

MESA REDONDA

Coordinador: V. Jiménez Yuste. *Madrid*

Avances en el tratamiento de la hemofilia

V. JIMÉNEZ YUSTE¹, C. ALTISENT², A. BOADAS DE SÁNCHEZ³, S. HAYA⁴ Y R. NÚÑEZ⁵

¹Centro de Coagulopatías. Hospital Universitario La Paz. Madrid. ²Unitat d'Hemofilia. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.

³Centro Nacional de Hemofilia. Banco Municipal de Sangre. Caracas. Venezuela. ⁴Unidad de Coagulopatías Congénitas.

Hospital Universitario La Fe. Valencia. ⁵Unidad de Hemofilia. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Desde las primeras descripciones de la enfermedad en el siglo II de nuestra era¹, hasta la situación actual, los mayores avances en el campo de la hemofilia giran en torno tanto a los logros obtenidos en el tratamiento sustitutivo, como en el tratamiento de las complicaciones de la artropatía hemofílica². El desarrollo de concentrados de factor y de centros de atención integral, especialmente en las últimas décadas del siglo XX, han conformado una era de importantes cambios en términos de supervivencia y calidad de vida para los pacientes con hemofilia³. Sin embargo, este exitoso avance terapéutico se ha visto ensombrecido por complicaciones relacionadas con el tratamiento, tanto infecciosas, como fue en la década de 1980 la transmisión de virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y hepatitis⁴, como inmunológicas derivadas del desarrollo de anticuerpos frente al factor VIII/IX, estas últimas conformando la complicación más importante en el momento actual del tratamiento de la hemofilia⁵.

Los avances en el desarrollo de nuevos productos más seguros y especialmente lo que ha venido denominándose bioingeniería de los concentrados, abre las puertas a unos esquemas terapéuticos mejorados⁶. Los conocimientos adquiridos en los últimos años en la estructura y función de los factores de la coagulación y la posibilidad de intervenir en ellos a través de la bioingeniería, permitirá un cambio en el concepto actual de concentrados. Poder mejorar la biosíntesis y secreción, aumentar su actividad funcional y conseguir una mayor biodisponibilidad y vida media plasmática son algunos de los objetivos puestos en marcha. Estos objetivos junto con la mejora en la antigenicidad/inmunogenicidad en los concentrados, consiguiendo una disminución en la incidencia en el desarrollo de inhibidores, conforman los retos de un futuro cercano en relación con la mejora de los concentrados de factores de la coagulación^{6,7}.

Otro aspecto interesante es el desarrollo de test de laboratorio que nos ofrezcan una visión más acertada del comportamiento de los factores de coagulación. En los años 1950 se desarrollaron pruebas globales que permitían un análisis del conjunto de la coagulación. Posteriormente surgió la necesidad de conocer en concreto la funcionalidad de los diferentes elementos que conformaban la coagulación. Hoy en día se está produciendo una vuelta a estos métodos, gracias

a las mejoras informáticas y de estandarización de las técnicas, permitiendo un conocimiento global del proceso de la coagulación y surgiendo como posibles métodos de monitorización de laboratorio del tratamiento en los pacientes con inhibidor^{8,9}.

Otro avance que se abordará en este panel de discusión es la situación actual de la terapia génica. La transferencia génica es un área terapéutica novedosa donde el principio activo es el ácido nucleico en lugar de una proteína o pequeñas moléculas¹⁰⁻¹³. Ya en el año 1997, diferentes grupos de trabajo consiguieron una expresión prolongada de niveles terapéuticos de FIX utilizando técnicas de transferencia génica en ratones y posteriormente se consiguió en un modelo de hemofilia A también en ratones. Los esfuerzos en trasladar estos hallazgos al modelo canino de hemofilia consiguieron al principio sólo pequeños niveles de factor a nivel plasmático (1-2 %), pero en pocos años se han obtenido niveles del 10-20 % a través de diferentes estrategias de transferencia génica¹². Los primeros ensayos clínicos en humanos han mostrado que muchos aspectos se pueden predecir desde el modelo canino de hemofilia, pero que otras dificultades en su desarrollo son características particulares del modelo humano. En la terapia génica de la hemofilia se han necesitado entre 5 y 8 años para pasar de resultados sólidos en el modelo de ratón al modelo canino de hemofilia, probablemente la resolución de los diferentes problemas aparecidos en los ensayos clínicos en humanos nos permitan en un tiempo al menos similar dar el salto desde el modelo canino al humano y conseguir de forma definitiva la anhelada curación de la hemofilia^{12,13}. El campo del conocimiento del desarrollo y tratamiento de los pacientes con inhibidor ha supuesto en los últimos años un importante avance en el campo de la hemofilia. Conocer el papel de los factores genéticos, tanto relacionados con la mutación genética condicionante de la hemofilia como con el sistema mayor de histocompatibilidad, el papel del sistema inmunitario y de los factores exógenos como el tipo y edad de inicio del tratamiento sustitutivo, así como procesos inflamatorios asociados, condiciona en el momento actual un gran reto¹⁴⁻¹⁸.

Éstos y otros muchos temas serán objeto de discusión a lo largo de la mesa redonda dedicada a valorar los avances recientes en hemofilia.

Bibliografía

1. Rosner F. Hemophilia in the Talmud and rabbinic writings. *Ann Intern Med.* 1969;70:833-7.
2. Young G, Aledort L. Therapy for haemophilia: recent advances and goals for the future. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2005; 10:173-84.
3. DiMichele D, Neufeld EJ. Hemophilia. A new approach to an old disease. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1998;12:1315-44.
4. Mannucci PM. AIDS, hepatitis and hemophilia in the 1980s: memoirs from an insider. *J Thromb Haemost.* 2003;1:2065-9.
5. Leissinger CA. Inhibitor development in patients with hemophilia: an overview. *Semin Hematol.* 2006;43 Suppl 4:1-2.
6. Pipe SW. The promise and challenges of bioengineered recombinant clotting factors. *J Thromb Haemost.* 2005;3: 1692-701.
7. Saenko EL, Pipe SW. Strategies towards a longer acting factor VIII. *Haemophilia.* 2006;12 Suppl 3:42-51.
8. Lillicrap D, Nair SC, Srivastava A, Rodeghiero F, Pabinger I, Federici AB. Laboratory issues in bleeding disorders. *Haemophilia.* 2006;12 Suppl 3:68-75.
9. Barrowcliffe TW, Cattaneo M, Podda GM, Bucciarelli P, Lussana F, Lecchi A, et al. New approaches for measuring coagulation. *Haemophilia.* 2006;12 Suppl 3:76-81.
10. Nathwani AC, McIntosh J, Davidoff AM. An update on gene therapy for hemophilia. *Curr Hematol Rep.* 2005;4:287-93.
11. Nathwani AC, Benjamin R, Nienhuis AW, Davidoff AM. Current status and prospects for gene therapy. *Vox Sang.* 2004; 87:73-81.
12. High K. Gene transfer for hemophilia: can therapeutic efficacy in large animals be safely translated to patients? *J Thromb Haemost.* 2005;3:1682-91.
13. Lillicrap D, Vandendriessche T, High K. Cellular and genetic therapies for haemophilia. *Haemophilia.* 2006;12 Suppl 3: 36-41.
14. Morado M, Villar A, Jiménez Yuste V, Quintana M, Hernández Navarro F. Prophylactic treatment effects on inhibitor risk: experience in one centre. *Haemophilia.* 2005;11:79-83.
15. Astermark J. Why do inhibitors develop? Principles of and factors influencing the risk for inhibitor development in haemophilia. *Haemophilia.* 2006;12 Suppl 3:52-60.
16. White GC, 2nd, Kempton CL, Grimsley A, Nielsen B, Roberts HR. Cellular immune responses in hemophilia: why do inhibitors develop in some, but not all hemophiliacs? *J Thromb Haemost.* 2005;3:1676-81.
17. Astermark J, Oldenburg J, Pavlova A, Berntorp E, Lefvert AK. Polymorphisms in the IL10 but not in the IL1beta and IL4 genes are associated with inhibitor development in patients with hemophilia A. *Blood.* 2006;107:3167-72.
18. Santagostino E, Mancuso ME, Rocino A, Mancuso G, Maz-zucconi MG, Tagliaferri A, et al. Environmental risk factors for inhibitor development in children with haemophilia A: a case-control study. *Br J Haematol.* 2005;130:422-7.

Acreditación del Laboratorio de Hematología. Hacia la UNE-EN ISO 15189

M.M. PUJOL

Clínica Corachán. Barcelona.

Experiencia de un servicio de transfusión en certificación ISO 9000

La irrupción del término calidad en el mundo empresarial tiene su origen a mediados del siglo XX, expresando la preocupación del ser humano por el trabajo bien hecho, empezándose a trabajar de forma estandarizada con conceptos de calidad sobre los productos manufacturados (control de calidad, lotes, caducidad, garantía, etc.).

La implantación de los sistemas de calidad en la actividad sanitaria se ha llevado a cabo mucho más tarde, y dentro de las actividades médicas, el ámbito del laboratorio de hematología, la medicina transfusional y la donación de hemoderivados están entre las pioneras en desarrollar sistemas de calidad. Pocas actividades médicas están sujetas a normas y reguladas por ley como lo está la medicina transfusional y la donación sanguínea. Dichas regulaciones pretenden mejorar la calidad de los productos elaborados, detectar y corregir posibles errores durante el proceso de elaboración y/o transfusión. Nos preguntamos por qué la transfusión sanguínea está sometida a la presión de incorporar sistemas de calidad, normativas legales, recomendaciones de las sociedades científicas, el motivo es que la transfusión se puede definir como un injerto tisular de fácil obtención e infusión, pero de enorme complejidad en cuanto a intervención de personal sanitario, servicios implicados, grado de urgencia y elevado número de transfusiones/año. No se debe olvidar que en la reciente normativa legal (RD 1088/2005) requiere que los bancos de sangre dispongan de un sistema de calidad, que dadas las características autonómicas de nuestro país, aún está por decidir la forma de implantación.

La decisión de implantar en un servicio un sistema de calidad es una decisión de carácter estratégico y, por ello, debe contar con la voluntad y el compromiso de la dirección, ya que comporta recursos materiales y humanos y la norma dedica varios puntos a exigir que su implicación pueda ser demostrada.

1. A nivel directivo: la decisión de optar por un sistema de calidad no puede afrontarse sin antes haber dedicado un tiempo prudencial para asentar las bases de la nueva estrategia de calidad y elaborar un plan de actuación.

Según Senlle hay cinco "ítems" que deben estudiarse detenidamente:

- La estructura del servicio/empresa, su organigrama, departamentos, cargos y funciones (fig. 1).
- La dirección y estilo de dirección.
- La filosofía y cultura empresarial.
- Las comunicaciones desde el punto de vista técnico y humano.
- La participación del personal en las decisiones y en los beneficios, como forma de sentirse empresa.

Si no se han hallado respuestas, o éstas han sido negativas, tal vez la institución no está preparada para iniciar el proceso y deben optar por cambios más pequeños hacia la calidad.

2. Creación de un Comité de Calidad, donde estén representadas todas las áreas del laboratorio. Tiene como funciones principales: aprobación de los objetivos de calidad, planes de formación, planificación de auditorías internas, informes de éstas, revisión de las incidencias y no conformidades y elaboración del informe de revisión de la calidad.
3. ¿Cómo organizarse para llevar a cabo el proyecto? Puede optarse por realizar todo el proceso sin asesoramiento externo o requerir los servicios de una empresa consultora que puede realizar desde la planificación de la implantación hasta la elaboración de la documentación, auditorías, etc. La mayor parte de servicios optan por la segunda opción.
4. Identificación de los procesos. Previamente a desarrollar el mapa de procesos es necesario revisar con detenimiento todos los procesos que se realizan, para determinar cuáles son las coincidencias y las carencias con respecto a los requerimientos de la norma ISO 9000. Existen tres tipos de procesos. Procesos estratégicos, que definen la evolución y el futuro del servicio, procesos operativos, directamente ligados a la prestación de servicios que deben satisfacer las expectativas del cliente y procesos de soporte, que dan apoyo a los procesos operativos. Cada proceso puede tener subprocesos, con sus correspondientes indicadores de calidad.
5. Elaboración de la documentación del sistema de gestión de calidad representa el núcleo del proyecto de la implantación de la ISO 9000. Tiene varios niveles.

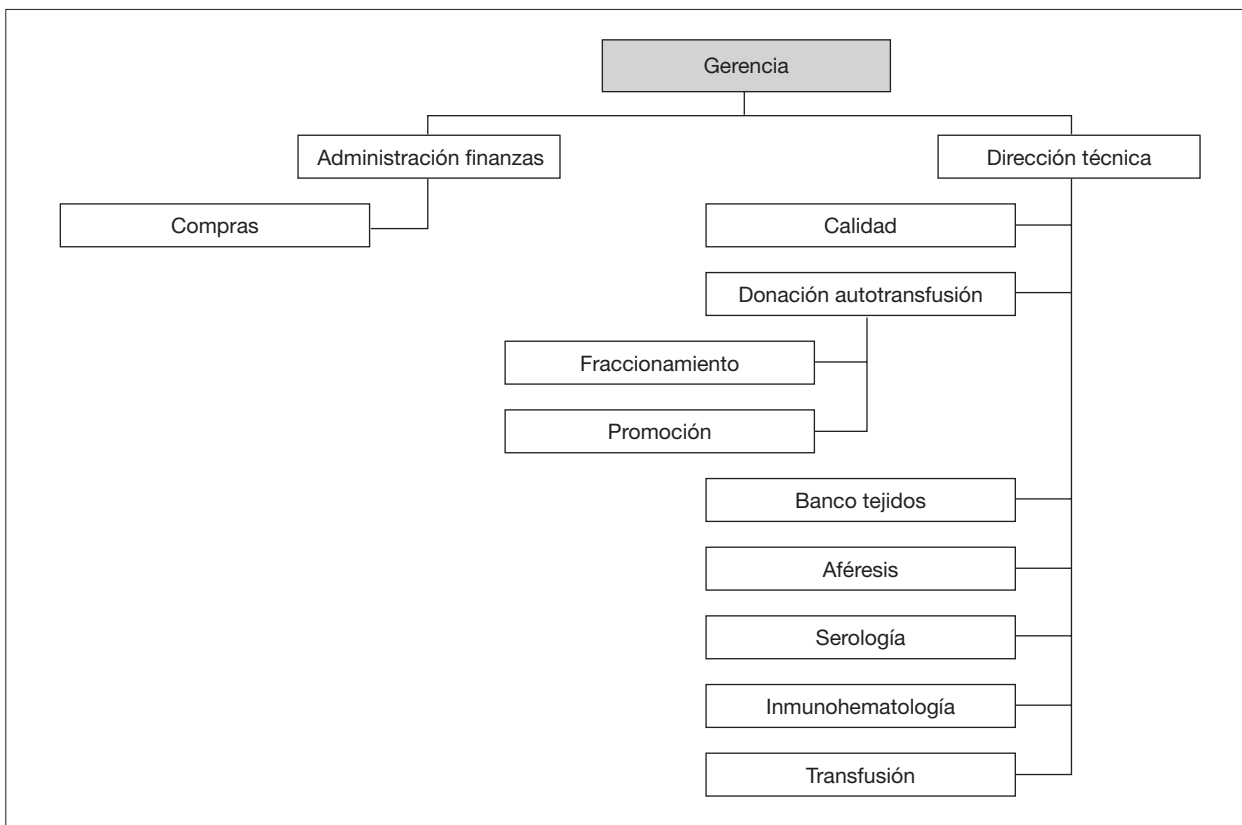


Figura 1. Organigrama servicio/empresa.

- Manual de calidad, donde se define la política de calidad del servicio
 - Procedimientos generales, en el que se describen las actividades del servicio, incluyendo el alcance, responsabilidades, desarrollo (instrucciones técnicas) y registros que genera la actividad. Esta documentación da respuesta a preguntas clave: ¿qué se hace en nuestro servicio?, ¿quién lo hace?, ¿cómo lo hace?, ¿cuándo se hace?, ¿cómo se deja constancia de los que se ha hecho?
 - Registros de calidad. Constituyen la evidencia de nuestra actividad y permiten la trazabilidad de todo el proceso.
6. Formación. Una vez se ha diseñado el organigrama del servicio y se han asignado las responsabilidades, el responsable de calidad debe diseñar un plan de formación orientado a todo el personal del servicio. Ayuda a implicar a todo el personal en la consecución de la certificación y hace más comprensible el léxico de la norma. Un capítulo importante es el diseño de un plan de formación para el personal que se incorpora, ya que garantiza una correcta formación tutelada de la tarea específica de su puesto laboral.
 7. Implantación y auditoría interna. Una vez revisados y aprobados los documentos, deben distribuirse a los responsables de su cumplimiento. Puede hacerse de dos formas, una vez finalizada la revisión de documentos o de forma gradual, a medida que se disponga de ellos.

8. Certificación. Una vez se ha entregado la documentación empieza a generarse registros de calidad, como evidencia de la actividad realizada. Después de un cierto tiempo de rodaje, es el momento de plantear una auditoría interna, que permita comprobar hasta qué punto funciona correctamente el sistema de calidad diseñado. Si el resultado de dicha auditoría muestra no conformidades con la norma, se generan acciones correctoras y preventivas.
9. Mantenimiento de la certificación. El sistema de calidad se evalúa de forma periódica (semestral o anualmente) y cada 3 años se renueva la certificación, entrando en un nuevo estadio de calidad, la mejora continua.

Conclusiones

El compromiso con la calidad está plenamente afianzado en el ámbito de la medicina transfusional, formando parte de su gestión diaria, siendo estos sistemas los que obligan a la búsqueda de la mejora continua, tales como:

1. Incorporación de nuevas tecnologías tanto en aspectos técnicos como organizativos.
2. Evaluación de la satisfacción del cliente, tanto interno como externo.

3. Analizar el coste de la calidad y la no calidad.
4. Disponer de indicadores de calidad a todos los niveles de la organización, incluso de otros centros para comparar y aplicar mejoras.
5. Mejorar el plan de formación a todos los niveles de la organización.
6. Aplicar a nuestros procesos la mejora continua.
7. Unificación de los criterios y sistematización de los procedimientos manuales.

Bibliografía

Calidad Total en los Servicios de Administración pública. Ed. Gestión 2000. Andrés Senlle.

Certificación y Acreditación de los bancos de sangre. Pujol MM, Grífols JR. Organización en banco de sangre. III Curso Hemoterapia. FEHH.

Directiva 2002/98/CE del Parlamento Europeo. Normas de calidad y de seguridad para la extracción, verificación, tratamiento, almacenamiento y distribución de sangre humana y sus componentes.

Etapas para conseguir un sistema de gestión total de la calidad en los laboratorios. Jou JM. II Curso de actualización de los sistemas de calidad en los laboratorios de Hematología y Hemoterapia. FEHH.

Evaluación de la calidad en medicina transfusional: indicadores de calidad. L. Barbolla. SETS n.º 55.

Guía práctica de medicina transfusional. Petrides M, Stack G. AABB PRESS/SETS.

Normativa ISO: Visión general de la normativa. Aplicación al laboratorio clínico. II Máster en dirección y gestión de Laboratorios clínicos. Evaristo Gutiérrez.

Sistemas de Gestión de calidad. Requisitos UNE-en ISO 9001. 2000.