

# TEMAS CLAVE EN EL TRATAMIENTO DE LA HEMOFILIA: PRODUCTOS Y ATENCIÓN

Preparado por la  
Federación Mundial de Hemofilia

Publicada por la Federación Mundial de Hemofilia.

© Copyright World Federation of Hemophilia, 1997

Esta publicación está disponible en el sitio web de la Federación Mundial de Hemofilia en [www.wfh.org](http://www.wfh.org). También se pueden adquirir copias adicionales escribiendo a la FMH:

Federación Mundial de Hemofilia  
1425 René Lévesque Boulevard West, Suite 1010  
Montréal, Québec H3G 1T7  
CANADÁ  
Tel. : (514) 875-7944  
Fax : (514) 875-8916  
Correo-electrónico: [wfh@wfh.org](mailto:wfh@wfh.org)  
Internet: [www.wfh.org](http://www.wfh.org)

El propósito de la serie *Hechos y Cifras* es brindar información general sobre los productos sustitutivos de factor y la administración de la atención para la hemofilia. La Federación Mundial de Hemofilia no se involucra en el ejercicio de la medicina, y bajo ninguna circunstancia recomienda un tratamiento en particular para individuos específicos. Las dosis recomendadas y otros regimenes de tratamiento son revisados continuamente, conforme se reconocen nuevos efectos secundarios. La FMH no reconoce, de modo explícito o implícito alguno, que las dosis de medicamentos u otras recomendaciones de tratamiento en esta publicación sean las adecuadas. Debido a lo anterior, se recomienda enfáticamente al lector buscar la asesoría de un consejero médico y/o consultar las instrucciones impresas que proporciona la compañía farmacéutica antes de administrar cualquiera de los medicamentos a los que se hace referencia en esta monografía.

Las afirmaciones y las opiniones aquí expresadas no necesariamente representan las opiniones, políticas o recomendaciones de la Federación Mundial de Hemofilia, de su Comité Ejecutivo, o de su personal.

# Temas clave en el tratamiento de la hemofilia: Productos y Atención

## Indice

Lista de Figuras y Tablas .....	v
Reconocimientos.....	v
<b>1 Introducción .....</b>	<b>1</b>
1.1 Hemofilia .....	1
1.1.1 Definiciones .....	1
1.1.2 Incidencia.....	1
1.1.3 Gravedad .....	1
1.1.4 Manifestaciones.....	2
1.1.5 Artropatía .....	3
1.1.6 El impacto económico de la hemofilia .....	3
1.2 Tratamiento: Breve descripción.....	3
1.2.1 Tratamiento básico .....	3
1.2.2 Atención integral .....	4
1.2.3 Inhibidores del factor VIII o factor IX .....	4
1.2.4 Detección de portadoras y diagnóstico prenatal .....	5
<b>2 Hemoderivados: Recolección y seguridad.....</b>	<b>5</b>
2.1 Hemoderivados y tratamiento sustitutivo.....	5
2.2 Recolección de sangre .....	5
2.2.1 Donantes voluntarios y remunerados .....	5
2.2.2 Análisis de donantes de sangre .....	8
2.2.3 Plasmaféresis.....	8
2.3 Volumen anualmente requerido de sangre para el tratamiento de la hemofilia A.....	8
2.4 Temas sobre seguridad .....	8
2.4.1 Contaminación viral de los hemoderivados .....	8
2.4.2 Medidas diseñadas para eliminar la contaminación viral.....	9
<b>3 Hemoderivados: Elaboración .....</b>	<b>9</b>
3.1 Preparación.....	9
3.2 Plasma .....	9
3.3 Crioprecipitado .....	10
3.4 Concentrados .....	10
3.4.1 Medidas de seguridad disponibles durante el fraccionamiento.....	10
3.4.2 Pureza y seguridad.....	11
3.5 Factores VIII y IX recombinantes .....	11
<b>4 Hemoderivados: Abastecimiento y precio.....</b>	<b>12</b>
4.1 Elaboración de crioprecipitado.....	12
4.2 Elaboración de concentrados de pureza intermedia .....	12
4.3 Elaboración de concentrados de alta pureza: Plantas nacionales de fraccionamiento .....	12
4.4 Fraccionamiento por contrato.....	13
4.5 Compra internacional de derivados del plasma .....	13

<b>5 Mercado internacional</b> .....	16
5.1 Fluctuaciones de precio.....	16
5.2 Precios actuales de venta .....	16
5.3 Producción mundial .....	16
5.4 Tendencias actuales de la industria que afectan los precios (febrero de 1997) .....	16
<b>6 Cómo organizar un programa nacional para el tratamiento integral de la hemofilia</b> .....	17
6.1 Enfoque estructurado .....	18
6.2 Diagnóstico .....	20
6.3 Centros de tratamiento.....	20
6.4 Organizaciones nacionales de hemofilia .....	20
6.5 Cómo planificar su propio sistema.....	21
6.6 Diagnóstico y control de laboratorio.....	22
6.7 Cómo capacitar a un equipo para tratamiento integral.....	23
6.8 Programas educativos.....	23
6.9 Apoyo social y psicológico .....	24
6.10 Seguridad y el derecho del paciente a decidir .....	24
6.11 Temas administrativos y financieros relacionados con los programas nacionales .....	25
6.11.1 Control de seguridad de los productos importados de sangre .....	25
6.11.2 Transporte .....	25
6.11.3 Instalaciones nacionales de almacenamiento.....	25
6.11.4 Sistema de información.....	26
6.11.5 Administración de un programa nacional .....	26
6.11.6 Consideraciones financieras .....	26
6.12 Auditoría clínica de un programa nacional .....	27
<b>Glosario de términos</b> .....	28

## Lista de Figuras y Tablas

	Página
<b>Figura 1</b>	Rango de actividad de los factores VIII y IX.....2
<b>Figura 2</b>	Incidencia de sangrado en articulaciones específicas.....3
<b>Figura 3</b>	Componentes de la sangre .....7
<b>Tabla 1</b>	Cantidad habitual de factor VIII requerida anualmente para administrar tratamiento a un adulto con hemofilia A severa .....8
<b>Tabla 2</b>	Unidades requeridas de factor VIII para una población .....8
<b>Figura 4</b>	Pasos clave en la producción de crioprecipitado y concentrados de factor .....10
<b>Tabla 3</b>	Niveles de purificación en la fabricación .....11
<b>Figura 5</b>	Capacidad mundial de fraccionamiento de plasma por región (en miles de litros por año) .....13
<b>Tabla 4</b>	Ventajas y desventajas de las fuentes de abastecimiento.....14
<b>Figura 6</b>	Ciclo de tratamiento para un paciente con hemofilia .....19
<b>Tabla 5</b>	Instalaciones disponibles en centros de experiencia .....21
<b>Tabla 6</b>	Análisis básicos requeridos para las personas con hemofilia.....22
<b>Tabla 7</b>	Partidas presupuestarias para un programa nacional .....27

*Observe que las definiciones de palabras impresas en negritas están incluidas en el glosario al final del texto.*

## Reconocimientos

Este documento fue preparado por la Secretaría de la Federación Mundial de Hemofilia con la colaboración de los miembros del Comité Ejecutivo, en particular la de los Drs. Bruce Evatt, Peter Jones, y Carol K. Kasper, así como la de otros asesores médicos y no profesionales de la FMH, incluyendo, Patrick Robert, *Marketing Research Bureau* (EE.UU.); Donald E. Colburn y L. J. Maynard, *American Homecare Federation*; Dr. Thierry Burnouf, *Servicios de Productos de Plasma Haemonetics* (Francia).

En la Secretaría se encuentra disponible información adicional sobre varios de los temas tratados en este documento. Tenemos la intención de actualizar este documento periódicamente para incluir cualquier información nueva. Si usted desea ayudar a mejorar este documento, le rogamos que envíe sus comentarios o sugerencias a la Secretaría de la FMH, con sede en 1310 Greene avenue, Suite 500, Montréal, QC H3Z 2B2, Canadá.

Gracias.

Febrero de 1997

(Revisada en diciembre de 1997)



## 1 Introducción

Actualmente, el tratamiento de la hemofilia a nivel mundial se encuentra disponible tan sólo para el 20% de la población afectada, y la mayor parte de ésta reside en países desarrollados. Esta situación está cambiando lentamente conforme se propaga la información sobre los tratamientos efectivos disponibles. Las autoridades sanitarias actualmente comprometidas en mejorar la atención de la hemofilia en sus países tienen que enfrentarse a temas específicos que requieren conocimientos acerca de la enfermedad. Este documento, ha sido elaborado por la Federación Mundial de Hemofilia (FMH), con el objetivo de proporcionar ayuda en la toma de decisiones a los responsables del mejoramiento de la atención de la hemofilia.

Fundada en 1963, la FMH es una federación de organizaciones nacionales que representan a 88 países. Su misión es promover universalmente los servicios y la atención de las personas con hemofilia y trastornos afines.

### 1.1 Hemofilia

#### 1.1.1 Definiciones

La Hemofilia es un trastorno de la coagulación que se hereda genéticamente. Existen dos tipos de hemofilia: la **hemofilia A**, o deficiencia del **factor VIII** de la coagulación, y la **hemofilia B**, o deficiencia del **factor IX** de la coagulación. El grado de deficiencia varía desde leve a grave. Aproximadamente un tercio de los casos de hemofilia ocurre sin historia familiar previa (**hemofilia esporádica**). Se asume que estos casos son el resultado de una mutación genética.

Debido al patrón genético de herencia, el trastorno generalmente afecta sólo a los hombres. Aproximadamente un tercio de los casos ocurre sin historia previa. Las mujeres con un gen de hemofilia se conocen como **portadoras**. Cada hija de una madre portadora tiene una probabilidad del 50% de ser portadora. Cada hijo tiene una

probabilidad del 50% de padecer hemofilia. Generalmente, pero no siempre, las portadoras no padecen síntomas.

También la **Enfermedad Von Willebrand (EvW)** es un trastorno de la coagulación hereditario muy común. Los pacientes con la EvW tienen una síntesis reducida del factor von Willebrand o sintetizan factor von Willebrand que no funciona normalmente. Este trastorno afecta tanto a hombres como a mujeres, y los síntomas generalmente no son tan graves como los de una persona con hemofilia, pero sí suelen ocurrir hemorragias nasales, orales o del tracto intestinal.

La enfermedad Von Willebrand es probablemente la más común de las enfermedades hereditarias de coagulación aunque generalmente es la menos grave.

#### 1.1.2 Incidencia

La incidencia de la hemofilia en la población mundial es de uno entre diez mil personas. En su forma grave, la incidencia es uno entre dieciséis mil. No se conoce una variación geográfica en la incidencia de la hemofilia A o la hemofilia B. Se ha calculado que existen a nivel mundial aproximadamente 350 000 personas con hemofilia A grave o moderada. La Hemofilia B es cinco veces menos común que la hemofilia A.

#### 1.1.3 Gravedad

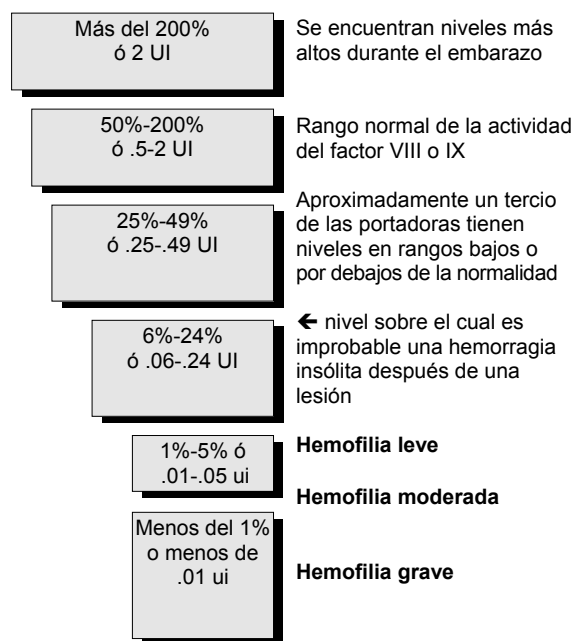
La gravedad de la hemofilia depende del nivel de actividad en la sangre del factor VIII o factor IX de coagulación. Actualmente no se dispone de un análisis cuantitativo específico para medir la actividad, no obstante, tradicionalmente la gravedad se expresa en términos de porcentaje de la actividad promedio normal de coagulación. La actividad promedio normal se define como 100%. Una forma de expresión más actual es la utilización de **unidades internacionales (UI)** de factor de coagulación por mililitro (ml) de sangre completa (vea Figura 1, p. 2).

Las portadoras de hemofilia frecuentemente también tienen niveles de factor VIII o IX por debajo del nivel normal.

Dichas mujeres corren riesgo de presentar problemas de coagulación durante la menstruación, o durante una intervención quirúrgica o extracción dental si no reciben tratamiento apropiado.

Con frecuencia, el nivel de la actividad del factor de coagulación en un individuo determina la gravedad clínica de la hemofilia, aunque la relación no es estrictamente paralela, así como tampoco un individuo experimenta síntomas consistentes. Los individuos con hemofilia grave sangran espontáneamente en las principales articulaciones y músculos. Los individuos afectados moderadamente generalmente sangran sólo después de un traumatismo. No obstante, los casos de hemofilia varían, y con frecuencia, una persona con hemofilia moderada puede sangrar de forma espontánea. Las personas afectadas levemente generalmente sangran sólo como resultado de una cirugía o lesión mayor.

**Figura 1** Rango de la actividad del factor VIII y factor IX como % de la actividad normal del factor en la sangre y en número de UI por ml de sangre completa



Fuente: Peter Jones. *Viviendo con Hemofilia*. 4<sup>ta</sup>Ed. Oxford UP 1995

#### 1.1.4 Manifestaciones

La hemofilia grave generalmente se suele manifestar en el primer año de vida con la aparición de grandes hematomas, durante la

circuncisión o cuando un sangrado prolongado sugiere algo poco común, a menudo a causa de pequeñas lesiones en la cavidad bucal. La hemofilia moderada o leve suele aparecer por primera vez después de una intervención quirúrgica o extracción dental como una hemorragia prolongada o sangrado diferido.

El sangrado en los pacientes con hemofilia puede suceder en cualquier momento del día o de la noche. Sin tratamiento, el sangrado se prolonga. Las hemorragias sin tratamiento pueden provocar anemia. Las hemorragias hemofílicas en espacios confinados (cráneo, articulaciones, grandes masas musculares) cesan sólo cuando la presión del tejido circundante es igual o excede a la presión de la sangre que se libera.

Las hemorragias en las articulaciones o músculos son recurrentes. Por lo general, un individuo con hemofilia A grave, sangra unas treinticinco veces por año. Algunos individuos, generalmente aquellos con hemofilia B, sangran con menos frecuencia. Algunos sangran diariamente; la frecuencia del sangrado es más alta en tejidos o articulaciones que han sido ya dañados previamente por hemorragias no tratadas.

El dolor agudo es uno de los resultados inmediatos de una hemorragia interna sin tratamiento. El mejor control del dolor es el tratamiento del episodio de sangrado. Las hemorragias repetidas en la misma articulación conducen a la lesión de los tejidos normales y al desarrollo de una artritis crónica, dolorosa e incapacitante. Este tipo de artritis es irreversible y el dolor o la incapacidad funcional pueden ser mejorados con cirugía reconstructiva mayor.

La hemofilia sin tratamiento es una enfermedad mortal. A comienzos de siglo, la esperanza de vida de alguien con hemofilia, como el Príncipe Alexis (hijo del Zar Nicolás de Rusia) era menos de quince años. Hoy en día, con un correcto tratamiento, la esperanza de vida de Alexis sería diez años menos que la de los varones sin hemofilia.

Las necesidades básicas del individuo con hemofilia grave son un diagnóstico correcto, (el cual identifica el nivel anormal y/o la actividad del factor de coagulación), y



la disponibilidad de tratamiento sustitutivo en todo momento.

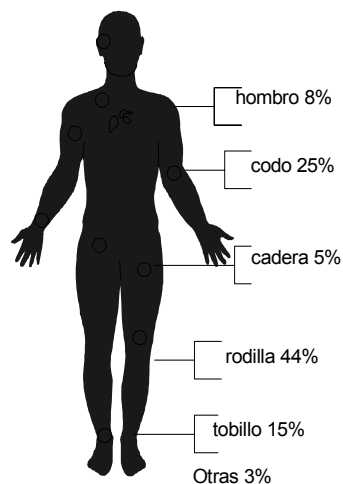
### 1.1.5 Artropatía

La mayoría de las hemorragias en las articulaciones no está relacionada con el estrés y las tensiones normales de la vida cotidiana y se les conoce como episodios “espontáneos” de sangrado. No obstante, una vez que una hemorragia ocurre, la articulación está predispuesta para episodios de sangrado futuros, y un trauma puede ser la causa de posteriores hemorragias en esa articulación. Exista una limitación del movimiento en la articulación, que conduce a una rigidez y atrofia muscular del miembro.

Cuando se padece hemofilia grave, las hemorragias en las articulaciones comienzan antes de los tres años de edad. No obstante, las hemorragias en una articulación pueden ocurrir a lo largo de la vida del individuo. Las rodillas, codos y tobillos son las articulaciones más frecuentemente afectadas, mientras que las caderas y hombros sólo ocasionalmente se ven afectados.

Sin tratamiento, las personas con hemofilia severa necesitan generalmente de cirugía ortopédica.

**Figura 2** Incidencia de sangrado en articulaciones específicas



### 1.1.6 El Impacto económico de la hemofilia

La hemofilia es tratable, aún en su forma más severa. Sin tratamiento, conduce a una

discapacidad crónica precoz, y muy a menudo en muerte prematura. Si bien el tratamiento adecuado es costoso, el tratamiento inadecuado es aún más costoso, tanto para los individuos, como para sus familias y la comunidad en general. La falta de tratamiento apropiado y oportuno puede llevar a las siguientes situaciones:

- daños en las articulaciones y la necesidad de tratamiento ortopédico
- daños múltiples en las articulaciones y pérdida de la estructura muscular normal, conduciendo a una movilidad gravemente limitada
- uso permanente de calibradores, muletas, o silla de ruedas
- hospitalización prolongada
- el mal uso, o incluso el derroche de costosos productos terapéuticos
- absentismo escolar, el cual a su vez limita las oportunidades educacionales y de empleo para los individuos con hemofilia
- trastornos de la vida familiar debido a la búsqueda de tratamiento para los niños con hemofilia

## 1.2 Tratamiento: Breve descripción

### 1.2.1 Tratamiento básico

El tratamiento se basa en la simple inyección del factor deficiente directamente en la vena del paciente. El tratamiento puede prevenir hemorragias o minimizar sus efectos de manera que el paciente permanezca libre de incapacidades y complicaciones.

Las hemorragias cesan cuando una cantidad suficiente de factor de coagulación llega al sitio lesionado. El reemplazo del factor carente puede ser hecho en anticipación de una hemorragia, o — a como es la práctica más común — tan pronto como el paciente se da cuenta que está sangrando. Cuando el tratamiento se administra al comienzo de un episodio de sangrado, las probabilidades que continúe la hemorragia se reducen. Cuando se aplaza el tratamiento, la hemorragia continúa y progresa, causando más daños en los tejidos; aumentando a su vez, la probabilidad de hemorragias adicionales posteriormente. La terapia precoz por lo

tanto, consigue un aumento en la capacidad del paciente y una reducción en la necesidad de tratamientos repetidos.

Los factores de coagulación se encuentran en las siguientes preparaciones de tratamiento ordenadas según su concentración de menor a mayor:

- sangre completa
- plasma
- crioprecipitado
- concentrados de factor

La cantidad de cualquiera de los factores de coagulación en la sangre completa o en el plasma es insuficiente en proporción al volumen necesario para una terapia adecuada en la gran mayoría de los episodios de sangrado.

En muchos casos de hemofilia A leve, y en la mayoría de los casos de la enfermedad von Willebrand, el propio organismo es capaz de liberar suficiente factor VIII si es estimulado por la hormona sintética llamada **Desmopresina**. Esta hormona puede ser administrada intravenosamente, por inyección subcutánea o en una preparación altamente concentrada, con un atomizador intranasal. La desmopresina no induce la liberación del factor IX.

Las hemorragias graves o las cirugías requieren terapia de reemplazo continua o intermitente para mantener niveles adecuados de los factores de coagulación.

Las infecciones predisponen a hemorragias adicionales y se recomienda un tratamiento antibiótico precoz para las infecciones bacterianas comprobadas. Dicho tratamiento debe ser administrado oral o intravenosamente, y no con una inyección intramuscular debido al riesgo de provocar una hemorragia.

El tratamiento con sangre completa o plasma generalmente se administra en un hospital. Es posible administrar tratamiento con hemoderivados o concentrados de factor fuera del hospital, y a esto se le llama **terapia domiciliar**.

### 1.2.2 Atención integral

El tratamiento de la hemofilia y de la enfermedad von Willebrand va más allá de las simples inyecciones o tratamiento con desmopresina. La atención integral busca manejar de forma coordinada todos los problemas que puedan ocurrirle a un individuo con un trastorno de coagulación. Por lo tanto abarca desde el diagnóstico hasta los problemas musculoesqueléticos, desde la terapia domiciliar, movilidad y fisioterapia, hasta los efectos emocionales y psicológicos de vivir con un trastorno de coagulación tanto para el individuo como para su familia.

La atención integral involucra una variedad de tratamientos y control cuidadoso (episodios hemorrágicos, tratamiento, detección de inhibidores, evaluaciones musculoesqueléticas e inmunológicas, evaluaciones para fisioterapia y ejercicios, y apoyo psicológico entre otras cosas). Al mantener un historial del estado general de salud de la persona, tratamientos y ejercicio, y la interrelación de estas cosas entre sí, los pacientes con acceso a la atención integral pueden comenzar a documentar cuáles son las prácticas que reducen de manera más efectiva sus hemorragias y les permiten recuperar el control de sus vidas. Los miembros del equipo de atención integral trabajan para prevenir problemas, o para tratarlos en sus etapas iniciales antes de que afecten la salud o bienestar del individuo.

### 1.2.3 Inhibidores del factor VIII o factor IX

Los **inhibidores** son anticuerpos frente al factor VIII o factor IX que impiden la efectividad de la terapia. Aparecen casi exclusivamente en pacientes con hemofilia moderada y grave. Los inhibidores se desarrollan en una minoría de los pacientes y *es* posible predecir la disposición natural de un individuo dado para desarrollarlos, si se conoce el patrón de mutación de su gen. La mayoría de los inhibidores surge después de relativamente pocos tratamientos, generalmente a temprana edad. En general, cuanto mayor sea el tratamiento recibido por una persona con un trastorno de coagulación sin haber desarrollado un inhibidor, menor será la posibilidad que desarrolle uno. La

aparición de un inhibidor puede complicar el tratamiento y hacerlo mucho más costoso.

#### 1.2.4 Detección de portadoras y diagnóstico prenatal

Las técnicas modernas, incluyendo la aplicación de la tecnología de ADN, han abierto opciones para las parejas que tienen planes de formar una familia. Cuando existe un historial de hemofilia en una familia, es posible identificar acertadamente a la mayoría de las mujeres portadoras del gen de la hemofilia. Las mujeres que saben que son portadoras, o podrían ser portadoras, pueden tener opciones para el diagnóstico prenatal.

En el caso de la hemofilia A y B es importante conocer los niveles de factor de la niña durante su infancia. La actividad de coagulación del factor VIII ó IX en una portadora puede ser suficientemente baja para constituir una hemofilia leve, y necesitar tratamiento sustitutivo.

## 2 Hemoderivados: Recolección y seguridad

### 2.1 Hemoderivados y tratamiento sustitutivo

La hemofilia es el resultado de una deficiencia o reducción de un factor (factor VIII o factor IX) en la sangre de una persona. El tratamiento de la hemofilia requiere el reemplazo del factor carente con un producto apropiado. Hasta la aparición reciente de los **productos recombinantes** de factor VIII, los cuales son desarrollados por ingeniería genética, todo tratamiento era realizado con **productos hemoderivados**. (En febrero de 1997, se autorizó y aprobó la venta de factor IX recombinante en los E.U.A., pero todavía no se encuentra disponible comercialmente). Hoy en día, hasta el 70% de los pacientes en los países industrializados, y la gran mayoría de los pacientes en los países en desarrollo, recibe tratamiento con hemoderivados.

La sangre tiene tres tipos de componentes celulares, glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas, y un

componente líquido llamado **plasma**. El plasma puede ser usado para transfusiones o para producir **crioprecipitado** y derivados del plasma (ver Figura 3, p. 7).

El plasma también se usa para fabricar otros hemoderivados los cuales tienen una demanda creciente para el tratamiento de otras patologías. Los que se usan más comúnmente son las inmunoglobulinas y la albúmina. Al proceso de separar el plasma en sus diferentes componentes se le llama **fraccionamiento**.

El factor VIII se encuentra en los siguientes productos ordenados según su concentración de menor a mayor: sangre fresca, **plasma fresco congelado**, plasma recientemente separado, plasma fresco seco (**liofilizado**), crioprecipitado, **concentrado** de factor VIII derivado de la sangre, factor VIII recombinante. Las cantidades disponibles en la sangre fresca completa y el plasma son insuficientes para controlar hemorragias mayores o para cubrir cirugías.

El factor IX se encuentra presente (en orden de menor a mayor concentración) en la sangre fresca completa, plasma recientemente separado, plasma fresco congelado, plasma fresco seco (liofilizado), **plasma carente de factor VIII**, concentrados de factor IX derivados de la sangre.

### 2.2 Recolección de sangre

#### 2.2.1 Donantes voluntarios y remunerados

El tratamiento de la hemofilia es altamente dependiente de las donaciones de sangre. La política de muchos organismos nacionales e internacionales, incluyendo la Organización Mundial de la Salud, se basa en la recomendación de que la sangre y sus derivados sean obtenidos de donantes altruistas voluntarios. No obstante, debido a la dificultad de obtener una cantidad suficiente de sangre por medio de las donaciones voluntarias, actualmente la mayor parte del abastecimiento mundial de concentrados de factor VIII y factor IX es fabricado por compañías comerciales, con plasma analizado proveniente de donantes remunerados. Hoy en día, los E.U.A.

suministran más del 50% del plasma fraccionado del mundo. De esta cantidad, el 75% proviene de la **plasmaféresis** de donantes remunerados (ver sección 2.2.3, p. 8).

Hasta que se conoció mejor la transmisión viral a través de los hemoderivados, muchos donantes remunerados provenían de poblaciones ahora consideradas de riesgo para enfermedades contagiosas. En consecuencia, tanto los gobiernos como la industria han mejorado los criterios de selección de donantes de sangre y los análisis de sangre.

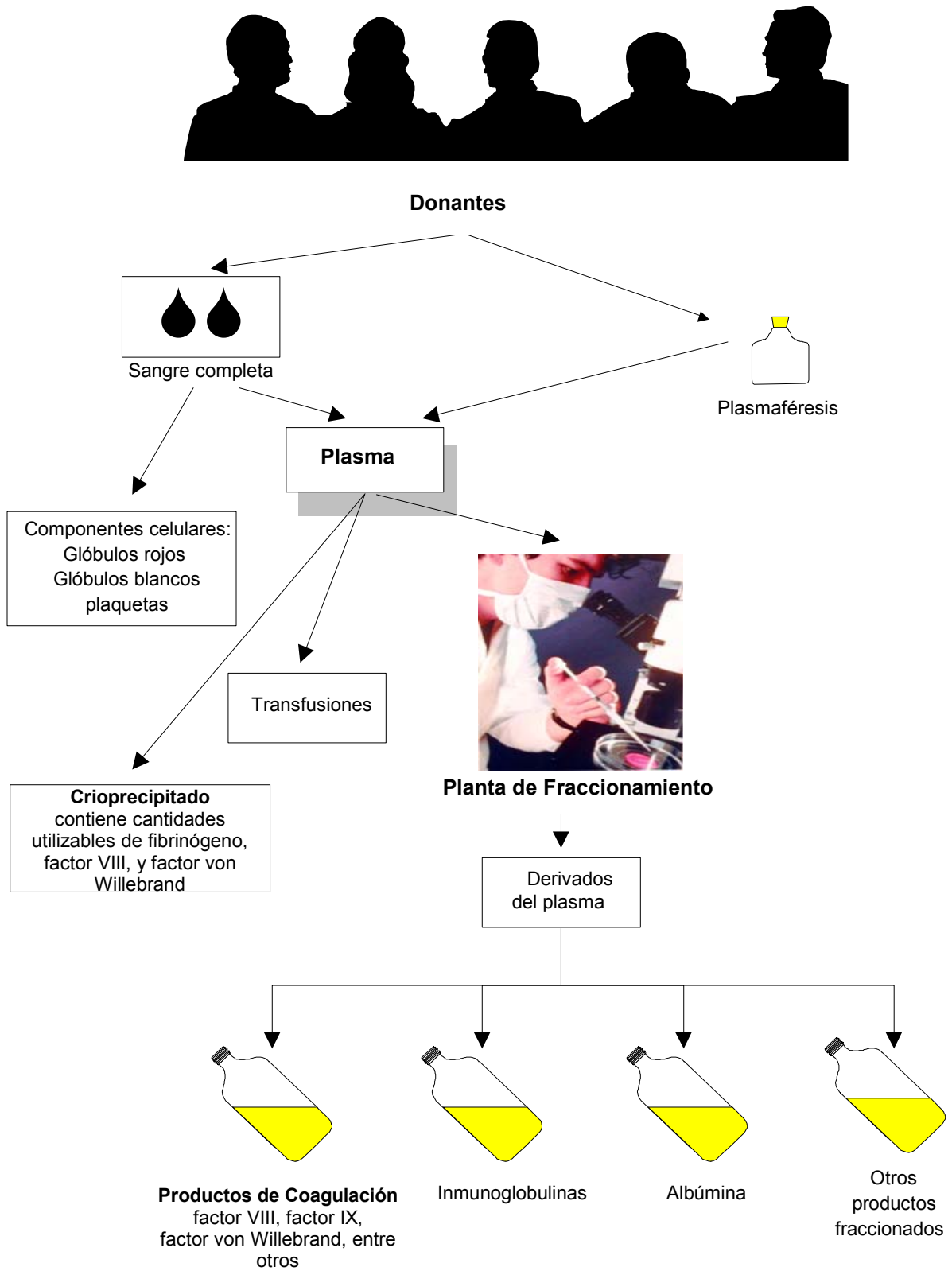
Hoy en día, los donantes remunerados que están inscritos en un programa oficial no suponen un riesgo adicional aparente de infección en comparación con los donantes voluntarios de sangre completa en programas

similares que efectúan análisis y tratamiento antiviral del plasma humano.

Un donante ideal, remunerado o no, debería

- estar libre de enfermedades contagiosas y libre de riesgo de contraerlas
- acceder a ser un donante regular
- tener una dirección permanente
- participar en un programa detallado de orientación para probar su compromiso hacia el programa
- asistir a las citas programadas regularmente, un criterio que elimina a los individuos que buscan dinero fácil, si fuesen pagados
- mantener su elección a través de análisis y pruebas repetidos.

**Figura 3** Componentes de la sangre



### 2.2.2 Análisis de donantes de sangre

En los E.U.A., los siguientes análisis son requerimientos legales de la Administración de Alimentos y Drogas (FDA): Sífilis, antígeno de la Hepatitis B y anticuerpos VIH 1 y 2. Además de éstos, la FDA recomienda los siguientes análisis: anticuerpo core Hepatitis B, anticuerpo Hepatitis C y anticuerpo HTLV-1. Estos requerimientos cambiarán con el progreso en la tecnología y los conocimientos sobre transmisión de enfermedades.

### 2.2.3 Plasmaféresis

La plasmaféresis es un procedimiento que permite la recolección segura de plasma de un donante, y que retorna sus glóbulos rojos. Este procedimiento permite a un donante dar un mayor volumen (aproximadamente 600 ml) de plasma de alta calidad que a través de la donación de sangre completa (aproximadamente 200 ml por donación).

## 2.3 Volumen anualmente requerido de sangre para el tratamiento de la hemofilia A

**Tabla 1** Cantidad habitual de factor VIII requerida anualmente para administrar tratamiento a un adulto con hemofilia A severa en UI

Tipo de tratamiento	UI Requeridas
Profilaxis*	hasta 218 000 UI
Terapia a demanda en países industrializados	De 60 000 a 100 000 UI
Nivel moderado de tratamiento	40 000 UI
Nivel mínimo de tratamiento	De 15 000 a 20 000 UI

\* Calculada de la siguiente forma para una persona con un peso de 70 kg: 20 UI x 70 kg x 3 veces x 52 semanas = 218,400.

**Tabla 2** Unidades requeridas de factor VIII para una población de 20 000 000 habitantes, dado que la mitad de la población es masculina

Cantidad de casos	10 millones x 1/10 000 = 1000 personas con hemofilia A
Nivel moderado de tratamiento	1000 x 40 000 UI por año = 40 millones UI de factor VIII

El porcentaje de donantes en los países industrializados oscila entre el 2% y 6% de la población total.

Un país con un programa de sangre bien organizado y con personas habituadas a donar sangre puede obtener el plasma suficiente para la obtención de hemoderivados para administrar tratamiento a sus pacientes con hemofilia. Muy pocos países son autosuficientes en la recolección de sangre y no pueden producir todos los hemoderivados necesarios para sus pacientes con trastornos de coagulación. La infraestructura industrial necesaria para el fraccionamiento de concentrados es compleja y el costo es mayor que lo que en principio parece. En la sección tres, abordaremos los diferentes medios disponibles para suministrar hemoderivados a los pacientes con hemofilia.

## 2.4 Temas sobre seguridad

### 2.4.1 Contaminación viral de los hemoderivados

La presencia del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) en los hemoderivados puso en evidencia la vulnerabilidad a los agentes infecciosos del abastecimiento de sangre. Cuando la mayoría de las personas con hemofilia en algunos países se vio infectada por el VIH a través del uso de concentrados de plasma contaminados por el virus, la seguridad de la sangre se convirtió en un tema importante en el mundo.

Pocos años después del comienzo de la epidemia del VIH, se identificó el virus de la Hepatitis C (VHC). Este virus, que ha infectado aproximadamente al 90% de las personas con hemofilia, está asociado con una morbilidad y mortalidad importantes. Estos descubrimientos, junto con el conocimiento

anterior que otros agentes infecciosos tales como la Hepatitis B podían ser transmitidos a través de los hemoderivados, estimularon grandes mejoras en la seguridad de los productos de sangre.

Hoy en día, una cuidadosa selección de donantes, análisis individuales de las donaciones y procesos más efectivos de inactivación viral han eliminado virtualmente los riesgos de transmisión para la mayoría de los patógenos incluyendo el VIH y la Hepatitis B y C. Medidas adicionales de protección incluyen la vacunación de todos los pacientes vulnerables contra la hepatitis A y B. No obstante, no se puede garantizar la absoluta seguridad de los productos terapéuticos derivados de la sangre.

#### **2.4.2 Medidas diseñadas para eliminar la contaminación viral**

Se ha introducido la combinación de las siguientes medidas para reducir la contaminación viral de los productos de sangre:

- exclusión de donantes de alto riesgo con un posible historial de contacto con enfermedades contagiosas
- análisis de donaciones individuales de sangre o plasma contra patógenos conocidos
- actividades de vigilancia para identificar infecciones en donantes o receptores y períodos de cuarentena entre la recolección y la distribución, que permiten una verificación adicional de la salud del donante
- retirada de todo el material hecho de lotes de fuentes que contienen donaciones de individuos que posteriormente se ha demostrado que estaban infectados con una enfermedad contagiosa
- una vez que el plasma llega a los fraccionadores, se vuelve a analizar usando métodos pertinentes
- aplicación de nuevos procedimientos tecnológicos para la desactivación viral
- tecnología moderna de purificación de productos para reducir la contaminación viral
- atención a la incidencia de infección en la población de la cual se eligen los

donantes. Por ejemplo, la sangre proveniente de áreas donde existe una baja prevalencia del VIH o de la Hepatitis C resultará en un producto más seguro que la sangre proveniente de áreas donde la prevalencia de dichos factores es más alta.

### **3 Hemoderivados: Elaboración**

#### **3.1 Preparación**

Los criterios para la preparación de los productos terapéuticos incluyen:

- donaciones seguras provenientes de donantes sanos
- análisis individual de cada donación contra patógenos conocidos (especialmente VHB, VHC, y VIH 1 y 2)
- procesamiento rápido y diestro que conserva las cantidades activas presentes del factor de la coagulación y mejora el rendimiento final
- uso de una tecnología de reducción viral para garantizar que los productos son seguros y no transmitirán enfermedades virales.

#### **3.2 Plasma**

El plasma humano es la parte líquida de la sangre humana que queda después de separar los glóbulos rojos y blancos y las plaquetas. Se obtiene cuando la sangre completa se separa en un aparato llamado **centrífuga**. El plasma puede entonces ser utilizado inmediatamente para transfusiones, puede ser congelado (como plasma fresco congelado, o "PFC"), o puede ser fraccionado adicionalmente para obtener una variedad de productos plasmáticos.

La mezcla de plasma de dos o más donantes es factible sólo si la operación se realiza bajo condiciones asépticas y la mezcla se congela inmediatamente a -30°C.

Si el plasma no se almacena congelado a -20°C o menos, los factores de coagulación tales como el factor VIII se deteriorarán rápidamente y el rendimiento se reducirá considerablemente.

### 3.3 Crioprecipitado

El crioprecipitado se prepara al congelar rápidamente el plasma recién extraído en un congelador a  $-60^{\circ}\text{C}$  o en un baño de hielo seco. Después se descongela lentamente entre  $2^{\circ}$  y  $4^{\circ}\text{C}$  y el precipitado se recolecta por centrifugación.

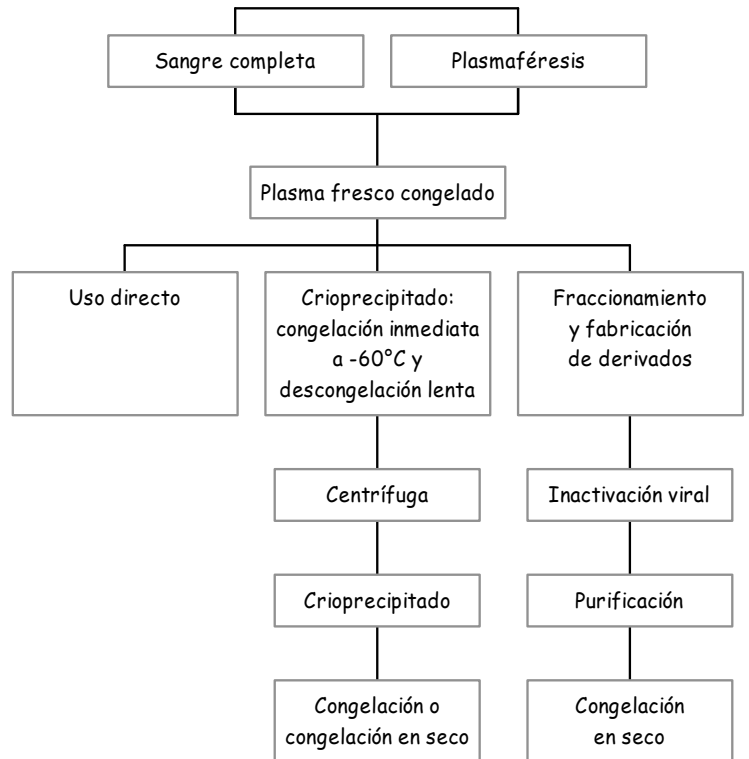
El crioprecipitado es rico en factor VIII, factor von Willebrand, y fibrinógeno (factor I) y puede ser usado para terapia sustitutiva en pacientes con hemofilia A (incluyendo aquellos con trastornos mayores de coagulación o que requieren cirugía mayor) o para aquellos con la enfermedad von Willebrand. No contiene factor IX y por lo tanto no puede ser usado para la hemofilia B. Es relativamente fácil de producir con un equipamiento mínimo.

El crioprecipitado debe ser almacenado en un congelador en estado de congelación sólida a temperaturas inferiores a los  $-20^{\circ}\text{C}$ . Tiene una vida útil de hasta un año cuando se almacena a  $-30^{\circ}\text{C}$  o menos. Tales congeladores no se encuentran siempre disponibles. Algunos países producen crioprecipitado liofilizado que puede ser almacenado a temperatura ambiente y utilizado incluso para terapia domiciliar.

La concentración del factor VIII en el crioprecipitado es de diez a quince veces menor que en la de los concentrados de factor. El rendimiento, o proporción del factor VIII es bastante impredecible. Si la situación económica del país no permite otras opciones, la producción de crioprecipitado podría ser la única forma de salvar vidas. Otros productos valiosos de sangre pueden elaborarse de la sangre completa además del crioprecipitado.

No es fácil erradicar los contaminantes virales del crioprecipitado y su proceso puede subir los costos de producción del mismo a niveles cercanos a los precios internacionales de los concentrados en algunas regiones del mundo. Se deben realizar cuidadosos análisis de costo.

**Figura 4** Pasos clave en la producción de crioprecipitado y concentrados de factor



**Nota:** La pureza en el producto final depende del tipo de tecnología de purificación utilizada.

### 3.4 Concentrados

Los concentrados son preparaciones fraccionadas de factores de coagulación específicos o grupos de factores que están congelados en seco. Proporcionan altas dosis de factor de coagulación para el tratamiento rápido de las hemorragias.

#### 3.4.1 Medidas de seguridad disponibles durante el fraccionamiento

Los concentrados comerciales de coagulación se preparan usando mezclas provenientes de miles de donaciones individuales de plasma. La seguridad terapéutica de cada producto se basa en la prevención, supresión e inactivación de cualquier virus presente. Esto se puede lograr asegurando una selección apropiada de donantes, análisis individual de cada donación, y un alto estándar de control de calidad durante el fraccionamiento, incluyendo varios métodos especiales para la supresión e inactivación de virus. Los métodos actualmente en uso incluyen uno o varios de los siguientes:



### Inactivación Viral

- solvente detergente
- tratamientos por calor
  - vapor o pasteurización
  - tratamiento de calor seco

### Supresión Viral

- nanofiltración
- cromatografía por afinidad: separación con anticuerpos monoclonales

La seguridad ulterior de cualquier producto depende del estricto control de calidad en todas las etapas de la recolección y fabricación. Salvo el calor en seco, todos los métodos de exclusión viral hasta la fecha, están basados en pasos incorporados en el proceso de fraccionamiento. No obstante, ninguno de los métodos disponibles actualmente están garantizados para librar a los concentrados de toda contaminación viral. Por ejemplo, se sabe que el parvovirus humano, que tiene una cobertura proteínica, es resistente. También es posible que agentes desconocidos poco comunes todavía puedan penetrar en el abastecimiento de sangre en el futuro. Por lo tanto, es de suma importancia un cuidadoso control por parte de las agencias nacionales, y los fabricantes deben buscar constantemente la forma de mejorar aún más el margen de seguridad.

#### 3.4.2 Pureza y seguridad

La "pureza" se refiere al porcentaje de un ingrediente deseado en una sustancia, en relación a *otros* ingredientes presentes. Un producto que contiene sólo factor VIII será de muy alta pureza, mientras que la sangre completa es el producto de sangre menos puro. Por supuesto, en el proceso de purificación del producto para obtener un porcentaje mayor del *factor deseable*, se hacen también esfuerzos para eliminar elementos *indeseables*. No obstante, el esfuerzo específico para eliminar una infección viral es el intento de mejorar la "seguridad" de un producto, *no* la pureza. **Es importante recordar que la palabra "pureza" en el sentido farmacéutico se refiere a la concentración de un ingrediente deseado en una sustancia y no directamente a las inquietudes de seguridad.**

En la práctica, la seguridad debe tener una prioridad alta en el esfuerzo de lograr la pureza de los hemoderivados. Por ejemplo, un producto de factor VIII de alta pureza no sirve de mucho si está infectado con el VIH 1. Las buenas prácticas de fabricación pueden garantizar la seguridad al mismo tiempo que mejoran la pureza.

Debido a la inestabilidad del factor VIII aislado, se deben añadir estabilizadores a los concentrados. Estos mismos estabilizadores reducen la pureza de los productos.

**Tabla 3** Niveles de purificación en la fabricación

Más alta pureza	Factor VIII recombinante
Más alta pureza	Factor VIII derivado de la sangre después de cromatografía por afinidad
Alta pureza	Factor VIII derivado de la sangre después de cromatografía de intercambio de iones
Pureza intermedia a alta	Factor VIII derivado de la sangre después de la separación convencional

#### 3.5 Factores VIII y IX recombinantes

El descubrimiento de la estructura molecular tanto del factor VIII como del factor IX ha llevado al desarrollo de productos de ingeniería genética, que son preparados utilizando una tecnología recombinante de ADN. Las preparaciones basadas actualmente en el plasma humano pueden ser gradualmente reemplazadas por concentrados de factores de la coagulación recombinantes. No obstante, debido a la inestabilidad del factor VIII aislado, una pequeña cantidad de albúmina proveniente del plasma humano se añade a los recombinantes como estabilizador. No obstante, se están realizando pruebas actualmente sobre un nuevo factor VIII recombinante sin albúmina.

En los E.U.A. se encuentran actualmente disponibles dos concentrados de factor VIII recombinante (con albúmina) y uno de factor IX recombinante (sin albúmina).

## 4 Hemoderivados:

### Abastecimiento y precio

Cuando se quiere decidir dónde obtener productos de reemplazo de factor, se deben tomar en cuenta los siguientes criterios:

- volumen de recolección de sangre en relación a la necesidad de hemoderivados a nivel nacional
- capacidad para cumplir los controles estrictos de calidad para la recolección de la sangre y su fabricación
- capacidad para construir y mantener una planta de alta tecnología
- nivel de fiabilidad de los abastecedores externos
- disponibilidad de financiación

La autosuficiencia en las áreas de obtención de plasma y fabricación de productos de reemplazo de factor es políticamente popular. Se han adoptado políticas de autosuficiencia con el objetivo de reducir o prevenir la contaminación por virus transmitidos por la sangre tales como el VIH. No obstante, es muy importante considerar que la autosuficiencia *no es* una meta deseable si esto significa que habrá escasez de productos. Es mucho mejor administrar tratamiento a todas las personas con hemofilia con productos de menor pureza (crioprecipitado, por ejemplo), que sólo administrar tratamiento a algunos con los factores de más alta pureza, y dejar a otros sin tratamiento. Pocos países han podido alcanzar la autosuficiencia, y existen otras opciones disponibles.

#### 4.1 Elaboración de crioprecipitado

Generalmente, el crioprecipitado se elabora como parte de un programa habitual de recolección y almacenamiento. Por otro lado, una centrífuga refrigerada, un laboratorio frío, un congelador industrial, y un conocimiento técnico básico es todo lo que se necesita para producirlo. Obviamente, para producir suficientes cantidades para una población dada, se deberían duplicar estas herramientas básicas. Para una terapia

adecuada, un volumen mayor de crioprecipitado debe ser administrado al paciente para lograr un resultado similar al obtenido con la terapia de concentrados. El tiempo necesario de almacenamiento y descongelación seguros y la infusión lenta, hacen del crioprecipitado un tratamiento mucho menos conveniente que los concentrados de factor.

#### 4.2 Elaboración de concentrados de pureza intermedia

Una alternativa al crioprecipitado es la fabricación de concentrados de pureza intermedia. Esta es una opción cuando un país tiene el conocimiento técnico y plasma suficiente, en particular si el país en cuestión debe evitar importaciones por principio o por falta de divisas. No obstante, se requerirá una inversión inicial de varios millones de dólares americanos para establecer las instalaciones.

Un país que ha elegido esta opción tiene varias plantas en operación. Sus costos de producción por UI son de US 20¢. Como el precio internacional de los concentrados fluctúa considerablemente de país a país, esta opción debe ser comparada con los precios internacionales de los concentrados establecidos en ese país.

#### 4.3 Elaboración de concentrados de alta pureza: Plantas nacionales de fraccionamiento

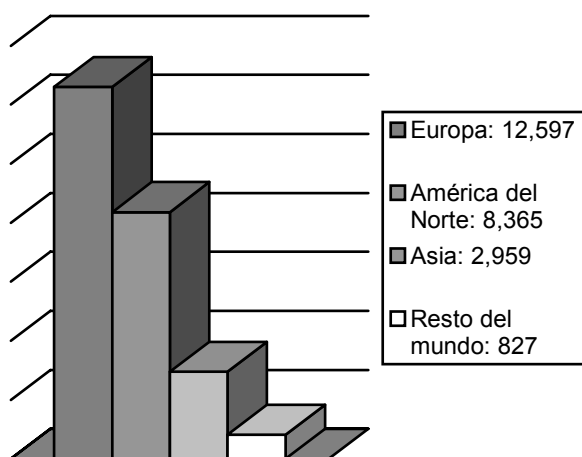
Hasta 1993, existían noventa y cinco plantas de fraccionamiento a gran escala en el mundo y eran capaces de procesar todo el plasma disponible. La Figura cinco muestra la capacidad por región en el mundo. Un tercio de las plantas de fraccionamiento pertenece a organizaciones sin fines de lucro, las otras son operaciones comerciales.

La inversión requerida para construir una planta de última generación podría ser enorme. La construcción de una planta capaz de tratar 300 000 litros de plasma costaría alrededor de los 50 millones US \$. Los costos de mantenimiento de dicha planta también deben ser tomados en consideración. La Cruz Roja Canadiense está actualmente construyendo unas instalaciones para

fraccionar plasma a un costo estimado de 215 millones US \$ con una capacidad anual de 800 000 litros de plasma.

Con la tecnología actual, la capacidad mínima promedio estimada de plasma de una planta competitiva en el mercado internacional es de 300 000 litros por año. No obstante, esta cifra depende en gran parte de la cantidad de productos elaborados, así como del entorno del sistema local de salud. La tecnología requerida es altamente sofisticada.

**Figura 5** Capacidad mundial de fraccionamiento de plasma por región (en miles de litros por año)



Fuente: Estudio (1993) por Marketing Research Bureau, Inc.

#### 4.4 Fraccionamiento por contrato

El "fraccionamiento por contrato" es el fraccionamiento en el extranjero del plasma recolectado localmente. Existen tres tipos de acuerdos para fraccionamiento por contrato. En el primero, el fabricante se queda con una parte de los productos resultantes que el cliente no necesita (esto podría ser la gamaglobulina, por ejemplo). En el segundo tipo, el plasma se envía a la planta de

fraccionamiento y un porcentaje del producto final regresa al país de origen. El fabricante retiene la porción remanente del rendimiento.

Por ejemplo, si el acuerdo estipula que el país de origen reciba 100 UI de producto de factor VIII por litro de plasma, y el proceso de fraccionamiento produce 180 UI, el fraccionador se queda 80 UI para hacer uso de ellas. En tales acuerdos se asume que el fabricante venderá el producto en otra parte. Este tipo de acuerdo se realizó entre un país de América Central y un fabricante americano durante muchos años antes de que fueran puestas en vigor leyes que impedían la exportación de plasma de ese país a los Estados Unidos.

En el tercer tipo de acuerdo, se conviene en un precio para el fraccionamiento del plasma, y todos los productos resultantes del plasma se devuelven al país de origen. Una vez que regresan, deben abastecer todas las necesidades existentes de ese país.

La experiencia ha mostrado que los primeros dos tipos de contratos de fraccionamiento tienen éxito cuando ambos socios tienen a su disposición un nivel comparable de desarrollo técnico; cuando el plasma recolectado es aceptable desde los puntos de vista técnico y de seguridad en ambos países y cuando la voluntad de brindar productos de plasma de alta calidad es legítima y caracterizada por la integridad.

#### 4.5 Compra internacional de derivados del plasma

Para poder satisfacer todas o algunas de las necesidades de hemoderivados en un país determinado, la compra internacional de derivados del plasma es una alternativa. La elección del proveedor deberá estar basada en la calidad del producto, garantía de seguridad, fiabilidad del abastecimiento, y precio.

**Tabla 4** Ventajas y desventajas de las fuentes de abastecimiento

Fuente de abastecimiento	Ventajas	Desventajas
Crioprecipitado	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Puede ser elaborado con mínima tecnología en una instalación de banco de sangre</li> <li>• Se obtienen otros productos valiosos de sangre</li> <li>• La inversión es mucho menor que para las instalaciones de fraccionamiento (centrífuga, congelador, etc., la inversión es inferior a los 10 000 US \$)</li> <li>• La producción de crioprecipitado produce plasma carente de factor VIII para el tratamiento de la hemofilia B</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nivel intermedio de pureza</li> <li>• Los niveles de seguridad son menores que los de los concentrados</li> <li>• El rendimiento (en la fabricación) es inconsistente; las dosis son por lo tanto indeterminables y variables</li> <li>• Inconveniente para el tratamiento domiciliar comparado con los concentrados</li> <li>• Pueden ocurrir reacciones alérgicas</li> <li>• No puede ser usado para la hemofilia B (debe usarse PFC, plasma carente de factor VIII, o concentrados de factor)</li> <li>• El abastecimiento está limitado por las fuentes de plasma</li> </ul>
Fabricación regional de factores de pureza intermedia (sólo métodos convencionales de separación)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Conveniente para el tratamiento domiciliar</li> <li>• El rendimiento es consistente y las dosis pueden ser determinadas con exactitud</li> <li>• Independencia total para el paciente</li> <li>• Buen control del abastecimiento</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La inversión requerida es de millones de dólares US</li> <li>• Niveles intermedios de pureza</li> <li>• El país tiene que contratar profesionales necesarios altamente capacitados</li> <li>• La recolección del plasma en el país o países abastecidos por la planta debe ser suficiente para la realización de la operación</li> </ul>
Planta regional de fraccionamiento para la fabricación de concentrados de mayor pureza	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Conveniente para el tratamiento domiciliar</li> <li>• El rendimiento es consistente y las dosis pueden ser determinadas con exactitud</li> <li>• Independencia total para el paciente</li> <li>• Buen control del abastecimiento</li> <li>• Elaboración prácticamente segura</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La inversión requerida es de millones de dólares US</li> <li>• El país tiene que contratar profesionales necesarios altamente capacitados</li> <li>• La recolección del plasma en el país o países abastecidos por la planta debe ser suficiente para la realización de la operación</li> </ul>

**Tabla 4 (continuación)**

<b>Fuente de abastecimiento</b>	<b>Ventajas</b>	<b>Desventajas</b>
Fraccionamiento por contrato de concentrados	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Conveniente para el tratamiento domiciliario</li> <li>• El rendimiento es consistente y la dosis puede ser determinada con exactitud</li> <li>• Independencia total para el paciente</li> <li>• Elaboración prácticamente segura</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La inversión requerida es mayor que la requerida para el crioprecipitado</li> <li>• La recolección del plasma en el país o países abastecidos por el contrato debe ser suficiente para suplir la demanda del acuerdo</li> <li>• Las negociaciones del acuerdo son complejas</li> </ul>
Compra internacional de concentrados	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Conveniente para el tratamiento domiciliario</li> <li>• El rendimiento es consistente y la dosis puede ser determinada con exactitud</li> <li>• Independencia total para el paciente</li> <li>• Elaboración prácticamente segura</li> <li>• Accesible para el país solicitante</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hay fluctuación de precios</li> <li>• El abastecimiento podría ser discontinuo</li> <li>• Costos altos; agotamiento de divisas</li> </ul>
Compra internacional de factor VIII recombinante	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Conveniente para el tratamiento domiciliario</li> <li>• El rendimiento es consistente y la dosis puede ser determinada con exactitud</li> <li>• Independencia total para el paciente</li> <li>• Elaboración prácticamente segura</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Los efectos a largo plazo son desconocidos</li> <li>• Abastecimiento actual inseguro</li> <li>• Fluctuación de precios</li> <li>• Costo extremadamente alto</li> <li>• Agotamiento de divisas</li> <li>• No puede ser usado para von Willebrand (se debe usar PFC, plasma carente de factor VIII, o concentrados derivados de la sangre)</li> </ul>
Compra internacional de factor IX recombinante	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Conveniente para el tratamiento domiciliario</li> <li>• El rendimiento es consistente y la dosis puede ser determinada con exactitud</li> <li>• Independencia total para el paciente</li> <li>• Elaboración prácticamente segura</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Los efectos a largo plazo son desconocidos</li> <li>• Abastecimiento actual inseguro</li> <li>• Fluctuación de precios</li> <li>• Costo extremadamente alto</li> <li>• Agotamiento de divisas</li> </ul>

## 5 Mercado internacional

### 5.1 Fluctuaciones de precio

Actualmente el precio de los concentrados fluctúa significativamente en relación a muchos factores, entre ellos:

- el sistema de distribución y la cantidad de intermediarios
- aranceles aduaneros y regulaciones estatales que controlan las importaciones sobre hemoderivados
- precio del mercado. El valor del mercado de los concentrados se establece no sólo en relación a los costos de producción, sino que hasta cierto punto arbitrariamente, de acuerdo a “lo que el mercado pueda soportar.”
- introducción de nuevos productos en el mercado. Los productos recombinantes han aumentado el abastecimiento total de factor VIII a nivel mundial.

### 5.2 Precios actuales de venta

En cualquier momento, un factor clave al establecer el precio de venta es el estado actual de abastecimiento. También deberá notarse que, como es el caso de muchos productos, las compras al por mayor generalmente dan por resultado precios de compra inferiores.

Las situaciones pueden variar tremendamente de un país al otro. Por ejemplo, hasta abril de 1996, en algunos países, el precio por UI varió desde US 20¢ por pureza intermedia hasta \$1 por el recombinante, mientras que, en un país asiático, todos los derivados de la sangre (pureza intermedia, alta, muy alta) y los productos de factor VIII recombinantes, y todos los productos de factor IX se vendían por aproximadamente el mismo precio: US 90¢ a \$1 por UI.

### 5.3 Producción mundial

En 1994, la producción mundial de concentrados de factor VIII derivados del plasma (excluyendo recombinantes) fue de 1,700 millones de UI. El cincuenta por ciento de esta cantidad fue producida en Europa, el

25% en los Estados Unidos. Estas unidades representaron 900 millones US \$ en ventas. La producción mundial de factor IX en 1994 fue de 430 millones de unidades, siendo América del Norte y Europa los productores de aproximadamente el 40% cada uno de este total y Asia un poco más del 10%. Estas unidades representaron 190 millones US \$ en ventas.

### 5.4 Tendencias actuales de la industria que afectan los precios (febrero de 1997)

Los datos actuales sobre la penetración del mercado de los concentrados de factor VIII recombinantes en los principales mercados hoy en día (E.U.A., Canadá, Europa, y Japón) sugieren que los productos recombinantes continuarán ganando aceptación en los años futuros, y podrían alcanzar más del 75% de la participación del mercado general en el año 2001, a no ser que ocurrieran acontecimientos inesperados. El mercado mundial de factor VIII (derivado del plasma y recombinante) ha aumentado de 1,848 millones de UI en 1992 a 2,130 millones en 1995, un aumento del 15.7% en tres años. Esta tendencia posiblemente continuará conforme aumente la demanda mundial. Es probable que los fabricantes produzcan volúmenes más altos de factor VIII recombinante y que nuevas compañías introduzcan nuevos concentrados de factor VIII y factor IX elaborados con ingeniería genética.

Basados en el argumento de que los países industrializados usarán principalmente factores VIII y IX recombinantes en la próxima década, varios fraccionadores han comenzado desde ahora a ofrecer sus concentrados de factor derivados de la sangre a precios más razonables en América Latina, Asia, y el Medio Oriente. Probablemente estas compañías obtendrán menos ingresos por ventas en estos mercados que por ventas en los países industrializados pero es improbable que abandonen la producción de factores de coagulación derivados del plasma aún sin ser menos lucrativos.

La demanda de productos derivados del plasma como las inmunoglobulinas y la albúmina está aumentando y los fraccionadores probablemente continuarán produciendo factores de coagulación como parte del proceso de producción de estos productos. Muy pronto estará disponible el recombinante libre de albúmina, y esto también afectará las tendencias del mercado.

En los años venideros, el precio del plasma aumentará debido a los análisis adicionales y los requerimientos de los donantes, así como el aumento en la tasas de rechazo de donantes debido a medidas más estrictas de selección. Por ejemplo, se puede asumir un aumento general del 1% al 3% anual en el precio del plasma en los E.U.A. durante los próximos cinco años. El precio del plasma aumentará más en Europa y Japón que en los E.U.A., porque los requerimientos y análisis de donantes y los costos de selección en esos países son mucho más rigurosos. Existen restricciones sobre la cantidad de veces que un donante puede donar plasma por plasmaféresis. Estas restricciones son mucho más rigurosas en Europa y Japón que en los E.U.A.

La terapia génica está bajo investigación, pero existe poca evidencia que pronto pueda ser factible una implementación amplia. Por lo tanto, dentro del futuro previsible, el tratamiento de la hemofilia seguirá dependiendo del reemplazo del factor.

## **6 Cómo organizar un programa nacional para el tratamiento integral de la hemofilia**

Un programa nacional significa formular un proyecto para organizar el tratamiento integral para las personas con hemofilia en un país determinado. La estructura de dicho sistema está determinada principalmente por la naturaleza de la condición misma y sus demandas. Los recursos de un país también influyen en la forma que se administra la atención. La administración de la atención a través de los servicios generales de un hospital — que también debe atender al resto de la población — o a través de centros especializados en el tratamiento de la hemofilia (generalmente dentro del ambiente del hospital), depende de los recursos humanos y médicos, así como de las oportunidades educacionales disponibles en un país. La forma de realizar el diagnóstico en un país determinado afecta a quien recibe el tratamiento y cuando lo recibe. Es esencial el apoyo de las sociedades nacionales y regionales de hemofilia, los registros y programas educacionales sobre hemofilia, para brindar una atención sin dificultades a las personas con hemofilia. Los hemoderivados tienen que ser cuidadosamente recolectados, producidos, envasados, transportados y almacenados. Se deben mantener escrupulosamente registros de cada etapa de producción y transporte, desde el análisis de cada donación hasta el seguimiento de cada individuo que usa el producto final.

Es responsabilidad del sistema nacional de salud, compañías farmacéuticas, organizaciones nacionales de hemofilia y el personal médico y paramédico cooperar en establecer, mantener y analizar el programa nacional de atención de hemofilia en un país determinado.

## 6.1 Enfoque estructurado

Un programa nacional

- reducirá las complicaciones médicas de las personas con hemofilia
- reducirá los días de hospitalización para las personas con hemofilia
- permitirá a las personas con hemofilia y a los miembros de su familia atender sus actividades laborales
- mejorará la esperanza y calidad de vida de las personas con hemofilia
- reducirá la demanda en los recursos del sistema de salud

El programa nacional también hará posible:

- la coordinación de recursos para brindar la más eficiente atención
- la evaluación de los resultados a nivel nacional para lograr brindar una cobertura de atención adicional más efectiva en costo

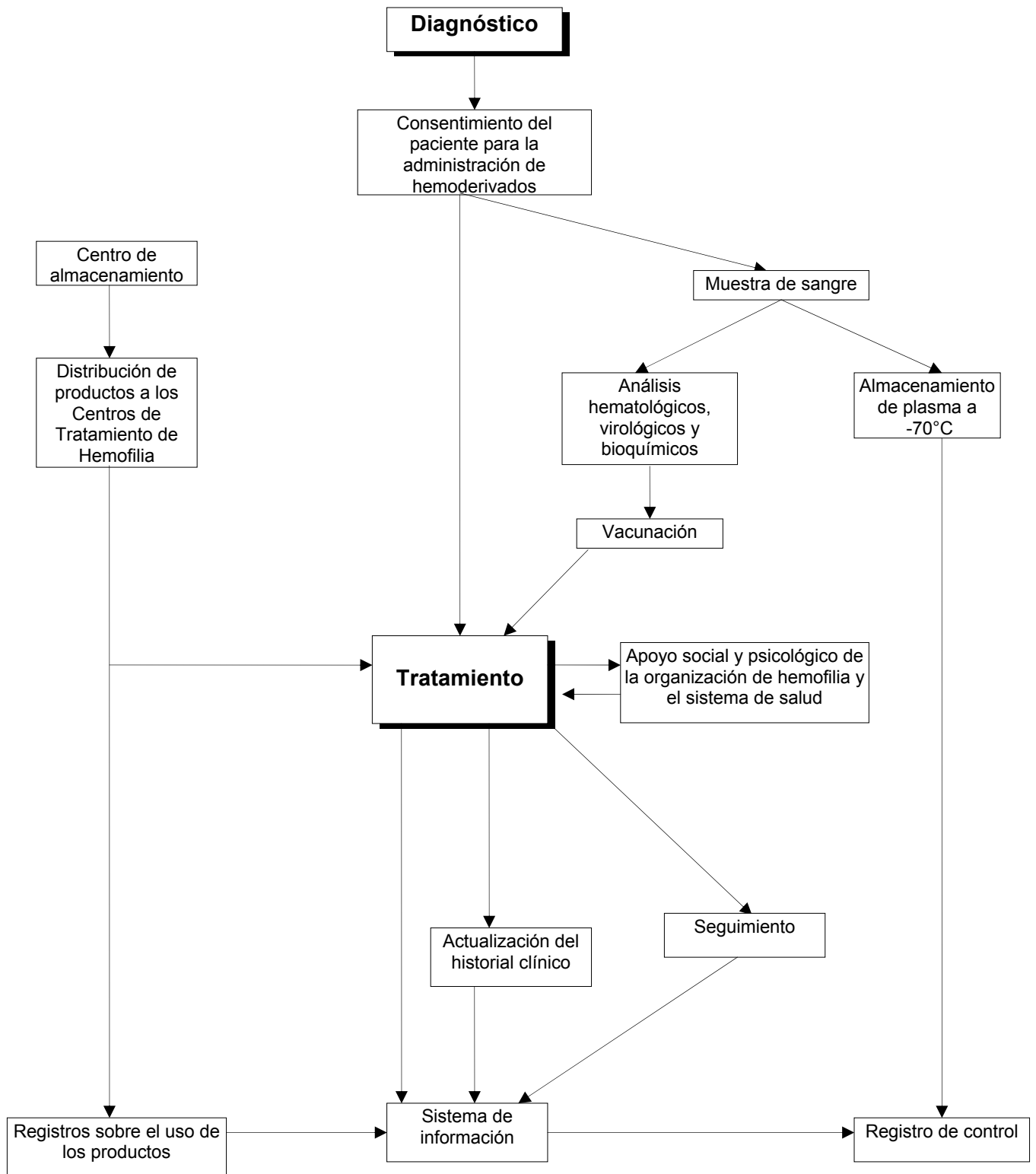
- usarse como modelo para otras enfermedades crónicas

El tratamiento de la hemofilia abarca muchos elementos de la atención de salud: pediatría, ortopedia, odontología, fisioterapia, análisis de laboratorio, y enfermedades infecciosas. El proceso de organizar un programa nacional aportará mejoras a estos otros aspectos del sistema de salud.

Se deberá asignar la responsabilidad del programa a un centro específico. Esta entidad debe apoyar al programa de hemofilia en coordinación y colaboración con la Cruz Roja nacional o Sociedad de Media Luna Roja, la organización nacional de hemofilia, la sociedad de hematología, y los bancos de sangre y otras partes interesadas.



**Figura 6** Ciclo de tratamiento para un paciente con hemofilia



## 6.2 Diagnóstico

El primer paso en la atención de la hemofilia es su reconocimiento y diagnóstico. Se deben hacer todos los esfuerzos para identificar a las portadoras, especialmente cuando la condición es grave. Aún en casos de hemofilia esporádica, la mutación podría haber ocurrido en pocas generaciones anteriores, y se debe hacer todo el esfuerzo para identificar a las portadoras con el consentimiento de la familia. La identificación depende del historial de la familia, rastreo genético, medición de los parámetros de coagulación pertinentes, y, cada vez más en análisis de ADN. Se necesita un análisis de laboratorio para establecer un diagnóstico acertado. Es esencial distinguir la hemofilia A y B inmediatamente para poder administrar un tratamiento apropiado.

## 6.3 Centros de tratamiento

La atención médica de la hemofilia es especializada. Una persona con hemofilia debe recibir atención de personal sanitario con conocimiento experto sobre el trastorno de la coagulación. Un **Centro de Tratamiento de Hemofilia** (CTH) puede satisfacer de mejor manera la amplia variedad de necesidades de las personas con hemofilia y sus familias que un médico de forma aislada. Estos centros pueden brindar tratamiento, o referencias para un tratamiento apropiado. Los servicios disponibles en los CTH variarán de acuerdo a la experiencia e interés del personal sanitario contratados en un momento dado, pero en general los miembros del personal pueden facilitar el diagnóstico apropiado de

la hemofilia y brindar primeros auxilios y terapia apropiada de reemplazo de factor que el paciente necesite.

El nivel más sofisticado de tratamiento, disponible a través de los **Centros de atención integral de Hemofilia** (CCIH), proporciona una gama total de instalaciones para la atención integral coordinada de las personas con hemofilia. Dependiendo de la experiencia disponible en los centros más locales, una persona no necesita visitar un CCIH, pero es imperativo comprender que es el tratamiento integral.

## 6.4 Organizaciones nacionales de hemofilia

La efectividad de la atención se incrementa por el acceso a los grupos voluntarios de apoyo, el más importante de los cuales es la organización local o nacional de hemofilia. Estas organizaciones nacionales pueden o no estar afiliadas a la Federación Mundial de Hemofilia (FMH). Actualmente, la FMH cuenta con ochenta y ocho organizaciones nacionales de hemofilia afiliadas. La función principal de las organizaciones locales o nacionales es educar a las personas con hemofilia y sus familias y fomentar su colaboración en el tratamiento. Las organizaciones de hemofilia también juegan un rol esencial de apoyo al ejercer presión en los gobiernos para brindar un mejor tratamiento para la población hemofílica.

Las organizaciones de hemofilia también pueden brindar información actualizada y acertada a sus miembros, así como ayuda práctica y amistad.

**Tabla 5** Instalaciones disponibles en centros de experiencia

	<b>Hospitales Generales</b>	<b>Centros de Tratamiento de Hemofilia</b>	<b>Centros de Atención Integral de Hemofilia</b>
Pacientes	Acceso local, público	Pacientes referidos por los hospitales generales	Responsables de al menos 40 personas con hemofilia grave
Tratamiento	Hemorragias simples, primeros auxilios, emergencias	Cirugía menor, odontología, apoyo psicológico y social	Tratamiento de las complicaciones musculoesqueléticas; otras complicaciones médicas; cirugía mayor
Análisis de diagnóstico	Análisis básicos de coagulación	Análisis de coagulación y ensayos de factor	Ensayos de factor e inhibidores junto con análisis de coagulación
Miembros del personal	Un médico con experiencia e interés en la hemofilia	Hematólogo, enfermera, dentista, fisioterapeuta, trabajador social	Hematólogo, cirujano ortopédico, dentista, enfermera, asesor genético, psicólogo, fisioterapeuta, terapeuta ocupacional, trabajador social
Laboratorio	Hematología rutinaria incluyendo coagulación	Laboratorio de coagulación	Todos los análisis necesarios para el diagnóstico definitivo de la hemofilia y otros trastornos hereditarios de la coagulación
Prevención	Identificación de las portadoras obligadas y referencia de posibles portadoras para investigación		Detección de portadoras y diagnóstico prenatal
Programa educacional	Con la sociedad local de la organización nacional de hemofilia	Con la sociedad local de la organización nacional de hemofilia	Con la organización nacional de hemofilia

### 6.5 Cómo planificar su propio sistema

En cada país, las autoridades sanitarias definen las necesidades exactas tanto de los CCIH como de los CTH.

Las personas con hemofilia pueden ser atendidas habitualmente en un centro de su elección por diferentes razones, y este centro podría no encontrarse dentro de su área de salud geográfica o administrativa. Los individuos con hemofilia generalmente se autorefieren directamente a un centro de tratamiento de hemofilia en particular, eludiendo las consultas habituales con su

médico de familia, debido al conocimiento especializado que se requiere para el tratamiento y debido a su propio conocimiento de su coagulopatía.

Al planificar el suministro de servicios para las personas con hemofilia, las autoridades de salud deben tomar en cuenta el cuidadoso seguimiento de consideraciones particulares si se desea lograr un acceso a la atención integral:

- clasificación de los casos por gravedad y determinación de la variabilidad de la coagulopatía

- la *complejidad* de la hemofilia y sus complicaciones médicas se traducen en una necesidad de brindar una diversidad de servicios
- la *cantidad* de tratamiento que un individuo en particular necesita varía durante su crecimiento y su vida. Lo que necesitará es impredecible.
- no se tiene disponible una experiencia uniforme en todo el país en el tratamiento de los pacientes con hemofilia
- facilidad de acceso a los hemoderivados para apoyar los programas de tratamiento domiciliario
- la prevalencia de efectos secundarios de la terapia es un problema significativo; se debe comprender la necesidad de tratamiento y apoyo
- afortunadamente, existen menos casos de infección por VIH y hepatitis, pero en el caso de que suceda, se debe tomar en consideración una atención continuada de las personas con hemofilia infectadas
- los individuos afectados levemente pueden necesitar sólo evaluación y acceso al tratamiento en caso de una hemorragia. En ciertas ocasiones, se puede requerir un tratamiento más sofisticado para estos individuos.

## 6.6 Diagnóstico y control de laboratorio

Los laboratorios de coagulación, establecidos como parte de los servicios generales de hematología en los hospitales locales, actúan como puntos de referencia para los pacientes diagnosticados con un trastorno de coagulación.

Muchos de los estudios requeridos para diagnosticar y manejar los trastornos *hereditarios* de la coagulación son de uso general para el tratamiento de cualquier paciente que presenta síntomas anormales de sangrado o de coagulación. Otros estudios más sofisticados requieren de especialistas que se encuentran disponibles sólo en centros más importantes. Un componente esencial de todos los estudios

de coagulación es el uso de estándares regulados y control de calidad.

Se recomienda que exista al menos un laboratorio nacional capaz de realizar estos análisis, incluyendo aquellos para detección de portadoras. Este laboratorio debe formar parte de un centro de atención integral de hemofilia y debe tener un acceso fácil.

Se puede compilar y usar la siguiente información para controlar la efectividad de la atención integral:

- episodios de sangrado desde la última consulta
- tratamiento desde la última consulta: tipo de producto usado, cantidad en unidades, número de lote, eficacia del tratamiento
- valoración musculoesquelética de la movilidad articular y masa muscular
- registro de progreso en fisioterapia y programas de ejercicios
- detección de inhibidores
- imágenes radiológicas o de escáner de las articulaciones sujetas a hemorragias recurrentes o dolor
- análisis de inmunidad a virus transmitidos por la sangre y vacunación apropiada cuando se tenga disponible
- evaluación inmunológica si es positivo al VIH positivo
- evaluación psicosocial

**Tabla 6** Análisis básicos requeridos para las personas con hemofilia

Análisis requerido	Frecuencia
Hepatitis C (VHC)	Una vez por año
Hepatitis B (VHB), incluyendo HBsAg, HBsAc, HbcAc (IgG)	Una vez por año
VIH 1, VIH 2	Una vez por año
Análisis de inhibidores y si es necesario ensayos de inhibidores	Una vez por año
Bilirrubina y ALT	Una vez por año
Ensayos de factor VIII y IX	Primero y segundo año
Análisis de enfermedades infecciosas	De acuerdo a la necesidad

que aparecen regionalmente	
----------------------------	--

Cada niño con hemofilia grave debe ser evaluado por un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia en intervalos de seis meses. Cada adulto con hemofilia grave debe ser evaluado al menos una vez por año. Las personas con hemofilia moderada o leve o un trastorno afín pueden ser evaluadas con menor frecuencia, a no ser que hayan recibido hemoderivados. Aquellas personas con problemas médicos, sociales, o psicológicos además de su trastorno de coagulación pueden necesitar consultas más frecuentes. El seguimiento se facilita cuando se usan ayudas visuales fáciles de comprender para explicar el tratamiento y cambios en el mismo a las familias. Se recomienda el registro de los detalles del tratamiento en un gráfico tipo calendario. Esto permite a los pacientes seguir la trayectoria de su propio progreso y les da una forma directa de comparar su propio caso con el de otros con hemofilia grave. Dichos gráficos son especialmente valiosos cuando se evalúan las articulaciones problemáticas para la profilaxis.

### 6.7 Cómo capacitar a un equipo para tratamiento integral

La necesidad de capacitación es necesaria en dos niveles:

- capacitación en equipo para el personal sanitario para explicar el programa integral de hemofilia y la estructura de la atención
- capacitación individual para el personal sanitario, ya sea a nivel local o nacional o como parte de un programa internacional de capacitación

Estos programas individuales deben incluir

- para los médicos: uso de concentrados, temas clínicos y protocolos terapéuticos, manejo de centros de atención integral de hemofilia, capacitación especializada para los hematólogos, capacitación en cirugía ortopédica, genética clínica
- para las enfermeras: diagnóstico, tratamiento de hemorragias, infusión,

habilidades para capacitar al paciente en la terapia domiciliaria

- para los fisioterapeutas: tratamiento musculoesquelético
- para los miembros del personal de laboratorio: diagnóstico, análisis, y control
- para los miembros del personal de un banco de sangre: preparación y almacenamiento de hemoderivados; mantenimiento de registros
- para los dentistas: higiene dental y tratamiento
- para los trabajadores sociales: problemas psicosociales de las personas con hemofilia

Los miembros del personal del centro deben mantener la práctica de realizar correctos registros. Ningún centro de esta naturaleza puede existir sin un apoyo administrativo correcto.

La capacitación periódica debe ser modificada de acuerdo a las costumbres locales de salud. Podría ser necesario usar sesiones internacionales de capacitación como un incentivo para desarrollar el interés de los profesionales regionales de salud.

### 6.8 Programas educacionales

Las consecuencias médicas y el costo del tratamiento de la hemofilia pueden verse significativamente reducidas con un buen programa de prevención y el desarrollo de la terapia domiciliaria. No obstante, la experiencia muestra que la transmisión de la información en la forma tradicional no produce resultados satisfactorios.

Existe un consenso que los programas educacionales sobre los trastornos de la coagulación deben ser examinados con miras a obtener la participación real y activa del paciente, su familia inmediata y otros miembros del personal médico. Se debe tomar en consideración la condición psicológica de la persona con el trastorno. El fenómeno de dependencia y sobreprotección de los padres a los niños con hemofilia es un ejemplo de algo que debemos vigilar. Los programas educacionales ayudan a la

persona con un trastorno de la coagulación a asumir responsabilidad en su propia atención. Asimismo, se debe incluir en el programa educacional una información detallada sobre temas de seguridad. Para poder lograr estos objetivos, se debe preparar un plan nacional de educación con la ayuda de educadores profesionales y la sociedad nacional de hemofilia.

Los costos relacionados con el tratamiento de la hemofilia se reducirán de forma paralela al éxito de los programas educacionales. Cuando los programas educacionales tienen un impacto significativo en el comportamiento y la actitud de las personas con hemofilia y sus familias, el ahorro puede ser significativo.

### **6.9 Apoyo social y psicológico**

Se debe hacer una mención especial al apoyo social y psicológico pues generalmente se pasan por alto y esto puede tener repercusiones serias. El diagnóstico de la hemofilia afecta cada aspecto de la vida del individuo y de la vida de los miembros de su familia. Por lo tanto, el apoyo psicosocial es necesario y puede ser brindado a través de

- acceso fácil a trabajadores sociales y psicólogos con experiencia
- educación continua tanto para las familias como para el personal sanitario
- facilitar un programa de atención por medio del cual el individuo con el trastorno pueda participar plenamente en todos los aspectos de su tratamiento

En colaboración con los servicios médicos y de enfermería, los servicios psicológicos profesionales y voluntarios deben brindar

- información general sobre la hemofilia y su tratamiento, crecer con hemofilia, hemofilia y deportes, actividades, viajes y vacaciones, detalles sobre la educación y empleo, disponibilidad de ayudas estatales o locales
- información específica sobre el matrimonio y la paternidad, acceso al consejo genético y diagnóstico prenatal
- ayuda práctica para las personas con trastornos crónicos; acceso a centros

especializados para problemas específicos.

Si bien tanto los aspectos sociales como psicológicos del tratamiento integral se realizan generalmente en un hospital, existen muchas ventajas al visitar a las familias en sus hogares, reuniones con los maestros, asesores guías, o futuros empleadores en el lugar de trabajo, y al fomentar el contacto con otras familias afectadas fuera del ambiente del hospital.

Las portadoras de hemofilia necesitan consejo y apoyo cuidadosos, especialmente si el trastorno de coagulación en su familia es grave. La motivación para realizar los análisis y aún para actuar una vez que se obtienen los resultados de los mismos, varía de familia a familia y de país a país. Sin importar cuales son las circunstancias, no se debería intentar nunca la detección de portadoras sin un consejo confidencial y sensible, y un mecanismo para garantizar un seguimiento de las mujeres identificadas como portadoras.

Los análisis del ADN para la detección de portadoras deben ser realizados de acuerdo con las costumbres y valores locales.

### **6.10 Seguridad y el derecho del paciente a decidir**

Alguien con hemofilia grave puede requerir cincuenta o más tratamientos cada año y puede estar expuesto a productos elaborados de plasma proveniente de cientos de miles de donantes. Hasta tiempos recientes, pocos médicos hablaban con sus pacientes acerca de los riesgos relacionados con las transfusiones de sangre. Los hospitales tampoco han tomado en consideración solicitar a los pacientes firmar un formulario de consentimiento antes de recibir sangre o hemoderivados.

Existe una consciencia creciente que se debería informar a los pacientes sobre los riesgos y beneficios involucrados, y sobre las alternativas que tienen abiertas. Como parte del proceso de alentar al paciente y su familia a asumir la responsabilidad de su

tratamiento, existe también un sentimiento creciente de que el médico encargado de su tratamiento debe obtener el consentimiento del paciente antes de administrar sangre o hemoderivados.

Se debe abordar la cuestión de quién es responsable de obtener el consentimiento informado del paciente, y cuando se obtiene el consentimiento, se recomienda que se incluya una nota en el historial médico.

## **6.11 Temas administrativos y financieros relacionados con los programas nacionales**

### **6.11.1 Control de seguridad de los productos importados de sangre**

Aunque los hemoderivados hoy en día tienen un alto nivel de seguridad, como todas los fármacos, no deben ser considerados como libres de todo riesgo.

Es importante mantener una vigilancia activa tanto de los donantes como de los receptores en relación con las enfermedades transmitidas por la sangre. Tanto la Administración de Alimentos y Drogas de los E.U.A. como la Comisión Europea de Farmacología del Consejo de Europa tratan de mantener los estándares más altos de los productos y la garantía de seguridad exigiendo condiciones estrictas a los fabricantes.

Es muy importante para un país que desea implementar un programa nacional de hemofilia capacitar a los miembros del personal en el control de seguridad de los hemoderivados importados y establecer relaciones de trabajo con la Administración de Alimentos y Drogas y/o la Comisión Europea de Farmacología del Consejo de Europa.

### **6.11.2 Transporte**

Todos los factores antihemofílicos autorizados (salvo el factor VIII porcino que debe estar congelado en su almacenamiento) requieren un almacenamiento entre 2°-8°C para permitir su uso durante el período de vigencia impreso en cada frasco. Si bien se puede aceptar un almacenamiento sin

refrigeración, los períodos largos sin refrigeración acortan el período de vigencia. Cada lote de factor antihemofílico incluye un frasco de agua esterilizada que sirve como el **diluyente** para el factor congelado en seco. No debe permitir la congelación del producto para evitar que estalle el frasco y la pérdida del diluyente. Las temperaturas de almacenamiento sin refrigeración no deberían exceder nunca los 25°-30°C para poder evitar pérdidas de la actividad coagulante.

Puesto que el factor puede ser enviado a cualquier parte del mundo en pocos días, las temperaturas de almacenamiento durante el transporte se convierten problemáticas sólo cuando el receptor no cuenta con la disponibilidad de mantener los requerimientos de temperatura hasta que la transferencia al almacenamiento final y centro de distribución esté finalizada. Se deben siempre evitar las temperaturas extremas bajo 0°C o mayores de 30°C.

Se espera que las temperaturas de transporte puedan ser mantenidas adecuadamente con el uso de contenedores de cartón revestidos de poliestireno. Se pueden emplear diferentes cantidades de refrigerantes congelados hasta que se averigüe que las instalaciones del receptor son adecuadas y que el producto puede ser transferido inmediatamente.

Después de un transporte o almacenamiento prolongado, se recomienda verificar la actividad específica del factor de coagulación respecto al estimado del fabricante impreso en el frasco.

En el caso de la terapia domiciliaria, es imperativo que los consumidores que eventualmente almacenarán el factor reciban un mensaje claro e inequívoco que las temperaturas deben ser controladas si se quiere obtener la máxima ventaja de las infusiones.

### **6.11.3 Instalaciones nacionales de almacenamiento**

Las instalaciones para el almacenamiento y distribución del factor deben incluir un

manejo integral de inventario y seguridad física.

Ya que cada frasco distribuido es recibido por cada intermediario e instalación final de almacenamiento, su llegada y duración, junto con sus condiciones de almacenamiento, deben ser registradas por escrito en un inventario integral. Se debe registrar la orden de distribución de cada frasco desde esa instalación. Una vez que ha entrado en el inventario, el registro no debe ser eliminado. Se establece una cadena de poseedores al registrar su próximo destino. De esta forma, cada frasco puede ser rastreado en cada paso hasta su destino final y hacia atrás. Pueden pasar varios años desde el momento en que el plasma es recolectado, analizado, fabricado, distribuido, y almacenado en instalaciones intermedias. Es imperativo, en el caso de retirada de un producto, que todas las instalaciones que manejaron el factor puedan dar explicaciones de cada frasco de factor recibido y distribuido. Se debe restringir el acceso a los registros e inventario sólo al personal autorizado.

Un solo frasco de concentrado de factor de 1,000 UI puede tener un valor de venta mayor de 900 US \$ pero, junto con el diluyente y la infusión, la caja puede caber fácilmente en una bolsa pequeña.

#### **6.11.4 Sistema de información**

Un centro de registro de hemofilia debe estar equipado con equipo adecuado de ordenador y software que pueda ser usado para evaluaciones clínicas y de salud pública. Se necesitan tres tipos de información:

- Paciente con hemofilia: paciente, médico, lugar de atención, demografía, clínica, datos sobre enfermedades en las articulaciones, hospitalizaciones, datos sobre laboratorio y resultados para evaluar el sistema
- Control de inventario y rastreo de uso de factor (ver párrafo 6.11.3, arriba)
- Control de inventario para las muestras de plasma (ver Figura 6, p. 19)

Cuando se recolecta la información de acuerdo a los estándares internacionales, se pueden tener disponibles los resultados para estudio y comparación con otros países. Esto permite la evaluación y el progreso del tratamiento a través del tiempo.

#### **6.11.5 Administración de un programa nacional**

Los programas exitosos se fijan objetivos con prioridades anualmente. La eficacia del programa se evalúa anualmente para hacer los ajustes necesarios a fin de satisfacer los objetivos nacionales.

Los programas más efectivos tienen diseñados diagramas de organización, y nombran directores del programa. Tomando en cuenta la cantidad de tareas involucradas para lograr estos objetivos, creemos que el puesto de director de programa debe ser a tiempo completo, al menos durante el primer año. Después de un año, la experiencia indicará si se pueden agregar otras responsabilidades a esta función.

#### **6.11.6 Consideraciones financieras**

La siguiente lista de verificación contiene las partidas presupuestarias que pueden ser tomadas en consideración al desarrollar un sistema nacional de atención integral para la hemofilia. Muchos de estos se comparten con otros programas de atención de salud. Los funcionarios de salud responsables de la seguridad deben ser conscientes de la necesidad de obtener fondos para gastos recurrentes tales como el mantenimiento del equipo de laboratorio y materiales para análisis. Por ejemplo, el costo de cosas tales como las bolsas de plástico y otros componentes desechables necesarios para obtener un litro de plasma por plasmaféresis (al menos se usan cinco o seis) es bastante alto. El costo para este tipo de cosas debe ser tomado en cuenta cuidadosamente.



**Tabla 7** Partidas presupuestarias para un programa nacional

<b>Suministros</b>
Concentrado y diluyente
Transporte
Seguro
Embalaje
Manejo
Tarifas de importación
Transporte del aeropuerto a almacén
Costos de almacenamiento
Costos de distribución
<b>Capacitación</b>
Capacitación local: Transporte y costos de alojamiento
Capacitación fuera del país: Transporte aéreo y costos de alojamiento
<b>Equipo</b>
Computadoras
Refrigeradores y congeladores para los CTH y los CTIH
Hieleras/motocicletas
<b>Costos recurrentes</b>
Salarios: coordinador del programa nacional, mensajeros, prestaciones sociales para los empleados
Programas de vacunación
Personal de laboratorio
Análisis de laboratorio
Artículos desechables de laboratorio: jeringas, agujas, bolsas, etc.
Boletín
Diagnóstico prenatal
Base de datos
Capacitación de computación para los miembros del personal
Gastos imprevistos 15%

## 6.12 Auditoría clínica de un programa nacional

El propósito final de una auditoría es mejorar la atención del paciente. Una auditoría efectiva evalúa las expectativas del paciente y mide el estándar de la atención de salud en términos de los recursos disponibles. Estos incluyen personal médico y paramédico, instalaciones para tratamiento, productos terapéuticos, y costos.

Dentro de un país, se puede llevar a cabo una auditoría extensa, confidencial y comparativa entre varios centros, incluyendo demografía de pacientes y el uso de materiales terapéuticos. Se puede llevar a cabo con una recogida anual de datos por correo. No obstante, una auditoría llevada a cabo por visitas personales brinda la oportunidad de una apreciación amistosa, objetiva y totalmente confidencial de un centro. También da tiempo de recoger los puntos de vista de los pacientes sobre la atención que reciben.

La auditoría médica de un centro debe ser llevada a cabo por un especialista en hemofilia proveniente de un área geográfica que no está servida por el centro. Alguien con conocimientos en la atención de hemofilia es esencial debido a la naturaleza especializada de la atención integral de la hemofilia. Las características sobresalientes de una auditoría se encuentran disponibles cuando se soliciten.

## Glosario de términos

El término “**hemoderivado**” distingue ciertos productos que están derivados de la sangre humana y aquellos que están elaborados por ingeniería genética.

**Centrífuga** Un aparato por medio del cual las partículas en suspensión en un líquido pueden ser separadas; esto se logra al girar el recipiente que contiene el líquido en un círculo; la fuerza centrífuga lanza las partículas a la parte periférica del recipiente rotado.

**Centro de Tratamiento de Hemofilia (CTH)** Centro médico que proporciona un diagnóstico y tratamiento básico para los trastornos hereditarios de la coagulación. Los centros de tratamiento de hemofilia generalmente están vinculados a un centro de tratamiento integral de la hemofilia.

**Centros de Tratamiento Integral de Hemofilia (CTIH)** Centro médico que proporciona una amplia variedad de servicios para el diagnóstico y manejo de los trastornos hereditarios de la coagulación.

**Concentrados** son preparaciones fraccionadas, y congeladas en seco de factores individuales o grupos de factores de coagulación. Proporcionan un producto con altas dosis por volumen idóneo para el tratamiento rápido de las hemorragias. Se reconstituyen con agua esterilizada, y su administración (al igual que con todos los otros productos de sangre) es intravenosa.

**Crioprecipitado** es una fracción de la sangre humana preparada del plasma fresco. El crioprecipitado es rico en factor VIII, factor von Willebrand, y fibrinógeno (factor I). No contiene factor IX.

**Desmopresina (DDAVP)** Hormona sintética usada para el tratamiento de la mayoría de los casos de la enfermedad von Willebrand y de hemofilia A leve. Se administra intravenosamente, por inyección subcutánea, o por un aerosol intranasal.

**Diluyente** Agua esterilizada o salina usada para la reconstitución de los materiales liofilizados.

**Enfermedad von Willebrand** trastorno hereditario de la coagulación. Es el resultado de una parte alterada de la molécula del factor VIII/von Willebrand.

**Factor IX** uno de los factores de coagulación de la sangre elaborados en el hígado. La deficiencia o carencia de la actividad de coagulación del factor IX da como resultado la hemofilia B.

**Factor VIII porcino** Concentrado de factor VIII preparado de plasma porcino. Usado principalmente para el tratamiento de los pacientes con hemofilia A que tienen inhibidores. El factor VIII porcino debe almacenarse congelado.

**Factor VIII** Uno de los factores de coagulación de la sangre elaborado en el hígado. La deficiencia o carencia de la actividad de coagulación del factor VIII da como resultado la hemofilia A.

**Fraccionamiento** Separación y procesamiento de la sangre del plasma humano en una variedad de productos para uso terapéutico. Una planta de fraccionamiento es una instalación en la cual se lleva a cabo el fraccionamiento. Un fraccionador es la autoridad o compañía que administra y a quien pertenece la planta.

**Hemofilia A** Condición que resulta por una deficiencia en el factor VIII, también conocida como hemofilia clásica.

**Hemofilia B** Condición que resulta por una deficiencia en el factor IX, también conocida como enfermedad de Christmas.

**Hemofilia esporádica** Casos de hemofilia que suceden sin un historial previo en la familia. Se asume que estos casos son el resultado de una mutación genética.

**Hemofilia leve** Condición que resulta de un nivel en la actividad de coagulación del factor VIII o factor IX entre el 6 al 24% de la actividad normal en el torrente sanguíneo.

**Hemofilia moderada** Condición que resulta de un nivel en la actividad de coagulación del factor VIII o factor IX entre el 1 al 5 % de la actividad normal en el torrente sanguíneo.

**Hemofilia grave** Es una condición que resulta de un nivel de actividad de coagulación del factor VIII o factor IX de menos del 1 % en el torrente sanguíneo.

**Inhibidores** Anticuerpos que destruyen todo o parte del factor de coagulación infundido.

**Liofilización** es la creación de una preparación estable de una sustancia biológica (plasma de sangre, concentrados de factores de coagulación de la sangre, etc.) por la rápida congelación y deshidratación del producto congelado bajo vacío elevado. El resultado es un polvo blanco grisáceo que puede ser reconstituído con un diluyente.

**Plasma** la parte líquida de la sangre humana que queda después de separar los elementos globulares (glóbulos rojos y blancos y plaquetas) de la sangre completa. Contiene muchos factores de la coagulación. El plasma se recolecta para la fabricación de los derivados de la sangre.

**Plasma carente de factor VIII** es el plasma remanente después de remover el crioprecipitado. El plasma carente de factor VIII no contiene factor VIII o fibrinógeno, pero sí contiene factor IX.

**Plasma fresco congelado (PFC)** Plasma humano separado de la parte globular de la sangre y plaquetas rápidamente después de la donación y congelado a -30°C. El PFC contiene todos los factores de coagulación, pero en bajas concentraciones respecto al volumen. El PFC puede ser congelado en seco (plasma fresco seco) obviando la necesidad de almacenamiento en el congelador.

**Plasmaféresis** es un procedimiento que permite la recolección segura del plasma de un donante, al mismo tiempo que el donante recupera sus glóbulos rojos. Este método permite a un donante donar un volumen mayor de plasma por donación (alrededor de 600 ml), y donar más frecuentemente que cuando se dona sangre completa (alrededor de 200–220 ml de plasma).

**Portadora** En genética, término que significa que el gen de una característica específica está presente en un individuo y puede ser transmitido a su descendencia.

**Portadora de la hemofilia** ver “portadoras”.

**Producto recombinante** Concentrados fabricados por ingeniería genética (ADN). Los productos recombinantes no están hechos de una base de plasma humano. Al momento de imprimir este folleto, la mayoría de los productos recombinantes en el mercado contienen una pequeña

cantidad de albúmina derivada del plasma, añadida como estabilizador. Actualmente se están realizando pruebas de un producto de factor VIII totalmente recombinante que no contiene ningún derivado del plasma.

**Profilaxis** Método terapéutico para el tratamiento de trastornos de coagulación caracterizado por una intención *preventiva*. La profilaxis involucra la inyección intravenosa de productos derivados de la sangre o recombinantes en anticipación de una hemorragia o para prevenirla. La profilaxis primaria establece un programa regular de tratamientos preventivos con reemplazo de factor sin importar si una lesión o hemorragia están presentes. La profilaxis secundaria involucra un tratamiento preventivo antes de someterse a actividades particulares.

**Terapia domiciliaria** Inyección intravenosa de los factores de coagulación fuera del ambiente del hospital.

**Unidad internacional (UI)** Medida de unidad estándar de volumen establecida a través del Sistema Internacional de Unidades. Para propósitos del tratamiento de la hemofilia, una UI representa la cantidad de factor VIII o IX presente en un mililitro (ml) de plasma normal.