

MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS - IMPORTANCIA ESTRATÉGICA DEL PLASMA HUMANO

Andrea C. Zucchi*, Silvina del Valle Druetta

Laboratorio de Hemoderivados Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, República Argentina

* Autor a quién dirigir la correspondencia: corina.zucchi@unc.edu.ar

RESUMEN

El plasma humano para fraccionamiento es un recurso estratégico esencial para la vida y la elaboración de medicamentos hemoderivados, algunos de los cuales no tienen alternativa terapéutica al día de hoy. El plasma es definido como la parte líquida de la sangre, obtenida tras la separación de los elementos celulares o mediante procedimientos de aféresis o centrifugación de sangre anticoagulada. La pandemia de COVID-19 advirtió al mundo sobre la fragilidad de la disponibilidad de plasma, incluso en países de altos ingresos. Los riesgos de desabastecimiento global amenazan a los pacientes. En este contexto, la misión de provisión del Laboratorio de Hemoderivados adquiere una relevancia sin precedentes en la Argentina y América Latina. Para garantizar la sustentabilidad del sistema, se requieren estrategias que incluyan incrementar la colecta de plasma, mejorar los procesos en los establecimientos de sangre proveedores y asegurar su fidelización.

SUMMARY

Human plasma for fractionation is an essential strategic resource for life and for the elaboration of derived medicinal products (hemoderivados), some of which currently have no therapeutic alternative. Plasma is defined as the liquid part of blood, obtained after the separation of cellular elements or through apheresis or centrifugation procedures of anticoagulated blood. The COVID-19 pandemic warned the world about the fragility of plasma availability, even in high-income countries. The risks of global shortage threaten patients. In this context, the provision mission of the Laboratorio de Hemoderivados (Hemoderivatives Laboratory) acquires unprecedented relevance in Argentina and Latin America. To ensure the sustainability of the system, strategies are required, including increasing plasma collection, improving processes in supplier blood establishments, and ensuring their loyalty.

INTRODUCCIÓN

El plasma humano es la parte líquida de la sangre obtenida luego de la separación de los elementos celulares de una bolsa colectora de sangre que contiene anticoagulante. Alternativamente, puede ser separada por filtración continua o centrifugación de sangre anticoagulada en un procedimiento de aféresis. Este componente sanguíneo es utilizado fundamentalmente en la producción de medicamentos derivados del plasma (PMDPs), también denominados medicamentos hemoderivados. Los PMDPs son medicamentos necesarios para el tratamiento de enfermedades congénitas, raras o adquiridas. En la actualidad la inmunoglobulina endovenosa (IGEV) es el producto de mayor demanda (Marketing Research Bureau). La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha catalogado a varios de ellos, tales como la Inmunoglobulina endovenosa (IGEV), las inmunoglobulinas hiperinmunes y los factores de coagulación, como medicamentos esenciales (World Health Organization, Annex A), con pocos o ningún tratamiento alternativo.

La importancia de este recurso, plasma, fue puesta en alerta a nivel global por la pandemia de COVID-19, la cual evidenció la fragilidad en la disponibilidad de plasma a nivel global (Cherney, 2020; Food and Drug Administration, CEBER, 2020). Actualmente, los riesgos de desabastecimiento o de interrupción de la disponibilidad del plasma amenaza a los pacientes a nivel mundial (Belmonte *et al.*, 2025).

Las disparidades globales en este recurso ponen a los pacientes en riesgo.

Esta realidad impulsa la necesidad de incrementar la disponibilidad de plasma y enfocar la atención en aquellas regiones que aún no aprovechan el 100 % de su potencial de colecta.

Palabras clave: Plasma Human, Medicamentos Derivados del Plasma, Administración de los Servicios de Salud

Key words: Human Plasma, Plasma-Derived Medicinal Products (PDMPs), Health Services Administration

PLASMA PARA FRACCIONAMIENTO

El plasma utilizado para la elaboración de medicamentos hemoderivados es la parte líquida de la sangre. Se obtiene una vez que se han separado los elementos celulares, ya sea de una bolsa colectora de sangre con anticoagulante, o mediante separación por centrifugación o filtración continua de sangre anticoagulada en un procedimiento de aféresis (European Pharmacopeia, 01/2022:0853). Este componente es la materia prima necesaria para la producción de los medicamentos hemoderivados.

PLASMA COMO RECURSO ESTRATÉGICO

El plasma para fraccionamiento es un recurso estratégico de los estados nacionales (Strengers *et al.*, 2016). Se define un recurso como estratégico dependiendo de su valor, escasez, proyección a futuro, y la percepción de su situación actual.

El plasma humano es un recurso estratégico ya que es la materia prima indispensable para elaborar productos derivados del plasma que han sido declarados esenciales por la Organización Mundial de la Salud (World Health Organization, Annex A). Algunos de estos medicamentos son la Albúmina Sérica Humana, Inmunoglobulina G Endovenosa o Subcutánea, factores de la Coagulación, entre otros.

Por este motivo, y no existiendo alternativas terapéuticas, la creciente disponibilidad de plasma para fraccionamiento es un requisito indispensable para que el sistema resulte sustentable. Además, se procura que el sistema sea autosuficiente, es decir que los medicamentos hemoderivados requeridos se elaboren a partir del plasma de los ciudadanos sanos de la población (WHA63.12, 2010).

La criticidad de estos medicamentos y su insuficiente disponibilidad para todos los pacientes que lo requieren a nivel mundial tiene consecuencias que impactan directamente en la economía y ética de los países. El impacto económico se relaciona directamente con un medicamento en el cual la demanda es superior a la oferta, lo que explica los altos precios y, por lo tanto, las altas erogaciones para los países. Consecuentemente con esto, y sobre todo en países de medianos y bajos ingresos, no todos los pacientes acceden a la mejor opción terapéutica. De allí también el aspecto ético, ya que la accesibilidad no es la misma para todos.

Estos medicamentos, al ser esenciales para la vida o calidad de vida de las personas, deben ser considerados un bien público sanitario y social, a los efectos de garantizar su accesibilidad y equidad en los tratamientos.

Esta problemática ha llevado a que el plasma sea caracterizado como “oro líquido” por su potencial para salvar vidas y que se lo haya definido como un recurso estratégico de los Estados nacionales equiparable con el agua (Strengers *et al.*, 2016). En este sentido, así como en el caso del agua cada gota cuenta, en el caso del plasma es igual. El descarte o desperdicio de plasma que podría ser utilizado para elaborar medicamentos derivados de él se considera un despilfarro y es éticamente cuestionable (World Health Organization, 2021).

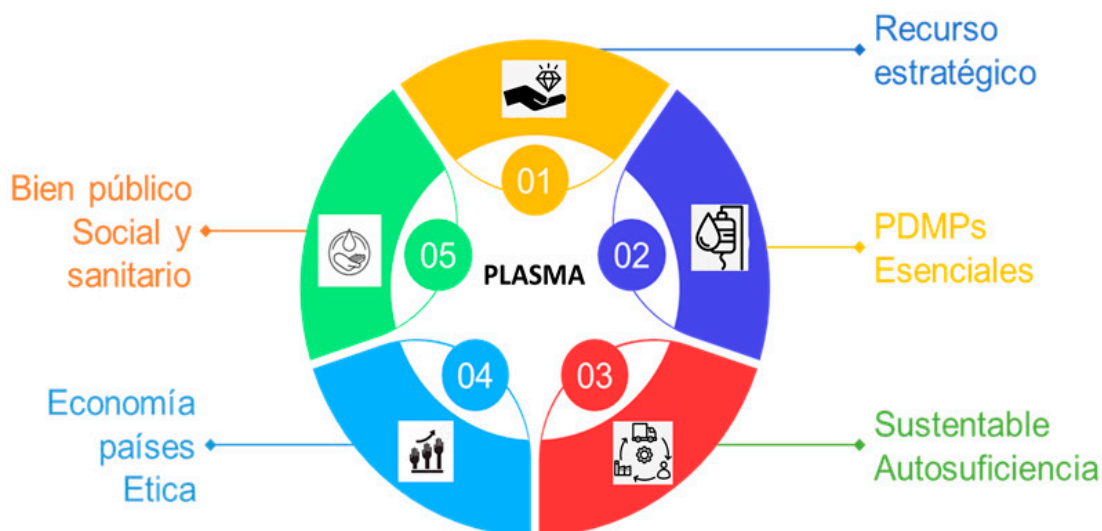


Figura 1. Valor estratégico del plasma humano

Fuente: Elaboración propia

PROBLEMÁTICA MUNDIAL

Por este motivo, la disponibilidad de productos medicinales derivados del plasma (PMDPs) es un desafío crítico a nivel global, especialmente en países de ingresos medianos y bajos, donde la insuficiencia es generalizada (World Health Organization, 2021). La demanda de estos medicamentos, particularmente la IGEV, crece a tasas superiores a la tasa de crecimiento del plasma (Von Bonsdorff *et al.*, 2024). Por otra parte, existe una alta dependencia de pocos países productores. Estados Unidos es el principal proveedor a nivel mundial (Belmonte *et al.*, 2025; Patrick, 2019). Esto genera problemas de escasez y acceso a los productos derivados del plasma con el consiguiente riesgo de desabastecimiento.

A nivel global, Estados Unidos provee alrededor del 70% del plasma, la región de Asia-Pacífico un 18%, Europa un 14 %, y Latinoamérica, Oriente Medio y África alcanzan conjuntamente apenas el 1 % (Belmonte *et al.*, 2025).

Esta problemática fue particularmente evidente durante la pandemia COVID-19, cuando disminuyeron a nivel global las donaciones de sangre y plasma, además de las dificultades para cruzar fronteras (Cherney, 2020; Food and Drug Administration, CEBER, 2020).

Los países de altos ingresos han tomado conciencia de la necesidad de garantizar el aprovisionamiento de plasma tendiendo a disminuir la brecha de dependencia de Estados Unidos. Para ello se han promovido acciones tendientes a acrecentar esta disponibilidad. Un ejemplo de estos programas es el denominado "Supply" (Proyecto Supply), proyecto encarado por la Unión Europea (UE) cuyo objetivo es aumentar y fortalecer la resiliencia de la recolección de plasma en la UE para permitir un suministro estable y adecuado de PMDPs.

Así como se han implementado estas acciones, se generan también otro tipo de estrategias tendientes a confrontar el modelo de donación de plasma voluntaria no remunerada. En relación a esto se trata de un cuestionamiento de orden ético, económico y de supervivencia. Hay quienes hablan de una guerra silenciosa entre dos modelos: la donación de plasma no remunerada versus la donación de plasma remunerada (GPS Plasma Pings, 2025). Estos son los extremos de ambos modelos, donde al primero se le cuestiona no alcanzar los valores de donación requeridos para una producción suficiente y al segundo se le cuestiona la mercantilización del plasma, e incluso de las personas que donan plasma a cambio de dinero (sobre todo en los límites entre Estados Unidos y México, o en los límites de Europa del Este). Más allá de estos extremos, ambos tienen parte de verdad, por lo cual se requiere una discusión seria, científica y humanista.

En este contexto global, resulta incomprensible que países de medianos y bajos ingresos descarten anualmente millones de litros de plasma (World Health Organization, 2015), lo cual es evidente y lamentable también en América Latina. En esta región sólo 6 países fraccionan su plasma obteniendo medicamentos derivados de este (Brasil, Cuba, Argentina, Chile, Paraguay y Uruguay). Estos últimos 4 fraccionan su plasma en el Laboratorio de Hemoderivados en Argentina.

EL LABORATORIO DE HEMODERIVADOS Y SU MISIÓN NACIONAL Y REGIONAL

El Laboratorio de Hemoderivados (web Laboratorio Hemoderivados) es una industria farmacéutica de medicamentos hemoderivados, pública, sin fines de lucro y con una marcada significación social y sanitaria. Fue creado en 1964 por el entonces Presidente Arturo Humberto Illia, en el ámbito de la Universidad Nacional de Córdoba, constituyéndose en una dependencia directa del Rectorado de esta universidad. Nace como consecuencia de una necesidad nacional y a lo largo del tiempo extiende su misión a la región.

Su misión principal se enfoca en la producción de medicamentos derivados del plasma humano para la Argentina y la región, con el fin de contribuir a la accesibilidad de estos medicamentos de alto valor agregado para los pacientes que lo requieran.

Los proveedores de esta materia prima (plasma humano) son establecimientos de sangre (bancos de sangre, centros regionales de sangre, hemocentros) que están habilitados por la autoridad jurisdiccional competente.

La ley Nacional de Sangre N° 22.990, en su artículo 29, establece que los establecimientos de sangre pueden celebrar convenios de intercambio plasma-hemoderivados con las plantas de hemoderivados (Ministerio Salud de la Nación). Esto implicaba que aportaban plasma a la planta y recibían, como recupero de costos de obtención, almacenamiento y distribución del plasma, medicamentos derivados de estos. Sin embargo, en la práctica estos medicamentos eran utilizados por las farmacias de los centros asistenciales, hospitales, clínicas o sanatorios, y no por los bancos de sangre proveedores. Por ese motivo, en 2004 se reglamentó la Ley de Sangre (Ministerio de Salud de la Nación), estableciendo que la planta de hemoderivados podía proveer no solo medicamentos, sino también insumos y equipamiento para los bancos de sangre. Esto significó un fuerte impulso para los establecimientos de sangre de la Argentina.

El Laboratorio de Hemoderivados procesa actualmente plasma de la Argentina, Uruguay (desde 1985), Chile (desde 1994) y Paraguay (desde 2014) (Figura 2).

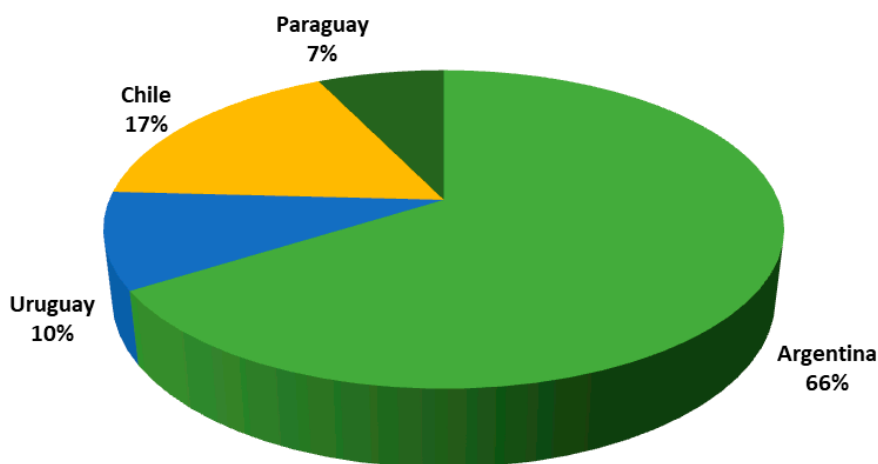


Figura 2. Captación de Plasma del Laboratorio de Hemoderivados en Latinoamérica

Fuente: Elaboración propia a partir de datos del Laboratorio de Hemoderivados

El sistema que opera con los países de la región es similar a lo definido para la Argentina, es decir, mediante convenios de intercambio plasma-hemoderivados. Cada país envía su plasma para elaborar los medicamentos que se indican en el convenio. El Laboratorio de Hemoderivados elabora los medicamentos, retiene parte de estos para cubrir los costos de transporte y producción, y retorna al país de origen el resto de los medicamentos. En el caso de los convenios internacionales, el intercambio es exclusivamente por medicamentos (Figura 3).

Un aspecto significativo de estos convenios es que no requieren giro de divisas. Esto lo diferencia de un contrato de fraccionamiento (Farrugia *et al.*, 2017), modelo utilizado a nivel global entre plantas fraccionadoras y países que no cuenta con planta propia. En esos casos, el país contrata la empresa de hemoderivados para que elabore los medicamentos a partir del plasma provisto, recibe el 100 % de los medicamentos producidos y paga el servicio correspondiente.

El convenio de intercambio ofrecido por el Laboratorio de Hemoderivados, modelo único en el mundo, facilita el fraccionamiento del plasma en la región, ya que habitualmente los países de Latinoamérica no tienen los recursos para pagar el servicio de fraccionamiento de plasma y elaboración de los medicamentos derivados de estos.

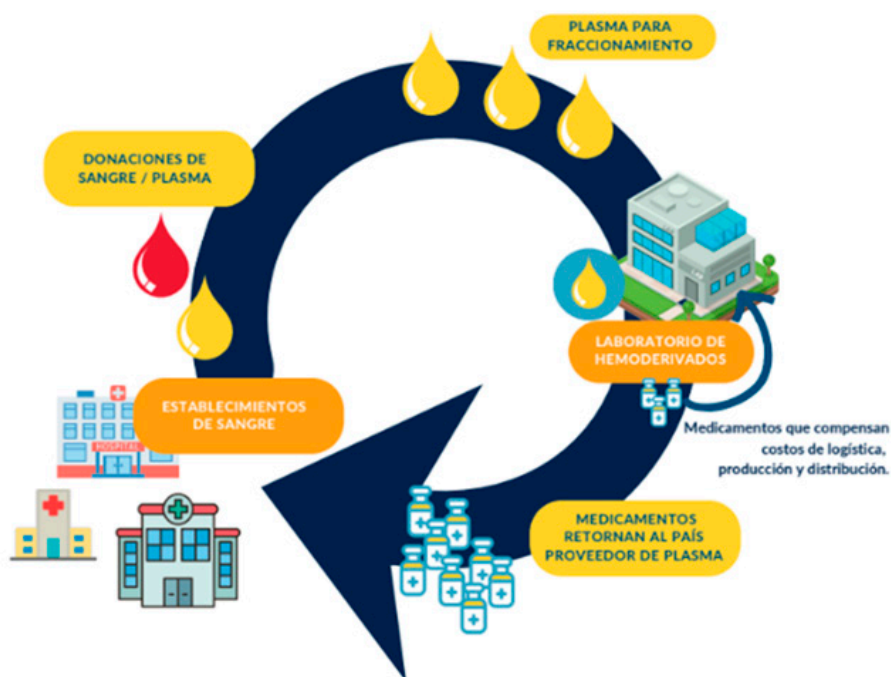


Figura 3. Modelo de convenio de intercambio

Fuente: Laboratorio de Hemoderivados

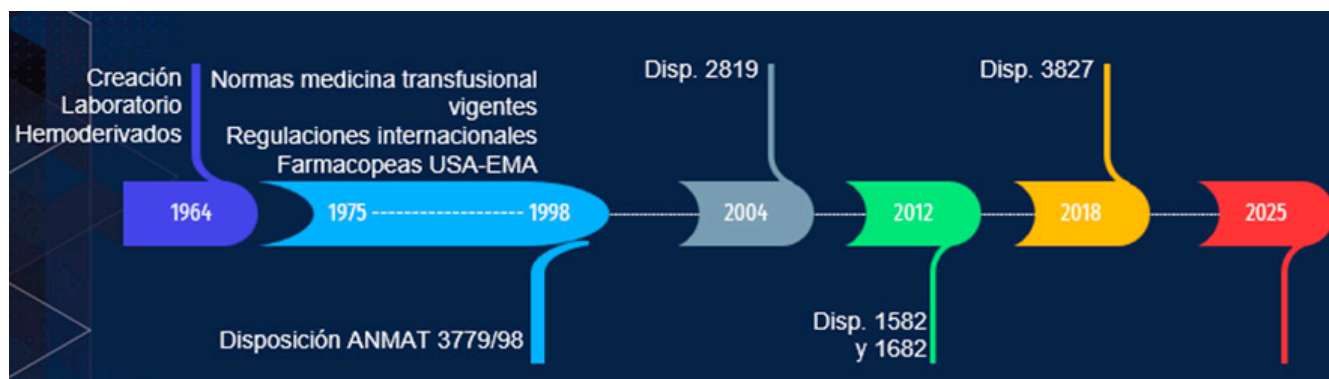


Figura 4. Evolución de normativa para medicamentos hemoderivados

Fuente: elaboración propia

Atendiendo al contexto actual de amenaza de desabastecimiento al que se ha hecho referencia anteriormente, la importancia estratégica del recurso y la misión del Laboratorio de Hemoderivados adquiere una relevancia sin precedentes.

REQUERIMIENTOS TÉCNICOS Y DE CALIDAD

La calidad de los medicamentos derivados del plasma humano se inicia con la calidad de la materia prima utilizada en su producción. Por lo tanto, el plasma debe ser producido y controlado, consistentemente con los estándares de calidad establecidos para el uso al que está destinado, a través de especificaciones definidas y el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM).

La normativa en la Argentina fue evolucionando progresivamente en lo que respecta a medicamentos biológicos, y específicamente derivados del plasma (Figura 4).

Desde sus inicios, el Laboratorio de Hemoderivados utilizó como referencia las normas de medicina transfusional vigentes en Argentina y las regulaciones y recomendaciones internacionales de la Organización Mundial de la Salud y de las farmacopeas europea y de Estados Unidos.

En 1998, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos e Insumos Tecnológicos (ANMAT), definió que la industria de hemoderivados es responsable de la calidad de la materia prima empleada y que debía certificar los procedimientos realizados por los bancos de sangre proveedores (ANMAT, 1998). Por primera vez, la ANMAT hace referencia específica a la calidad del plasma y los requisitos generales a cumplir por parte de los establecimientos de sangre proveedores. A partir de esta instrucción, el Laboratorio de Hemoderivados formaliza las auditorías que ya realizaba a los establecimientos de sangre proveedores, verificando el cumplimiento de las BPM en todos sus procesos, desde la selección del donante, hasta la preparación del envío de plasma a la industria (Figura 5).

En 2004, la Disposición 2819/2004 establece la obligatoriedad de establecer un sistema de comunicación de eventos postdonación (ANMAT, 2004). En 2012 define dos disposiciones, 1582/12 y 1682/12, exclusivas para los establecimientos de sangre proveedores de materia prima a la industria (ANMAT, 2012). Desde entonces, y a través de éstas, los establecimientos de sangre deben ser autorizados por ANMAT como proveedores de plasma y son inspeccionados y verificados sus procesos por la Autoridad regulatoria argentina.

Finalmente, en 2018, define nuevos requerimientos respecto de los convenios entre los establecimientos de sangre proveedores y la planta de fraccionamiento industrial, haciendo énfasis en las obligaciones de las partes (ANMAT, 2018).

La planta fraccionadora tiene la facultad de establecer requerimientos técnicos y de calidad superiores a las normas de medicina transfusional vigentes y a las Disposiciones de la Autoridad Regulatoria. El objetivo de estas normativas es garantizar la trazabilidad, seguridad y eficacia terapéutica del plasma y, por lo tanto, de los medicamentos elaborados con él.

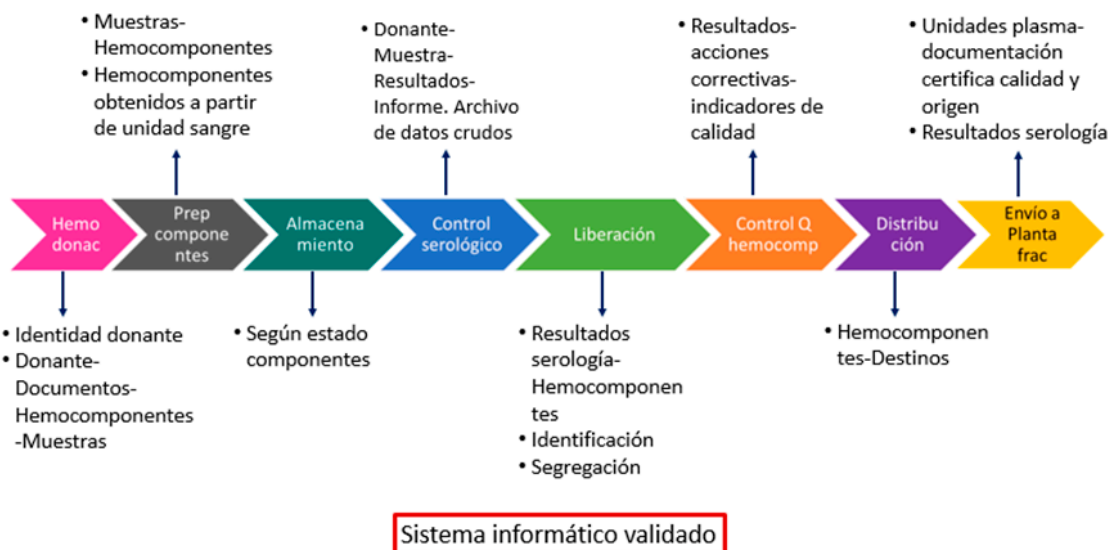


Figura 5. Procesos auditados en los establecimientos de sangre proveedores

Fuente: elaboración propia

ACCIONES EMPRENDIDAS PARA POTENCIAR LA COLETA DE PLASMA

Para potenciar la suficiencia de plasma, se han emprendido acciones tendientes a agilizar los procesos entre el Laboratorio de Hemoderivados y los establecimientos de sangre proveedores, así como también aquellas dirigidas a promover la calidad y mejora de procesos en los centros de sangre proveedores, como también a incrementar la colecta, procurando mayor disponibilidad de medicamentos para los pacientes que así lo requieran.

Entre las primeras, agilizar procesos entre Laboratorio de Hemoderivados y los establecimientos de sangre proveedores, dio como resultado el desarrollo de un portal *web* que ha facilitado significativamente la comunicación y el intercambio documental entre las partes.

Entre las dirigidas a promover la calidad y mejora de los procesos, el incentivo se brinda a través del reconocimiento de los mayores costos en los que incurren los bancos de sangre proveedores en sus procesos de mejora continua.

Finalmente, en orden a incrementar la colecta de plasma, se ha iniciado un proyecto piloto de colecta de plasma por aféresis, que incluye gestionar alianzas estratégicas con establecimientos de sangre de referencia a través de una red de profesionales referentes de la medicina transfusional.

CONCLUSIÓN

El plasma para fraccionamiento es inequívocamente un recurso estratégico fundamental para la elaboración de los medicamentos esenciales sin alternativa terapéutica. La amenaza de interrupción en su disponibilidad afecta a los pacientes a nivel global, lo que ha generado una necesidad urgente de incrementar la colecta.

La misión del Laboratorio de Hemoderivados cobra una importancia sin precedentes en este contexto. La sustentabilidad del sistema requiere de estrategias que se traduzcan en acciones concretas, enfocadas en incrementar la colecta del plasma, mejorar los procesos en los establecimientos de sangre proveedores y lograr la fidelización de éstos.

La disponibilidad del plasma entonces no sólo sostiene la vida de los pacientes que requieren de los medicamentos derivados del plasma, sino que la fragilidad de su fuente, evidenciada por la problemática mundial, obliga a la planificación estratégica y la regulación estricta para asegurar que el suministro nunca se agote.

Esto beneficia directamente a la economía de los países, ya que permite disponer de los medicamentos aprovechando un recurso que, en caso contrario, se descarta debido a su escasa indicación transfusional, reduciendo además los gastos por importación.

Es también un planteamiento ético, de aprovechamiento de un recurso que fue donado voluntariamente por un donante de sangre o plasma. De esta manera, los países priorizan su valor como bien social y sanitario, comprometiéndose así con brindar la mayor accesibilidad de los medicamentos a los pacientes que los requieren.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. (1998). *Disposición 3779/98: Normas generales para la producción de productos hemoderivados de origen plasmático*. Boletín Oficial de la República Argentina, 21 de agosto de 1998. https://www.anmat.gob.ar/webanmat/Legislacion/Medicamentos/Disposicion_3779-1998.pdf
- Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. (2004). *Disposición 2819/2004: Lineamientos generales de Buenas Prácticas de Fabricación para elaboradores, importadores/exportadores de medicamentos*. Boletín Oficial de la República Argentina, 18 de mayo de 2004. https://www.anmat.gob.ar/webanmat/Legislacion/Medicamentos/Disposicion_2004_2819.pdf
- Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. (2012). *Disposición 1582/2012: Requisitos científicos y técnicos y exigencias particulares para la autorización de funcionamiento de Bancos de Sangre*. Boletín Oficial de la República Argentina, 19 de marzo de 2012.
- Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. (2012). *Disposición 1682/2012*. Boletín Oficial de la República Argentina, 21 de marzo de 2012. <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/disposici%C3%B3n-1682-2012-195603/texto>
- Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. (2018). *Disposición 3602/2018. Guía de buenas prácticas de fabricación para elaboradores, importadores/exportadores de medicamentos de uso humano. Anexo 18: Fabricación de medicamentos derivados de la Sangre o plasma humanos*. Boletín Oficial de la República Argentina, 18 de abril de 2018.
- Asamblea Mundial de la Salud. (2010). *Resolución WHA 63.12 de 2010*. https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/wha63-rec1/a63_rec1-sp.pdf
- Belmonte M, Albiero A. *et al.* (2025). Understanding supply sustainability of plasma-derived medicinal products: Drivers and consequences of shortages. *Vox Sanguinis* 120: 754-764. DOI: [10.1111/vox.70052](https://doi.org/10.1111/vox.70052)
- Cherney M. (2020). Coronavirus Pandemic Slashes Donations of Lifesaving Plasma. *Wall Street Journal*, August 19, 2020.
- Decreto N° 1338/20004 Reglamentario de la Ley Nacional de Sangre N° 22.990. <https://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/verNorma.do?id=99261>. Accedido el 28/10/2025.
- Farmacopea Europea. Monografía plasma para fraccionamiento. *European Pharmacopoeia* 11.3 – 01/2022:0853
- Farrugia A., Scaramuccia D. (2017). The dynamics of contract plasma fractionation. *Biologicals* 46: 159-167. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biologicals.2017.02.007>
- GPS Plasma Pings. Plasma: A Strategic Resource – Global Disparities Leave Patients at Risk. <https://www.linkedin.com/pulse/plasma-strategic-resource-global-disparities-leave-60uue/>. Accedido el 03/11/2025.
- Laboratorio de Hemoderivados Universidad Nacional de Córdoba. <https://unc-hemoderivados.com.ar/>
- Ley Nacional de Sangre N° 22.990. <https://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/verNorma.do?id=49103>. Accedido el 28/10/2025.
- Marketing Research Bureau. *Introduction to the plasma industry. Plasma economics: how demand for plasma proteins affects plasma fractionation volumes*. <https://marketingresearchbureau.com/the-plasma-industry/>. Accedido el 28/10/2025.
- Patrick R. (2019). An analysis of the impact of international transfers of plasma on the availability of immunoglobulin therapies. *Marketing Res Bull*: 10-14.
- Proyecto Supply [Internet]. Disponible en: <https://supply-project.eu/>. Accedido el 11/07/2025.
- Strengers P.F., Klein H.G. (2026). Plasma is a strategic resource. *Transfusion* 56(12): 3133-3137. DOI: [10.1111/trf.13913](https://doi.org/10.1111/trf.13913)
- Strengers P.F.W. (2023). Challenges for plasma-derived medicinal products. *Transfus. Med. Hemother.* 50: 116-122.
- U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research. (2020, April). *Alternative Procedures for Blood and Blood Components During the COVID-19 Public Health Emergency; Guidance for Industry*. <https://www.fda.gov/media/136603/download>
- Von Bonsdorff L., Farrugia A., Candura F., O’Leary P., Vesga M.A., De Angelis V. (2024). Securing commitment and control for the supply of plasma derivatives for public health systems. *Vox Sang.* 120(2): 114-123. DOI: [10.1111/vox.13758](https://doi.org/10.1111/vox.13758)
- World Health Organization. (2010). *Disponibilidad, seguridad y calidad de los productos sanguíneos (WHA63.12)*. Disponible en: [https://www.who.int/publications/i/item/availability-safety-and-quality-of-blood-products-\(wha63.12\)](https://www.who.int/publications/i/item/availability-safety-and-quality-of-blood-products-(wha63.12))
- World Health Organization. (2023). *Web Annex A. Model List of Essential Medicines 2023: Executive summary of the report of the 24th WHO Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines, 24-28 April 2023*. Geneva: WHO; 2023.
- World Health Organization. (2021). *Guidance on increasing supplies of plasma-derived medicinal products in low- and middle-income countries through fractionation of domestic plasma*, WHO, Geneva.
- World Health Organization. (2015). *Improving access to safe blood products through local production and technology transfer in blood establishments*, WHO, Geneva. Disponible en: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/336863/9789240693975-eng.pdf>. Accedido el 28/10/2025.