

13 ABRIL - 29 NOVIEMBRE 2020

ATENCIÓN FARMACÉUTICA

A PACIENTES EXTERNOS

ATENCIÓN FARMACÉUTICA EN LAS COAGULOPATÍAS CONGÉNITAS

Marcos Díaz González

PATROCINAN: AstraZeneca   NOVARTIS  Pfizer  SANOFI

1. INTRODUCCIÓN

Las coagulopatías congénitas son trastornos hereditarios de la hemostasia caracterizados por el déficit total o parcial de una proteína de la coagulación. Las coagulopatías congénitas, más frecuentes son el déficit de factor ocho (FVIII) o hemofilia A, el déficit de factor nueve (FIX) o hemofilia B y el déficit de factor de von Willerbrand (FvW) o enfermedad de von Willebrand. Las coagulopatías congénitas provocadas por el déficit parcial o total de otros factores de la coagulación son menos frecuentes y se integran en los denominados "trastornos hemorrágicos raros" (rare bleeding disorders).

La hemofilia es una de las principales diátesis hemorrágicas congénitas. Es una enfermedad hemorrágica, hereditaria, monogénica, recesiva, ligada a una anomalía en el cromosoma X, que conlleva una deficiencia del FVIII de la coagulación sanguínea (hemofilia A o clásica) o del FIX (hemofilia B o enfermedad de Christmas). Los sujetos masculinos son los afectados clínicamente por la enfermedad, y las mujeres, que son portadoras de un solo gen mutado, por lo general permanecen asintomáticas.

El FVIII es una glucoproteína plasmática compleja de 2.351 aminoácidos que se sintetiza principalmente en los hepatocitos, aunque el riñón, las células endoteliales sinusoidales y los tejidos linfáticos también pueden sintetizar pequeñas cantidades de factor VIII. El FVIII es uno de los factores de coagulación más grandes y menos estables, que circula en plasma formando un complejo no covalente con el FvW. El FvW protege al FVIII de la degradación proteolítica prematura y lo concentra en sitios de lesión vascular. La vida media del FVIII es de unas 8-12 horas.

El FIX es una serina proteasa de 415 aminoácidos sintetizada en el hígado y dependiente de la vitamina K. La concentración plasmática del FIX es

13 ABRIL - 29 NOVIEMBRE 2020

ATENCIÓN FARMACÉUTICA

A PACIENTES EXTERNOS

aproximadamente 50 veces la del FVIII, y tiene una semivida mayor, de aproximadamente 24 horas.

Los factores VIII y IX de la coagulación son claves en el proceso hemostático a través de la generación adecuada de trombina. Después de la lesión vascular, la activación del complejo del factor tisular y el factor siete (FVII) median la generación del factor diez activado (FXa). Esta producción debe ser amplificada por el factor IX y el factor VIII para permitir que la coagulación progrese hasta su terminación.

El complejo FVIIIa/FIXa se une a su sustrato, el FX, integrando el complejo tenasa, que, a su vez, conduce a la activación del FX. Por ello, el déficit o ausencia de FVIII o FIX producirá un sangrado ya que la amplificación y consolidación de la generación de factor Xa será insuficiente para mantener la hemostasia.

Los pacientes con hemofilia A y B van a presentar episodios de sangrado debido al fracaso de la hemostasia secundaria o coagulación. La hemostasia primaria responsable de la formación del tapón plaquetario es normal en la hemofilia, sin embargo, la estabilización del mismo es defectuosa por la generación de cantidades inadecuadas de trombina.

El número de personas afectadas a escala mundial se calcula en cerca de 400.000. La hemofilia A es más común que la hemofilia B, representando del 80 al 85% del total de casos.

En nuestro país, se estima que en el año 2009, un total de 2900 personas padecían esta enfermedad (1 de cada 7700 hombres); siendo el ratio hemofilia A:B de aproximadamente 6,5:13.

PATROCINAN: AstraZeneca NOVARTIS Pfizer SANOFI

2. PRESENTACIÓN CLÍNICA Y CLASIFICACIÓN

Las hemorragias constituyen la manifestación clínica predominante, afectándose principalmente las articulaciones de carga (rodillas, tobillos y codos). La hemartrosis repetida produce sinovitis, con la consiguiente destrucción del cartílago y hueso, estableciéndose al final una artritis conocida como artropatía crónica hemofílica, que produce deformidad articular y dolor.

La frecuencia y la intensidad de las manifestaciones hemorrágicas generalmente guardan relación con la concentración de factor de la coagulación circulante en plasma. Así podemos clasificar la enfermedad en:

-) Grave: <1% de actividad del factor deficitario (<1 U/dl). Son características las hemorragias espontáneas, que afectan fundamentalmente a articulaciones y músculos.
-) Moderada: 1-5% de actividad del factor deficitario (1-5 U/dl). Pueden presentar hemorragias ocasionales por lesiones menores.
-) Leve: 6-30% de actividad del factor deficitario (>5 U/dl). Generalmente sólo presentan hemorragias por lesiones graves, cirugía o intervenciones invasoras. Podrían no tener nunca un problema hemorrágico. Las hemorragias articulares son poco comunes.

El diagnóstico suele realizarse durante la infancia y se basa en los antecedentes personales y/o familiares de sangrado, así como en las pruebas de laboratorio. La prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) refleja una anomalía de la vía intrínseca de la coagulación. El diagnóstico definitivo se establece al comprobar el descenso o la ausencia de la actividad procoagulante del FVIII o FIX plasmáticos.



Desde sus inicios, los mayores esfuerzos del tratamiento de la hemofilia han ido dirigidos a conseguir el mayor grado posible de conservación de la función articular mediante la puesta en práctica de estrategias de tratamiento y, más recientemente, de prevención de episodios hemorrágicos a nivel articular. El motivo es el hecho de que la artropatía crónica hemofílica es la complicación más invalidante y que más determina la calidad de vida del paciente hemofílico desde edades tempranas de la vida.

PATROCINAN:    



3. FARMACOS EN HEMOFILIA

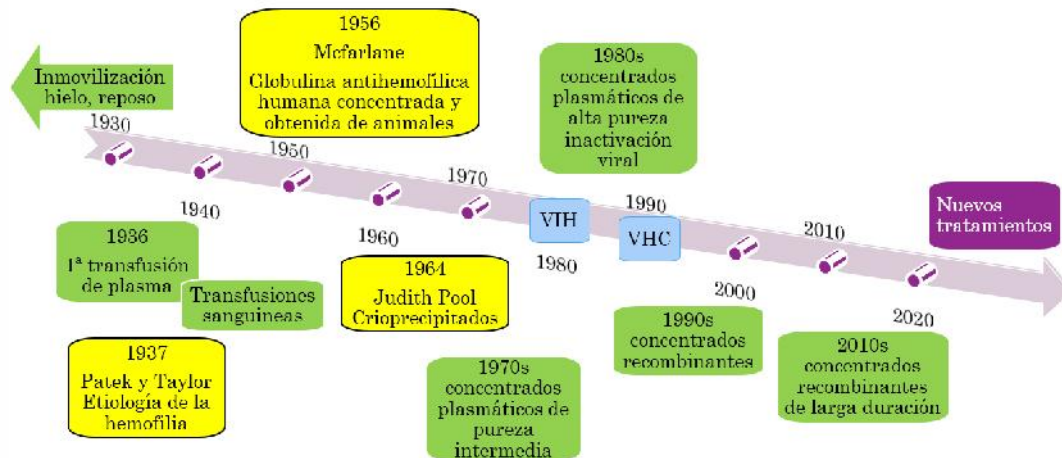
El tratamiento de la hemofilia A depende de la gravedad de la enfermedad y de la circunstancia clínica. Para ser eficaces en el tratamiento de los sujetos hemofílicos, hay que tener presentes tres reglas de oro ante la sospecha de una complicación hemorrágica:

-) Hay que tratar lo más precozmente posible (antes de las 4 horas los resultados son mucho mejores).
-) En caso de duda, hay que tratar.
-) Un tratamiento precoz limita la lesión residual.

La base del tratamiento de los trastornos hemorrágicos causados por deficiencia de un factor de coagulación es la corrección del defecto con infusión intravenosa del factor deficitario correspondiente.

El objetivo fundamental del tratamiento sustitutivo no consiste únicamente en detener los episodios hemorrágicos, sino en prevenir la aparición de los mismos y mantener y restaurar la función articular.

En la imagen podemos ver la evolución del tratamiento de la Hemofilia A:



Evolución del tratamiento de la Hemofilia A

Actualmente el uso de concentrados de factor de coagulación en lugar de crioprecipitados o plasma fresco congelado (PFC) son los estándares a seguir por razones de calidad y seguridad. No obstante, todavía son ampliamente usados en países donde constituyen la única opción de tratamiento disponible o asequible.

-) Plasma fresco congelado (PFC): Contiene todos los factores de coagulación, por lo que puede ser empleado a veces para tratar las deficiencias de factores de coagulación. De forma general se considera que un ml de plasma fresco congelado contiene 1 unidad de actividad de factor. Resulta complicado alcanzar niveles adecuados de factor.
-) Crioprecipitados: Se prepara mediante el descongelamiento lento de plasma fresco congelado a una temperatura de 4°C durante 10 a 24 horas. Tiene apariencia de un precipitado insoluble y se separa por centrifugación. Contiene cantidades importantes de FVIII (entre 3 y 5 UI/ml), FvW, fibrinógeno y FXIII pero no FIX ni FXI). El sobrenadante resultante es llamado plasma desprovisto de

13 ABRIL - 29 NOVIEMBRE 2020

ATENCIÓN FARMACÉUTICA

A PACIENTES EXTERNOS

crioprecipitado y contiene otros factores de coagulación, como los factores VII, IX, X y XI. Una bolsa de crioprecipitado elaborada a partir de una unidad de PFC (200 a 250 ml) puede contener entre 70 y 80 unidades de FVIII en un volumen de 30 a 40 ml.

Con respecto a los concentrados de factores de coagulación disponibles en la actualidad pueden ser de origen plasmático o recombinante.

PATROCINAN:   NOVARTIS   SANOFI

3.1 FACTORES DE ORIGEN PLASMÁTICO

Se obtienen, a escala industrial, a partir de pools de plasma de miles de donantes, mediante diversas etapas de fraccionamiento y purificación.

La calidad y seguridad del concentrado final dependen tanto de la selección adecuada de donantes y análisis del plasma, como de la elección y control del proceso de fabricación. Estos productos son purificados por cromatografía de alta afinidad o de intercambio iónico y sometidos a procesos de inactivación viral, y, en este sentido, muestran un elevado nivel de seguridad. A finales del siglo pasado, más del 60 % de hemofílicos graves politransfundidos con concentrados que no habían sido sometidos a inactivación vírica eran seropositivos al virus de la inmunodeficiencia humana y en mayor proporción al de la hepatitis C. Pese a la significativa reducción de la capacidad infectiva de los concentrados, debe vacunarse contra la hepatitis B a todo hemofílico recién diagnosticado.

3.2 FACTORES DE ORIGEN RECOMBINANTE:

La aplicación de técnicas de ingeniería genética desarrolladas desde finales de los años 70, así como la secuenciación del gen del FVIII y del FIX en los años 80, condujeron a la obtención de estos productos, que evitaron las posibles infecciones transmitidas por los concentrados de origen plasmático, por lo que en la actualidad son considerados por muchos grupos como el tratamiento de elección.

A comienzos de los años 90 se aprobaron los primeros concentrados de rFVIII de 1ª generación, y posteriormente se han ido introduciendo modificaciones en los procesos de fermentación, purificación y formulación que han dado lugar a los concentrados de segunda, y recientemente de tercera generación.

-) Factores de origen recombinante de primera generación: en la formulación final se les añade albúmina humana como estabilizante. No utilizan ningún método específico de inactivación viral.
-) Factores de origen recombinante de segunda generación: se utiliza sacarosa como estabilizante del producto final, con lo que se elimina una de las improbables pero posibles fuentes de contaminación vírica. En su obtención se incluyen métodos de inactivación viral.
-) Factores de origen recombinante de tercera generación: se han eliminado todas las proteínas de origen humano y/o animal que se utilizan en cualquiera de los pasos del proceso de producción y formulación del producto, en un intento por eliminar todos los riesgos potenciales infecciosos derivados de estas proteínas.

En la actualidad en nuestro país se encuentran comercializados concentrados de FVIII de 2ª y 3ª generación, así como concentrados de FIX de 3ª generación.

Además, los podemos clasificar en función de su vida media:

- J Factores recombinantes con una vida media estándar, SHL (Standard Half-Life): reuniría los factores de coagulación clásicos que no han sido modificados con el objetivo de conseguir alguna mejora en su farmacocinética de eliminación.
- J Factores recombinantes de vida media extendida, EHL (Extended Half-Life): han sido sometidos a diversas estrategias con el fin de prolongar la vida media, y así aumentar la protección frente a hemorragias, reducir el número de sangrados, mejorar la adherencia, disminuir el consumo, y por tanto reducir el coste, y una probable menor inmunogenicidad.

Algunas de las estrategias utilizadas para conseguir un factor de coagulación EHL son las que siguen a continuación; aunque finalmente no todas han conseguido un posicionamiento favorable al no haber obtenido suficiente evidencia como para que representen una ventaja en la extensión de su vida media con respecto a la molécula original:

- o Pegilación.
 - Rurioctocog alfa pegol, que es una forma pegilada del FVIIIr octocog alfa.
 - Damoctocog alfa pegol, un factor VIII de coagulación humano recombinante con el dominio B suprimido, conjugado con una estructura ramificada de polietilenglicol.
- o Unión a Fc-Ig
 - Efmoroctocog alfa es una proteína de fusión de factor VIII recombinante con deplección del dominio B, unido covalentemente a la fracción constante (Fc) de la inmunoglobulina humana (IgG1).

13 ABRIL - 29 NOVIEMBRE 2020

ATENCIÓN FARMACÉUTICA

A PACIENTES EXTERNOS

- Eftrenonacog alfa es una proteína de fusión recombinante con factor IX de la coagulación y el dominio Fc de la inmunoglobulina humana G1 (IgG1)
- Unión a albúmina
 - Albutrepenonacog alfa, se trata de una proteína de fusión recombinante con factor IX de la coagulación y albumina.
- Modificación de la secuencia proteica
 - Ionoctocog alfa, que es un factor VIII de la coagulación obtenido por tecnología recombinante de cadena única (delección en el dominio B y 4 aminoácidos del dominio α_3 , resultando en un glicopéptido de cadena única), para unirse con mayor afinidad al FvW, y de esta manera conseguir prolongar la semivida del producto, y proteger a la molécula de la respuesta inmunológica
- Polisialización
 - BAX826: El ácido polisiálico (polímeros lineales de ácido N-acetilneuramínico) unido al FVIII disminuye la degradación enzimática de la proteína.

PATROCINAN:    

3.3 FÁRMACOS ADYUVANTES:

Además de los concentrados de factor de coagulación convencionales, hay otros agentes que pueden ser de gran valor en una considerable cantidad de casos. Éstos incluyen: la desmopresina, el ácido tranexámico y el ácido épsilon aminocaproico.

- J) La desmopresina (vasopresina 1-deamino-8-D-arginina, también conocida como DDAVP) es un análogo sintético de la vasopresina que eleva los niveles plasmáticos del FVIII y del FvW, que puede ser utilizado en el tratamiento de los pacientes con hemofilia A leve o moderada. No afecta los niveles de FIX por lo que no es útil para tratar la hemofilia B.

Antes del uso terapéutico, debe probarse la respuesta de cada paciente (sobre todo la vía intranasal, más variable y menos previsible), ya que las diferencias interindividuales son considerables. Puede esperarse que una dosis única de 0,3 µg/kg administrada por vía intravenosa o subcutánea, incremente el nivel de FVIII entre tres y seis veces.

La DDAVP es especialmente útil en el tratamiento o la prevención de hemorragias en mujeres portadoras de hemofilia, pero no está indicado durante el embarazo.

Presenta taquifilaxia con su uso repetitivo y retención de líquidos e hiponatremia como consecuencia de su acción antidiurética. Su uso está contraindicado en niños menores de dos años (riesgo de convulsiones debido al edema cerebral provocado por retención de líquidos) y hay que tener precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares (trombosis, IAM)

- J) El ácido tranexámico es un agente antifibrinolítico que inhibe eficazmente la activación del plasminógeno en plasmina fomentando la estabilidad del coágulo,

13 ABRIL - 29 NOVIEMBRE 2020

ATENCIÓN FARMACÉUTICA

A PACIENTES EXTERNOS

siendo útil como terapia coadyuvante en la hemofilia y otros trastornos de la coagulación. El tratamiento habitual con ácido tranexámico por sí sólo no es útil para prevenir hemartrosis en la hemofilia. No obstante, es valioso para controlar hemorragias en la superficie de la piel y las mucosas (hemorragias orales, epistaxis, menorragia).

-) El ácido épsilon aminocaproico (AEAC) es similar al ácido tranexámico, pero es mucho menos utilizado porque tiene una vida media plasmática menor, es menos potente y más tóxico.

PATROCINAN:



3.4 NUEVOS TRATAMIENTOS

En la actualidad además de haber aparecido nuevas moléculas recombinantes de mayor vida media, en los últimos años se han desarrollado anticuerpos monoclonales que simulan el efecto del factor VIII o que interfieren con moléculas inhibitorias de la hemostasia, como la antitrombina III o el inhibidor de la vía del factor tisular (TPFI), que suponen una alternativa muy atractiva en el manejo de la hemofilia en pacientes con y sin inhibidor.

3.4.1 Emicizumab

El emicizumab es un nuevo anticuerpo monoclonal biespecífico humanizado que se une a los factores IXa y X formando el complejo necesario en la cascada de la coagulación para una hemostasia eficaz. Realmente imita en parte la función que realiza el factor VIII de la coagulación en la hemostasia, pero no tiene una estructura relacionada con el FVIII ni una secuencia homóloga a este y por tanto no induce ni aumenta el desarrollo de inhibidores contra el factor VIII.

En nuestro país emicizumab ha sido autorizado para profilaxis de episodios hemorrágicos en pacientes con hemofilia A que presentan inhibidores del factor VIII con título elevado en todos los grupos de edad. Aunque la FDA ya lo ha aprobado en pacientes sin inhibidor:

-) FDA Noviembre 2017: profilaxis en pacientes adultos/pediátricos con hemofilia A con inhibidor
-) EMA Enero 2018: pacientes con hemofilia A con inhibidor
-) FDA Octubre 2018: pacientes con hemofilia A sin inhibidor

Representa una alternativa totalmente novedosa ya que se administra por vía subcutánea:

-) Dosis de carga de 3 mg/kg una vez por semana durante las 4 primeras semanas
-) Mantenimiento:
 - o 1,5 mg/kg una vez a la semana
 - o 3 mg/kg cada dos semanas
 - o 6 mg/kg cada cuatro semanas.

El régimen de la dosis de mantenimiento debe de individualizarse en función de las preferencias del paciente y del médico.

Se han establecido que concentraciones plasmáticas valle superiores a 50 mcg/mL son suficientes para que el tratamiento sea efectivo, aunque en la práctica clínica no se están realizando estas determinaciones, por lo que la elección del intervalo se establece en función de las pruebas de laboratorio y la clínica del paciente.

De forma general el tratamiento es bien tolerado, siendo las reacciones adversas más reportadas: la cefalea, la artralgia, y las reacciones en el lugar de inyección. Pero si cabe destacar los casos de microangiopatía trombótica (MAT) y tromboembolismo asociados al uso concomitante de emicizumab y agentes bypass, concretamente con el concentrado de complejo de protrombina activado (CCPa). El mecanismo de la interacción no ha sido completamente dilucidado, por lo que se ha establecido de forma general que el tratamiento con agentes bypass debe de ser suspendido un día antes de iniciar tratamiento con emicizumab. En los pacientes que estén en profilaxis con emicizumab y presenten sangrados, la dosis inicial de CCPa no debe exceder los 50 U/Kg y estos pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados ante la posibilidad de que experimenten una MAT u otro evento

trombótico. En cualquier caso, la dosis de CCPa no deberá superar los 100 U/Kg en las primeras 24 horas de tratamiento.

No parece probable por su mecanismo de acción, que emicizumab a largo plazo tenga un impacto sobre los procesos inflamatorios o inmunológicos, aunque junto con la inmunogenicidad a largo plazo se han considerado un riesgo potencial importante sobre el que se hará un seguimiento postautorización.

Los viales se deben conservar en nevera (2 a 8 °C) y en el embalaje exterior para protegerlos de la luz.

3.4.2 Líneas de tratamiento en investigación:

Anti-TFPI (Concizumab):

El TFPI (inhibidor de la vía del factor tisular) es una proteína anticoagulante producida por células endoteliales y plaquetas, que regula estrechamente la generación de FXa.

El concizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-TFPI, que evita la unión de FXa a TFPI, produciendo finalmente un aumento de FXa y de generación de trombina.

ALN-AT3 (Fitusiran):

La antitrombina es uno de los principales anticoagulantes naturales, que inactiva FXa y la trombina. Su déficit se asocia con un aumento en la generación de trombina. Su síntesis es a nivel hepático

El ALN-AT3 en plasma es una molécula de RNA de interferencia que silencia los genes asociados a la producción de antitrombina por los hepatocitos

13 ABRIL - 29 NOVIEMBRE 2020

ATENCIÓN FARMACÉUTICA

A PACIENTES EXTERNOS

) Terapia génica:

Se han conseguido importantes avances en el campo de la terapia génica en la hemofilia, con resultados prometedores en la hemofilia B y menos concluyentes en la hemofilia A, siendo por tanto necesarios más estudios para su uso en esta patología.

PATROCINAN:



4. TRATAMIENTO A DEMANDA DE HEMORRAGIAS Y CIRUGÍA

4.1 HEMOFILIA A

La dosificación y la duración del tratamiento dependen de la gravedad de la deficiencia de FVIII, de la localización y el grado de la hemorragia y del estado clínico del paciente.

El cálculo de la dosis necesaria de FVIII se basa en la observación empírica de que cada unidad de factor VIII perfundida por kilogramo de peso corporal es capaz de elevar un 2% la concentración plasmática del mismo. Por tanto, para calcular el número de unidades a perfundir se puede emplear la siguiente fórmula:

$$(\% \text{ del factor a conseguir}) \times (\text{peso del paciente} / 2) = \text{unidades a perfundir}$$

O nos la podemos encontrar expresada de esta otra forma:

$$UI \text{ requeridas} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento deseado de FVIII (\%)} (UI/dl) \times 0,5$$

Así, para elevar al 50 % el nivel de factor VIII en un paciente con menos del 1%, que pese 80 kg, la cantidad a perfundir será: $50 \times (80/2) = 2.000 \text{ U}$.

La dosis y la frecuencia de administración deben calcularse según la respuesta clínica del paciente. Dependiendo de la gravedad del sangrado, pueden ser necesarias dosis repetidas por lo que los niveles de factor deben vigilarse durante y tras el tratamiento.

En la siguiente tabla podemos ver una guía general de dosificación: en el caso de episodios hemorrágicos como los detallados a continuación, la actividad de FVIII no debe ser inferior al nivel plasmático de actividad establecido (en % de plasma normal o UI/dl) en el período correspondiente.

Grado de hemorragia Tipo de Cirugía	Nivel FVIII requerido (% UI/dL)	Frecuencia de dosificación (horas) Duración de la terapia (días)
Hemartrosis precoz, sangrado muscular o de la cavidad oral	20-40	Repetir cada 12-24h, al menos 1 día, hasta que la hemorragia se haya resuelto, en función del dolor, o hasta cicatrización adecuada de la herida.
Hemartrosis más extensa, sangrado muscular o hematoma	30-60	Repetir cada 12-24h, durante 3-4 días o más, hasta que el dolor y la discapacidad aguda se hayan resuelto
Hemorragias con riesgo vital	60-100	Repetir cada 8-24h hasta que desaparezca el riesgo
Cirugía menor y extracciones dentales	30-60	Cada 24h, al menos 1 día, hasta la cicatrización de la herida
Cirugía mayor	80-100 Pre y postoperatorio	Repetir cada 8-24h hasta adecuada cicatrización de la herida. Continuar terapia durante 7 días mínimo para mantener actividad de factor de 30 a 60%

Se recomienda la determinación adecuada de los niveles plasmáticos de FVIII durante el tratamiento a fin de calcular la dosis y la frecuencia de las infusiones a administrar. La respuesta individual de los pacientes a la terapia con FVIII puede variar, alcanzándose diferentes niveles de recuperación in vivo y de semivida.

Otras medidas adyuvantes importantes son el reposo y la inmovilización, además del control del dolor del que hablaremos más adelante.

4.2 HEMOFILIA B

La dosificación y la duración del tratamiento dependen de la gravedad de la deficiencia de FIX, de la localización y el grado de la hemorragia y del estado clínico del paciente.

La dosis necesaria se determina utilizando la siguiente fórmula:

Concentrados plasmáticos:

$$UI \text{ requeridas} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento deseado de FIX (\%)}$$

Concentrado recombinante:

$$UI \text{ requeridas} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento deseado de FIX (\%)} \times 1,3$$

La dosis y la frecuencia de administración deben calcularse según la respuesta clínica del paciente.

En la siguiente tabla podemos ver una guía general de dosificación: en el caso de episodios hemorrágicos como los detallados a continuación, la actividad de FIX no debe ser inferior al nivel plasmático de actividad establecido (en % de plasma normal o UI/dl) en el período correspondiente.

Grado de hemorragia Tipo de Cirugía	Nivel FIX requerido (% UI/dL)	Frecuencia de dosificación (horas) Duración de la terapia (días)
Hemartrosis y sangrado muscular u oral menor	20-40	Repetir cada 24h, al menos 1 día, hasta que la hemorragia se haya resuelto, en función del dolor, o hasta curación.
Hemartrosis y sangrado muscular o hematoma moderado	30-60	Repetir cada 24h, durante 3-4 días o más, hasta que el dolor y la discapacidad aguda se hayan resuelto
Hemorragias con riesgo vital	60-100	Repetir cada 8-24h hasta que desaparezca el riesgo
Cirugía menor y extracciones dentales	30-60	Cada 24h, al menos 1 día, hasta la cicatrización de la herida
Cirugía mayor	80-100 Pre y postoperatorio	Repetir cada 8-24h hasta adecuada cicatrización de la herida. Continuar terapia durante 7 días mínimo para mantener actividad de factor de 30 a 60%

Se recomienda la determinación adecuada de los niveles plasmáticos de FIX durante todo el tratamiento a fin de calcular la dosis y la frecuencia de las infusiones a administrar. La respuesta individual de los pacientes a la terapia con FIX puede variar, alcanzándose diferentes niveles de recuperación in vivo y de semivida.

5. MANEJO DEL DOLOR EN PACIENTES HEMOFÍLICOS

Es común que los pacientes de hemofilia sufran dolores agudos y crónicos, provocados por el acceso venoso, una hemorragia articular o muscular o la presencia de artropatía hemofílica crónica. Para poder aplicar el tratamiento correspondiente, es fundamental hacer una evaluación correcta de la causa del dolor.

Conviene recordar que en los pacientes hemofílicos se debe evitar la administración de ácido acetilsalicílico y antiinflamatorios no esteroideos (AINES). Para el tratamiento del dolor o de los procesos inflamatorios, se usarán medidas locales (frío) y fármacos como el paracetamol, los inhibidores COX-2, opioides y derivados. Asimismo, debe evitarse la utilización de inyecciones intramusculares.

1º escalón	Paracetamol
2º escalón	Inhibidor COX-2 (por ej., celecoxib, meloxicam); ó Paracetamol + codeína (3 a 4 veces por día) ó Paracetamol+ tramadol (3 a 4 veces por día)
3º escalón	Morfina: utilizar un producto de liberación lenta con un rescate de liberación rápida. Aumentar el producto de liberación lenta si el de liberación rápida se utiliza más de 4 veces por día

6. TRATAMIENTO PROFILÁCTICO

Consiste en el tratamiento sustitutivo continuado de larga duración mediante la administración intravenosa regular de concentrado de factor, 2 o 3 veces/semana, con el objetivo de mantener los títulos de FVIII o FIX por encima de 1UI/dL y así prevenir la aparición de hemorragias espontáneas y el desarrollo de la artropatía hemofílica.

Clásicamente se ha observado que el tratamiento a demanda es capaz de frenar la evolución de la artropatía, pero ha demostrado ser insuficiente para prevenir su aparición. Sin embargo, el esquema de profilaxis, ha demostrado ser el único tratamiento capaz de prevenir el desarrollo de la misma.

Las distintas modalidades de tratamiento profiláctico se dividen en:

-) Profilaxis primaria: consiste en la infusión regular de concentrados del factor deficitario, que se mantiene durante más de 46 semanas al año, y es iniciada antes de la aparición de alteraciones articulares
-) La profilaxis secundaria: Similar a la anterior, pero que comienza cuando ya existe lesión articular.

Además el Grupo Europeo de Trabajo para el Manejo de la Hemofilia en la Infancia reclasificó los distintos tipos de profilaxis para la población pediátrica. Las distintas definiciones están basadas en la edad y la aparición de hemorragias articulares:

-) Profilaxis primaria A: Tratamiento regular y continuado (mínimo 46 semanas/año) que se realiza después de la primera hemorragia articular y antes de los dos años de edad.

13 ABRIL - 29 NOVIEMBRE 2020

ATENCIÓN

FARMACÉUTICA

A PACIENTES EXTERNOS

-) Profilaxis primaria B: Tratamiento regular y continuado (mínimo 46 semanas/año) comenzado antes de los dos años de edad y sin previa hemartrosis.
-) Profilaxis secundaria A: Tratamiento regular y continuado (a largo plazo) comenzado después de dos o más hemorragias articulares o a una edad superior a los dos años.
-) Profilaxis secundaria B: Tratamiento regular pero intermitente (a corto plazo) debido a hemorragias frecuentes, o que se establece con motivo de cirugía, rehabilitación, etc.

PATROCINAN:



6.1 PROFILAXIS PRIMARIA:

En la última década se han realizado diferentes estudios aleatorizados para evaluar el impacto de la profilaxis primaria en la evolución articular comparada con un tratamiento a demanda. Los resultados publicados establecen con evidencia científica la eficacia del tratamiento profiláctico frente al tratamiento a demanda, valorado por métodos ortopédicos, de imagen y biológicos.

La profilaxis primaria es actualmente el esquema terapéutico recomendado por la mayoría de los paneles de expertos dedicados al manejo de pacientes con hemofilia en edad infantil. A pesar de esta recomendación general acerca de su uso, el grado de implantación en muchos centros no es completo, y aún existen dudas sobre cómo y cuándo comenzar la profilaxis, hasta cuándo se debe mantener y cómo debe ser administrada.

De forma generalizada los principales protocolos de profilaxis que se utilizan en la actualidad:

)] Régimen de Malmö, o de dosis completa

Es el régimen de referencia y el que goza de mayor aceptación basado en los resultados radiológicos y ortopédicos a largo plazo. Se inicia a la edad de 1 ó 2 años, o incluso antes, (antes de la primera hemorragia intraarticular) y se mantiene durante toda la vida.

Consiste en la administración de 25 a 40 U/kg de FVIII tres veces por semana o a días alternos, en niños con hemofilia A, y de 30 a 40 U/Kg en el caso del FIX dos veces por semana, o tres, en función de la respuesta clínica en niños con hemofilia B. Cuando se inicia el tratamiento antes del año de edad, las infusiones se plantean de modo escalonado, de manera tal que al principio es de una semanal, y va en aumento paulatinamente, hasta alcanzar el número total deseado.

J) Régimen holandés, de Utrecht, o de dosis intermedia

Modifican las dosis o la frecuencia de infusión en función de la respuesta clínica (relativa a la incidencia de hemorragias). Las dosis empleadas son de 20-40 U/kg de FVIII administradas 2 ó 3 veces a la semana y 30-40 U de FIX infundidas 1 ó 2 veces a la semana. Se incrementan de acuerdo a la tendencia hemorrágica y siempre con la finalidad de evitar hemartrosis espontáneas.

J) Régimen canadiense, o de dosis escalada

Se trata de un protocolo complejo en el que también se modifica las dosis o la frecuencia de infusión en función de la respuesta clínica. Incluye estudios farmacocinéticos individualizados.

- o 1º escalón: Los niños inician la profilaxis a la edad de 1 y 2 años con 50 U/kg administrados una vez a la semana y se les efectúa una evaluación clínica cada 3 meses.
- o 2º escalón: En aquellos que experimenten 3 hemorragias en la misma articulación o 4 hemorragias totales desde la última visita se incrementa la dosis a 30 U/kg administradas dos veces a la semana.
- o 3º escalón: Si en la siguiente visita se observan episodios hemorrágicos, se incrementan las infusiones a 25 U/kg en días alternos.

Sin embargo, se siguen muchos otros protocolos de profilaxis, incluso dentro de un mismo país, por lo que no se ha definido el régimen ideal. El protocolo deberá ser lo más individualizado posible, en función de la edad, el acceso venoso, el fenotipo



hemorrágico, la actividad y la disponibilidad de concentrados de factor de coagulación.

Se recomienda aplicar profilaxis por la mañana a fin de cubrir las actividades del día y también en el caso de participar en actividades con alto riesgo de lesiones.



6.2 PROFILAXIS SECUNDARIA:

También demuestra superioridad respecto al tratamiento a demanda, al reducir la tendencia hemorrágica, mejorar la calidad de vida y retrasar ó incluso revertir la progresión de las lesiones articulares.

Existe cierta controversia sobre si el tratamiento profiláctico, iniciado a edad temprana, debe suspenderse al llegar el paciente a la edad adulta. La Federación Mundial de Hemofilia recomienda que, si es posible, la profilaxis continúe durante toda la vida, ya que los riesgos de las hemorragias no desaparecen en la edad adulta, la gravedad de la hemofilia es la misma y los beneficios de la profilaxis se experimentan por igual en todos los tramos de edad.

Por otro lado, existen argumentos a favor de la interrupción de la profilaxis que se apoyan en la menor actividad física de los adultos y por tanto, menor riesgo de traumatismos y ser el cartílago adulto menos susceptible a la lesión que genera la sangre intraarticular. Por lo que, también podría ser una opción válida cesar o no la profilaxis en función del patrón hemorrágico del paciente. Aunque el estudio prospectivo multicéntrico "Orthopedic Outcome Study" demuestra la superioridad de la profilaxis secundaria sobre el tratamiento "a demanda".

Como barreras para la implantación y difusión de los programas de profilaxis podemos destacar la falta o escasa adherencia al tratamiento.

El comienzo en la infancia temprana hace que los niños se adapten mejor al tratamiento y lo asuman como parte normal de su vida. Son los padres o tutores los que se encargan del tratamiento hasta que, a la edad de 10-12 años, los propios pacientes toman el relevo.

En la adolescencia sin embargo la personalidad sufre importantes cambios y los pacientes abandonan la profilaxis o deciden "adaptar" las infusiones a sus

13 ABRIL - 29 NOVIEMBRE 2020

ATENCIÓN FARMACÉUTICA

A PACIENTES EXTERNOS

actividades físicas y sociales planeadas. En los casos en que se observe de forma reiterativa falta de adherencia, por desinterés o falta de motivación de padres, tutores o pacientes, se debe valorar la suspensión, ya que se ha observado que el consumo de factor en regímenes de profilaxis incrementa el coste del tratamiento de 2 a 2,5 veces si se compara con el utilizado "a demanda".

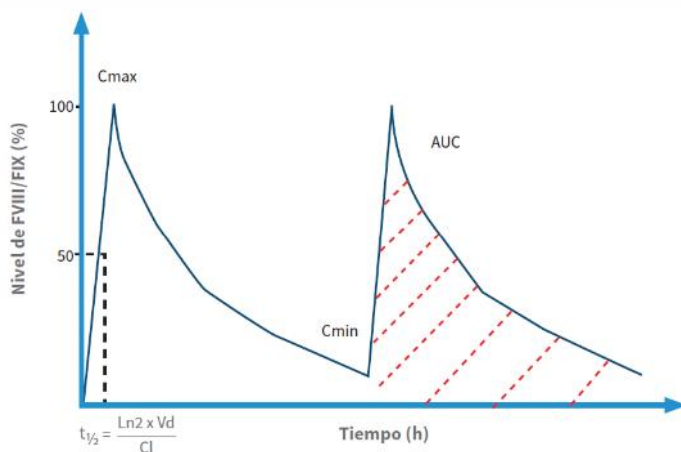
PATROCINAN: AstraZeneca   NOVARTIS  Pfizer  SANOFI

6.3 MONITORIZACIÓN FARMACOCINÉTICA FVIII EN PROFILAXIS:

En vista de que los niveles de factor condicionan el riesgo de sufrir sangrados, estableciéndose que un mayor tiempo con FVIII < 1% predice una mayor probabilidad de hemorragia intercurrente. El objetivo de la farmacocinética aplicada a este campo es optimizar e individualizar la posología de la profilaxis, buscando obtener el control de los sangrados y la pauta posológica que se ajuste mejor al estilo de vida del paciente para favorecer su cumplimiento.

Las propiedades farmacocinéticas se correlacionan con los resultados clínicos, de forma que se ha observado que:

-) Nivel pico: importante en la prevención de hemorragias traumáticas o inducidas por actividad física.
-) Nivel valle: importante en la prevención de hemorragias espontáneas.
-) AUC: importante en la prevención de las hemorragias subclínicas tempranas y permite maximizar la ventana de protección.
-) Semivida plasmática (t_{1/2}): los pacientes con t_{1/2} corta están expuestos a mayores periodos con niveles plasmáticos < 1 UI/dl, lo que aumenta el riesgo sangrado.



El nivel valle debe de individualizarse en cada caso, algunos estudios han establecido el nivel valle en profilaxis apropiado, en función de:

) 1-3%

- o Nivel estándar en la mayoría de pacientes en profilaxis sin sangrados
- o Pacientes con fenotipo leve de sangrados
- o Adultos y niños sedentarios

) 3-5%

- o Durante una actividad física leve-moderada
- o Pacientes con articulaciones diana o artropatía grave
- o Pacientes con más sangrados de los esperados con valles 1-3%
- o Profilaxis 1ª niños, no controlados con valles 1-3%

) 5-15%

- o Durante una actividad física elevada
- o Pacientes con más sangrados de los esperados con valles 3-5%
- o Pacientes con articulaciones diana o artropatía grave que sangran con valles 3-5%

Actualmente existen 3 herramientas disponibles basadas en modelos farmacocinéticos poblacionales:

) MyPkFit®

- o Es una aplicación médica online que sirve para crear perfiles farmacocinéticos individuales y calcular el régimen de dosificación de FVIII más apropiado en paciente en profilaxis, basándose en la farmacocinética de pacientes con hemofilia A en tratamiento con el factor de coagulación del desarrollador de la aplicación.

- Permite realizar la estimación con 2 muestras (3 y 24 h) y así calcular los parámetros farmacocinéticos y dar una recomendación de dosis.
- Posee el Marcado CE Europeo como Producto Sanitario Clase I.
- Es una herramienta validada solamente para los factores del propietario de la aplicación.

J) NONMEM® (non-linear mixed effects modeling)

- Es una aplicación informática que permite el modelaje farmacocinético y farmacodinámico poblacional, empleando la regresión no lineal de efectos mixtos.
- Se considera el referente para la caracterización de la farmacocinética de nuevos fármacos en la industria farmacéutica y en investigación.
- Aunque no es específico del FVIII o el FIX puede emplearse, siendo la base de otros programas específicos (como WAPPS Hemo).
- Su empleo es muy complejo y requiere un profundo conocimiento.
- Permite ensayar diferentes modelos compartimentales y no compartimentales, permitiendo mayor flexibilidad.

J) WAPPS HEMO® (Web-accessible Population Pharmacokinetic Service – Hemophilia)

- Es una aplicación online para crear perfiles farmacocinéticos individuales y calcular el régimen de dosificación más apropiado a partir de una profilaxis basada en la farmacocinética en pacientes con hemofilia A o B en tratamiento con cualquier FVIII o FIX.
- Permite realizar la estimación con pocas muestras.



13 ABRIL - 29 NOVIEMBRE 2020

ATENCIÓN FARMACÉUTICA

A PACIENTES EXTERNOS

- o Incluye además de las covariables conocidas (edad y peso) otras en investigación (grupo sanguíneo, factor Von Willebrand, hematocrito, hemoglobina, creatinina).
- o Cálculo de parámetros farmacocinéticos y recomendación de dosis a las 24 h.
- o Herramienta no validada todavía.

PATROCINAN: AstraZeneca   NOVARTIS  Pfizer  SANOFI

7. DESARROLLO DE INHIBIDORES

Los inhibidores son anticuerpos neutralizantes que interfieren con la función del FVIII o del FIX en la cascada de la coagulación, y cuya aparición supone actualmente la complicación más temida del tratamiento de la hemofilia, debido a la dificultad de manejo de los episodios hemorrágicos de estos pacientes. Pueden aparecer tanto durante el tratamiento con factores de origen plasmático como recombinante. Su prevalencia es de un 25-35% en la hemofilia A grave, un 7-10% en la moderada y leve y <5% en la hemofilia B.

Se tratan de inmunoglobulinas IgG policlonal -la más común es la de tipo Ig G4- que se une a los dominios funcionales del FVIII e impide la interacción con los factores de la coagulación. Los inhibidores que reconocen epítomos propios del dominio A2 (aminoácidos 484-508) o A3 (aminoácidos 1811-1818) suelen bloquear de forma directa los lugares de unión de alta afinidad del FVIIIa con el FIXa y el FX impidiendo la formación del complejo tenasa. Los inhibidores dirigidos contra el dominio C2 (aminoácidos 2181 y 2243) suelen interferir en la unión del FVIII a fosfolípidos y al factor von Willebrand. Mientras que la detección y cuantificación de inhibidores están perfectamente establecidas, las causas que desencadenan esta respuesta, aunque se basan en mecanismos puramente inmunológicos, no se han esclarecido todavía exactamente, ya que se dan interacciones muy complejas entre componentes genéticos y circunstancias no genéticas, lo que hace que se produzcan inhibidores en unos pacientes y en otros no.

El riesgo de desarrollar inhibidores se correlaciona con la exposición al factor de coagulación, éste riesgo es mayor en los primeros 20 días de exposición, y raramente, pueden desarrollarse inhibidores tras los primeros 100 días de tratamiento. En general aparece tras las primeras exposiciones al factor, por término

medio al cabo de 10-12 días de exposición. Se recomienda para una detección precoz, efectuar determinaciones analíticas cada cinco dosis administradas, hasta la vigésima dosis y, posteriormente, cada 10 dosis hasta los 50 días. Superadas las 150 dosis, el riesgo de que aparezca es bajo, por lo que es suficiente un control anual. También se realiza una determinación antes de una intervención quirúrgica cuando se cambie el tipo de concentrado administrado, y si se observa ineficacia del tratamiento en el control de un episodio hemorrágico.

Existen dos tipos de inhibidores:

-) De "baja respuesta" ($< 5\text{UB}$): sus niveles no se elevan considerablemente después de la exposición al concentrado de factor exógeno. Por lo tanto, los pacientes pueden continuar el tratamiento con el factor en una dosis suficientemente alta para neutralizar el inhibidor circulante y alcanzar el nivel plasmático de factor deseado.
-) De "alta respuesta" ($> 5\text{UB}$): el nivel de inhibidor se eleva rápidamente unos cuantos días después de la exposición al concentrado de factor exógeno, llegando a su concentración máxima dentro del primer mes. Si no hay mayor exposición, el nivel de inhibidor disminuye gradualmente en la mayoría de los pacientes y, después de algunos años, puede llegar a ser indetectable.

Los pacientes con inhibidor de bajo título y poco respondedores son tratados con dosis más elevadas de FVIII, y un estrecho control de sus niveles. Para el cálculo de las dosis necesarias se debe tener en cuenta que se precisa una cantidad para neutralizar el efecto del inhibidor, más la cantidad de factor necesario para alcanzar los niveles terapéuticos deseados, de ahí la necesidad de un control estricto. En



pacientes con título alto puede disminuir el título en ausencia de administración de FVIII durante periodos prolongados de tiempo. En caso de pacientes con inhibidor de título alto deben ser tratados con agentes capaces de inducir la hemostasia en ausencia de FVIII o FIX.



7.1 TRATAMIENTO DE INHIBIDORES FRENTE AL FVIII Y FIX:

La presencia de un inhibidor no incrementa la mortalidad, pero si la morbilidad y el coste del tratamiento ya que los pacientes no responden a la terapia convencional y hay que utilizar los llamados agentes corto-circuito (agentes by-pass). Estos productos dan lugar a la producción de trombina baipaseando el complejo tenasa de la coagulación deficiente en los pacientes con hemofilia A y B. Los agentes by-pass disponibles en el mercado son:

J) Concentrado de complejo protrombínico activado (CCPa): es un derivado plasmático sometido a un procedimiento de inactivación vírica que contiene múltiples zimógenos del complejo protrombínico junto con sus productos de activación; su mecanismo de acción es multifactorial. La concentración de protrombina junto con la presencia de factores activados (VII y X) contribuye a potenciar la generación de trombina en la superficie de las plaquetas. La dosis recomendada es de 50-100 UI/Kg cada 8-12 horas, adaptada a la gravedad y localización de la hemorragia. Se han descrito reacciones alérgicas, generalmente leves, en pacientes aunque su incidencia es baja. Los pacientes con hemofilia B e inhibidor pueden presentar reacciones anafilácticas graves por lo que, en estos casos, se recomienda utilizar el FVIIIa recombinante. En diferentes estudios se han descrito episodios de tromboembolismo venoso, infarto de miocardio y síndromes de coagulación intravascular diseminada aunque con una incidencia baja y asociados a factores de riesgo. Se aconseja no utilizar dosis diarias superiores a 200 UI/Kg ni usar tratamiento antifibrinolítico concomitante.

J) El factor VII activado recombinante (FVIIar): La identificación de la llamada vía del factor tisular como mecanismo crucial en la hemostasia, modificó el modelo

13 ABRIL - 29 NOVIEMBRE 2020

ATENCIÓN FARMACÉUTICA

A PACIENTES EXTERNOS

clásico de la coagulación. El FVIIa se une al factor tisular expuesto. Este complejo activará el FIX a FIXa y el FX a FXa, los cuales inician la conversión de pequeñas cantidades de protrombina en trombina. La trombina produce la activación de las plaquetas y los FV y FVIII en el lugar de la lesión y la formación de un trombo hemostático al convertir el fibrinógeno en fibrina. En ausencia de FVIII o FIX, la adición de concentraciones suprafisiológicas de FVIIa puede restaurar la generación de trombina. Aunque el nivel mínimo hemostático de FVIIa no es conocido, se consideran necesarios niveles de 10-15 UI/mL para el control de las hemorragias en pacientes con inhibidor. Con las dosis estudiadas de 90 µg/kg se consiguen niveles pico de 50 UI/ml y de 10 UI/ml a las dos horas. La dosis recomendada es de 90-120 µg/kg administrada a intervalos de 1-3 horas. En adultos, la vida media es de 2,72 horas y de 1,32 horas en los niños. Debido a la vida media más corta, y a un aclaramiento plasmático más rápido, en los niños es necesario administrar dosis superiores a intervalos menores. Por otro lado, la instauración precoz del tratamiento permite controlar mejor la hemorragia con un número menor de dosis. Se han descrito complicaciones tromboembólicas aunque con una incidencia más baja.

No existen datos clínicos que demuestren mayor eficacia o una menor trombogenicidad con uno u otro agente. Es importante una minuciosa valoración de la respuesta clínica, en especial para el control de las hemorragias con riesgo vital. Además, no se dispone de métodos adecuados para el control de estos dos agentes y, aunque ambos son capaces de controlar la hemorragia, ninguno de ellos es eficaz en todos los pacientes ni en todas las circunstancias.

PATROCINAN:



13 ABRIL - 29 NOVIEMBRE 2020

ATENCIÓN FARMACÉUTICA

A PACIENTES EXTERNOS

Los pacientes adultos con inhibidor tienen mayor grado de artropatía por lo que, en los últimos años, aumenta el interés por utilizar agentes baipás de forma profiláctica, pero aún existen pocos datos para la decisión de qué agente elegir y qué pauta terapéutica es la más adecuada.

PATROCINAN:



7.2 INMUNOTOLERANCIA (IT)

El objetivo fundamental del tratamiento en los pacientes hemofílicos que han desarrollado inhibidores es doble: controlar los episodios hemorrágicos y conseguir la erradicación del inhibidor mediante tratamientos de IT.

La IT es una estrategia que persigue desensibilizar el sistema inmune de los pacientes frente al FVIII o al FIX mediante una exposición intensiva y repetida a estos factores que actúan como antígenos y que desencadenan la respuesta inmune de defensa del organismo.

Las hipótesis para explicarla sería que la infusión reiterada provocaría inactivación o depleción de las células B y CD4 con memoria específica para el factor, o por la provocación de anticuerpos antidiotipo.

Se alcanza la IT cuando se consigue eliminar el inhibidor, normalizar la vida media del FVIII o FIX infundido y la ausencia de respuesta anamnésica (mayor producción de inhibidores) tras la administración regular de concentrados de FVIII o FIX durante prolongados períodos de tiempo.

Estos tratamientos, aunque son de alto coste económico, pueden ahorrar dinero a largo plazo, además de mejorar considerablemente la calidad de vida de estos pacientes.

Una vez conseguida la IT, no hay criterios unánimes sobre como continuar el tratamiento. En EEUU el paciente pasa inmediatamente a profilaxis y en Europa es más frecuente mantener la IT durante varios meses y luego reducir progresivamente la dosis en un período de tres meses hasta alcanzar dosis profilácticas convencionales.

7.3 ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN DE LA APARICIÓN DE INHIBIDORES

Actualmente el mayor problema de los pacientes con hemofilia es el desarrollo de anticuerpos inhibidores frente al factor deficitario. La incidencia de aparición de inhibidores en pacientes con hemofilia A grave, se encuentra entre un 25-30%, si bien la prevalencia es del 12% dado el carácter transitorio de los anticuerpos en algunos casos. En cuanto a la hemofilia B grave la incidencia es menor, siendo ésta de un 3%.

La presencia del inhibidor provoca que estos pacientes presenten una mayor morbimortalidad y una artropatía más evolucionada. Por otro lado, el tratamiento resulta menos eficaz y más costoso.

Varios trabajos señalan los factores que predisponen a que determinados pacientes desarrollen inhibidor y otros no. Se clasifican en:

1. Factores de riesgo no modificables
 - a. Factores genéticos: Se considera por ello necesario que a todo paciente diagnosticado de hemofilia, se le realice un estudio genético con el fin de identificar la alteración genética responsable de la enfermedad, y poder así determinar el riesgo de desarrollar inhibidor.
 - b. Antecedentes familiares: Se precisa de una historia clínica detallada que analice el comportamiento de la enfermedad en otros miembros de la familia.
2. Factores de riesgo modificables:
 - a. Edad de inicio: Aunque algunos estudios no encuentran relación entre el riesgo de desarrollo de inhibidor y la edad a la que se produjo la primera exposición al considerar también los factores genéticos.
 - b. Tratamiento intensivo en la primera exposición: En aquellos pacientes que precisan tratamiento intensivo en el primer episodio hemorrágico se debe

13 ABRIL - 29 NOVIEMBRE 2020

ATENCIÓN FARMACÉUTICA

A PACIENTES EXTERNOS

realizar después del mismo un despistaje exhaustivo de la presencia de inhibidor.

- c. Tipo de concentrado utilizado: Con los datos actuales no es posible establecer una recomendación definitiva a la hora de elegir el tipo de concentrado en relación a la prevención de desarrollo o no de inhibidor.
- d. Régimen de tratamiento administrado: El régimen de profilaxis es el adecuado para los pacientes en edad pediátrica, no sólo para conseguir un mejor estado articular sino para minimizar el riesgo de desarrollo de inhibidor.

PATROCINAN:



13 ABRIL - 29 NOVIEMBRE 2020

ATENCIÓN FARMACÉUTICA

A PACIENTES EXTERNOS

8. DEFICIENCIA DEL FACTOR XI

Es un trastorno que se hereda con carácter autosómico recesivo, siendo muy frecuente entre los judíos askenazíes procedentes del este de Europa. Es el tercer trastorno hemorrágico en orden de frecuencia.

La deficiencia del factor XI se asocia generalmente a niveles disminuidos de la proteína y rara vez a la presencia de una proteína inactiva. Los episodios hemorrágicos no suelen ser graves y suelen producirse tras intervenciones quirúrgicas o extracciones dentarias.

El tratamiento de este trastorno consiste en la administración de plasma fresco y tratamiento antifibrinolítico, si bien en la actualidad se dispone de concentrados de factor XI.

PATROCINAN:



9. ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND

La deficiencia del FvW, que se hereda con carácter autosómico, se puede traducir en una deficiencia secundaria del factor VIII, a pesar de ser dos proteínas codificadas por genes diferentes. Cuando es así, se manifiesta también con un TTPA prolongado y con un TP normal, pudiendo ser el tiempo de hemorragia también normal o prolongado.

Es la causa más frecuente de hemorragia hereditaria, siendo expresión de un trastorno cuantitativo y/o cualitativo de la proteína transportadora del factor VIII, conocida como factor de Von Willebrand. El FvW tiene una doble función: por una parte, interviene en la adhesión plaquetaria al subendotelio y, por otra, es el encargado de mantener los niveles de factor VIII circulante, al actuar como su molécula transportadora.

El estudio de la composición multimérica del FvW se usa para clasificar la enfermedad de Von Willerbrand, y hasta la fecha se han descrito tres tipos con subtipos diferentes de enfermedad:

Clasificación de la enfermedad de Von Willebrand		
Tipo	Definición	Frecuencia
<i>Tipo 1</i>	Deficiencia parcial cuantitativa del FvW	70-80 %
<i>Tipo 2</i> <i>Subtipos (2A, 2B, 2C, 2N)</i>	Deficiencia cualitativa del FvW (Variación en la afinidad o adhesión a diversos componentes)	≈ 20 %
<i>Tipo 3</i>	Deficiencia completa del FvW	1-5/10 ⁶ habitantes

El gen del FvW se localiza en el cromosoma 12. La anomalía frecuentemente responsable del tipo 3 de la EvW son las deleciones de su secuencia génica. La detección de esta secuencia pronostica la aparición de inhibidores contra el FvW en pacientes politransfundidos. Las formas variantes suelen corresponder a mutaciones puntuales en la secuencia del gen.

Al igual que en otros defectos de la hemostasia primaria y a diferencia de la hemofilia, las manifestaciones hemorrágicas más importantes se producen en las mucosas (epistaxis, gingivorragias y metrorragias). Las hemorragias musculares y articulares solo aparecen en el tipo 3, en el que, además, existen niveles muy bajos de factor VIII y corresponde a la forma clínica más grave. En el tipo 2, pese a la posible existencia de niveles elevados de FvW, al existir una anomalía cualitativa de la molécula, también pueden observarse complicaciones hemorrágicas graves.

La EvW debe sospecharse en pacientes con historia de diátesis hemorrágica localizada preferentemente en las mucosas y que tengan historia familiar positiva en parientes de ambos géneros.

El tratamiento consiste en aumentar los niveles funcionales o en reponer la proteína deficitaria. La elección del tratamiento depende del tipo de EvW:

- J) Los antifibrinolíticos en altas dosis (ácido tranexámico) son un recurso útil en los episodios hemorrágicos, especialmente en las hemorragias mucosas y orales. No deben utilizarse en pacientes con hematuria.
- J) La DDAVP libera FvW de los depósitos endoteliales y produce un aumento tanto del FvW como del factor VIII que dura varias horas. Tras las primeras dosis no se debe volver a administrar hasta pasadas 24 o 48 horas, porque su perfusión produce un agotamiento de los depósitos. Es útil, sobre todo, en el tipo 1. En las deficiencias de los tipos 2 y 3 tiene escaso o ningún efecto, e incluso está

13 ABRIL - 29 NOVIEMBRE 2020

ATENCIÓN FARMACÉUTICA

A PACIENTES EXTERNOS

contraindicado en el tipo 2B y en la pseudo-EvW (trastorno plaquetario hereditario), al inducir trombocitopenia por desencadenar agregación plaquetaria.

-) Tratamiento sustitutivo empleando concentrados purificados de factor VIII/FvW inactivados viralmente y con concentrados de FvW recombinante.

Las dosis dependerán del concentrado utilizado y de los niveles plasmáticos deseados en función de la circunstancia clínica: > 20 % en hemorragia leve, > 80 % en la grave o en cirugía mayor.

PATROCINAN:



10. CONSERVACIÓN

De manera general, los concentrados deben almacenarse protegidos de la luz por lo que es importante mantener los viales/jeringas en el embalaje original. La temperatura de almacenamiento estándar oscila entre 2° C y 8° C (mantener en nevera). Algunos concentrados pueden almacenarse temporalmente a temperatura ambiente (< 25° C).

Después de la reconstitución, algunos concentrados han mostrado estabilidad físico-química durante un período de hasta 24 horas post-reconstitución. Sin embargo, desde un punto de vista microbiológico, el producto reconstituido debe usarse inmediatamente.

11. TRAZABILIDAD DE HEMODERIVADOS

La trazabilidad de medicamentos hemoderivados consiste en el seguimiento de cada unidad de sangre o componente hemoderivado, desde el donante en los derivados plasmáticos, y desde la línea celular en los derivados recombinantes hasta el paciente y viceversa.

La normativa legal de trazabilidad de medicamentos Hemoderivados está ampliamente desarrollada por:

1. Real Decreto Legislativo 1/2015 de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.
2. Directiva 2005/61/CE de la Comisión de 30 de septiembre de 2005 por la que se aplica la Directiva 2002/98/CE del Parlamento Europeo y del Consejo en lo relativo a los requisitos de trazabilidad y a la notificación de reacciones y efectos adversos graves.
3. Ley 29/2006 de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Capítulo V sobre la trazabilidad de los medicamentos.
4. Real Decreto 1345/2007 de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los Medicamentos de Uso Humano, fabricados industrialmente.
5. Directiva 2004/33/CE de la Comisión de 22 de marzo de 2004 por la que se aplica la Directiva 2002/98/CE del Parlamento Europeo y del Consejo en lo que se refiere a determinados requisitos técnicos de la sangre y de los componentes sanguíneos
6. Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 6 de noviembre de 2001 por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano
Directiva 2005/61/CE de la Comisión de 30 de septiembre de 2005 por

13 ABRIL - 29 NOVIEMBRE 2020

ATENCIÓN FARMACÉUTICA

A PACIENTES EXTERNOS

la que se aplica la Directiva 2002/98/CE del Parlamento Europeo y del Consejo en lo relativo a los requisitos de trazabilidad y a la notificación de reacciones y efectos adversos graves.

7. Real Decreto 1088/2005 de 16 de septiembre, por el que se establece los requisitos técnicos y condiciones mínimas de la hemodonación y de los centros y servicios de transfusión.
8. Real Decreto 1854/1993, de 22 de octubre, por el que se determina con carácter general los requisitos técnicos y condiciones mínimas de la hemodonación y bancos de sangre.
9. Directiva 2002/98/CE del Parlamento Europeo y del consejo de 27 de enero de 2003 por la que se establecen normas de calidad y de seguridad para la extracción, verificación, tratamiento, almacenamiento y distribución de sangre humana y sus componentes.
10. Directiva 2005/61/CE de la comisión de 30 de septiembre de 2005 por la que se aplica la Directiva 2002/98/CE del Parlamento Europeo y del Consejo en lo relativo a los requisitos de trazabilidad y a la notificación de reacciones y efectos adversos graves.
11. Real Decreto 478/1993, de 2 de abril, por el que se regula los medicamentos derivados de la sangre y plasma humano.
12. Ley 41/2002 de 14 noviembre por la que se regula de forma básica la autonomía del paciente y de los derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.
13. Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.

PATROCINAN:



13 ABRIL - 29 NOVIEMBRE 2020

ATENCIÓN FARMACÉUTICA

A PACIENTES EXTERNOS

La importancia de este proceso radica en la prevención de infecciones por VHB, VHC, VIH, minimizando el riesgo de transmisión mediante la identificación, selección y seguimiento de donantes, buenas prácticas de fabricación y el seguimiento del producto final. La Directiva 2005/61/CE obliga a los Centros de Trasmisión a conservar los siguientes datos sobre trazabilidad:

-) Identificación del centro de transfusión
-) Identificación del donante de sangre
-) Identificación de la unidad de sangre
-) Identificación de cada componente sanguíneo
-) Fecha de extracción (año/mes/día)
-) Centros a los que se distribuye las unidades de sangre o componente sanguíneo destino ulterior

Los datos de trazabilidad que deben conservar los servicios de farmacia según las directivas 2002/98/CE y 2005/61/CE y la Legislación Española son:

-) Identificación del proveedor del componente sanguíneo
-) Identificación de cada componente sanguíneo suministrado
-) Lote del componente sanguíneo
-) Fecha de caducidad del componente sanguíneo
-) Fecha de administración, eliminación o devolución (año/mes/día)

De modo que todos los centros implicados en el seguimiento de la trazabilidad conserven los datos de trazabilidad en una forma de almacenamiento apropiada y legible de modo que la trazabilidad quede garantizada

PATROCINAN:



12. BIBLIOGRAFÍA

1. Abshire T, Kenet G. Recombinant factor VIIa: review of efficacy, dosing regimens and safety in patients with congenital and acquired factor VIII or IX inhibitors. *J Thromb Haemost.* 2004; 2 (6): 899-909. PMID: 15140125.
2. Abshire T, Kenet G. Safety update on the use of recombinant factor VIIa and the treatment of congenital and acquired deficiency of factor VIII or IX with inhibitors. *Haemophilia.* 2008; 14 (5): 898-902. PMID: 18684126.
3. Aguilar Franco C. At-home management. Importance of early therapy. *Haematologica.* 2010; 95(Supl 13):10-4.
4. Álvarez Roman MT, Jiménez Yuste V, Quintana Molina M, Hernández Navarro F. Factor VIII deficiency. *Haematologica.* 2008;93 (Supl 7): 31-3.
5. Anson DS, Choo KH, Rees DJ, Giannelli F, Gould K, Huddleston JA, et al. The gene structure of human anti-haemophilic factor IX. *EMBO J.* 1984 May;3(5):1053–60.
6. Astermark J, Donfield SM, DiMichele DM, Gringeri A, Gilbert SA, Waters J et al. FENOC Study Group. A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA NovoSeven Comparative (FENOC) Study. *Blood.* 2007; 109 (2): 546-551. PMID: 16990605.
7. Aznar JA, Lucía F, Abad-Franch L, Jiménez-Yuste V, Pérez S, Batlle j et al. Haemophilia in Spain. *Haemophilia* 2009;15:665-75. Sescam 30 31
8. Aznar JA, Moret A, Abad-Franch L, Cid A, Haya S. Derivados plasmáticos versus productos recombinantes en el tratamiento de la hemofilia A: ¿tema resuelto?. *Haematologica.* 2010;95 (Extra 1): 14-22.
9. Batlle JF, Villar A, Liras A, Altisent C, Brito D, Alonso C et al. Consensus opinión for the selection and use of therapeutic products for the treatment of haemophilia in Spain. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2008;19:333-40. Lenting PJ, Denis CV, Christophe OD.



- Emicizumab, a bispecific antibody recognizing coagulation factors IX and X: how does it actually compare to factor VIII? *Blood*. 2017 Dec 7;130(23):2463-2468. doi: 10.1182/blood-2017-08-801662. Epub 2017 Oct 17. Review. PubMed PMID: 29042366.
10. Bernal C, Jódar R, Bruno Montoro J. Hemoderivados: actualización. En: formación continuada para farmacéuticos de hospital. Tomo 4. Capítulo 3. Barcelona: Fundación Promoción Médica. p. 61-92.
 11. Bolton-Maggs PHB, Pasi KJ. Haemophilias A and B. *Lancet*. 2003 May 24;361(9371):1801-9.
 12. Castaman G. Desmopressin for the treatment of haemophilia. *Haemophilia* 2008;14(Suppl 1):15-20.
 13. Coetzee MJ. The use of topical crushed tranexamic acid tablets to control bleeding after dental surgery and from skin ulcers in haemophilia. *Haemophilia* 2007;13(4):443-4.
 14. Collins PW, Fischer K, Morfini M, Blanchette VS, Björkman S. Implications of coagulation factor VIII and IX pharmacokinetics in the prophylactic treatment of haemophilia. *Haemophilia*, 2011 17, 2-10. 8;3
 15. Das P, Carcao M, Hitzler J. DDAVP-induced hyponatremia in young children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005;27(6):330-2.
 16. Directrices para el tratamiento de la hemofilia. Federación Mundial de Hemofilia. 2005. Disponible en www.wfh.org
 17. Dobón Rebollo M, Lucía Cuesta JF. Primary and secondary prophylaxis with recombinant concentrates in hemophilia. *Haematologica*. 2006;91 (Extra 5): 42-52.
 18. Donadel-Claeyssens S. Current co-ordinated activities of the PEDNET (European Paediatric Network for Haemophilia Management). *Haemophilia* 2006; 12: 124-7.
 19. Ehrlich HJ, Henzl MJ, Gomperts ED. Safety of factor VIII inhibitor bypass activity (FEIBA):



- 10-year compilation of thrombotic adverse events. *Haemophilia*. 2002; 8 (2): 83-90. PMID: 11952842.
20. Felman BM, Pai M, Rivard GC et al. Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada Prophylaxis Study Group. Tailored prophylaxis in severe hemophilia A: interim results from the first 5 years of the Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study. *J Thromb Haemost* 2006;4(6):1228-36
21. Fichas técnicas diferentes productos farmacéuticos.
22. Fischer K, van der Bom JG, Molho P, et al. Prophylactic versus on-demand treatment strategies for severe haemophilia: a comparison of costs and long-term outcome. *Haemophilia* 2002; 8(6):745-52
23. Frachon X, Pommereuil M, Berthier AM, et al. Management options for dental extraction in hemophiliacs: a study of 55 extractions (2000-2002). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;99(3):270-5.
24. Franchini M, Rossetti G, Tagliaferri A, et al. Dental procedures in adult patients with hereditary bleeding disorders: 10 years experience in three Italian Hemophilia Centers. *Haemophilia* 2005;11:504-9.
25. Gringeri A. Prospective controlled studies on prophylaxis: an Italian approach. *Haemophilia* 2003;9 (Suppl 1):38-42;discussion 3.
26. Hang MX, Blanchette VS, Pullenayegum F, McLimont M, Felman BM. Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study Group. Age at first joint bleed and bleeding severity in boys with severe hemophilia A: Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study. *J Thromb Haemost* 2011; 9(5):1067-9
27. Hay CRM, Brown S, Collins PW, Keeling DM, Liesner R. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation. *Br J Haematol*. 2006; 133 (6): 591-605





28. Hoffman M. A cell-based model of coagulation and the role of factor VIIa. *Blood Rev.* 2003; 17 (1): S1-S5.
29. Hollestelle MJ, Thinnis T, Crain K, Stiko A, Kruijt JK, van Berkel TJ, et al. Tissue distribution of factor VIII gene expression in vivo—a closer look. *Thromb Haemost.* 2001 Sep;86(3):855–61.
30. Hoyer LW. Hemophilia A. *N Engl J Med.* 1994 Jan 6;330(1):38–47.
31. Informes de posicionamiento terapéutico.
32. Jiménez Yuste V, Alvarez MT, Martín Salces M, Rivas I, Fernández I, Butta N. Prophylaxis in children and adolescents. *Haematologica.* 2011;96 (Suppl 2): 36-8.
33. Nilsson IM, Berntorp E, Löfqvist T, Pettersson H. Twenty five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A y B. *J Inter Med* 1992; 232: 25-32.
34. Kasper CK. Diagnóstico y tratamiento de inhibidores de los factores VIII y IX. Federación Mundial de Hemofilia. 2004. Disponible en www.wfh.org.
35. Kouides PA, Byams VR, Philipp CS, et al. Multisite management study of menorrhagia with abnormal laboratory haemostasis: a prospective crossover study of intranasal desmopressin and oral tranexamic acid. *Br J Haematol* 2009;145(2):212-20.
36. Leissing C, Becton D, Cornell C Jr, Cox Gill J. High-dose DDAVP intranasal spray (Stimate) for the prevention and treatment of bleeding in patients with mild haemophilia A, mild or moderate type 1 von Willebrand disease and symptomatic carriers of haemophilia A. *Haemophilia* 2001;7(3):258-66.
37. Lenting PJ, van Mourik JA, Mertens K. The life cycle of coagulation factor VIII in view of its structure and function. *Blood.* 1998 Dec 1;92(11):3983–96.
38. Levine PH. Efficacy of self-therapy in hemophilia. A study of 72 patients with haemophilia A and B. *N Engl J Med* 1974;291:1381-4.
38. Lorio A, Matino D, D'Amico R, Makris M. Concentrado de factor VIIa recombinante





versus concentrados derivados de plasma para el tratamiento de hemorragias agudas en pacientes con hemofilia e inhibidores (Revision Cochrane traducida). Cochrane Database of Systematic Reviews 2010 Issue 8. Art. No.: CD004449. DOI: 10.1002/14651858.CD004449.

39. Luchtman-Jones L, Valentino LA, Manno C; Recombinant Therapy Workshop Participants. Considerations in the evaluation of haemophilia patients for short-term prophylactic therapy: a paediatric and adult case study. *Haemophilia* 2006;12(1):82-6.
40. Lucía Cuesta JF. Recomendaciones para la profilaxis en hemofilia. Disponible en: http://www.seth.es/grupos/guias_y_recomendaciones/files/guiaprofilaxis-hemofilia-dr-f_lucia.pdf
41. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med* 2007; 357: 535-44.
42. Manco-Johnson MJ, Blanchette VS. North American prophylaxis studies for persons with severe haemophilia: background, rationale and design. *Haemophilia* 2003;9 (Suppl 1):44-8;discussion 9.
43. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe haemophilia. *N Engl J Med* 2007;357:535-44.
44. Mannucci PM, Tuddenham EG. The hemophilias--from royal genes to gene therapy. *N Engl J Med*. 2001 Jun 7;344(23):1773-9.
45. Mannucci PM. Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first 20 years. *Blood* 1997;90(7):2515-21.
46. Mannucci PM. Hemostatic drugs. *N Engl J Med* 1998 Jul 23;339(4):245-53.





47. Mannucci PM. Use of desmopressin (DDAVP) during early pregnancy in factor VIII-deficient women. *Blood* 2005;105(8):3382.
48. MASAC NHF. Recommendation concerning prophylaxis (regular administration of clotting factor concentrate to prevent bleeding). 2006; 170.
49. Mulders G, de Wee EM, Nikbakht-van de Sande V et al. E-learning improve knowledge and practical skills in haemophilia patients on home treatment: a randomized controlled trial. *Haemophilia* 2012 DOI:10/1111/j.1365-2516.2012.02786
50. Petrini P, Seuser A. Haemophilia care in adolescents--compliance and lifestyle issues. *Haemophilia* 2009; 15 Suppl 1:15-9.
51. Peyvandi F, Kaufman RJ, Seligsohn U, Salomon O, Bolton-Maggs PHB, Spreafico M, et al. Rare bleeding disorders. *Haemophilia*. 2006 Jul;12 Suppl 3:137-42.
52. Pipe SW, Valentino LA. Optimizing outcomes for patients with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2007; 13 Suppl 4: 1-16; quiz 3 p following
53. Reipert BM, van den Helden PMW, Schwarz HP, Hausl C. Mechanisms of action of immune tolerance induction against factor VIII in patients with congenital haemophilia A and factor VIII inhibitors. *Br J Haematol*. 2007 136 (1): 12-25.
54. Santagostino E, Mancuso ME. Prevention of arthropathy in haemophilia: prophylaxis. *Haemophilia* 2008;14 Suppl 6:16-9.
55. Schimpf K, Fischer B, Rothmann P. Hemophilia A prophylaxis with factor VIII concentrate in a home-treatment program: a controlled study. *Scand J Haematol Suppl*. 1977; 30:79-80
56. Sedano Balbás C, Pérez Montes R, Walias Ribera D. Recombinant factors VIII and IX: safety and efficacy. *Haematologica* 2006;91(Extra1):20-5.
57. Seuser A, Boehm P, Kurme A, Schumpe G, Kurnik K. Orthopaedic issues in sports for persons with haemophilia. *Haemophilia* 2007;13(Suppl 2):47-52.



58. Smith TJ, Gill JC, Ambruso DR, Hathaway WE. Hyponatremia and seizures in young children given DDAVP. *Am J Hematol* 1989;31(3):199-202.
59. Soucie JM, Symons J, Evatt B et al. Home-based factor infusion therapy and hospitalization for complications among males with haemophilia. *Haemophilia* 2001;7:198-206
60. Trigg DE, Stergiotou I, Peitsidis P, Kadir RA. A Systematic Review: The use of desmopressin for treatment and prophylaxis of bleeding disorders in pregnancy. *Haemophilia* 2012;18(1):25-33.
61. Van den Berg HM, Fischer K, Mauser-Bunschoten EP et al. Long-term outcome of individualized prophylactic treatment of children with severe haemophilia. *Br J Haematol* 2001;112(3):561-5
62. Vehar GA, Keyt B, Eaton D, Rodriguez H, O'Brien DP, Rotblat F, et al. Structure of human factor VIII. *Nature*. 1984 Nov 22;312(5992):337-42.
63. Villar A, Alonso C, Altisent C, Aznar JA, Batlle J, Bermejo N et al. Recomendaciones sobre Inmunotolerancia en Hemofilia. 2010. Real Fundación Victoria Eugenia y Federación Española de Hemofilia.