

2006

Recomendaciones para la selección y uso de productos terapéuticos para el tratamiento de la hemofilia y otras coagulopatías congénitas

Fco. Javier Batlle, Ana Villar, Antonio Liras, Carmen Altisent, Dilia Brito, Concepción Alonso, Manuel Moreno, Félix Lucía, Carmen Sedano, Manuel Prieto, Natividad Calvente, José Antonio Aznar, Víctor Jiménez, Vicente Soriano.



COMISIÓN CIENTÍFICA DE LA REAL FUNDACIÓN VICTORIA EUGENIA

RECOMENDACIONES PARA LA SELECCIÓN Y USO DE PRODUCTOS TERAPÉUTICOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA HEMOFILIA Y OTRAS COAGULOPATÍAS CONGÉNITAS

*Fco. Javier Batlle, Ana Villar, Antonio Liras, Carmen Altisent, Dilia Brito,
Concepción Alonso, Manuel Moreno, Félix Lucía, Carmen Sedano,
Manuel Prieto, Natividad Calvente, José Antonio Aznar,
Víctor Jiménez, Vicente Soriano.*

RAZÓN DE SER DE LAS PRESENTES RECOMENDACIONES

La Comisión Científica de la Real Fundación Victoria Eugenia patrocinó, entre los años 1994 y 1998, la elaboración de diversos documentos de recomendaciones para la selección de concentrados hemostáticos para el tratamiento de la hemofilia (1-4). Dado el gran intervalo de tiempo transcurrido desde entonces hasta la actualidad, los múltiples avances en los tratamientos actuales y el conocimiento de los riesgos que representan la aparición de virus emergentes y de priones, parece aconsejable realizar una puesta al día de las recomendaciones para la selección y el uso de productos terapéuticos disponibles, para el tratamiento de los pacientes con hemofilia y de otros trastornos hemorrágicos. Estas normas se fundamentan en la información científica y médica disponible y pretenden servir de orientación para quienes deben tomar decisiones en este campo. Por tanto, confiamos en que puedan ser de utilidad a los equipos y responsables del sistema sanitario, así como a los pacientes.

En gran medida se basan en las recomendaciones emitidas por un Grupo de Trabajo de los Directores de Centros de Hemofilia, y representantes de la *UK Haemophilia Alliance*, Comisionados de los Servicios de Salud y de los Departamentos de Salud del Reino Unido (5). Sin embargo, se han adaptado a las circunstancias particulares de nuestro país. Estas recomendaciones han sido consensuadas entre los profesionales de los principales centros que tratan pacientes con coagulopatías congénitas, y se han aprobado por la Comisión Científica de la Real Fundación Victoria Eugenia.

INTRODUCCIÓN

A lo largo de las tres últimas décadas, la disponibilidad de diversos concentrados de proteínas hemostáticas generó un cambio en el tratamiento de estos pacientes, con una gran mejoría de su esperanza y calidad de vida. Las infecciones transmitidas por concentrados, que se preparaban a partir de grandes mezclas de plasmas de múltiples donantes, fueron la causa de una serie de infecciones víricas potencialmente mortales, que afectaron a porcentajes muy elevados de los pacientes que habían recibido estos tratamientos, oscureciendo sus expectativas iniciales.

Con el objeto de prevenir la transmisión ulterior de infecciones víricas a través de la sangre y sus hemoderivados, se han ido introduciendo criterios clínicos restrictivos en la selección de los donantes, e incorporando pruebas serológicas (frente a virus VIH, VHC, VHB) cada vez más sofisticadas.

das en las donaciones y en las mezclas de plasmas. Además, en la actualidad, los concentrados obtenidos del plasma son sometidos como mínimo a dos procesos de inactivación viral, que son eficaces fundamentalmente frente a virus de cubierta lipídica (6,7). No obstante, debe recordarse que pueden seguir transmitiendo virus patógenos de cubierta no lipídica, y agentes poco conocidos hoy por hoy, como son los priones, por ejemplo el causante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ)(8). Por tanto, su seguridad no sólo depende de estos procesos de inactivación, sino también de otros aspectos, tales como la selección de los donantes, el tamaño de la mezcla de plasmas y el procedimiento de fraccionamiento. La meta en el tratamiento de los pacientes con coagulopatías congénitas consiste en lograr que los concentrados sean lo más seguros posibles para su uso clínico. Otro efecto adverso lo constituye el desarrollo de inhibidores en los pacientes afectados de hemofilia que reciben cualquier tipo de concentrados. A lo largo de estos ocho últimos años, algunos de los cambios producidos en el tratamiento eran predecibles, como el hecho de que cada vez más el número de pacientes que reciben tratamiento con concentrados recombinantes es mayor.

En 1996, se autorizaron en España los concentrados de tecnología recombinante, los de primera generación que utilizan proteínas animales y humanas en el medio del cultivo celular, y la albúmina como estabilizante proteico en el producto final. En los concentrados de segunda generación, a diferencia de los de primera, no se añade la albúmina como estabilizante y se reemplaza por otro no proteico, mientras que en los concentrados de tercera generación ya no se añaden proteínas animales o humanas ni al cultivo celular, ni al producto final. Estas modificaciones han supuesto unos avances significativos al disminuir el riesgo de transmisión de agentes infecciosos animales o humanos. Hay que señalar que en nuestro país el grado de utilización de concentrados recombinantes con respecto a los plasmáticos, es todavía reducido si se compara con el de los países de la Unión Europea.

Otros cambios han sido bastante imprevisibles, por ejemplo el abandono del empleo de plasma procedente del Reino Unido (RU) para la fabricación de concentrados, como consecuencia del riesgo potencial de transmisión del agente responsable de la variante de la ECJ en humanos (ECJv) (9,10). Además, la extensión de la EEB (Encefalopatía Espongiforme Bovina) a otros países y la inquietud acerca de que los donantes de sangre que han vivido en áreas de elevada incidencia pudieran presentar el riesgo de transmitir el agente infeccioso, ha llevado a una menor disponibilidad general de plasma. Recientemente la sospecha de transmisión de la ECJv por vía sanguínea en el RU (9,10), en pacientes que habían recibido sangre de donantes que posteriormente a la donación fallecieron de esta enfermedad, ha motivado en ese país la adopción de una serie de medidas importantes de precaución, tales como propiciar aún más el uso de productos de tipo recombinante (11,12).

En Octubre de 2004, Australia aprobó, por ley, la asignación de un presupuesto especial para que todos los pacientes afectados de hemofilia fueran tratados exclusivamente con concentrados recombinantes (<http://www.haemophilia.org.au/news>).

El conjunto de medidas adoptadas ha supuesto una reducción notable de la disponibilidad de concentrados derivados del plasma. Por tanto, debe llegarse a un equilibrio para garantizar el suministro de un tratamiento eficaz y seguro.

Para garantizar la seguridad del tratamiento y mantener la confianza en los productos, es fundamental y necesaria una farmacovigilancia. Las disposiciones necesarias para dicho control a largo plazo van a ser aún más imperativas en el futuro, y constituirán una característica esencial de la buena práctica clínica.

Los pacientes con hemofilia se encuentran muy bien informados acerca de su enfermedad, su tratamiento y los riesgos potenciales de éste, por lo que es pertinente tener en cuenta sus opiniones en la evaluación de las distintas opciones terapéuticas. Además, siempre deberá consultarse la ficha técnica de cada producto.

A lo largo de estas recomendaciones se utilizan los llamados *niveles y grados* de evidencia científica que indican la fiabilidad de los ensayos que se han realizado con los distintos productos en cuanto a su seguridad. Más información sobre los niveles y grados de evidencia se puede encontrar en la web de la Agencia para la Investigación del Cuidado de la Salud y la Calidad: <http://www.ahrq.gov/clinic/epcindex.htm#methodology>.

RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS GENERALES

Documento de información y consentimiento. La buena práctica clínica exige que se explique adecuadamente al paciente y/o a sus progenitores la necesidad de tratamiento, lo que debe incluir las ventajas y los riesgos de las diferentes terapias, tanto los demostrados como los previsi-

bles, a fin de que se pueda adoptar una decisión informada. Tras la firma del documento de información y consentimiento, éste debe quedar incluido en la historia del paciente.

Vacunación frente a las hepatitis A y B. La vacunación frente a las hepatitis A y B es muy eficaz para prevenir la infección tras la exposición (Nivel IIa, Grado B). Todos los pacientes que estén recibiendo actualmente o que puedan requerir hemoderivados, deben vacunarse. También deberá ofrecerse la vacunación a las personas que preparan y/o inyectan los hemoderivados. La vacuna para la hepatitis A no está autorizada para los niños menores de un año. No se recomienda la administración de estas vacunas por vía intramuscular, siendo preferible la utilización de la vía subcutánea en zonas de fácil presión local, para reducir el riesgo de hematoma en el punto de inyección, siendo aconsejable evaluar la respuesta de anticuerpos tras la inmunización (Nivel IIb, Grado B).

Evitar la exposición a concentrados, hemoderivados y proteínas animales. Si es posible, la hemofilia A y la enfermedad de von Willebrand (EvW) leves deben tratarse con acetato de desmopresina (DDAVP) y fármacos antifibrinolíticos, evitando los concentrados de factores de la coagulación (Nivel IIb, Grado B). Todos los pacientes subsidiarios de tratamiento con DDAVP deberán tener practicada la prueba terapéutica correspondiente.

Elección del producto terapéutico. *Los aspectos clave en la selección de un producto son su eficacia y su seguridad, aunque también hay otras consideraciones, como el volumen, la facilidad de reconstitución y su estabilidad (6).*

Eficacia. Antes de su autorización, los nuevos productos deben haber demostrado su equivalencia farmacocinética con otros concentrados autorizados. La amplitud de los estudios clínicos depende de la novedad del proceso de fabricación, aunque en algunos concentrados, preparados mediante procesos bien conocidos, es posible que no se precise la demostración de su eficacia en un gran número de pacientes.

Seguridad. Al seleccionar un concentrado derivado del plasma o recombinante, los dos aspectos de seguridad más importantes son los agentes infecciosos y la formación de inhibidores. Sin embargo, los ensayos clínicos de algunos de los nuevos productos suelen efectuarse en un número relativamente reducido de pacientes, por lo que no poseen las dimensiones suficientes para evaluar la incidencia de las complicaciones raras. Por ello, la seguridad se evalúa mediante el seguimiento de los pacientes tratados en estudios de farmacovigilancia, llevados a cabo después de la comercialización del producto.

Para minimizar el riesgo infeccioso, es esencial considerar todo el proceso de fabricación de los concentrados derivados del plasma y de los recombinantes. Si el proceso contiene cualquier componente de plasma humano o animal, es preciso considerar la epidemiología de los agentes infecciosos, conocidos y potenciales, transmisibles por la transfusión. Así, deberá considerarse el país de origen del plasma, la selección de los donantes, el cribado vírico mediante técnicas de detección de anticuerpos, antígenos y tecnología de amplificación de ácidos nucleicos, los procesos de eliminación e inactivación vírica (por lo general demostrados con modelos víricos) (7) y el grado de experiencia clínica con el concentrado. Para reducir la posibilidad de infección por virus exógenos en un concentrado recombinante, se deberá considerar la elección de aquél que contenga la menor cantidad posible de proteínas humanas o animales, y que sea sometido a un proceso de inactivación viral.

El riesgo y las consecuencias del desarrollo de inhibidores en cada paciente son individuales. Se encuentran relacionados en mayor grado con factores endógenos (mutación genética, HLA y étnia) y en menor grado con otros factores (cirugía, graves sangrados, edad de exposición y perfusión continua entre otros). Por el momento no hay evidencia científica de la existencia de un mayor riesgo de inhibidores con algún tipo de concentrado empleado (plasmático o recombinante).

Para la elección de un concentrado deberá consultarse la ficha técnica y si fuera necesario, obtener datos adicionales sobre farmacovigilancia post-comercialización.

Para lograr una farmacovigilancia eficaz se recomienda utilizar en cada paciente y, siempre que sea posible, un único tipo de producto. Para su elección debe tenerse en cuenta el grado de disponibilidad del mismo, con el fin de evitar los problemas derivados de un suministro insuficiente. Por esta razón, es aconsejable que los pacientes cambien a los concentrados recombinantes gradualmente.

Productos autorizados. Los productos autorizados utilizados dentro del marco de su aprobación deberán anteponerse a los productos no autorizados, o a los productos utilizados fuera del marco de su autorización, salvo en el caso de claras ventajas de un tratamiento alternativo (Nivel IV, Grado C). Si es posible, los productos no autorizados se utilizarán en ensayos clínicos protocolizados y no con carácter de "uso compasivo".

RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS ESPECÍFICAS

Hemofilia A. EL FVIII RECOMBINANTE DEBE SER EL TRATAMIENTO A ELEGIR y se irá introduciendo en el tratamiento de los pacientes hemofílicos de forma progresiva. La alternativa al FVIII recombinante, será un concentrado derivado del plasma con dos métodos de inactivación viral (Nivel IV, Grado C). Para la elección de un producto de esta categoría, deberán considerarse los aspectos antes señalados y las recomendaciones generales. Salvo en caso de necesidad, no se recomienda el uso indiscriminado y variable de diferentes concentrados en un mismo paciente.

Hemofilia B. EL FACTOR IX RECOMBINANTE DEBE SER EL TRATAMIENTO A ELEGIR y se irá introduciendo en el tratamiento de los pacientes hemofílicos de forma progresiva. La alternativa al FIX recombinante es un concentrado de FIX derivado del plasma de alta pureza con dos métodos de inactivación viral (Nivel IV, Grado C). Este concentrado debe perfundirse con las medidas y precauciones adecuadas, debido al riesgo de anafilaxia descrito con los concentrados para el tratamiento de la hemofilia B (13), ya que provocan una menor activación de la hemostasia que los concentrados de complejos protrombóticos (14) (Nivel Ib, Grado A), que deben evitarse por el aumento del riesgo de trombosis.

Concentrados de factores de la coagulación para el tratamiento de pacientes con inhibidores. En los pacientes con Hemofilia A o B con bajo título de inhibidor se seguirán las mismas recomendaciones que en la Hemofilia A y B. En los pacientes con alto título de inhibidor, EL PRODUCTO A ELEGIR DEBE SER EL FACTOR VII RECOMBINANTE ACTIVADO (rFVIIa). La alternativa al rFVIIa serán los concentrados de complejos protrombóticos activados (CCPa). El tratamiento de estos pacientes comprende el tratamiento del episodio agudo hemorrágico y el tratamiento para inducir una inmunotolerancia (15). La inducción de la inmunotolerancia se debe realizar lo antes posible, una vez comprobado que el inhibidor no es transitorio, mediante el protocolo más adecuado a las características clínicas de cada paciente y con el producto con el que se desarrolló el inhibidor. En los pacientes con hemofilia A que hayan desarrollado un inhibidor y que sean sometidos a inmunotolerancia con un producto recombinante si no se observa la erradicación del inhibidor, es aconsejable, a modo de rescate, continuar el régimen de inmunotolerancia con un concentrado plasmático de FVIII que contenga Factor von Willebrand (VWF) (16).

Enfermedad de von Willebrand. Cuando el DDAVP no sea eficaz o esté contraindicado, el tratamiento a elegir es un concentrado que contenga VWF (Nivel IIb, Grado B).

Deficiencia de Factor XI. La mayoría de los pacientes con unos niveles de FXI:C <15 UIIdL⁻¹ presentan grandes hemorragias tras los traumatismos o la cirugía y deben tratarse con un concentrado de FXI (17). En los pacientes con una deficiencia parcial de FXI (15-50 UIIdL⁻¹), la hemorragia es más difícil de predecir. En los casos de historia clara de hemorragias anormales y que han precisado tratamiento para lograr la hemostasia, se encuentra justificado el uso de un concentrado de FXI. La dosis de FXI deberá ser suficiente para elevar el nivel de FXI:C entre 30 y 50 UIIdL⁻¹, sin superar las 100 UIIdL⁻¹ por el riesgo de trombosis (dosis máxima, 10-15 UIkg⁻¹ cada 48 horas) (Nivel IV, Grado C). Se deberá evaluar el riesgo preexistente de trombosis en los pacientes y utilizar el concentrado con gran precaución en aquéllos con historia de enfermedad cardiovascular (Nivel IV, Grado C). En el caso de contraindicación o de no disponibilidad del concentrado de FXI, se recomienda el plasma inactivado víricamente. Deberá evitarse el uso conjunto de concentrados de Factor XI y antifibrinolíticos (18).

Deficiencia de Factor VII. EL FACTOR VII RECOMBINANTE ACTIVADO DEBE SER EL TRATAMIENTO A ELEGIR (Nivel IV, Grado C). La alternativa al rFVIIa es un concentrado derivado del plasma de máxima pureza.

Deficiencia de Factor II. No se dispone de concentrados específicos, por lo que el tratamiento a elegir son los concentrados de complejos protrombóticos (Nivel IV, Grado C).

Deficiencia de Factor X. Se podría utilizar también el Factor IX-X de ZLB Behring. La alternativa es un concentrado de complejos protrombóticos (CCPa).

Deficiencia de Factor V. No se dispone de concentrados que contengan el Factor V, por lo que el único tratamiento disponible es el plasma. Se recomienda plasma inactivado víricamente. En los casos de reacciones graves en los pacientes a la utilización del plasma, se puede valorar el tratamiento mediante el rFVIIa (a través de uso compasivo) y de concentrados de plaquetas inactivados víricamente.

Deficiencia de Factor XIII. El concentrado de Factor XIII es el tratamiento a elegir (Nivel IV, Grado C).

Deficiencia de fibrinógeno. El concentrado de fibrinógeno es el tratamiento a elegir (Nivel IV, Grado C).

CONSERVACIÓN, RECONSTITUCIÓN Y PERFUSIÓN DE LOS CONCENTRADOS

Administración y Conservación

Los concentrados de los factores de la coagulación se pueden administrar tanto en el hospital como en el domicilio, debiendo transportarse, manipularse y conservarse bajo condiciones que minimicen la pérdida de actividad. Deberán observarse las recomendaciones oportunas para cada producto.

Reconstitución

Todos los concentrados de factores de la coagulación deben reconstituirse utilizando el vial de disolvente o jeringas precargadas que se aportan a este fin, y sin dilución adicional ulterior. Deben rotarse suavemente los viales, sin agitarlos, hasta la disolución de su material. Para la extracción de la solución mediante jeringa deberá utilizarse la aguja con filtro facilitada para este fin. La mayoría de los productos llevan una recomendación del fabricante, en el sentido de que deben utilizarse inmediatamente tras su reconstitución o antes de un periodo máximo según el producto, con el fin de evitar la contaminación microbiológica y la pérdida de su actividad.

Perfusión continua del concentrado de factor de la coagulación

Aunque todos los concentrados de factores de la coagulación se administran en inyección en "bolo" (de una sola vez), existe un interés creciente en su administración mediante la perfusión continua. La razón de la perfusión continua ajustada estriba en que el estado de equilibrio, que evitaría los "picos y valles" en los niveles del factor de la coagulación en plasma que se observan con las pautas en "bolo", podría reducir la cantidad de concentrado a utilizar y sería de mayor comodidad y ahorro del coste.

Cuando se utilice un producto en perfusión continua se debe tener en cuenta su estabilidad tras la reconstitución y el riesgo de contaminación bacteriana. Algunos concentrados presentan una estabilidad aceptable durante 24 horas a temperatura ambiente, y en algunos casos, durante varias semanas (19,20). Deberán examinarse los datos de estabilidad de cada producto, señalados por su respectivo fabricante. La dilución más allá de lo recomendado por el fabricante puede implicar una disminución de la actividad como consecuencia de la dilución del estabilizante, o aumentar su adsorción a las paredes de plástico del envase y los sistemas de perfusión (21).

La perfusión continua de los factores de la coagulación puede provocar una irritación local de las venas periféricas con la tromboflebitis consiguiente (22). Una medida preventiva consiste en la administración en paralelo de una perfusión de suero salino normal. No deberá añadirse al rFVIIa heparina no fraccionada ni una heparina de bajo peso molecular. Aunque algunos informes de casos sugieren que la perfusión continua puede asociarse a la formación de inhibidores, no existe una evidencia suficiente que permita efectuar recomendaciones en contra de esta forma de administración (23-25).

A excepción de un producto de FIX, no se dispone por el momento de ningún producto para el que se haya autorizado esta vía de administración por lo que, de emplearse, deberá hacerse mediante uso compasivo.

VALORACIÓN DE LOS CONCENTRADOS Y DETERMINACIÓN DE LOS NIVELES POST-PERFUSIÓN

Principios generales de la monitorización y estandarización

Los métodos de valoración de los factores de la coagulación se han estandarizado a través de Estándares Internacionales de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Estos estándares definen la Unidad Internacional (UI) y se encuentran disponibles, en cantidades limitadas, para la calibración de estándares locales, comerciales, nacionales y supranacionales que, a su vez, se utilizan para valorar los concentrados terapéuticos y los niveles en plasma de los pacientes, por lo que, lógicamente, dichas determinaciones deberán efectuarse en UI. Cuando se establecieron los primeros

Estándares Internacionales de cada factor de la coagulación, se calibraron frente a plasma normal fresco, obtenido de un gran número de donantes, por lo que 1 UI es equivalente, aproximadamente, a la cantidad de cada factor en "1 mL de plasma normal promedio".

Un principio importante en la estandarización biológica es el de "semejante frente a semejante". En muchas sustancias biológicas y no solamente en los factores de la coagulación, la reproducibilidad entre los laboratorios y entre los métodos de determinación, es mayor cuando tanto la sustancia a analizar como la sustancia estándar son de composición similar. Así, en varios estudios conjuntos se ha comprobado que los estándares de plasma no son adecuados para la valoración de los concentrados de los factores de la coagulación y viceversa (26,27).

Por tanto, para todos los factores de la coagulación principales hay dos estándares de la OMS: uno para la valoración de los concentrados terapéuticos, y otro para la valoración de las muestras de plasma.

Valoración de los concentrados

Factor VIII. El estándar internacional de la OMS actualmente en vigor (séptimo) (28) se ha preparado a partir de un producto de origen plasmático, que contiene albúmina y que se utiliza para valorar tanto los productos derivados del plasma como los recombinantes. Otros estándares son el estándar Mega en EE.UU y el estándar de la Farmacopea Europea (European Pharmacopoeia, EP), actualmente en vigor el Mega 2 y el EP-lote 3, respectivamente, que son estándares de trabajo calibrados frente a los estándares previos de la OMS, Mega y EP en estudios multicéntricos. Los estándares Mega 2 y EP-lote 3 son idénticos y se obtienen a partir de un mismo gran lote de concentrado derivado del plasma. Asimismo, el séptimo estándar de la OMS procede del mismo fabricante y con similar proceso de purificación que los anteriores, pero de otro lote y con formulación final, proceso de llenado y liofilización diferentes. En EE.UU la mayoría de los fabricantes utilizan el estándar Mega para valorar sus productos, mientras que la mayoría de los fabricantes en Europa utilizan el estándar de la EP o un estándar interno calibrado frente al estándar de la OMS.

Aunque hay tres métodos de ensayo actualmente en uso: coagulométrico de una fase, coagulométrico de dos fases y el método cromogénico, sólo algunos fabricantes utilizan el método de dos fases. La mayoría de los fabricantes de EE.UU utilizan el método de una fase, de forma que los dos productos recombinantes de cadena completa se valoran con este método. ReFacto, producto carente del dominio B del FVIII, se valora mediante el método cromogénico y la mayoría de los fabricantes europeos de concentrados derivados del plasma utilizan este método, que es el recomendado por la EP y por la ISTH (26).

En todos los productos recombinantes de cadena completa, las diferencias entre las capacidades de los métodos de una fase y los cromogénicos son inferiores al 10% (29). No obstante, las diferencias halladas en el producto con delección del dominio B, ReFacto, son mucho mayores. Los fabricantes han señalado que el método de una fase representa solamente un 50% de la capacidad del método cromogénico, aunque otros laboratorios han hallado unas discrepancias menores, con unos valores del método en una fase del 65-75% de los valores hallados con el método cromogénico (30). Ello conlleva unas consecuencias importantes en la valoración de las muestras post-perfusión tras el tratamiento con este producto (véase la sección siguiente).

En cuanto a los productos derivados del plasma, las mayores discrepancias se hallan con los productos de "Método M", obtenidos mediante el proceso Hemofil M de Baxter; así, los métodos de una fase arrojan unas capacidades en torno a un 25-30% mayores que las del método cromogénico (31).

Factor IX. El estándar de la OMS es un solo producto de FIX derivado del plasma y de una elevada pureza. Los estándares de EE.UU y de la EP proceden de un mismo gran lote de estándar de la OMS, por lo que todos los productos se valoran directa o indirectamente frente al mismo estándar.

Todos los fabricantes utilizan variaciones del método de una fase, no habiendo problemas de comparación de los diferentes productos y métodos de valoración de la actividad del FIX.

Factor de von Willebrand. Tras la aprobación de diferentes productos para el tratamiento de la EvW en Estados Unidos y Europa en los últimos años, todos los fabricantes de estos productos deben declarar el contenido en VWF de su producto en la etiqueta. Aunque se dispone de un estándar de plasma de la OMS para la valoración del VWF desde 1981 (32), posteriormente se ha demostrado que no era adecuado para la valoración de los concentrados terapéuticos. En conse-

cuencia, recientemente se ha establecido un nuevo estándar de la OMS para el concentrado de VWF, que es el que hoy utilizan los fabricantes para la calibración de sus productos. El estándar de la OMS está calibrado para el VWF:Ag y el VWF:RCo. Estos concentrados están valorados mediante la determinación de la actividad del VWF:RCo. La EP acaba de incorporar como método alternativo el de adhesión a colágeno, que es muy dependiente del tipo de colágeno utilizado (33), pero que en condiciones estandarizadas y con colágeno tipo I o III da resultados comparables a los obtenidos mediante el ensayo de actividad VWF:RCo (34).

Complejo protrombínico. Se dispone de un estándar de la OMS para los concentrados de FII y FX, que es utilizado por los fabricantes para calibrar estos factores tanto en los concentrados de tres como de cuatro factores, aunque no todos los fabricantes señalan los valores de los distintos factores en sus etiquetas respectivas. Se dispone de otro estándar distinto de la OMS para el concentrado de FVII, que es utilizado para la valoración del FVII tanto en los concentrados de cuatro factores como en los concentrados que solamente contienen el FVII.

La mayoría de los fabricantes utilizan distintos métodos de una fase, no habiendo mayores problemas con las distintas metodologías, aunque la valoración del FVII puede ser bastante variable en función del reactivo de tromboplastina utilizado.

Factor VIIa. Se dispone de un estándar de la OMS para el FVIIa, que es utilizado por los fabricantes para calibrar la actividad específica de lotes sucesivos de rFVIIa ("Novoseven"). A pesar de una cierta variabilidad entre los lotes en la actividad específica, la calibración y la dosificación del producto se efectúan en unidades de masa, y no en unidades de actividad.

Fibrinógeno. Aunque se trata, fundamentalmente, de un componente de "kits" selladores con fibrina, también se encuentra disponible como concentrado por separado. Existe un estándar de la OMS para los concentrados de fibrinógeno, que se calibran en cuanto a la proteína total y la coagulable, que son los dos parámetros frente a los cuales se valora este producto.

Trombina. Es el segundo componente de los "kits" selladores con fibrina. Anteriormente había disponibles dos estándares de gran utilidad: el de la OMS, calibrado en UI, y el de EE.UU, calibrado en unidades NIH. Las dos unidades difieren en un 10-15%, dependiendo del método de valoración utilizado. Los dos fabricantes de productos autorizados en el RU utilizan el estándar de la OMS para calibrar su trombina. Desde el año 2004 se dispone del segundo estándar internacional de la OMS y del estándar de la FDA (lote k) procedentes de la misma preparación de origen plasmático, a los que se les ha asignado la misma capacidad mediante técnica coagulométrica.

Factores XI y XIII. No existen estándares de la OMS para estos productos, aunque se encuentran en fase de desarrollo unos estándares de concentrados de ambos factores. Mientras tanto, los fabricantes utilizan grandes mezclas de plasmas de donantes para valorar sus productos.

Niveles de factores post-perfusión en plasma

La determinación de los niveles de factor en plasma tras la perfusión de los concentrados se realiza para valorar la farmacocinética del medicamento hemoderivado, para verificar el nivel hemostático en el paciente o para confirmar la eficacia clínica, en especial antes y después de cirugía. Dado que estas muestras son de plasma, normalmente se valoran frente a estándares de plasma, que pueden ser mezclas de plasmas locales, estándares comerciales o internacionales (32). Todos estos estándares de plasma se calibran frente a los estándares de plasma de la OMS pertinentes, por lo que sus resultados se informan en forma de UI/dL⁻¹, que es numéricamente equivalente al porcentaje de la normalidad.

Sin embargo, las muestras de plasma post-perfusión pueden también considerarse como "concentrados diluidos" en el plasma del paciente, por lo que puede ser más adecuado un estándar de concentrado diluido en un plasma deficiente en factor (35,36). Este método, basado en el principio de "semejante frente a semejante", se ha investigado recientemente para el FVIII. Como resultado de ello, para la valoración del FVIII recombinante con delección del dominio B (ReFacto) hoy se recomienda el empleo de un estándar de concentrado.

Factor VIII. Distintos estudios en colaboración han mostrado una amplia variabilidad entre los laboratorios en la valoración de las muestras post-perfusión, tanto dentro de cada método como, en ocasiones, entre los métodos. En el caso de los productos recombinantes de cadena completa, se ha observado que sus capacidades mediante el método cromogénico son un 20-25% mayores que las que se obtienen mediante el método de una fase (37). En su expresión como recupe-

ración *in vivo*, los valores se encuentran por lo general en torno al 100% por el método de una fase y por encima con el método cromogénico. En el caso de ReFacto, las diferencias pueden ser aún mucho mayores puesto que, los métodos de una fase tienden a subestimar la recuperación y también porque existe una gran variabilidad entre las distintas versiones de los métodos de una fase y los cromogénicos (38).

En cuanto a los productos recombinantes de cadena completa, se ha demostrado que el uso de estándares de concentrado elimina las diferencias entre los métodos, por lo que esta estrategia puede ser preferible para los estudios farmacocinéticos. En cambio, para fines clínicos, es suficientemente fiable el método de una fase con un estándar de plasma. Sin embargo, para las muestras post-perfusión de ReFacto, las valoraciones con estándares de plasma no son fiables, por lo que debe utilizarse un estándar de concentrado, facilitado por los fabricantes (38). Con este estándar, diluido previamente en plasma deficiente en factor, puede utilizarse cualquier método, ya sea de una fase o cromogénico (30,31).

También se han publicado discrepancias entre los métodos de valoración con los concentrados derivados del plasma aunque, por lo general, de menor magnitud y menos uniformes que en el caso de los productos recombinantes; para fines clínicos, los estándares de plasma arrojan unos resultados adecuadamente fiables (26,27).

En España, las recomendaciones elaboradas en diversas reuniones de monitorización del tratamiento de la hemofilia han propuesto el uso del método cromogénico (39).

Factor IX. Se dispone de estándares de plasma de la OMS para su empleo en la valoración del FIX. Datos de estudios farmacocinéticos han mostrado que la recuperación es menor con el FIX recombinante que con el FIX derivado del plasma (40). Esta diferencia es más marcada en los niños pequeños y, por tanto, es aconsejable la monitorización en este tipo de pacientes.

Factor de von Willebrand. Las valoraciones del VWF:Ag y del VWF:RCo se pueden realizar utilizando el estándar de plasma adecuado (32).

Factor VIIa. La valoración del FVII y del FVIIa en plasma de pacientes puede efectuarse tras la perfusión de FVIIa recombinante (41). Se dispone de un estándar específico para la valoración del FVII. Si se desea valorar el FVIIa, deberá utilizarse un estándar de FVIIa (obtenido del fabricante o del NIBSC), ya que los estándares de plasma arrojan unos resultados poco fiables como consecuencia de las diferencias en los distintos reactivos de tromboplastina utilizados.

Otros factores de la coagulación. No existen problemas mayores en la valoración de los plasmas post-perfusión en cuanto a los demás factores de la coagulación. También se dispone de estándares de plasma de la OMS para el FII, FX y el fibrinógeno, pero no así para el FXI y FXII; para este último, deberá utilizarse como estándar una mezcla de plasma de un gran número de donantes.

CONCENTRADOS DE FACTORES HEMOSTÁTICOS DISPONIBLES EN ESPAÑA

En las tablas 1 y 2 se muestran los concentrados recombinantes y plasmáticos, respectivamente, que se utilizan en España tanto para el tratamiento de la hemofilia A como de la hemofilia B. En la tabla 3 se muestran los productos que se utilizan para el tratamiento de aquellos pacientes que presentan inhibidores y para aquellos con la enfermedad de von Willebrand. Otros productos terapéuticos para el tratamiento de las hemorragias se muestran en la tabla 4.

Para más detalles sobre el proceso de fabricación, inactivación viral y otros aspectos de obtención de los distintos productos se puede consultar la web de la Federación Mundial de Hemofilia sobre el Registro de todos los productos en uso a fecha actualizada:

http://www.wfh.org/3/docs/Publications/Treatment_Products/FF6_Registry_7ed_2006_SP.pdf

INFORMACIÓN EN LA QUE SE BASAN LAS PRESENTES RECOMENDACIONES

Concentrados recombinantes

Para fabricar los factores de la coagulación con tecnología recombinante es preciso introducir el gen (o el gen modificado) que produce el factor coagulante en una línea celular. Se cultivan las células y el factor producido se purifica a partir del medio de cultivo. El factor deberá mantenerse estable tanto a lo largo del proceso de producción como en la formulación final después de some-

terlo a liofilización. Existe una cierta inquietud con estos medicamentos, ya que en su fabricación se utilizan medios de cultivo que contienen productos de origen humano y/o animal, o se utiliza albúmina humana como estabilizante. Si en el proceso de purificación se utilizan anticuerpos monoclonales de ratón, pueden aparecer trazas de éstos en el producto final. Ya que cabe la posibilidad de que se produzcan infecciones virales en los cultivos celulares donde se produce el factor (42,43) se llevan a cabo procedimientos de inactivación viral para incrementar aún más si cabe la seguridad de los productos recombinantes. También se debe considerar la posibilidad de que se produzcan mutaciones en la molécula del factor que sintetizan las células por lo que se llevan a cabo las comprobaciones oportunas para asegurar una molécula eficaz y menos inmunogénica. No se han descrito, después de 15 años de su utilización, efectos adversos debidos a las proteínas animales que se encuentran, en estos productos, en cantidades infinitesimales (traza).

Factores de origen recombinante de primera generación. A los productos de primera generación se les añade albúmina humana en la formulación final como estabilizante. Dos preparados de FVIII recombinante de primera generación se aprobaron a comienzos de los años 90, Kogenate (Bayer) (comercializado también como Helixate por ZLB-Behring), que no se encuentran disponibles en el mercado, y Recombinate (Baxter), que no utilizan ningún método específico de inactivación viral.

Factores de origen recombinante de segunda generación. Existen dos preparados de FVIII recombinante estabilizados sin la adición de albúmina humana que se conocen como productos de segunda generación, Kogenate Bayer (Bayer) (comercializado también como Helixate Nextgen por ZLB Behring) y ReFacto (Wyeth); en ambos se añade albúmina humana al medio de cultivo celular. El Factor VIIa recombinante (Novoseven, NovoNordisk) no contiene ninguna proteína estabilizante, aunque se utiliza suero bovino en el medio de cultivo celular. En su obtención se incluyen métodos de inactivación viral.

Factores de origen recombinante de tercera generación. En los productos de tercera generación, se han eliminado de los medios de cultivo los productos de origen humano y animal. Existe un producto de FVIII recombinante, Advate (Baxter) y otro de FIX recombinante, Benefix (Wyeth) este último ya indicado también para pacientes menores de seis años. Estos productos no presentan ningún tipo de proteína, ni animal ni humana.

Factores de origen plasmático

Desde su aparición los concentrados derivados del plasma han permitido el tratamiento con éxito de los episodios hemorrágicos. No obstante, la historia de su empleo se ha visto perturbada por infecciones virales. La reducción de riesgo de infecciones transmitidas por derivados plasmáticos es un proceso en múltiples etapas. La selección de los donantes y el análisis de las donaciones para minimizar la contaminación de la mezcla de plasmas se combinan con la reducción vírica durante su fraccionamiento, y con procesos específicos de eliminación e inactivación vírica para obtener un producto lo más seguro posible. Para que estos distintos procesos combinados puedan tener éxito, es esencial el conocimiento de la epidemiología de las infecciones transmisibles por productos sanguíneos, sean las ya conocidas o las potencialmente emergentes, además de una vigilancia permanente de los donantes. Una parte importante de este proceso es la aplicación de técnicas adecuadas y suficientemente documentadas, y el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación de estos productos, así como la aplicación de las pruebas de diagnóstico disponibles en cada momento para detectar cualquier agente viral o preteico (priones) que contaminen los productos finales.

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA), a través de un grupo de trabajo específico (Biotechnology Working Party/Committee for Human Medicinal Products [BWP/CHM] [<http://www.emea.eu.int/>]) en el que participan todos los países de la Unión Europea, recomienda una serie de normas a tener en cuenta en la fabricación de productos plasmáticos (*Note for guidance on plasma-derived medicinal products, CPMP/BWP/269/95 rev3*). Estas directrices, que están actualizándose continuamente, cubren aspectos relacionados con la calidad y el control de los medicamentos de origen plasmático con especial atención a la seguridad, y recogen todas las medidas que se refieren a las donaciones, así como los métodos de inactivación/eliminación viral y su validación.

Origen del plasma. La descripción de la ECJv y su asociación con la EEB han llevado a un cambio en la política relativa al uso de plasma para su fraccionamiento. Como resultado de ello, todos los concentrados derivados del plasma producidos desde 1998 se fabrican a partir de plasma de donantes de Estados Unidos y Europa, excluyendo a los donantes del Reino Unido. No obstante,

el que la variante de la ECJ se haya detectado en países distintos del Reino Unido, así como la identificación de ganado infectado por la EEB en otros países, requiere estar en alerta respecto a esta nueva posibilidad de infección.

Dada la epidemiología de la EEB y su asociación con la ECJv, la FDA ha emitido unos criterios para la exclusión secuencial de donantes de sangre total, con historia de residencia prolongada en Europa desde 1980 hasta la actualidad ("Revised preventive measures to reduce the possible risk of transmission of Creutzfeldt-Jakob Disease and variant Creutzfeldt-Jakob Disease by blood and blood products". Enero, 2002. [www.fda.gov/cber/guidelines.htm]). Recientemente, la notificación de casos preclínicos sin síntomas (10) y de ECJv (44) en receptores de hemáties plantea la posible transmisión a través de la sangre, por lo que se recomienda tomar las precauciones adecuadas en relación a los sistemas de vigilancia epidemiológica para evitar los donantes asintomáticos de la ECJv (8,12).

Cribado de donantes. Todas las donaciones de sangre utilizadas se analizan individualmente, en cuanto a anticuerpos anti-VIH-1 y 2, HBsAg y anticuerpos anti-VHC, utilizando métodos de ensayo establecidos por las autoridades reguladoras del país de origen y de fraccionamiento. Buscando mejorar la detección de las donaciones de riesgo, se ha introducido también el control de rutina de las mezclas de plasmas en cuanto a HBsAg, anti-VIH y anti-VHC (*EEC Ad Hoc Working Party on Biotechnology/Pharmacy*, 1994). Puede lograrse una reducción adicional de la carga viral en las mezclas de plasmas mediante métodos de amplificación de ácidos nucleicos y la exclusión de las mezclas positivas de plasma. Desde julio de 1999, una normativa de la Unión Europea exige que las mezclas de plasma se ensayen en cuanto al contenido del RNA del VHC.

Fraccionamiento. La combinación de diferentes procesos de fraccionamiento en la preparación de los concentrados de los factores de coagulación explica en parte la pureza del producto final, tanto con relación a la actividad específica como a la reducción de su infectividad. Las técnicas de nanofiltración también son capaces de reducir la "carga" de otros posibles agentes infecciosos, como los priones (45). Sin embargo, los datos de experimentos que han utilizado modelos murinos de la Encefalopatía Espongiforme Transmisible (EET) deben interpretarse con precaución, ya que no puede asegurarse que las formas de priones animales utilizados en estos experimentos se comporten como el prión humano en la fabricación a gran escala (45).

Los productos de FVIII y FIX ahora disponibles se obtienen utilizando combinaciones de técnicas de precipitación, cromatografía de intercambio iónico y cromatografía de afinidad. Las técnicas precipitantes se basan en las diferencias en la solubilidad de las proteínas, mientras que la cromatografía de intercambio iónico se basa en las diferencias en la carga neta entre las diferentes proteínas. En cuanto a la cromatografía de afinidad, separa específicamente las proteínas diana mediante el empleo de un ligando biospecífico inmovilizado, como un anticuerpo monoclonal.

Inactivación/eliminación vírica. Los procesos de inactivación/eliminación vírica utilizados específicamente para destruir virus en los concentrados se basan en el calor, el tratamiento con solvente/detergente (S/D) o la filtración (es un método de reducción vírica). El tratamiento por calor desnaturaliza las proteínas y los ácidos nucleicos virales, impidiendo la replicación del virus, y pueden practicarse tanto en estado seco o líquido (pasteurización) o a baja presión. Los tratamientos con S/D actúan destruyendo la membrana de los virus con cubierta lipídica, como el VIH, VHB y VHC, eliminando su capacidad infectiva. La mayor limitación del tratamiento con S/D es su incapacidad de inactivación de aquellos virus sin cubierta lipídica, como el virus de la hepatitis A y el parvovirus B19 (46-48). La nanofiltración suele utilizarse en conjunto con un proceso de inactivación vírica ya que elimina los virus, incluidos los carentes de cubierta lipídica, en función solamente de su tamaño. Este método, como consecuencia del pequeño tamaño de los poros, sólo se puede aplicar para purificar moléculas de la coagulación pequeñas, como el FIX y el FXI.

Todos los procedimientos de inactivación y reducción vírica poseen sus limitaciones. En el proceso de fabricación de los productos derivados del plasma, se recomienda la incorporación de dos pasos distintos y eficaces que sean complementarios. Las normas europeas recomiendan que como mínimo, un paso inactiva o reduce eficazmente los virus carentes de cubierta. La EMEA a través del *Committee for Proprietary Medicinal Products* (CPMP) señala que en todos los productos derivados del plasma, el objetivo debe ser incorporar unos pasos eficaces para la inactivación/eliminación de una amplia gama de virus de diferentes características físico-químicas. Para ello, en muchos casos es deseable incorporar dos métodos eficaces distintos que se complementen entre sí en su mecanismo de acción, de forma que los virus que sobrevivan al primer paso sean inactivados/eliminados eficazmente por el segundo. Como mínimo, una de las dos etapas deberá ser eficaz

frente a los virus carentes de cubierta. Si se demostrara que una etapa es capaz de inactivar/eliminar un amplio espectro de virus de manera efectiva, incluidos virus con cubierta y sin cubierta de características físico-químicas distintas, y el proceso de producción tuviera fases adicionales que contribuyeran de manera efectiva a la inactivación/eliminación de los virus, sería suficiente una etapa.

DATOS DE SEGURIDAD EN LOS QUE SE BASAN LAS PRESENTES RECOMENDACIONES

Desde que se dispone de productos eficaces para prevenir y controlar los episodios hemorrágicos, la razón de modificar los procesos de fabricación y, en última instancia, la sustitución en el tratamiento de la hemofilia de concentrados plasmáticos por concentrados recombinantes, ha sido la aparición de infecciones transmitidas por su administración. Un gran número de pacientes tratados con concentrados derivados del plasma contrajeron en el pasado la infección por VIH, hepatitis B y hepatitis C, en un alto porcentaje.

La introducción de etapas específicas de inactivación vírica ha mejorado notablemente la seguridad de los concentrados derivados del plasma. Mientras que los procedimientos de inactivación iniciales eran mejorables, desde la introducción del tratamiento con calor seco a 80°C durante 72 h, la pasteurización a 60°C durante 10 h y el tratamiento con S/D utilizando un disolvente orgánico no volátil, el tri(*n*-butil)fosfato, junto con un detergente del tipo Tween-80 o Tritón X-100, no se ha informado de ningún caso de transmisión del VIH. Se ha demostrado en estudios prospectivos la seguridad y la eficacia de estos métodos en la prevención de la transmisión de las hepatitis B y C, habiéndose informado solamente casos aislados de una probable transmisión de hepatitis B o C, tras el uso de concentrados pasteurizados. No hay evidencia de su transmisión por productos inactivados mediante el tratamiento con S/D o con calor seco (6).

No obstante, sigue existiendo un riesgo potencial de infección por virus de cubierta no lipídica, que son parcial o totalmente resistentes a estos procedimientos. A comienzos de la década de los 90, se comunicaron algunos casos de transmisión del virus de la hepatitis A al administrar concentrados inactivados sólo con S/D (47). El parvovirus B19 es relativamente resistente a todas las técnicas de inactivación hoy disponibles (7,48). Por estos motivos persiste la inquietud acerca del riesgo de transmisión de nuevos agentes infecciosos que pueden estar presentes en el plasma humano, cultivos celulares, anticuerpos monoclonales y otros productos de origen animal, a pesar de no existir evidencia científica en este sentido.

ECJ y ECJv

El riesgo de transmisión de la ECJ clásica a través de transfusiones se ha investigado ampliamente (8). La ECJv es una nueva forma de la EET, reconocida por primera vez en 1996 (49), que se asocia al mismo agente transmisible responsable de la EEB. Se considera que la infección por la ECJv ha tenido lugar a través del consumo de productos cárnicos bovinos contaminados. Existen pruebas de que el agente de la EET que causa la ECJv es más invasivo para el tejido linforreticular que la ECJ clásica (50,51), por lo que existe un nuevo, pero aún hipotético, riesgo de infección a través de la administración de hemoderivados, incluidos los factores de la coagulación. Experimentalmente, en modelos animales, se ha demostrado la posibilidad de su transmisión a través de la sangre (52,53).

La Unidad de Vigilancia Nacional de ECJ del RU recientemente identificó y comunicó dos casos de ECJv en ese país en dos pacientes no hemofílicos con la sospecha de haber sido contagiados por transfusión de hematíes, uno en diciembre de 2003 (44) y el otro en julio de 2004 (10). Sin embargo, no se puede descartar que la infección del receptor hubiera sido por vía alimentaria por exposición al agente de la BSE (8). Tras la aparición de estos casos, la Administración Sanitaria del RU ha aconsejado el uso de productos recombinantes para el tratamiento de todos los pacientes con hemofilia.

A pesar del uso de concentrados durante más de 40 años, no se ha informado de ningún caso de ECJ, ni de ECJv en un paciente con hemofilia. Los estudios neuropatológicos postmortem no revelan ningún caso de enfermedad priónica en fase preclínica o no diagnosticada en pacientes hemofílicos (8).

Al no existir una prueba diagnóstica para detectar priones en los hemoderivados obtenidos del plasma, ni en el plasma de donantes asintomáticos para la enfermedad, ni métodos de inactiva-

ción de los priones, la principal medida preventiva se basa en la política de exclusión de los donantes (8), o bien en la utilización sistemática de factores recombinantes.

La EMEA ha desarrollado en octubre del 2004 unas directrices sobre las medidas que deben tomar los fabricantes respecto a la ECJv, para evaluar la capacidad de su proceso de producción para eliminar el prión, de forma análoga a los estudios de validación viral. De esta forma, si aparecieran casos de ECJv en los países en los que se ha utilizado su plasma, la demostración previa de que el proceso de fabricación ha reducido la infectividad del prión, proporcionaría un margen de seguridad de los productos que se encontrasen en el mercado (*CHMP position statement on CJD and plasma-derived and urine-derived medicinal products, EMEA/CPMP/BWP/2879/02/rev 1, and Guideline on the investigation of manufacturing processes for plasma-derived medicinal products with regard to vCJD risk. CPMP/BWP/5136/03*).

Desarrollo de inhibidores

Ciertos estudios retrospectivos han mostrado una prevalencia de inhibidores del FVIII del 6-20%. Sin embargo, en estudios prospectivos se ha descrito una incidencia más elevada del 25-28%, aunque muchos inhibidores son transitorios (54,55). En la actualidad se acepta que la prevalencia de formación de inhibidores es similar con el uso de concentrados derivados del plasma y el uso de productos recombinantes. La antigenicidad del FVIII depende de su proceso de fabricación, hasta el punto de que algunos métodos han resultado en un incremento de la producción de inhibidores en los sujetos receptores (56,57). Por tanto, en caso de cambio de producto se recomienda la correspondiente farmacovigilancia.

En la hemofilia B, ciertos estudios han demostrado una prevalencia de inhibidores del 1-3%, que han aparecido tras una mediana de 11 días de exposición (extremos, 2-180). Una característica peculiar de los inhibidores observados en hemofilia B severa es que el desarrollo de estos inhibidores, se asocia, en el 50% de los pacientes, a anafilaxia o a manifestaciones alérgicas severas por la exposición a cualquier producto que contenga FIX (13). Por tanto, se recomienda que la primera exposición a los productos se efectúe en el marco hospitalario, con disponibilidad del tratamiento pertinente para la anafilaxia.

Pureza de los productos

La pureza se define en forma de UImg⁻¹ de proteína en los concentrados derivados del plasma y oscila desde 5,0 (pureza intermedia) a 2.000 (alta pureza). Se dispone de pocos datos que sugieran el beneficio de los concentrados derivados del plasma de alta pureza frente a los de pureza intermedia. Se han descrito casos aislados de reducción de las reacciones alérgicas con el uso de productos de una mayor pureza y otros que sugieren un beneficio para la infección por el VIH con productos de alta pureza, obtenidos mediante cromatografía de inmunoafinidad (58,59), pero estos hallazgos no se confirman en otros estudios (60). Los cambios, por otra parte, en las cifras de CD4⁺ tampoco se asocian a la reducción de la progresión fatal a SIDA (61) utilizando productos de alta pureza.

Riesgo de Trombosis

Todos los productos activados que hoy se utilizan para el tratamiento de los pacientes con títulos elevados de inhibidor como los CCPa y el rFVIIa, conllevan el riesgo de complicaciones trombóticas, tales como tromboembolismo, coagulación intravascular diseminada (CID) e infarto de miocardio (62). Estas complicaciones son raras (63) y se considera que son provocadas por un incremento en la concentración de los factores endógenos o activados en el plasma del sujeto receptor (64). Los problemas trombóticos tienen lugar con mayor frecuencia en pacientes con enfermedad aterosclerótica subyacente y en pacientes inmovilizados durante largos períodos de tiempo.

El uso de concentrados de FXI, en especial a dosis altas, se ha asociado a trombosis (17,65). Los pacientes de edad avanzada y aquellos con historia previa de trombosis o cardiopatía coronaria se consideran de riesgo (66).

La administración de un concentrado que contenga FVIII y VWF para el tratamiento de la EvW puede producir un elevado nivel plasmático de FVIII, hecho que se considera de riesgo tromboembólico (67-69).

REFERENCIAS

1. Arrieta R, y col. Tratamiento con concentrados plasmáticos en la hemofilia A. *Sangre* 1994;39:157-62.
2. Arrieta R, y col. Recomendaciones sobre la elección de concentrados plasmáticos de complejo protrombínico y factor IX en la hemofilia B. *Sangre* 1994;39:315-22.
3. Alonso C, y col. Recomendaciones sobre la elección de concentrados de factor VIII y IX (1996). *Sangre* 1997;42:437-44.
4. Alonso C, y col. Recomendaciones sobre la elección de concentrados en el tratamiento de la hemofilia. *Sangre* 1998;43:451-2.
5. United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO). Guidelines on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. *Haemophilia* 2003;9:1-23.
6. Mannucci PM. The choice of plasma-derived clotting factor concentrates. *Baillieres Clin Haematol* 1996;9:273-90.
7. Fischer G, y col. Viral reduction techniques: types and purpose. *Trans Med Rev* 2001;15(S.1):27-39.
8. Ironside JW, y col. Variant Creutzfeldt-Jakob disease: risk of transmission by blood and blood products. *Haemophilia* 2004;10:64-9.
9. CPMP position statement on new variant CJD and plasma derived medicinal products. Febrero, 1998. CPMP/201/98.
10. Peden AH, y col. Preclinical vCJD after blood transfusion in a PRNP codon 129 heterozygous patient. *Lancet* 2004;264:527-9.
11. Ludlam CA. New-variant Creutzfeldt-Jakob disease and treatment of haemophilia. Executive Committee of the UKHCDO. United Kingdom Haemophilia Centre Directors' Organisation. *Lancet* 1997;350:1704.
12. Farruggia A. Safety and supply of haemophilia products: worldwide perspectives. *Haemophilia* 2004;10:327-33.
13. Warrier I. Factor IX inhibitor and anaphylaxis. In: Rodriguez-Merchan EC, LeeC, eds. *Inhibitors in Patients with Haemophilia*. Oxford: Blackwell Science, 2002. pp. 87-91.
14. Santagostino E, y col. Markers of hypercoagulability in patients with hemophilia B given repeated, large doses of factor IX concentrates during and after surgery. *Thromb Haemost* 1994; 71:737-40.
15. Hay CR, y col. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organization (UKHCDO). *Br J Haematol* 2000;111:78-90.
16. Haya S, y col. Propuesta de tratamiento de inmunotolerancia de rescate en pacientes en los que han fracasado tratamientos previos con concentrados de alta pureza. *Haematologica* 2003;88(S.8):11-3.
17. Bolton-Maggs PH, y col. Production and therapeutic use of a factor XI concentrate from plasma. *Thromb Haemost* 1992;67:314-9.
18. O'Connell NM. Factor XI deficiency: from molecular genetics to clinical management. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003;(S.1):S59-64.
19. Schulman S, y col. Stability of factor VIII concentrates after reconstitution. *Am J Hematol* 1994;45:217-23.
20. Thomas KB, y col. Continuous infusion of FVIII and FIX concentrates: in vitro analysis of clinically relevant parameters. *Haemophilia* 1999;5:17-25.
21. DiMichele DM, y col. In vitro factor VIII recovery during the delivery of ultrapure factor VIII concentrate by continuous infusion. *Am J Hematol* 1996;51:99-103.
22. Schulman S, y col. Feasibility of using recombinant factor VIIa in continuous infusion. *Thromb Haemost* 1996;75:432-6.
23. Batorova A, y col. Continuous infusion of coagulation factors. *Haemophilia* 2002;8:170-7.
24. Yee TT, y col. Is a change of factor VIII product a risk factor for the development of a factor VIII inhibitor? *Thromb Haemost* 1999;81:852.
25. White B, y col. High responding factor VIII inhibitors in mild haemophilia: is there a link with recent changes in clinical practice? *Haemophilia* 2000;6:113-5.
26. Barrowcliffe TW. Factor VIII and factor IX. Sub-Committee Recommendations for the assay of high-purity factor VIII concentrates. *Thromb Haemost* 1993;70:876-7.
27. Barrowcliffe TW. Clotting factor concentrates in clinical practice. Standardization and assay. *Semin Thromb Hemost* 1993;19:73-9.
28. Raut S, y col. A collaborative study to establish the 7th International Standard for Factor VIII Concentrate. *J Thromb Haemost* 2005;3:119-2.
29. Barrowcliffe TW, y col. Discrepancies in potency assessment of recombinant FVIII concentrates. *Haemophilia* 1998;4:634-40.
30. Mikaelsson M, y col. Influence of phospholipids on the assessment of factor VIII activity. *Haemophilia* 1998;4:646-50.
31. Hubbard AR, y col. A survey of one-stage and chromogenic potencies in therapeutic factor VIII concentrates. *Br J Haematol* 2002;117:247-8.
32. Hubbard AR, y col. Standardisation of factor VIII and von Willebrand factor in plasma: calibration of the 4th International Standard (97/586). *Thromb Haemost* 2001;85:634-8.
33. Assay of Human von Willebrand Factor. Biological assays Nb 2.7.21. European Pharmacopoeia. 5.0. 5 ed.01/2005.

-
34. Neugebauer BM, y col. Von Willebrand Factor potency determination by collagen binding assay. A collaborative study for the establishment of a European Pharmacopoeia method, *Pharmaeuropa* 2002 14. 2: 315-78.
 35. Assay of Blood Coagulation Factor VIII. Biological assays Nb 2.7.4. European Pharmacopoeia. 5.0 5 ed.01/2005.
 36. Barrowcliffe TW. Standardization of Factor VIII and Factor IX assays. *Haemophilia* 2003;9:397-402.
 37. Lee CA, y col. Pharmacokinetics of recombinant factor VIII (recombinate) using one-stage clotting and chromogenic factor VIII assay. *Thromb Haemost* 1999;82:1644-7.
 38. Mikaelsson M, y col. Measurement of factor VIII activity of B-domain deleted recombinant factor VIII. *Semin Hematol* 2001;38(S.4):13-23.
 39. II Jornadas SETH sobre diagnóstico y tratamiento de la hemofilia A. Madrid, Junio, 2002.
 40. Poon MC, y col. Recombinant factor IX recovery and inhibitor safety: a Canadian post-licensure surveillance study. *Thromb Haemost* 2002;87:431-5.
 41. Hedner U. Recombinant factor VIIa (Novoseven) as a hemostatic agent. *Semin Hematol* 2001;38(S.12):43-7.
 42. Burstyn DG. Contamination of genetically engineered Chinese hamster ovary cells. *Dev Biol Stand* 1996;88:199-203.
 43. Minor PD. Are recombinant products really infection risk free? *Haemophilia* 2001;7:114-6.
 44. Lewelyng CA, y col. Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jacob disease by blood transfusion. *Lancet* 2004;363:417-21.
 45. Foster PR, y col. Studies on the removal of abnormal prion protein by processes used in the manufacture of human plasma products. *Vox Sang* 2000;78:86-95.
 46. Azzi A, y col. Human parvovirus B19 infection in hemophiliacs first infused with two high-purity, virally attenuated factor VIII concentrates. *Am J Hematol* 1992;39:228-30.
 47. Mannucci PM, y col. Transmission of hepatitis A to patients with hemophilia by factor VIII concentrates treated with organic solvent and detergent to inactivate viruses. *Ann Inter Med* 1994;120:1-7.
 48. Santagostino E, y col. Eliminating parvovirus B19 from blood products. *Lancet* 1994;343:798.
 49. Cervenakova L, y col. Factor VIII and transmissible spongiform encephalopathy: the case for safety. *Haemophilia* 2002;8:63-75.
 50. Will RG, y col. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 1996;347:921-5.
 51. Hill AF, y col. Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease by tonsil biopsy. *Lancet* 1997;349:99-100.
 52. Hunter N, y col. Can prion diseases be transmitted between individuals via blood transfusion: evidence from sheep experiments. *Dev Biol (Basel)* 2002;108:93-8.
 53. Houston F, y col. Transmission of BSE by blood transfusion in sheep. *Lancet* 2000;356:999-1000.
 54. Ehrenforth S, y col. Incidence of development of factor VIII and factor IX inhibitors in haemophiliacs. *Lancet* 1992;339:594-8.
 55. Scharer I, y col. Incidence of inhibitors in haemophilia A patients: a review of recent studies of recombinant and plasma-derived factor VIII concentrates. *Haemophilia* 1999;5:145-54.
 56. Peerlinck K, y col. Factor VIII inhibitors in previously treated haemophilia A patients with a double virus-inactivated plasma derived factor VIII concentrate. *Thromb Haemost* 1997;77:80-6.
 57. Peerlinck K, y col. A higher than expected incidence of factor VIII inhibitors in multitransfused haemophilia A patients treated with an intermediate purity pasteurized factor VIII concentrate. *Thromb Haemost* 1993;69:115-8.
 58. De Biasi R, y col. The impact of a very high purity factor VIII concentrate on the immune system of human immunodeficiency virus-infected hemophiliacs: a randomized, prospective, two-year comparison with an intermediate purity concentrate. *Blood* 1991;78:1919-22.
 59. Sabin C, y col. CD4⁺ counts before and after switching to monoclonal high-purity factor VIII concentrate in HIV-infected haemophilic patients. *Thromb Haemost* 1994;72:214-7.
 60. Hay CR, y col. The effect of monoclonal or ion-exchange purified factor VIII concentrate on HIV disease progression: a prospective cohort comparison. *Br J Haematol* 1998;101:632-7.
 61. Goedert JJ, y col. Risks of immunodeficiency, AIDS, and death related to purity of factor VIII concentrate. Multi-center Hemophilia Cohort Study. *Lancet* 1994;344:791-2.
 62. Scharer I. The need for highly purified products to treat hemophilia B. *Acta Haematol* 1995;94(S.1):2-7.
 63. Ehrlich HJ, y col. Safety of factor VIII inhibitor bypass activity (FEIBA): 10-year compilation of thrombotic adverse events. *Haemophilia* 2002;8:83-90.
 64. Thomas DP, y col. A cross-over pharmacokinetic and thrombogenicity study of a prothrombin complex concentrate and a purified factor IX concentrate. *Br J Haematol* 1994;87:782-8.
 65. Smith JK. Factor XI and its management. *Haemophilia* 1996;2:128-36.
 66. Bolton-Maggs PH, y col. Thrombogenic potential of factor XI concentrate. *Lancet* 1994;344:748-9.
 67. Koster T, y col. Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. *Lancet* 1995;345:152-5.
 68. Makris M, y col. Venous thrombosis following the use of intermediate purity FVIII concentrate to treat patients with von Willebrand's disease. *Thromb Haemostas* 2002;88:387-8.
 69. Mannucci PM. Venous thromboembolism in von Willebrand disease. *Thromb Haemostas* 2002;88:378-9.
-

Tabla 1. Factores VIII y IX recombinantes, disponibles en España

Producto	Empresa farmacéutica	Agente terapéutico/Indicaciones
Kogenate (2ª generación)	Bayer	Factor VIII/Control y prevención de episodios hemorrágicos en hemofilia A. Cirugía y profilaxis.
Helixate (2ª generación)	ZLB Behring	Factor VIII/Control y prevención de episodios hemorrágicos en hemofilia A. Cirugía y profilaxis.
Recombinate (1ª generación)	Baxter	Factor VIII/Control y prevención de episodios hemorrágicos en hemofilia A. Cirugía y profilaxis.
Advate (3ª generación)	Baxter	Factor VIII/Control y prevención de episodios hemorrágicos en hemofilia A. Cirugía y profilaxis.
ReFacto (2ª generación)	Wyeth	Factor VIII/Control y prevención de episodios hemorrágicos en hemofilia A. Cirugía y profilaxis.
Benefix (3ª generación)	Baxter	Factor IX/Control y prevención de episodios hemorrágicos en hemofilia B. Cirugía y profilaxis.

Tabla 2. Factores VIII y IX plasmáticos, disponibles en España

Producto	Empresa farmacéutica	Agente terapéutico/Indicaciones
Beriate P	ZLB Behring	Factor VIII/Control y prevención de episodios hemorrágicos en hemofilia A.
Fanhdi	Grifols	Factor VIII y Factor von Willebrand/Control y prevención de episodios hemorrágicos en hemofilia A y enfermedad de von Willebrand.
FIX Grifols	Grifols	Factor IX/Control y prevención de episodios hemorrágicos en hemofilia B.
Mononine	ZLB Behring	Factor IX/Control y prevención de episodios hemorrágicos en hemofilia B.
Immunine	Baxter	Factor IX/Control y prevención de episodios hemorrágicos en hemofilia B.
Nanotiv	Octapharma	Factor IX/Control y prevención de episodios hemorrágicos en hemofilia B.

Tabla 3. Productos para el tratamiento de pacientes con inhibidores y enfermedad de von Willebrand, disponibles en España

Producto	Empresa farmacéutica	Agente terapéutico/Indicaciones
FEIBA	Baxter	Complejo activado de protrombina/Control y prevención de episodios hemorrágicos en pacientes hemofílicos con inhibidores para Factor VIII o IX.
NovoSeven (2ª generación)	Novo Nordisk	Factor VII recombinante activado (rFVIIa)/Control y prevención de episodios hemorrágicos en pacientes hemofílicos con inhibidores para Factor VIII o IX. Cirugía y profilaxis.
Haemate P	ZLB Behring	Factor VIII y Factor von Willebrand/Control y prevención de episodios hemorrágicos en hemofilia A y enfermedad de von Willebrand.
Fanhdi	Grifols	Factor VIII y Factor von Willebrand/Control y prevención de episodios hemorrágicos en hemofilia A y enfermedad de von Willebrand.

Tabla 4. Otros productos coagulantes plasmáticos utilizados en España

Producto (Empresa farmacéutica)	Agente terapéutico	Estado de la licencia comercial
Haemocompletan HS (ZLB Behring)	Fibrinógeno	No aprobado Permitido como medicamento extranjero
FVII (Baxter)	Factor VII	No aprobado Permitido como medicamento extranjero
Hemoleven (LFB)	Factor XI	No aprobado Permitido como medicamento extranjero
Fibrogammin HS (ZLB Behring)	Factor XIII	No aprobado Permitido como medicamento extranjero
Concentrados de complejos protrombónicos (ZLB Behring)	Factor II, IX y X	No aprobado Permitido como medicamento extranjero
Prothromplex T (Baxter)	Factor II, VII, IX y X	No aprobado Permitido como medicamento extranjero
Octaplex (Octapharma)	Factor II, VII, IX y X	Aprobado
Sellante de fibrina Tissucol Duo (Baxter)	Fibrinógeno, fibronectina, Factor XIII y plasminógeno	Aprobado
Sellante de fibrina Beriplast (ZLB Behring)	Fibrinógeno, Factor XIII y trombina	Aprobado



REAL FUNDACIÓN VICTORIA EUGENIA

Sinesio Delgado, 4
28029 Madrid

Teléfs. 91 314 65 08 / 91 314 78 09
Fax 91 314 59 65