

DECISIÓN DEL CONSEJO**de 26 de enero de 1987****por la que se acepta, en nombre de la Comunidad, el Acuerdo europeo relativo al intercambio de reactivos para la determinación de los grupos sanguíneos**

(87/68/CEE)

EL CONSEJO DE LAS COMUNIDADES EUROPEAS,

Visto el Tratado constitutivo de la Comunidad Económica Europea y, en particular, su artículo 28,

Vista la propuesta de la Comisión,

Considerando que el Acuerdo europeo relativo al intercambio de los reactivos para la determinación de los grupos sanguíneos, elaborado por iniciativa del Consejo de Europa, dispone en el apartado 1 de su artículo 5 que las Partes Contratantes adoptarán todas las medidas necesarias para que estén exentos de todo tipo de derechos de importación los reactivos para la determinación de los grupos sanguíneos puestos a su disposición por las otras Partes;

Considerando que toda excepción al arancel aduanero común, independientemente de su carácter autónomo o convencional, depende de la competencia exclusiva de la Comunidad;

Considerando que la entrada en vigor del Protocolo Adicional al Acuerdo que permite a la Comunidad Económica Europea constituirse en Parte contratante en el Acuerdo, le posibilita el ejercicio de esta competencia; que las excepciones previstas por el Acuerdo ya están acordadas por la legislación comunitaria en materia de franquicias aduaneras;

Considerando que es conveniente, por lo tanto, que la Comunidad se haga Parte Contratante del Acuerdo,

DECIDE:

Artículo 1

Queda aceptado, en nombre de la Comunidad Económica Europea, el Acuerdo europeo relativo al intercambio de los reactivos para la determinación de los grupos sanguíneos.

El texto del Acuerdo figura adjunto a la presente Decisión.

Artículo 2

El Presidente del Consejo queda autorizado a designar a las personas facultadas para firmar el Acuerdo con el objeto de obligar a la Comunidad.

Hecho en Bruselas, el 26 de enero de 1987.

*Por el Consejo
El Presidente*

L. TINDEMANS

(TRADUCCIÓN)

**ACUERDO EUROPEO RELATIVO AL INTERCAMBIO DE REACTIVOS
para la determinación de los grupos sanguíneos**

LOS GOBIERNOS SIGNATARIOS DE LOS ESTADOS MIEMBROS DEL CONSEJO DE EUROPA,

Considerando que los reactivos para la determinación de los grupos sanguíneos no se hallan disponibles sino en cantidad limitada;

Estimando que es sumamente deseable que, dentro de un espíritu de solidaridad europea, los países miembros se presten mutua asistencia, con la mira puesta en el suministro de dichos reactivos para la determinación de los grupos sanguíneos, si de ello se dejare sentir necesidad;

Considerando que tal asistencia mutua sólo es posible si las propiedades y empleo de los reactivos para la determinación de los grupos sanguíneos sometidos a normas establecidas conjuntamente por los países miembros y si la importación de los reactivos se beneficia de las facilidades de importación y exenciones que sean necesarias,

CONVIENEN LO SIGUIENTE:

Artículo 1

A los efectos del presente Acuerdo, los términos «reactivos para la determinación de los grupos sanguíneos» significarán cualesquiera reactivos para la determinación de los grupos sanguíneos y para la detección de incompatibilidades sanguíneas de origen humano, animal, vegetal u otro.

Toda Parte Contratante, en el momento de firmar el presente Acuerdo o de depositar su instrumento de ratificación o de aprobación o de adhesión, podrá limitar, mediante declaración dirigida al Secretario General del Consejo de Europa, la aplicación del presente Acuerdo a los reactivos de origen humano para la determinación de los grupos sanguíneos. Se podrá retirar esta declaración en cualquier momento por notificación dirigida al Secretario General del Consejo de Europa.

Artículo 2

En tanto dispongan de reservas suficientes para sus propias necesidades, las Partes Contratantes se comprometen a hacer disponibles los reactivos para la determinación de los grupos sanguíneos a favor de las demás Partes que los necesitaren con urgencia, sin otra remuneración que la necesaria para reembolsar los gastos de recogida, preparación y transporte de dichas sustancias, así como los gastos de compra de éstas si los hubiere.

Artículo 3

Los reactivos para la determinación de los grupos sanguíneos se harán disponibles a favor de las demás Partes Contratantes bajo las condiciones siguientes: no se obtendrá ningún beneficio en ellos; serán utilizados únicamente para fines médicos y serán remitidos

sólo a los Organismos designados por los Gobiernos interesados.

Artículo 4

Las Partes Contratantes garantizan la observancia de las estipulaciones establecidas en el Protocolo al presente Acuerdo.

Las Partes se atenderán también a las normas a las que se hayan adherido en lo referente a una estandarización internacional en este campo.

Todo envío de reactivos para la determinación de los grupos sanguíneos irá acompañado de un certificado acreditativo de que dicho envío ha sido preparado conforme a las especificaciones del Protocolo. Se extenderá el certificado con sujeción al modelo que figura en el anejo al Protocolo.

El Protocolo y su anejo revisten el carácter de un acuerdo administrativo y podrán ser modificados o completados por los Gobiernos de las Partes den el presente Acuerdo.

Artículo 5

Las Partes Contratantes adoptarán cuantas medidas fueren necesarias a fin de eximir de cualesquiera derechos de importación los reactivos para la determinación de los grupos sanguíneos puestos a su disposición por las demás Partes.

Las Partes tomarán también cualesquiera medidas necesarias para asegurar, por la vía más directa, la entrega rápida de dichas sustancias a los destinatarios mencionados en el artículo 3 del presente Acuerdo.

Artículo 6

Las Partes Contratantes, por mediación del Secretario General del Consejo de Europa, se comunicarán recíprocamente una lista de los organismos autorizados para extender el certificado previsto en el artículo 4 del presente Acuerdo.

Las Partes comunicarán también una lista de los Organismos autorizados para la distribución de reactivos importados para la determinación de los grupos sanguíneos. En la medida de lo posible, dichos Organismos serán aquéllos a que hace referencia el artículo 6 del Acuerdo Europeo relativo al intercambio de sustancias terapéuticas de origen humano.

Artículo 7

El presente Acuerdo estará abierto a la firma de los Miembros del Consejo de Europa, quienes podrán constituirse en Parte del mismo mediante:

- a) firma sin reserva de ratificación o de aprobación, o
- b) firma a reserva de ratificación o de aprobación seguida de ratificación o de aprobación.

Los instrumentos de ratificación o de aprobación serán depositados en manos del Secretario General del Consejo de Europa.

Artículo 8

El presente Acuerdo entrará en vigor un mes después de la fecha en que tres Miembros del Consejo, conforme a lo previsto en el artículo 7 hubieren firmado el Acuerdo sin reserva de ratificación o de aprobación o lo hubieran ratificado o aprobado.

Para todo Miembro del Consejo que lo firmare posteriormente sin reserva de ratificación o de aprobación o que lo ratificare o firmare, el Acuerdo entrará en vigencia un mes después de la fecha de la firma o del depósito del instrumento de ratificación o de aprobación.

En fe de lo cual, los infrascritos, debidamente autorizados al efecto por sus Gobiernos respectivos, han firmado el presente Acuerdo.

Hecho en Estrasburgo el 14 de mayo de 1962, en francés y en inglés, haciendo fe igualmente ambos textos, en un solo ejemplar, que será depositado en los archivos del Consejo de Europa. El Secretario General remitirá copias certificadas conforme a cada uno de los Gobiernos signatarios y adheridos.

Artículo 9

Después de la entrada en vigor del presente Acuerdo, el Comité de Ministros del Consejo de Europa podrá invitar a cualquier Estado no miembro del Consejo a que se adhiera al presente Acuerdo. La adhesión surtirá efecto un mes después de la fecha en que el instrumento de adhesión haya sido depositado en manos del Secretario General del Consejo de Europa.

Artículo 10

El Secretario General del Consejo de Europa notificará a los Miembros del Consejo y a los Estados adheridos:

- a) la fecha de la entrada en vigor del presente Acuerdo y los nombres de los Miembros que lo hayan suscrito sin reserva de ratificación o de aprobación o que lo hayan ratificado o aprobado;
- b) el depósito de cualquier instrumento de adhesión efectuado conforme a lo dispuesto en el artículo 9.
- c) toda declaración o notificación recibida en aplicación de lo previsto en el párrafo segundo del artículo 1;
- d) toda notificación recibida de conformidad con lo previsto en el artículo 11 y la fecha en que tal notificación surta efecto;
- e) toda enmienda introducida en el Protocolo y en su anejo conforme a los términos del párrafo cuarto del artículo 4.

Artículo 11

El presente Acuerdo permanecerá en vigor sin limitación de duración.

Toda Parte Contratante podrá dar por terminada en lo que a ella le afecte la aplicación del presente Acuerdo formulando preaviso de un año a tal efecto al Secretario General del Consejo de Europa.

PROTOCOLO AL ACUERDO EUROPEO

sobre intercambio de reactivos para la determinación de los grupos sanguíneos

DISPOSICIONES GENERALES

1. Especificidad

Un reactivo para la determinación de los grupos sanguíneos debe reaccionar con todas las muestras de sangre examinadas que contengan el antígeno homólogo al anticuerpo o a otras sustancias mencionadas en la etiqueta.

Cuando se utilice un reactivo según la técnica recomendada por el productor, no debe aparecer ninguno de los factores o fenómenos siguientes:

- a) Propiedades hemolíticas;
- b) Anticuerpos u otras sustancias distintas de las mencionadas en la etiqueta;
- c) Productos bacterianos susceptibles de ocasionar falsas reacciones, positivas o negativas;
- d) Pseudoaglutinación por formación de «rouleaux» (rodillos);
- e) Fenómenos de prozona.

2. Potencia

El título o proporción entre masas se mide haciendo las diluciones por desdoblamientos suce-

sivos del reactivo sujeto a estudio en un medio apropiado. En cada dilución se añade un volumen igual de una suspensión de glóbulos rojos. El título es la recíproca de la cifra que representa la mayor dilución de suero en la que se pueda observar una reacción visible, calculándose la dilución sin incluir en el volumen total el volumen de la suspensión globular.

En el caso del anti-A, anti-B y de otros reactivos destinados a ser utilizados sobre placa, la avidez se expresa mediante el tiempo necesario para la aglutinación sobre placa.

3. Patrones y unidades internacionales

Se han establecido estándares o patrones internacionales por la Organización Mundial de la Salud para los reactivos de engrupamiento sanguíneo, anti-A, anti-B y anti-D incompleto, estando en estudio otras especialidades para los reactivos de engrupamiento sanguíneo. Un preparado-patrón internacional contiene, por definición, un cierto número de unidades internacionales por cada miligramo o mililitro, siendo, esta definición independiente de los títulos o proporciones observados frente a preparados particulares de glóbulos rojos ⁽¹⁾.

⁽¹⁾ La potencia de los reactivos para engrupamiento sanguíneo de la mayor parte de las especialidades está expresada por el título o proporción de aglutinación observado en una serie de diluciones, frente a una suspensión de glóbulos rojos. El título indica la dilución del reactivo utilizado en la última mezcla que muestre una aglutinación visible al microscopio.

La potencia de los reactivos para engrupamiento sanguíneo, para los que existen preparados-patrón internacional (anti-A, anti-B y anti-D incompleto, en el momento actual), puede ser expresada en unidades internacionales (Véase Bull. Wld. Hlth. Org. (O.M.S.) 1954, 10, 937, 941 — 1950, 3, 301) sobre la base de una titulación del reactivo desconocido comparado con el preparado-patrón internacional o con un subestándar nacional.

Los preparados-patrón internacional de sueros para engrupamiento sanguíneo son distribuidos en ampollas que contienen suero humano desecado. Reconstituidos al volumen de un mililitro, los sueros anti-A y anti-B contienen, por definición, 256 unidades internacionales (U.I.) por mililitro. Son suministrados gratuitamente por el Laboratorio Internacional de Estándares Biológicos de la O.M.S., Statens Serum Institut, Copenhagen.

El cuadro siguiente ofrece un ejemplo de titulación comparativa del suero + patrón internacional anti-A (S) y de un reactivo anti-A «desconocido» (U) frente a glóbulos rojos A₁ y glóbulos rojos A₂.

	Suero S	Reactivo U	Suero S	Reactivo U
Glóbulos A ₁	1 : 512	1 : 128	256	64
Glóbulos A ₂ B	1 : 32	1 : 16	256	128
	Titulos (observados)	Titulos (observados)	Unidades (según definición)	Unidades (según comparación)

4. Estabilidad y fecha de caducidad

Almacenado en las condiciones recomendadas por el fabricante, cada reactivo debería conservar al menos durante un año las cualidades requeridas.

Para los reactivos en estado líquido, la fecha de caducidad indicada en la etiqueta no debe ser posterior en más de un año a la fecha del último control satisfactorio de actividad. La fecha de caducidad puede ser prorrogada por período de un año después de nuevos controles.

En lo que respecta a los reactivos en estado desecado, la fecha de caducidad indicada en la etiqueta dependerá del resultado de las pruebas experimentales de esterilidad y deberá ser aprobada por las autoridades nacionales de control.

5. Conservación

Los reactivos para engrupamiento sanguíneo podrán ser conservados en estado líquido o desecado. Los reactivos desecados deben conservarse en una atmósfera de gas inerte o en el vacío, en un recipiente de vidrio cerrado de tal manera que se excluya toda humedad. Un reactivo seco no deberá haber perdido más del 0,5 % de su peso cuando sea comprobado mediante una nueva desecación en presencia de anhídrido fosfórico a una presión no superior a 0,02 milímetros de mercurio durante veinticuatro horas.

Los reactivos serán preparados con precauciones de asepsia y no estarán contaminados por bacterias. Para evitar la proliferación bacteriana, la autoridad nacional competente podrá acordar que se añada al reactivo (o a todo disolvente suministrado con los reactivos desecados) un antiséptico y/o un antibiótico, a reserva de que, en presencia de la sustancia añadida, el reactivo se ajuste siempre a las normas de especificidad y de potencia.

Los sueros de origen humano para engrupamiento sanguíneo contendrán al menos 2,5 miligramos de nitrógeno proteínico por mililitro de suero líquido o reconstituido.

Los reactivos, bien en estado líquido o bien después de su reconstitución, deberán ser transparentes y no contener sedimentos, ni geles, ni partículas visibles.

6. Coloración

Es preferible que los reactivos para engrupamiento sanguíneo destinados a un intercambio internacional no estén coloreados artificialmente, al menos hasta que un acuerdo internacional admita un sistema uniforme. Toda sustancia colorante añadida habrá de no interferir las reacciones específicas.

7. Distribución y volumen

Los reactivos para la determinación de los grupos sanguíneos se distribuirán de tal manera y en tales volúmenes que el reactivo contenido en un reci-

piente sea suficiente para la ejecución de tests o pruebas con glóbulos testigos positivos y negativos, además de la realización de pruebas frente a glóbulos no conocidos. El volumen contenido en cada recipiente debe ser tal que, en su caso, se pueda proceder a las pruebas de potencia descritas en el presente Protocolo.

8. Registros y muestras

El laboratorio productor deberá anotar en sus registros escritos todos los pasos que se den en la producción y control de los reactivos para determinación de grupo sanguíneos. Asimismo el laboratorio conservará muestras adecuadas de todos los reactivos distribuidos, hasta que se considere verosímil que el lote ya no está en uso.

9. Clasificación de los reactivos

Los reactivos utilizables para la determinación de grupos sanguíneos podrán contener sustancias de origen humano, animal, vegetal (o mineral) de las cuales unas constituirán el principio activo y otras los coadyuvantes necesarios para un refuerzo de su actividad o el mantenimiento de su estabilidad.

Por razones técnicas, estos reactivos han sido agrupados en tres categorías, según el origen de su principio activo. Ello no significa que los reactivos de origen humano contengan exclusivamente productos de origen humano o que los reactivos animales o vegetales no puedan contener sustancias de origen humano.

10. Etiquetas, prospectos y certificados

Una etiqueta en inglés y en francés impresa en negro sobre papel blanco será fijada en cada recipiente definitivo y llevará las indicaciones siguientes:

1. Nombre y dirección del establecimiento productor.
2. Nombre del reactivo, tal como figura en el encabezamiento de las especificaciones correspondientes.
3. Nombre y cantidad de antiséptico y/o del antibiótico, en su caso, o indicación de su ausencia.
4. Volumen o, si el reactivo está en forma desecada, volumen y composición del líquido necesario para su reconstitución.
5. Fecha de caducidad.
6. Número del lote.

Además, esta etiqueta o la etiqueta del bulto que contenga varios recipientes definitivos o el prospecto que acompañe los recipientes contendrá la información siguiente:

1. Nombre y dirección del establecimiento productor.
2. Nombre del reactivo tal como está indicado en el encabezamiento de las especificaciones correspondientes.

3. Volumen o, si el reactivo está desecado, volumen y composición del líquido necesario para su reconstitución.
4. Fecha del último control de actividad.
5. Fecha de caducidad (en su caso).
6. Número del lote.
7. Descripción adecuada del modo de empleo recomendado por el productor.
8. Condiciones de almacenamiento de las ampollas no abiertas y precauciones que hayan de tomarse tras su apertura.

9. Composición exacta, incluido (si lo hay) el antiséptico y/o el antibiótico.

10. Declaración sobre si el producto contiene o no material de origen humano.

Cada envío irá acompañado de un certificado, conforme a lo dispuesto en el artículo 4 del Acuerdo y en el anexo al presente Protocolo. Se adjuntan al presente Protocolo ejemplos de etiqueta y prospecto.

DISPOSICIONES PARTICULARES

A. REACTIVOS DE ORIGEN HUMANO PARA LA DETERMINACIÓN DE LOS GRUPOS SANGUÍNEOS

a) SUEROS DE ORIGEN HUMANO PARA DETERMINACIÓN DE GRUPOS SANGUÍNEOS A.B.O.

i) **Suero anti-A para engrupamiento sanguíneo (humano)**

Un suero anti-A proviene de la sangre de personas del grupo B seleccionadas, inmunizadas o no por glóbulos rojos del grupo A o por sustancias específicas del grupo A. El suero anti-A aglutina los glóbulos rojos humanos que contengan los antígenos A, es decir, los de los grupos A y AB, con inclusión de los subgrupos A_1 , A_2 , A_1B y A_2B , y no afecta a los glóbulos rojos humanos carentes de antígenos A, es decir, los de los grupos O y B.

Potencia

Titulación o proporciones

Un suero anti-A será titulado separadamente frente a suspensiones de glóbulos A_1 , A_2 y A_2B , paralelamente con el preparado-patrón internacional (reconstituido pero no diluido) de suero para engrupamiento sanguíneo de anti-A, con un preparado equivalente de referencia. La potencia del suero en ningún caso será inferior a 64 unidades internacionales por mililitro.

Determinación de avidéz:

Tras mezclar sobre una placa suero anti-A con un volumen equivalente de una suspensión del 5 al 10% de glóbulos A_1 , A_2 , y A_2B , la aglutinación de cada suspensión habrá de comenzar antes de que transcurra el doble del tiempo necesario para que aparezca una aglutinación cuando la misma prueba o test sea realizada con el preparado-patrón internacional (reconstituido, pero no diluido) de suero para engrupamiento sanguíneo anti-A, o con un preparado estándar de referencia de la misma avidéz.

ii) **Suero anti-B para engrupamiento sanguíneo (humano)**

El suero anti-B proviene de sangre de personas del grupo A seleccionadas, inmunizadas o no por glóbulos rojos del grupo B o por sustancias específicas del grupo B. El suero anti-B aglutina los glóbulos rojos humanos que contengan el antígeno B, es decir, los de los grupos A y AB, y no aglutina los glóbulos rojos humanos carentes del antígeno B, es decir, los de los grupos O y A.

Potencia

Titulación:

Un suero anti-B será titulado frente a una suspensión de glóbulos B, paralelamente con el preparado-patrón internacional (reconstituido, pero no diluido) de suero para engrupamiento anti-B o con un preparado equivalente de referencia. La potencia del suero no será inferior a 64 unidades internacionales por cada mililitro.

Determinación de avidéz:

Tras mezclar, sobre placa, suero anti-B con un volumen igual de una suspensión del 5 al 10% de glóbulos B, la aglutinación debe aparecer antes de que transcurra el doble del tiempo necesario para una aglutinación, en las mismas condiciones, obtenida mediante el preparado-patrón internacional (reconstituido, pero no diluido) de suero para engrupamiento sanguíneo anti-B o mediante una muestra estándar de la misma avidéz.

iii) **Suero anti-A más anti-B (grupo 0) para engrupamiento sanguíneo (humano)**

El suero anti-A más anti-B (grupo 0) proviene de la sangre de personas del grupo 0 seleccionadas,

inmunizadas o no por glóbulos rojos A y B o por sustancias específicas de los grupos A y B. El suero anti-A más anti-B (grupo 0) aglutina los glóbulos rojos humanos que contengan los aglutinógenos A o B, o ambos conjuntamente, es decir, los del grupo A, incluidos los subgrupos A_1 y A_2 , los del grupo B y los del grupo AB, comprendidos asimismo los subgrupos A_1B y A_2B , y no aglutina los glóbulos rojos humanos carentes de aglutinógenos A o B, es decir los del grupo 0. Dicho suero aglutina los glóbulos rojos humanos que contengan el antígeno A_x (A_y o A_0), los cuales son generalmente aglutinados por el suero anti-A proveniente de donantes del grupo B.

Potencia:

Titulación

Un suero anti-A más anti-B (grupo 0) será titulado por separado frente a suspensiones de glóbulos A_1 y A_2 , paralelamente con el preparado-patrón internacional de suero para engrupamiento sanguíneo anti-A reconstituido, pero no diluido, o con un preparado equivalente de referencia. Dicho suero será titulado también frente a una suspensión de glóbulos B, paralelamente con el preparado-patrón internacional de suero para engrupamiento sanguíneo anti-B (reconstituido, pero no diluido) o con un preparado equivalente de referencia. La potencia del suero en ningún caso será inferior a 64 unidades internacionales por mililitro.

El suero anti-A más anti-B (grupo 0) para engrupamiento sanguíneo no diluido debe también producir una aglutinación fácilmente detectable de glóbulos del grupo A_x (A_y o A_0).

Determinación de avidéz:

Tras mezclar sobre placa suero anti-A más anti-B (grupo 0), con un volumen igual de una suspensión del 5% al 10% de glóbulos A_1 y A_2 , la aglutinación de cada suspensión deberá aparecer antes de que haya transcurrido el doble del tiempo necesario para una aglutinación en las mismas condiciones obtenida mediante el preparado-patrón internacional (reconstituido, pero no diluido) de suero para engrupamiento sanguíneo anti-A, o mediante un preparado de referencia de la misma avidéz. Cuando sobre placa se mezcla suero anti-A más anti-B (grupo 0) con un volumen igual de una suspensión del 5% al 10% de glóbulos B, la aglutinación debe aparecer antes de que haya transcurrido el doble del tiempo necesario para una aglutinación, obtenida, en las mismas condiciones, mediante el preparado-patrón internacional (reconstituido, pero no diluido) de suero para engrupamiento sanguíneo anti-B o mediante un preparado de referencia de avidéz equivalente. Cuando sobre placa se mezcla un

suero anti-A más anti-B (grupo 0) con un volumen igual de una suspensión del 5% al 10% de glóbulos A_x (A_y o A_0), la aglutinación deberá aparecer dentro de los cinco minutos a una temperatura entre 18°C y 25°C.

b) SUEROS DE ORIGEN HUMANO PARA ENGRUPAMIENTO SANGUÍNEO RH.

Los sueros para engrupamiento sanguíneo Rh, cualquiera que sea su especificidad, pueden ser de dos variedades que difieren por las condiciones en las que se efectúe una aglutinación de glóbulos homólogos. Ciertos sueros llamados «completos» aglutinan los hematíes en un medio salino. Otros llamados «incompletos» sólo son capaces de provocar una aglutinación en presencia de ciertos coloides, tales como la albúmina bovina, o por medio de otras técnicas apropiadas. Los sueros habrán de ser utilizados en las condiciones señaladas por el laboratorio que los haya preparado.

Algunos sueros «incompletos» aglutinan también sobre placa los glóbulos rojos homólogos en suspensión en su propio suero o plasma.

Las condiciones siguientes relativas a la potencia de los sueros para engrupamiento Rh podrán ser revisadas cuando los preparados-patrón internacional resulten disponibles.

i) Suero anti-D (anti-Rh₀) para engrupamiento sanguíneo (humano)

El suero anti-D proviene de la sangre de una o varias personas inmunizadas por el antígeno D del sistema Rh. Reacciona con suspensiones de glóbulos rojos humanos que contengan el antígeno D, pero no con las de los glóbulos rojos humanos carentes del antígeno D.

Potencia:

Titulación

Los sueros anti-D «completos» no tendrán un título o proporción inferior a 32 frente a glóbulos Cc Dee en suspensión en un medio salino (Na-Cl al 0,9%).

Los sueros anti-D «incompletos» serán titulados frente a los glóbulos Cc Dee, paralelamente con el preparado-patrón internacional del anti-D (anti-Rh₀) incompleto (reconstituido, pero no diluido) o con un preparado de referencia equivalente. La potencia del suero en ningún caso será inferior a 32 unidades internacionales por mililitro. Los sueros deben reaccionar con todos los glóbulos que contengan el antígeno D, y también, en lo posible, con glóbulos que contengan el antígeno D^u.

Determinación de avidéz:

Los sueros anti-D destinados a ser utilizados en la prueba o test sobre placa de Diamond y

Abelson, tras mezclar, sobre placa, un volumen igual de una suspensión del 40% al 50% de glóbulos Cc Dee a unos 40°C, deberían ofrecer una aglutinación apreciable en menos de treinta segundos, habiendo de estar completa la aglutinación antes de los ciento veinte segundos.

ii) Suero anti-C (anti-Rh') para engrupamiento sanguíneo (humano)

El suero anti-C proviene de sangre de una o más personas inmunizadas por el aglutinógeno C del sistema Rh. Aglutina las suspensiones de glóbulos rojos humanos que contengan el antígeno C, pero no las suspensiones de glóbulos rojos humanos carentes del antígeno C. Se considera que el antígeno C incluye el antígeno C^w.

La mayor parte de los sueros anti-C utilizados para diagnóstico contienen un anticuerpo anti-C «completo», además de un anticuerpo anti-D «incompleto». Por tanto, estos sueros sólo son específicos para el antígeno C en el caso de que los glóbulos rojos sujetos a ensayos estén en suspensión en una solución de NaCl al 0,9%.

Potencia:

Titulación

Los sueros anti-C «completos» o «incompletos» no poseerán un título o proporción inferior a ocho, frente a glóbulos Ccddee.

Determinación de avidéz:

Los sueros anti-C destinados a la prueba o test en placa Diamond y Abelson, los cuales no han de contener ninguna forma de anti-D tras haberlos mezclado sobre placa con un volumen igual de una suspensión al 40 o 50% de glóbulos Ccddee a temperatura de unos 40°C, deberán ofrecer una aglutinación visible antes de los treinta segundos, y la aglutinación será completa dentro de los 120 segundos.

iii) Suero anti-E (anti-rh'') para engrupamiento sanguíneo (humano).

El suero anti-E proviene de sangre de una o varias personas inmunizadas por el antígeno E del sistema Rh. Reacciona con suspensiones de glóbulos rojos humanos que contengan el anti-

geno E, pero no con glóbulos rojos humanos carentes del antígeno E.

Potencia:

Titulación

Los sueros anti-E «completos» o «incompletos» no tendrán un título o proporción inferior a ocho sobre glóbulos ccddEe.

Determinación de avidéz:

Los sueros anti-E destinados a ser utilizados sobre placa de Diamond y Abelson (los cuales no contendrán ninguna forma de anti-D), tras haberlos mezclado sobre placa con un volumen igual de una suspensión del 40% al 50% de glóbulos ccddEe a unos 40°C, deberán ofrecer una aglutinación visible antes de los treinta segundos, debiendo ser completa la aglutinación dentro de los ciento veinte segundos.

iv) Suero anti-D más C (anti-Rh₀ rh') para engrupamiento sanguíneo (humano)

Suero anti-D más E (anti-Rh₀ rh'') para engrupamiento sanguíneo (humano)

Los sueros de especificidad anti-D más C o anti-D más E pueden ser obtenidos directamente de la sangre de personas inmunizadas o pueden ser preparados mezclando un suero anti-D con un suero anti-C o anti-E. En un suero dado, los dos anticuerpos estarán simultáneamente activos en las condiciones de reacción especificadas por el productor. Cada suero deberá reaccionar con todos los tipos de glóbulos rojos que reaccionarían con uno u otro de los dos anticuerpos componentes y no habrá de reaccionar con los glóbulos rojos que no posean el antígeno C y el D, en el caso del suero anti-D más C, ni los antígenos D y E, en el caso del suero anti-D más E. Los títulos no deberían ser inferiores a los especificados para los anticuerpos componentes, pero en el caso del anti-D más C (combinación frecuente en el suero de personas inmunizadas) es deseable que el título anti-C no sea inferior a 32; en el caso del anti-D más E, es deseable que el título del anti-E no sea inferior a ocho. Si un suero es destinado a ser utilizado en la prueba o test sobre placa de Diamond y Abelson, los tiempos de aglutinación para todos los tipos de glóbulos rojos reaccionantes no deberían ser inferiores a los especificados para los anticuerpos componentes.

B. REACTIVOS DE ORIGEN NO HUMANO

a) SUEROS DE ORIGEN ANIMAL

i) **Reactivo anti-A para engrupamiento sanguíneo (animal)**

Los sueros anti-A provienen de la sangre de animales inmunizados o no por glóbulos rojos del grupo A, o por sustancias específicas del grupo A. El suero anti-A aglutina los glóbulos rojos humanos que contengan los antígenos A, es decir, los de los grupos A y AB, incluidos los subgrupos A₁, A₂, A₁B, y A₂B y no aglutina los glóbulos rojos humanos carentes del antígeno A, es decir, los de los Grupos 0 y B.

Potencia:

Titulación

Un suero anti-A habrá de titularse por separado frente a suspensiones de glóbulos rojos A₁, A₂ y A₂B, paralelamente con el preparado-patrón internacional, reconstituido pero no diluido, de suero para engrupamiento sanguíneo anti-A, o con un preparado equivalente de referencia (1). La potencia del suero en ningún caso será inferior a 64 unidades internacionales por cada mililitro.

Determinación de avidéz:

Tras mezclar, sobre placa, suero anti-A con un volumen igual de una suspensión al 5 % o 10 % de glóbulos A₁, A₂ y A₂B, la aglutinación de cada suspensión debe aparecer antes de que transcurra el doble del tiempo necesario para una aglutinación obtenida en las mismas condiciones mediante el preparado-patrón internacional (reconstituido pero no diluido) de suero para engrupamiento sanguíneo anti-A o mediante un preparado de la misma avidéz.

ii) **Suero anti-B para engrupamiento sanguíneo (animal)**

El suero anti-B procede de la sangre de animales inmunizados o no por glóbulos rojos del grupo B o por sustancias específicas del grupo B. El suero anti-B aglutina los glóbulos rojos humanos que contengan el antígeno B, es decir, los de los grupos B y AB, y no aglutina los glóbulos rojos humanos carentes del antígeno B, es decir, los de los grupos 0 y A.

Potencia:

Titulación

Un suero anti-B será titulado frente a una suspensión de glóbulos B, paralelamente con el preparado-patrón internacional, reconstituido pero no diluido, de suero para engrupamiento sanguíneo anti-B o con un preparado equivalente de referencia (1). La potencia del suero no será inferior a 64 unidades internacionales por cada mililitro.

Determinación de avidéz:

Tras mezclar, sobre placa, suero anti-B con un volumen igual de una suspensión al 5 o 10% de glóbulos B, la aglutinación debe aparecer antes de que transcurra el doble del tiempo necesario para una aglutinación obtenida, en las mismas condiciones, mediante el preparado-patrón internacional, reconstituido pero no diluido, de suero para engrupamiento sanguíneo anti-B, o mediante un preparado-patrón de la misma avidéz.

iii) **Suero anti-globulinas humanas (animal) (2)**

El suero anti-globulinas humanas para uso en la serología de grupos sanguíneos debe contener anticuerpos aglutinantes anti-IgG y anticuerpos aglutinantes contra factores de complemento. Proviene de la sangre de animales inmunizados por inyección de proteínas séricas humanas. Debe aglutinar todos los glóbulos rojos humanos revestidos de IgG humano y/o factores de complemento. Empleado conforme a las condiciones especificadas por el fabricante, no aglutina los glóbulos rojos humanos no revestidos, cualquiera que sea el grupo sanguíneo al que pertenezcan.

Especificidad:

La especificidad de un suero anti-globulina humana, para su utilización en serología de grupos sanguíneos, debe ser probada con glóbulos rojos humanos sensibilizados por una variedad de anticuerpos: glóbulos rojos sensibilizados por anticuerpos humanos incompletos anti-D, anti-K y anti-Fya, glóbulos rojos sensibilizados por anticuerpos incompletos que fijan el complemento anti-Le^a en presencia de suero humano fresco, glóbulos rojos sensibilizados

(1) El preparado-patrón internacional es de origen humano: el preparado-patrón equivalente que se emplee en su caso podrá ser de origen humano o de origen animal.

(2) Coombs, R.r.A., Mourant, A. E. and Race, R. R. (1965), *Lancet*, ii, 15 Coombs, R.r.A., Mourant, A. E. and Race, R. R. (1945), *Brit. J. exp. Path.*, 26, 255.

por los llamados «anticuerpos incompletos de tipo frío», glóbulos rojos curtidados revestidos de IgG humano, y finalmente, 10 muestras diferentes de glóbulos rojos humanos no revestidos que contengan o no los antígenos A y B.

Potencia:

Titulación

Un suero anti-globulina humana, tal como es servido o después de su dilución según las indicaciones consignadas en la etiqueta, debe aglutinar fuertemente los glóbulos humanos revestidos de suero anti-D incompleto de origen humano, cuyo título o proporción sea igual a 4 (o inferior) cuando la titulación es efectuada sobre glóbulos rojos D positivos según el método de «albumin replacement» (sustitución de albúmina). En la misma dilución, dicho suero debe aglutinar los glóbulos rojos humanos K positivos, sensibilizados por anticuerpos anti K débiles seleccionados, y los glóbulos rojos Fy^a positivos sensibilizados por anticuerpos anti-Fy^a débiles seleccionados a este fin.

En la misma dilución o en una dilución diferente (según quede especificado en la etiqueta), el suero antiglobulina debe también aglutinar los glóbulos rojos humanos sensibilizados por anticuerpos incompletos que fijan el complemento anti-Le^a en presencia de suero humano fresco.

Para el uso clínico habitual es deseable que la sensibilización por todos los tipos de anticuerpos incompletos mencionados anteriormente sea detectable con una sola dilución del suero antiglobulina humana.

b) REACTIVOS DE ORIGEN VEGETAL

i) Reactivos anti-A para engrupamiento sanguíneo (vegetal)

El reactivo anti-A es extraído de las semillas o de cualquier otra parte de una planta adecuada y sometido a continuación, si fuere necesario, a un proceso de purificación. El reactivo anti-A aglutina los glóbulos rojos humanos que contengan los antígenos A, es decir, los de los grupos A y AB, incluyendo los subgrupos A₁, A₂, A₁B y A₂B, y no aglutina los glóbulos rojos humanos carentes de antígenos A, es decir, los de los grupos 0 y B.

Potencia:

Titulación

Un reactivo anti-A habrá de titulársele por separado frente a suspensiones de glóbulos A₁, A₂ y A₂B paralelamente con el preparado-patrón internacional, reconstituido pero no diluido, del

suero para engrupamiento sanguíneo anti-A, o con un preparado equivalente de referencia.

La potencia del reactivo en ningún caso será inferior a 64 unidades internacionales por cada mililitro.

Determinación de avidéz:

Tras mezclar, sobre placa, un reactivo anti-A con un volumen igual de una suspensión al 5% o al 10% de glóbulos A₁, A₂ y A₂B, la aglutinación de cada suspensión debe aparecer antes de que transcurra el doble del tiempo necesario para una aglutinación, obtenida, en las mismas condiciones, mediante el preparado-patrón internacional, reconstituido pero no diluido, del suero para engrupamiento sanguíneo anti-A o mediante un preparado-patrón internacional de la misma avidéz.

ii) Reactivo anti-B para engrupamiento sanguíneo (vegetal)

El reactivo anti-B es extraído de la parte adecuada de una planta apropiada para este uso y será sometido en seguida, si fuere preciso, a un proceso de purificación. El reactivo anti-B aglutina los glóbulos rojos que contengan el antígeno B, es decir, los de los grupos B y AB, y no aglutina los glóbulos rojos humanos carentes del antígeno B, es decir, los de los grupos 0 y A.

Potencia:

Titulación

Un reactivo anti-B debe ser titulado frente a una suspensión de glóbulos B, paralelamente con el preparado-patrón internacional, reconstituido pero no diluido, de suero para engrupamiento sanguíneo anti-B, o con un preparado equivalente de referencia. La potencia del reactivo no será inferior a 64 unidades internacionales por mililitro.

Determinación de avidéz:

Tras mezclar, sobre placa, el reactivo anti-B con un volumen igual de una suspensión al 5% o al 10% de glóbulos B, la aglutinación debe aparecer antes de que transcurra el doble tiempo necesario para una aglutinación, obtenida en las mismas condiciones, mediante el preparado-patrón internacional, reconstituido pero no diluido, de suero para engrupamiento sanguíneo anti-B o mediante un preparado-patrón de la misma avidéz.

(¹) La «preparación-patrón internacional» es de origen humano, la preparación estándar equivalente que se empleará, llegado el caso, podrá ser de origen humano o de origen animal.

EJEMPLOS DE ETIQUETA**CONSEJO DE EUROPA****ACUERDO EUROPEO SOBRE INTERCAMBIO DE REACTIVOS
PARA LA DETERMINACIÓN DE LOS GRUPOS SANGUÍNEOS****a) Suero líquido**

1. Laboratorio X, Amsterdam.
2. Suero anti-A (humano).
3. N_3Na 0,1%.
4. 5 milímetros.
5. 7 de septiembre de 1965.
6. Número 1234.

b) Suero desecado

1. Laboratorio X, Amsterdam.
2. Suero anti-B (animal).
3. Mersalato 0,1%.
4. Reconstitúyase con 5 milímetros de agua destilada.
5. 31 de diciembre de 1968.
6. Número 4321.

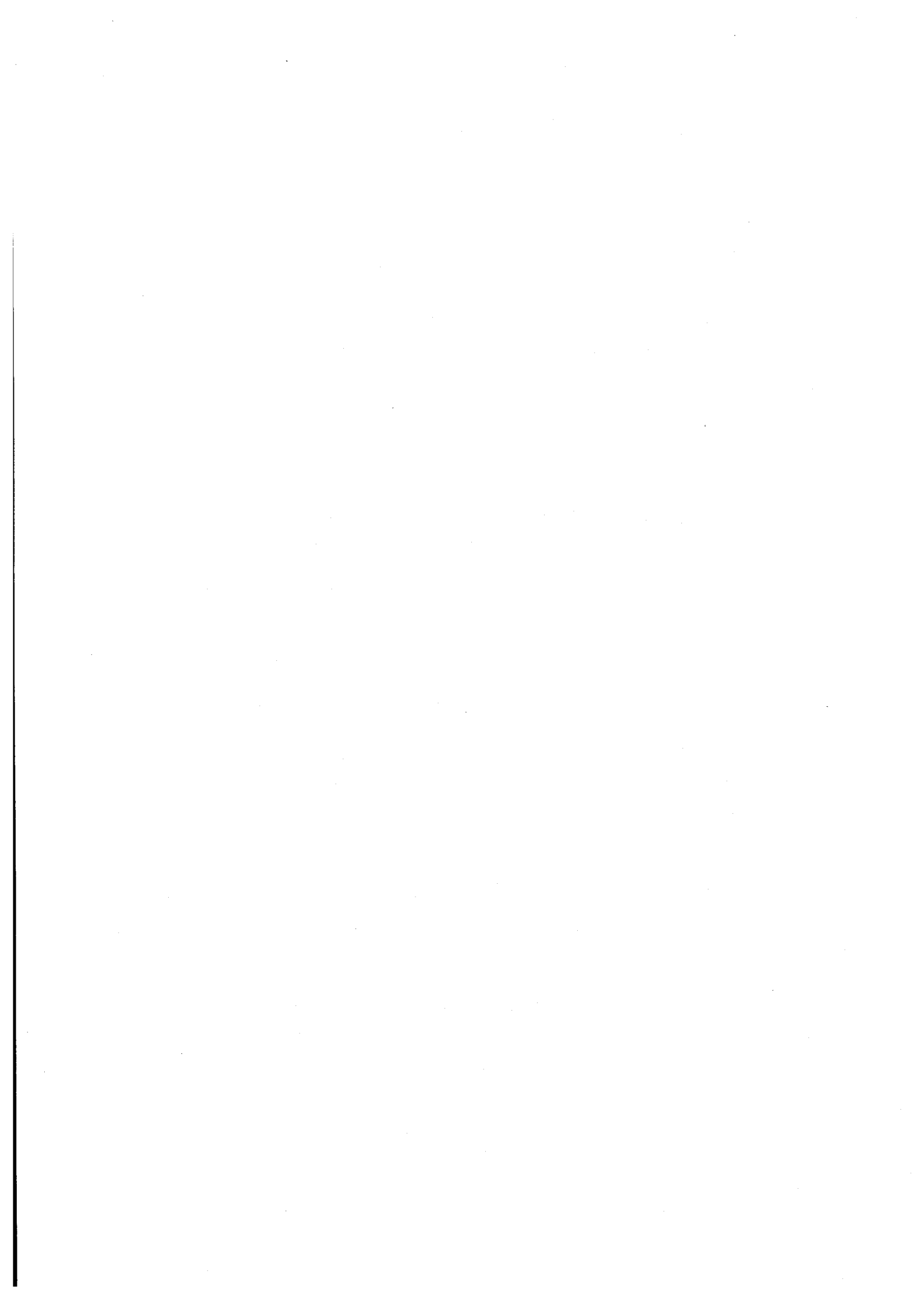
EJEMPLO DE PROSPECTO

CONSEJO DE EUROPA

ACUERDO EUROPEO SOBRE INTERCAMBIO DE REACTIVOS PARA LA DETERMINACIÓN DE LOS GRUPOS SANGUÍNEOS

1. Laboratorio Central de Transfusión Sanguínea.
2. Suero anti-E («anti-rh») (humano).
3. 10 milímetros.
4. Fecha del último control de actividad: 30 de mayo de 1961.
5. Fecha de caducidad: 30 de mayo de 1962.
6. Número 5432.
7. Los glóbulos rojos que hayan de probarse serán lavados una o más veces con una solución salina 0,9%. Se prepara enseguida una solución salina de aproximadamente el 3%, para lo cual se mezclará un volumen o una gota de glóbulos rojos residuales o depositados, con 30 volúmenes o gotas de solución salina. Con un poco de costumbre o práctica, el grado de concentración de una suspensión puede valorarse de modo satisfactorio mediante una simple inspección ocular.

Se depositará desde una pipeta Pasteur una gotita de suero dentro de un tubo de hemolisis. Acto seguido se añade una gotita de suspensión de glóbulos rojos. (Con un poco de práctica se puede conseguir una economía considerable distribuyendo el suero y la suspensión globular desde pipetas graduadas a un volumen de 0,01 mililitros). El contenido del tubo es mezclado y puesto a incubar a 37°C durante dos horas. El contenido del tubo es llevado cuidadosamente a una placa de microscopio y es esparcido suavemente sobre ella. Salvo en el caso de que la aglutinación sea inequívocamente perceptible a simple vista, la placa será examinada al microscopio para poner en claro si la aglutinación se ha producido efectivamente determinándose en su caso el grado de intensidad.
8. Guárdese en depósito manteniendo una temperatura igual o inferior a -20°C. Si el producto no ha de ser utilizado en el mismo día de la apertura, añádase 0,1 mililitros de una solución al 10 por 100 de N₃Na.
9. Suero humano anti-E («anti-rh»): cinco mililitros, solución de albúmina bovina al 30 por 100: cinco mililitros.
10. Este reactivo contiene una sustancia de origen humano.



ANEXO AL PROTOCOLO

CONSEJO DE EUROPA

ACUERDO EUROPEO SOBRE INTERCAMBIO DE REACTIVOS PARA LA DETERMINACIÓN DE LOS GRUPOS SANGUÍNEOS

CERTIFICADO

(artículo 4)

NO DEBE SEPARARSE DEL ENVÍO

..... 19
(localidad) (fecha)

Número de bultos El abajo firmante declara que el envío especificado al margen
.....

Designación preparado bajo la responsabilidad de
.....
.....

N° del lote organismo mencionado en el artículo 6 del Acuerdo, es conforme a las especificaciones del Protocolo al Acuerdo, y puede ser expedido inmediatamente al
destinatario (nombre y localidad)
.....

.....
(sello) (firma) (título)
