gobiernos nacionales no tenga la calidad garantizada. Hay información de la Concept Foundation que indica la existencia de problemas de facturación con algunos productos de misoprostol de calidad no garantizada; muchos de los problemas de calidad son consecuencia del envasado deficiente y de la falta de controles ambientales durante el proceso de fabricación, lo cual provoca que el producto pierda potencia.<sup>25</sup>

Para promover la adquisición de productos de misoprostol accesibles y de calidad garantizada, se pueden implementar diversas actividades de diseño del mercado. Estas actividades fomentarán la adquisición de productos seguros e incentivarán a los fabricantes a demostrar la calidad de sus productos, ya sea mediante la aprobación de una SRA o mediante la precalificación de la OMS. La Figura 5 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 necesitan cambios en las regulaciones y políticas. Los donantes internacionales deben ayudar a los países a mejorar sus sistemas regulatorios, garantizando que las drogas estén registradas en el país y cumplan con los estándares de calidad. Debe haber capacitación disponible para los

trabajadores de la salud y las personas responsables de la adquisición sobre la importancia de utilizar misoprostol de calidad garantizada y sobre cómo se debería envasar y almacenar. Los países que confían mucho en SBA deberían evaluar los enfoques para que el misoprostol esté más disponible para mujeres que dan a luz fuera de centros de salud.

Los organismos nacionales encargados de las adquisiciones deben fomentar la adquisición de productos de calidad garantizada. Esto puede realizarse brindando capacitación a los organismos de adquisición, poniendo a disposición los recursos de capacitación de la OMS y otros socios técnicos 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 adquisición de productos de calidad garantizada o subsidien la adquisición de estos productos a nivel nacional. Se deben realizar más estudios para evaluar la calidad del misoprostol en países en vías de desarrollo, tanto al momento de la fabricación como durante la cadena de abastecimiento. Se debe ofrecer capacitación a los proveedores para mejorar la administración de la droga cuando sea necesario.

Si se aplica este enfoque en la contratación y se utiliza misoprostol de calidad garantizada, los pequeños fabricantes de productos cuya calidad no esté garantizada serán retirados 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.

## 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 PQP o registraci3n de la OMS o de otra SRA.

Como el tama1o del mercado de drogas de calidad garantizada ha aumentado, y como los compradores a nivel nacional son muy sensibles al precio, 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. Como se ha mencionado anteriormente, cuatro a cinco fabricantes producen una droga genérica, habrá suficiente competencia para llevar los precios al nivel adecuado, de modo tal que sean accesibles para los consumidores pero a su vez tengan un margen de ganancia razonable para los fabricantes.<sup>26</sup> En el caso del misoprostol, se espera que esta cantidad de fabricantes pronto tenga productos aprobados para la prevenci3n y el tratamiento de la PPH.

## C3mo abordar la previsi3n y otros desaf3os de las adquisiciones

Los productos de salud materna como el misoprostol suelen ser adquiridos por agencias de adquisici3n nacionales y por el sector privado. Las drogas de salud materna son fundamentales y los organismos de adquisici3n 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

desaf3o para muchos pa3ses.

Las agencias nacionales de adquisici3n deben invertir m3s esfuerzos en mejorar su previsi3n. Los socios internacionales pueden brindar asistencia t3cnica y hay f3rmulas disponibles<sup>27</sup> para calcular la cantidad de misoprostol necesaria en un pa3s. Prever las cantidades adecuadas con anticipaci3n podr3a reducir el costo del producto y evitar la falta de existencias.

## Incentivo para los fabricantes

Este caso de negocios y la estrategia de dise1o del mercado anterior han sido dise1ados 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 fundamental-

es y su calidad es muy importante, existen diversos programas de incentivo para alentar a los fabricantes a invertir en la producci3n de drogas de alta calidad. Muchos fabricantes cuentan con asistencia t3cnica disponible, tambi3n durante el PQP de la OMS. Tambi3n es posible que las empresas deseen demostrar su compromiso con la fabricaci3n de drogas de alta calidad y la mejora de la salud p3blica. Ver la Tabla 10 para conocer los posibles incentivos.



Figura 5. Un enfoque de diseño del mercado para el misoprostol

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

Lo que sigue siendo una dificultad dentro del mercado es cómo promover el ingreso de fabricantes regionales y cómo ayudarlos a demostrar la calidad de sus productos. La igualdad de condiciones para fabricantes regionales de menor tamaño con procedimientos de calidad estándar es un mecanismo sustentable para promover el uso de misoprostol dentro de los países. Un enfoque bidireccional de la producción y distribución de misoprostol de calidad implica garantizar que los productos ingresen en el PQP de la OMS y también que se evalúe cómo los fabricantes de misoprostol pueden ganar participación en el mercado.

Debido a la alta carga de la enfermedad en los países en vías de desarrollo, existe una gran oportunidad de mercado y una creciente demanda, lo cual podría incentivar a los fabricantes farmacéuticos a producir misoprostol de alta calidad. La participación de todas

las partes interesadas claves en la ampliación del alcance del misoprostol de alta calidad es fundamental para mejorar el acceso al mercado objetivo: mujeres embarazadas en entornos de bajos recursos con alto potencial de PPH.

# Conclusión

El principal desafío para desarrollar un mercado de misoprostol de alta calidad y a un precio razonable es trabajar con las diversas partes interesadas, algunas de las cuales tienen intereses paralelos. Hasta ahora, muchos fabricantes potenciales no se han sentido motivados para producir misoprostol de alta calidad pues consideran que el mercado de misoprostol es débil.

Este caso de negocios demuestra que hay mercado para el misoprostol de alta calidad y que es posible que el tamaño de este mercado aumente. El mercado global de misoprostol es de entre 25 y 80,1 millones de dólares por año para la prevención y el tratamiento de la PPH. Como se mencionó anteriormente, existen muchos otros casos de uso de la droga, de modo tal que el tamaño potencial del mercado es mucho mayor.

El tamaño del mercado de misoprostol para la PPH varía según el acceso de las mujeres a la oxitocina, la droga de primera línea para la PPH. Si más mujeres dan a luz en centros de salud, el uso del misoprostol se reducirá. Sin embargo, solamente alrededor de la mitad de las mujeres en África Subsahariana, el Sur de Asia y el Sudeste Asiático dan a luz en centros de salud, una cifra que es muy difícil de aumentar. El misoprostol seguirá siendo necesario en partos basados en la comunidad. En la actualidad, alrededor de 52,8 millones de mujeres que dan a luz fuera de centros de salud necesitan misoprostol para la prevención de la PPH y 5,7 millones de mujeres necesitan tratamiento con misoprostol. Muchos centros de salud no tienen oxitocina disponible, de modo tal que 24,3 millones de mujeres que dan a luz en centros de salud requieren misoprostol para prevención y 2,6 millones de mujeres la necesitan para fines de tratamiento.

Para garantizar que el producto de misoprostol sea de alta calidad, se requieren acciones de diversas partes interesadas:

- Se necesita una mayor investigación de la OMS y otros socios para garantizar que los países adquieran misoprostol de alta calidad y que no se rompa la cadena de abastecimiento.
- 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 misoprostol sea recomendado para la prevención y el tratamiento de la PPH y para garantizar que los trabajadores de la salud estén capacitados para la administración de la droga.
- Los donantes internacionales pueden trabajar en colaboración con NDRA para los procesos de registración del producto y control de calidad, a fin de garantizar que solamente las drogas de calidad ingresen al país y que esas drogas sean almacenadas de manera adecuada.
- Los gobiernos nacionales pueden establecer políticas claras sobre la calidad del misoprostol aceptada en el país y pueden 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 misoprostol; los pedidos avanzados y de gran magnitud son más rentables. Los socios internacionales pueden brindar respaldo a los organismos nacionales de adquisición para mejorar las pautas y los procesos de licitación.
- 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 PQP



de la OMS es una excelente manera para los fabricantes de demostrar la calidad de su producto.

A medida que el mercado del misoprostol crece, los gobiernos nacionales y los socios internacionales deben trabajar en conjunto para garantizar que los fabricantes tengan márgenes razonables y sigan reci-

biendo incentivos para fabricar misoprostol de alta calidad. Se deben realizar evaluaciones continuas de la calidad del misoprostol durante toda la cadena de abastecimiento, incluso la supervisión de drogas falsas o de mala calidad, en forma regular.

# Apéndice A. Pautas de dosificación del misoprostol<sup>28</sup>

INDICACIÓN	DOSIS	NOTAS
Profilaxis de la PPH (Postparto)	600 µg en forma oral, dosis única <sup>a</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Incluida en la <i>Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS</i></li> <li>Excluir al segundo gemelo antes de la administración</li> </ul>
Tratamiento de la PPH	800 µg sublingual, dosis única <sup>b</sup>	—
Aborto incompleto (1er trimestre)	600 µg en forma oral, dosis única <sup>c</sup> o 400 µg sublingual, dosis única <sup>c</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Incluida en la <i>Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS</i></li> <li>Dejar actuar 1 a 2 semanas (salvo que se produzca un sangrado importante o una infección)</li> </ul>
Aborto diferido (1er trimestre)	800 µg vaginal, cada 3 horas (máx. x2) <sup>d</sup> o 600 µg sublingual, cada 3 horas (máx. x2) <sup>d</sup>	Administrar 2 dosis y dejar actuar 1 a 2 semanas (salvo que se produzca un sangrado importante o una infección)
Muerte fetal intrauterina (2do trimestre)	13 - 17 semanas: 200 µg vaginal, cada 6 horas (máx. x4) <sup>e</sup> 18 - 26 semanas: 100 µg vaginal, cada 6 horas (máx. x4) <sup>e</sup>	Media dosis si la mujer tuvo una cesárea previa
Muerte fetal intrauterina (3er trimestre)	25 µg vaginal, cada 6 horas <sup>f</sup> o 25 µg en forma oral, cada 2 horas <sup>f</sup>	Reducir la dosis si la mujer ha tenido una cesárea previa
Maduración cervical previa a la instrumentación (1er trimestre)	400 µg vaginal, 3 horas después de la operación <sup>c</sup> o 400 µg sublingual, 2 o 3 horas después de la operación <sup>c</sup>	Utilizar para la inserción del dispositivo intrauterino, interrupción quirúrgica del embarazo, dilatación y legrado, histerectomía
Inducción del trabajo de parto (3er trimestre)	25 µg vaginal, cada 6 horas <sup>f</sup> o 25 µg en forma oral, cada 2 horas <sup>f</sup> o 25 µg disueltos en 200 mL de agua, 25 mL por hora	<ul style="list-style-type: none"> <li>Incluida en la <i>Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS</i></li> <li>Asegúrese de utilizar la dosis correcta (la sobredosis puede provocar complicaciones)</li> <li>No utilizar si la mujer tuvo una cesárea previa</li> </ul>
Aborto inducido (1er trimestre)	800 µg vaginal, cada 3 horas (máx. x3 dentro de las 12 horas) <sup>c</sup> o 800 µg sublingual, cada 3 horas (máx. x3 dentro de las 12 horas) <sup>c</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Idealmente, utilizar 48 horas después de administrar 200 mg de mifepristone</li> </ul>
Aborto inducido/ Interrupción del embarazo (2do trimestre)	400 µg vaginal, cada 3 horas (máx. x5) <sup>c</sup> o 400 µg sublingual, cada 3 horas (máx. x5) <sup>c</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Es más efectivo si se utiliza 48 horas después de administrar 200 mg de mifepristone</li> </ul>

## Referencias

<sup>a</sup>FIGO Guidelines: Prevention of PPH with misoprostol, 2012.

<sup>b</sup>FIGO Guidelines: Prevention of PPH with misoprostol, 2012.

<sup>c</sup>WHO/RHR. Safe abortion: technical and policy guidance for health systems (2da edición), 2012.

<sup>d</sup>Gemzell-Danielsson, K., P.C. Ho, R. Gomez Ponce de Leon, A. Weeks y B. Winikoff. 2007. "Misoprostol to Treat Missed Abortion in the First Trimester." *International Journal of Gynaecology and Obstetrics* 99 (Suppl. 2): S182 – S185.

<sup>e</sup>Gomez Ponce de Leon, R. D. Wing y C. Fiala. 2007. "Misoprostol for Intrauterine Fetal Death." *International Journal of Gynaecology and Obstetrics* 99 (Suppl. 2): S190 – S193.

<sup>f</sup>WHO recommendations for induction of labour, 2011.

## 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.<sup>29</sup>

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 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

Organización no Gubernamental (ONG) compren un producto. Las SRA más conocidas son la Administración 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 OMS creó el PQP para garantizar que haya un suministro adecuado de medicamentos de buena calidad incluidos en la EML. La solicitud de precalificación es menos costosa que el proceso de aprobación de la Autoridad Reguladora Estricta (SRA), si bien implica ciertos costos para el fabricante que debe preparar el dossier y tal vez mejorar sus procesos de fabricación. Todas las drogas que pasan por un PQP 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 EML o ser recomendadas por UNFPA o UNICEF. En el caso de los medicamentos, el PQP evalúa la seguridad, la eficacia y la calidad de un producto y también inspecciona al fabricante del producto. La OMS también precalifica a

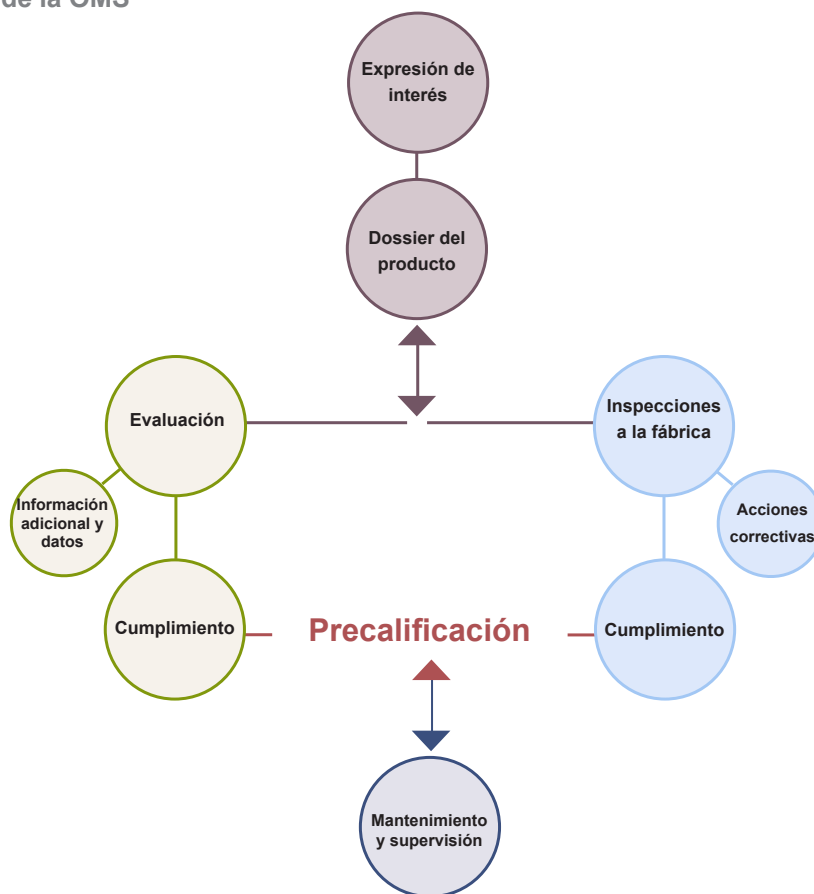
los laboratorios contratados que realizan las pruebas. Puede consultar una lista de todos los medicamentos precalificados en el sitio web de la OMS.<sup>30</sup>

En el caso de los medicamentos, los productos precalificados están disponibles para el tratamiento del VIH, la tuberculosis, la malaria, la salud reproductiva y la gripe.<sup>31</sup> También hay algunos productos para necesidades especiales, como el zinc.<sup>32</sup>



# Apéndice B. El proceso de precalificación de la OMS

Figura B1. PQP 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.

El fabricante también es visitado por un grupo de

inspectores, que visitan la fábrica para verificar que aplique las GMP vigentes. Un laboratorio certificado por la OMS evalúa el Producto Farmacéutico Terminado. Si el 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.<sup>33</sup>

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 pocos 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 que estén interesados en la precalificación. La Concept Foundation también ofrece asistencia técnica a los fabricantes que producen productos de SR. Además, la OMS trabaja para aumentar la cantidad de laboratorios certificados como Laboratorios de Control de Calidad, que pueden probar la calidad de los productos que pasan por el PQP o que son certificados para su precalificación.

## Ventajas y desventajas para los fabricantes

Para muchas licitaciones internacionales, como las realizadas por agencias de la ONU o donantes bilaterales, un producto debe tener Autorización de comercialización de una SRA o estar precalificado por la OMS. Los productos precalificados tienen acceso a más licitaciones que los productos no pre-

## ERP

El 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 la 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:<sup>34</sup>

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 dossiers completos para precalificación dentro del plazo de un año.

calificados. En muchos casos, los fabricantes pueden cobrar un pequeño monto adicional por los productos precalificados.

Además de aumentar el acceso a licitaciones, la precalificación demuestra que el fabricante es consider-



ado 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 PQP 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 tener igualdad de condiciones, pero si la agencia de adquisiciones no requiere una precalificación, los productos precalificados que respeten las GMP podrían ser más caros que los productos no precalificados. En el caso de algunos productos de 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 registración de los productos precalificados.

Otra dificultad del PQP es que la OMS no revisa las indicaciones del producto; solamente revisa al producto. En algunos casos, por ejemplo, el misoprostol puede ser precalificado como producto pero es posible que no esté indicado para la prevención y el tratamiento de la PPH.

## 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 PQP y no hay ningún pro-

ducto de sulfato de magnesio en PQP (consulte la Tabla B1).

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

	PRECALIFICACIÓN APROBADA	PRECALIFICACIÓN EN PROCESO	APROBADO POR UN ERP	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

Los autores desean agradecer a las diversas personas que aportaron sus conocimientos y opiniones en este caso de negocios.

- Concept Foundation—Hans Vemer, Peter Hall, Lester Chinery
- Venture Strategies International—Richard Lowe y Shannon Bledsoe
- Jhpiego—John Varallo, Deepti Tanuku, Courtney Chang, Rachel Beecroft, Sam Dowding, Jamie Klemp, Meera Sarathy, Deborah Stein, Renata Kepner
- 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—Beth Yeager
- Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional—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
- UNFPA—Liuchi Hara

# References

- <sup>1</sup>Seligman, Barbara y Xingzhu Liu. 2006. *Economic Assessment of Interventions for Reducing Postpartum Hemorrhage in Developing Countries*. Bethesda, Md.: Abt Associates Inc. <http://www.abtassociates.com/reports/EconReducPPHDevCo.pdf>.
- <sup>2</sup>Organización Mundial de la Salud. 2013. *WHO Model List of Essential Medicines: 18th List*. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/93142/1/EML\\_18\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/93142/1/EML_18_eng.pdf?ua=1). Consultada en octubre de 2014.
- <sup>3</sup>Estas causas son (1) la PPH y (2) la PE/E. La PPH, o sangrado vaginal excesivo de más de 500 mililitros después del parto es responsable de aproximadamente el 25% de las muertes maternas en todo el mundo. En general, el 10% a 15% de muertes maternas directas están asociadas con el PE/E. Fuente: Wilson, Rachel, Kristy Kade, Abiah Weaver, Arianna De Lorenzi, Beth Yeager, Sheena Patel, Kabir Ahmed, Deborah Armbruster, Jennifer Bergeson-Lockwood. 2012. *Medicines for Maternal Health: Preparado para la Comisión de las Naciones Unidas sobre Productos Básicos de Supervivencia para Mujeres y Niños*.
- <sup>4</sup>La causa más común de PPH es la atonía uterina, la incapacidad del útero de recuperar el tono muscular después del parto.
- <sup>5</sup>Abou Zahr, C. 2003. "Global Burden of Maternal Death and Disability." *Br Med Bull* 67: 1–11.
- <sup>6</sup>Wilson, Rachel, Kristy Kade, Abiah Weaver, Arianna De Lorenzi, Beth Yeager, Sheena Patel, Kabir Ahmed, Deborah Armbruster, Jennifer Bergeson-Lockwood. 2012. *Medicines for Maternal Health: Preparado por la Comisión de las Naciones Unidas sobre Productos Esenciales para Salvar Vidas*.
- <sup>7</sup>El misoprostol es efectiva para la prevención de la PPH en entornos comunitarios, pero no es tan efectiva como la oxitocina. Alfirevic, Z., J. Blum, G. Walraven, A. Weeks y B. Winikoff. 2007. "Prevention of Postpartum Hemorrhage with Misoprostol." *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 99: S198–S201.
- <sup>8</sup>"State of the World's Children," 2014, UNICEF, <http://www.unicef.org/sowc2014/>.
- <sup>9</sup>Si bien la oxitocina es la principal droga uterotónica recomendada por la OMS para la prevención de la PPH, debe almacenarse manteniendo la cadena de frío. En general, no suele haber refrigeración y una cadena de frío para la distribución disponibles, accesibles o asequibles para niveles periféricos de infraestructura de salud en entornos de bajos recursos. Además, la oxitocina no está disponible para mujeres que dan a luz fuera de los centros de salud. Alfirevic, Z., J. Blum, G. Walraven, A. Weeks y B. Winikoff. 2007. "Prevention of Postpartum Hemorrhage with Misoprostol." *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 99: S198–S201.
- <sup>10</sup>Tang, O. S., H. Schweer, H. W. Seyberth, S. W. H. Lee y P. C. Ho. 2002. "Pharmacokinetics of Different Routes of Administration of Misoprostol." *Hum Reprod* 17 (2): 332–336.
- <sup>11</sup>Wilson, Rachel, Kristy Kade, Abiah Weaver, Arianna De Lorenzi, Beth Yeager, Sheena Patel, Kabir Ahmed, Deborah Armbruster, Jennifer Bergeson-Lockwood. 2012. *Medicines for Maternal Health: Preparado por la Comisión de las Naciones Unidas sobre Productos Esenciales para Salvar Vidas*.
- <sup>12</sup>El precio del misoprostol varía. Los autores calcularon que el precio mínimo es de 0,15 dólares (Wilson, Rachel, Kristy Kade, Abiah Weaver, Arianna De Lorenzi, Beth Yeager, Sheena Patel, Kabir Ahmed, Deborah Armbruster, Jennifer Bergeson-Lockwood). 2012. *Medicines for Maternal Health: Preparado por la Comisión de las Naciones Unidas sobre Productos Esenciales para Salvar Vidas*. Calculamos que el precio máximo estimado es de 0,48 dólares a partir del catálogo "AccessRH Product Catalog," 2014, AccessRH, <http://www.myaccessrh.org/products>. Estos precios fueron confirmados a través de charlas con expertos y son compatibles con los precios disponibles en la Guía Indicadora de Precios Internacionales de los Medicamentos 2013 de MSH, [http://erc.msh.org/dmpguide/index.cfm?search\\_cat=yes&display=yes&module=dmp&language=english&year=2013](http://erc.msh.org/dmpguide/index.cfm?search_cat=yes&display=yes&module=dmp&language=english&year=2013).
- <sup>13</sup>Accelovate. 2012. *Increasing Production of High-Quality Misoprostol for Low-Resource Settings*.
- <sup>14</sup>PATH. 2012. *Misoprostol for Maternal Health: Product Brief*. Coalición para los Insumos de Salud Reproductiva.
- <sup>15</sup>Hall, P. 2014. *What Do We Know About the Quality of Misoprostol Products?* Washington, DC: Concept Foundation.
- <sup>16</sup>Hall, P. 2014. *What Do We Know About the Quality of Misoprostol Products?* Washington, DC: Concept Foundation.
- <sup>17</sup>Berndt, Ernst R., Richard Mortimer, Ashoke Bhattacharjya, Andrew Parece y Edward Tuttle. 2007. "Authorized Generic Drugs, Price Competition, and Consumers' Welfare." *Health Affairs* 26 (3): 790–799.
- <sup>18</sup>"ReproLinePlus," 2014, Jhpiego, [reprolineplus.org](http://reprolineplus.org).
- <sup>19</sup>Calvert, Clara, Sara L. Thomas, Carine Ronsmans, Karen S. Wagner, Alma J. Adler y Veronique Filippi. 2012. "Identifying Regional Variation in the Prevalence of Postpartum Haemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis." *PLoS ONE* 7 (7): e41114.
- <sup>20</sup>Alfirevic, Z., J. Blum, G. Walraven, A. Weeks y B. Winikoff. 2007. "Prevention of Postpartum Hemorrhage with Misoprostol." *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 99: S198–S201.
- <sup>21</sup>Información recolectada de las entrevistas y de la "Guía Indicadora de Precios Internacionales de los Medicamentos", 2013, MSH, [http://erc.msh.org/dmpguide/resultsdetail.cfm?language=English&code=MIS200T&str=200%20mcg&desc=Misoprostol&pack=new&frm=TAB-CAP&rte=PO&class\\_code2=22.1.&supplement=&s\\_year=2013&year=2013&word](http://erc.msh.org/dmpguide/resultsdetail.cfm?language=English&code=MIS200T&str=200%20mcg&desc=Misoprostol&pack=new&frm=TAB-CAP&rte=PO&class_code2=22.1.&supplement=&s_year=2013&year=2013&word).
- <sup>22</sup>"AccessRH Product Catalog," 2014, AccessRH, <http://www.myaccessrh.org/products>. Consultada en octubre de 2014.
- <sup>23</sup>Accelovate. 2012. *Increasing Production of High-Quality Misoprostol for Low-Resource Settings*.
- <sup>24</sup>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.

<sup>25</sup>Hall, P. 2014. "Quality of Misoprostol and Oxytocin Products." Presentación realizada por la Coalición para los Insumos de Salud Reproductiva, octubre de 2014.

<sup>26</sup>Berndt, Ernst R., Richard Mortimer, Ashoke Bhattacharjya, Andrew Parece y Edward Tuttle. 2007. "Authorized Generic Drugs, Price Competition, and Consumers' Welfare." *Health Affairs* 26 (3): 790–799.

<sup>27</sup>Malik, Maheen y Beth Yeager. 2014. *Estimation of Unmet Medical Need for Essential Maternal Health Medicines*. Arlington, Virginia: Management Sciences for Health.

<sup>28</sup>Adaptado "Clinical Guidelines," 2012, Misoprostol in Obstetrics and Gynaecology, [www.misoprostol.org/File/guidelines.php](http://www.misoprostol.org/File/guidelines.php) [basado en las pautas de FIGO].

<sup>29</sup>Hall, 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, New York, 24 de marzo de 2011.

<sup>30</sup>"Listado de Productos Medicinales Precalificados de la OMS" <http://apps.who.int/prequal/query/ProductRegistry.aspx>. Consultada el 10 de octubre de 2014.

<sup>31</sup>Rägo, 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.

<sup>32</sup>Rägo, Lembit. "Prequalification of Medicines." Presentation given at UN Prequalification of Diagnostics, Medicines and Vaccines 5th Consultative Stakeholders Meeting, Geneva, February 11, 2010.

<sup>33</sup>"Listado de Productos Medicinales Precalificados de la OMS" <http://apps.who.int/prequal/query/ProductRegistry.aspx>. Consultada el 10 de octubre de 2014.

<sup>34</sup>OMS. 2012. Panel de Revisión de Expertos: Documento informativo. [http://apps.who.int/prequal/info\\_press/documents/ERP\\_article.pdf](http://apps.who.int/prequal/info_press/documents/ERP_article.pdf)