

FORMACIÓN CONTINUADA

PARA FARMACÉUTICOS DE HOSPITAL

4.3

HEMODERIVADOS: ACTUALIZACIÓN

Carlota Bernal

Especialista en Farmacia Hospitalaria
Servicio de Farmacia,
Hospital Universitario Vall d'Hebron
Barcelona

Ramón Jódar

Especialista en Farmacia Hospitalaria
Servicio de Farmacia,
C.S.U. de Bellvitge - Barcelona

J. Bruno Montoro

Especialista en Farmacia Hospitalaria
Servicio de Farmacia,
Hospital Universitario Vall d'Hebron
Barcelona



sani-red



SUMARIO

- 1. Introducción**
- 2. Obtención de plasma y nivel de autoabastecimiento en España**
- 3. Fraccionamiento del plasma**
- 4. Seguridad de los hemoderivados**
- 5. Hemoderivados (I): Inmunoglobulinas**
 - 5.1 Fisiopatología de la respuesta humoral
 - 5.2 Métodos específicos de obtención. Características técnicas
 - 5.3 Indicaciones y criterios de utilización
- 6. Hemoderivados (II): Concentrados de factores de la coagulación**
 - 6.1 Fisiología de la coagulación sanguínea
 - 6.2 Métodos específicos de obtención. Características técnicas
 - 6.3 Indicaciones y criterios de utilización
- 7. Hemoderivados (III): Albúmina**
 - 7.1 Funciones fisiológicas de la albúmina
 - 7.2 Características técnicas
 - 7.3 Indicaciones y criterios de utilización
- 8. Hemoderivados (IV): Otros hemoderivados de interés terapéutico**
- 9. Administración de hemoderivados: normas básicas y precauciones**
- 10. Bibliografía**

1. Introducción

Tradicionalmente, el arsenal terapéutico se ha nutrido de fármacos obtenidos mediante síntesis química, debido a que presentan una estructura relativamente sencilla. En los últimos años, sin embargo, el número de fármacos de estructura proteica se ha multiplicado, obligando a la industria farmacéutica al desarrollo de nuevas tecnologías de obtención de fármacos como pueden ser la hibridación, la recombinación genética o el fraccionamiento selectivo del plasma.

Las proteínas plasmáticas de interés terapéutico, dada su complejidad estructural, no pueden sintetizarse mediante los métodos convencionales, por lo que deben obtenerse a partir de la única fuente natural conocida, es decir, el plasma de donantes humanos sanos, a través de un proceso tecnológico adecuado de fraccionamiento y purificación.

A escala industrial, la obtención de hemoderivados constituye un proceso de fraccionamiento global del plasma procedente de grandes pools de donantes. Este plasma se somete a una serie de etapas de separación, purificación y concentración, que permiten obtener, en último extremo, un producto seguro y eficaz.

Los métodos de separación empleados por la industria farmacéutica se basan en la crioprecipitación, en la adsorción

con resinas o hidróxido de aluminio y en la precipitación secuencial de grupos de proteínas con etanol frío en condiciones controladas y a baja temperatura. En la precipitación con etanol se han seguido, básicamente, los métodos de Cohn-Oncley y de Kistler-Nishmann, basados en cinco variables: concentración de etanol, pH, fuerza iónica, temperatura y concentración proteica. El proceso global incluye entre 15 y 20 etapas diferentes. La complejidad que comporta este proceso aumenta en el momento en que se incluyen etapas de inactivación de virus.

En cada fracción separada se obtiene, tras purificaciones posteriores, una proteína específica de interés terapéutico. Considerando los distintos tipos de inmunoglobulinas, el número de hemoderivados obtenidos es superior a veinte.

Características de los hemoderivados

Los hemoderivados constituyen un grupo particular y diferenciado dentro del conjunto de las especialidades farmacéuticas. Las características fundamentales son:

Proteínas plasmáticas humanas

La indicación fundamental será el tratamiento sustitutivo en pacientes que presentan un déficit congénito o adquirido de una determinada proteína plasmática.

La estrategia de tratamiento puede abarcar la profilaxis, el tratamiento de los episodios agudos y la cobertura de procesos quirúrgicos o inmunodepresión. Por otro lado, existen también indicaciones específicas no relacionadas con déficits concretos como es el caso de las inmunoglobulinas endovenosas (IgIV) y procesos autoinmunes.

Seguridad

Existe un riesgo de transmisión de infecciones que no puede descartarse, por lo que es necesario que el proceso tecnológico incluya un método de inactivación específico. En estas circunstancias el riesgo de transmisión está prácticamente abolido, al menos en lo que se refiere a virus patógenos conocidos.

Coste

Es un elemento a tener en cuenta ya que junto a los productos de origen recombinante, son los fármacos más caros disponibles. Suponen aproximadamente de un 10 a un 15% del gasto farmacéutico total en un hospital de tercer nivel. Esto es debido a que la materia prima es cara y escasa, la tecnología empleada, sofisticada y en continua revisión, el rendimiento del proceso, bajo, y el mercado potencial sobre el que se desarrollan, limitado.

Desarrollo

A la hora de desarrollar o evaluar un protocolo de ensayo ha de tenerse en cuenta que, debido a su teórico riesgo de transmisión vírica, no es ético su administración en sujetos

sanos. Esto condiciona que los ensayos clínicos en fase I se realicen únicamente en pacientes. Por otro lado, con objeto de evaluar correctamente la seguridad, es necesario realizar ensayos en pacientes previamente no tratados con otros hemoderivados.

Una gran limitación de estos ensayos es la escasez de pacientes, debida a la baja prevalencia e incidencia de estas enfermedades entre la población.

Farmacocinética

Los hemoderivados pueden requerir el desarrollo de nuevos modelos farmacocinéticos (eliminación no en el compartimento central, consumo).

La metodología analítica es compleja, poco precisa y específica. Las técnicas in vivo e in vitro pueden ser diferentes.

Asimismo, debe considerarse el impacto de las concentraciones basales y la existencia de proteínas transportadoras.

Tolerancia

Los hemoderivados presentan un contenido proteico elevado, tanto por el propio principio activo como por las proteínas contaminantes o por la proteína tecnológica adicionada que lo acompañan. Algunas proteínas pueden ver alterada su estructura y producir reacciones anafilactoides, al igual que ciertos vehículos empleados.

Variabilidad

Su carácter de producto biológico y el

proceso de fraccionamiento condicionan una mayor variabilidad en las características interespecialidad. Asimismo, las características interlote varían aproximadamente un 20% en cuanto a principio activo, lo que debe ser considerado al ser utilizados en indicaciones específicas.

Manejo

Muchos de estos productos deben mantenerse a temperaturas de 2-8 °C; sin embargo, antes de su reconstitución y/o administración deben atemperarse hasta temperatura ambiente (20-24 °C). Nunca deben congelarse y es aconsejable la filtración de estos preparados durante su administración a través de filtros de tamaño de poro 6-12 mcm.

La caducidad es limitada (2 años en refrigeración y 6 meses a temperatura ambiente), excepto para la inmunoglobulina intramuscular (Ig-IM) anti hepatitis B. La estabilidad por razones de contaminación microbiológica también es limitada.

2. Obtención de plasma y nivel de autoabastecimiento en España

Los Bancos de Sangre, a partir del fraccionamiento primario de la sangre total, elaboran y distribuyen diferentes productos terapéuticos: concentrados de hematíes, concentrados de plaquetas, plasma y crioprecipitado del plasma.

Todos estos productos se someten a un control de calidad para garantizar la idoneidad de sus propiedades y la carencia de efectos indeseables.

Los hemoderivados se distribuyen desde los centros de transfusión a los diferentes hospitales y un excedente importante de plasma se destina a la Industria Farmacéutica para la fabricación de hemoderivados a partir del fraccionamiento industrial.

Debido a que la hemoterapia es una actividad básica del sistema sanitario que participa en la mejora de la salud y calidad de vida de muchas personas, en España se ha creado un Plan Nacional de Hemoterapia con los objetivos siguientes:

- Autosuficiencia nacional en sangre y derivados, en base a la donación altruista.
- Garantías de seguridad tanto para el donante como para el receptor.
- Utilización óptima de la sangre y sus derivados.

El Plan Nacional de Hemoterapia ha permitido la creación de 25 Centros Comunitarios de Transfusión, que han aumentado el índice de donación en su ámbito de influencia, han contribuido a coordinar esfuerzos, han aumentado significativamente el número de componentes celulares disponibles, han estandarizado los procesos y han iniciado una política de abastecimiento de

derivados plasmáticos sin precedentes en cantidad ni en calidad en nuestro país.

El Plan Nacional de Hemoterapia incide de forma muy importante en los aspectos de seguridad y calidad. Las garantías de calidad y seguridad se fundamentan básicamente en tres pilares:

- Selección del donante.
- Realización de controles sobre la sangre, que permiten asegurar la seguridad para receptor y detectar infecciones desconocidas en el donante.
- Eliminación o inactivación de agentes infecciosos.
- Utilización racional de la sangre y sus derivados.

Dentro del seno de la Comisión Nacional de Hemoterapia, existe un grupo de trabajo específico que elabora periódicamente recomendaciones que sirven de guía tanto a los Bancos de Sangre como a los Centros de Transfusión.

Nivel de autoabastecimiento de plasma en España

La obtención de plasma para cubrir todas las necesidades terapéuticas tiene unas connotaciones diferentes a la de otros componentes, ya que a la cobertura de las necesidades en plasma para uso transfusional, se han de unir las necesidades para obtener los concentrados de factores de la coagulación requeridos para el tratamiento de los déficits, congénitos o adquiridos, de dichas proteínas.

Para conseguir la autosuficiencia en plasma, deben cubrirse diferentes etapas.

La primera etapa consiste en alcanzar el 100% en el fraccionamiento de la sangre total obtenida de las donaciones. A este respecto, en nuestro país se ha producido una progresiva mejoría del fraccionamiento de la sangre donada, evolucionando desde un 83% en 1991 a un 96% en 1999.

La segunda etapa pretende conseguir y mantener un uso terapéutico correcto del plasma, mediante el cumplimiento estricto de las indicaciones de la transfusión de plasma fresco. Tanto la Administración como las Sociedades Científicas españolas han intentado influir en el consumo terapéutico del plasma fresco, tanto por el convencimiento de un uso excesivo injustificado y una tendencia al aumento de su consumo, como para conseguir un autoabastecimiento en factores de la coagulación y minimizar el riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas. Se han publicado diferentes recomendaciones y en el año 1993 se llevó a cabo una Conferencia de Consenso sobre el uso e indicaciones del plasma fresco congelado. Otra de las medidas para garantizar el uso adecuado del plasma fresco ha sido la publicación de una Orden Ministerial el 2 de junio de 1998, que determina las normas de seguridad que debe cumplir el plasma destinado a uso terapéutico.

La tercera etapa consiste en establecer programas de donación selectiva de plasma, mediante plasmaféresis, para paliar el déficit que existe si se depende únicamente de los excedentes del fraccionamiento primario.

El objetivo del autoabastecimiento en hemoderivados no es previsible que se consiga a corto plazo en España. Además, en los últimos años ha aumentado significativamente el consumo de algunos hemoderivados, sobre todo de inmunoglobulinas intravenosas, cuyo consumo ha evolucionado desde menos de 100 millones de gramos en 1987 a 1150 millones consumidos en 1998. Así, en la actualidad, las inmunoglobulinas intravenosas son los hemoderivados que condicionan preferentemente el autoabastecimiento en plasma.

3. Fraccionamiento del plasma

Es importante diferenciar los conceptos de fraccionamiento primario y fraccionamiento del plasma.

- El **fraccionamiento primario** se realiza a partir de sangre total procedente de donaciones simples o pools pequeños, en Centros Regionales de Transfusión o en Bancos de Sangre, dando lugar a concentrados de hematíes, plaquetas, leucocitos o plasma y, a partir de éste último, a crioprecipitado. Estos productos no se registran en el Ministerio de Sanidad y se utilizan para realizar transfusiones.
- El **fraccionamiento del plasma** se realiza a nivel industrial a partir de grandes pools de plasma y los productos obtenidos se registran como medicamentos en el Ministerio de

Sanidad y se distribuyen por las industrias farmacéuticas y suelen destinarse a la terapia de reposición en déficits de proteínas plasmáticas específicas.

Fraccionamiento industrial del plasma

Los requisitos esenciales a valorar en un derivado del plasma son:

1. **Calidad del material de partida**, es decir, del plasma, sobre todo desde el punto de vista de seguridad viral.
2. **Fraccionamiento del plasma y purificación de las fracciones obtenidas**, siendo el principal objetivo la obtención de productos lo más puros posibles.
3. **Inactivación o eliminación viral**, minimizando al máximo el riesgo de transmisión de virus. Debe subrayarse que no se puede excluir totalmente el riesgo de transmisión de agentes infecciosos en la fabricación de hemoderivados, existiendo además la posibilidad (aunque mínima) de transmisión de patógenos de naturaleza todavía no conocida.

Métodos de fraccionamiento y purificación

1.- Métodos de precipitación

- **Métodos físicos.** La crioprecipitación suele ser la etapa inicial para la producción de concentrados de Factor VIII (FVIII) de origen plasmático.

- **Métodos fisicoquímicos.** Entre éstos, los procedimientos de precipitación con etanol, derivados del método clásico de Cohn, son los más utilizados para la obtención de albúmina e inmunoglobulinas. El etanol puede contribuir además a la eliminación de contaminantes infecciosos debido a su actividad bactericida y virucida.

2.- Métodos cromatográficos

Existen básicamente tres procedimientos cromatográficos que se utilizan en el procesamiento de hemoderivados: la filtración en gel, que permite la separación en función del tamaño molecular, la cromatografía de intercambio iónico, donde la separación se realiza en función de la carga iónica y la cromatografía de afinidad, que consiste en la separación mediante una interacción específica con ligandos de tipo inmunológico, como los anticuerpos monoclonales.

El método de Cohn sigue siendo el método de fraccionamiento del plasma más utilizado. Consiste en la precipitación de diferentes proteínas en función de su punto isoeléctrico a base de concentración de etanol, pH, fuerza iónica y temperatura. La precipitación de las proteínas se inicia por las menos solubles hasta las más solubles. Así, el método de Cohn permite obtener las fracciones proteicas siguientes:

- **Crioprecipitado**, que por purificación posterior permite obtener concentrados de FVIII y Factor von Willebrand (FvW).
- **Fracción I**, que por purificación permite obtener concentrados de fibrinógeno.

- **Fracción II + III**, que por purificación da lugar a las inmunoglobulinas intramusculares (IgIM) o intravenosas (IgIV).
- **Fracción IV**, que por purificación permite obtener concentrados de antitrombina III y α_1 -antitripsina.
- **Fracción V**, que por purificación da lugar a las soluciones de albúmina humana.

Los métodos de purificación dependen de las características de los concentrados proteicos a obtener y son métodos complejos que constan de una o varias etapas y permiten obtener productos finales de elevada pureza.

Métodos de inactivación o eliminación viral

La seguridad viral es uno de los aspectos de mayor relevancia en la producción de los hemoderivados. Así, la producción industrial de hemoderivados requiere el diseño adecuado de la planta de producción (con áreas de producción diferenciadas entre los productos sometidos y no sometidos a inactivación), diseño de los procesos de purificación, incluyendo etapas específicas de inactivación/eliminación viral, y por último aplicación estricta de las normas GMP (*Good Manufacturing Practices*).

4. Seguridad de los hemoderivados

El plasma humano contiene muchas proteínas cuya extracción y purificación es de gran importancia médica. Los hemoderivados se

producen a escala industrial a partir de grandes volúmenes de plasma mediante diversos procedimientos de purificación. La calidad y seguridad de los hemoderivados depende de la calidad del plasma y de los procesos de fabricación incluyendo aquellos que inactivan y/o eliminan contaminantes microbiológicos.

En los últimos años se ha reducido significativamente el riesgo de transmisión de los agentes virales históricamente asociados a los hemoderivados, como los virus VIH (virus de la inmunodeficiencia humana), VHB (virus de la hepatitis B) y VHC (virus de la hepatitis C). Esto es consecuencia de las mejoras en el cribado de las donaciones y mezclas de plasma, y al establecimiento de buenas prácticas de fabricación y métodos específicos de eliminación o inactivación viral. Otros virus potencialmente transmisibles por los hemoderivados son el virus de la hepatitis A (VHA) y el parvovirus B19. Asimismo, en la actualidad preocupa el riesgo potencial de transmisión de priones y, a pesar de no existir evidencia de su transmisión por derivados plasmáticos, se han adoptado medidas preventivas. Así, la Agencia Europea de Evaluación del Medicamento ha emitido unas recomendaciones para minimizar el riesgo de transmisión de encefalopatía espongiforme a través de medicamentos de uso humano y veterinario. Estas guías incluyen medidas de control tanto de la calidad del material

de partida como del proceso de fabricación.

Para asegurar un alto nivel de seguridad de los preparados hemoderivados, se recomienda la aplicación de tres etapas complementarias: selección de donantes, análisis de las donaciones (cribado) y procedimientos de eliminación o inactivación viral.

Selección de donantes

La selección de donantes es uno de los factores esenciales para la seguridad de los hemoderivados. Su objetivo es la exclusión de donantes potencialmente portadores de gérmenes que todavía son indetectables en el laboratorio o para los que no se realizan tests de detección. Deben seguirse las recomendaciones del Consejo de Europa sobre criterios de aceptación de donantes y el informe de la OMS sobre recogida y control de calidad de sangre y derivados y asegurar que los Centros de Donación no recogen muestras de zonas de alta prevalencia de virus transmisibles por hemoderivados. Asimismo, en el expediente de registro de los hemoderivados debe proporcionarse información actualizada de los Centros de Donación y de los procedimientos estandarizados que garanticen la idoneidad de los donantes.

Cribado de donaciones

Todas las donaciones deben ser analizadas y no reactivas para el antígeno de

superficie del virus de la hepatitis B (HbsAg), anticuerpos frente a los virus VIH tipos 1 y 2, anticuerpo frente al virus de la hepatitis C, utilizando métodos sensibles, específicos y validados.

Inactivación o eliminación viral

En la fabricación de hemoderivados es obligatoria la introducción de etapas específicas de inactivación o eliminación viral. También es importante diferenciar adecuadamente las zonas de material inactivado de las de material no tratado para evitar contaminaciones cruzadas.

Pasteurización

Constituye el método más clásico y mejor documentado de inactivación viral. En la pasteurización, la distribución del calor es uniforme y la humedad ayuda a que el calor sea más efectivo en cuanto a su capacidad virucida, pero tiene como principal inconveniente el riesgo de desnaturalización de las proteínas, pudiendo ser necesaria la adición de un estabilizante para evitar dicha desnaturalización.

La pasteurización es el método de inactivación viral descrito por la Farmacopea Europea para la *albúmina*, que se somete a una temperatura de 60°C durante 10 horas en el envase final.

Calor seco o calor húmedo

Ambos métodos constituyen métodos de inactivación viral poco utilizados en la actualidad.

El preparado de complejo de protrombina Prothromplex Immuno Tim 4® comercializa-

do en nuestro país se somete a un proceso de calentamiento por vapor, aplicando temperaturas de 60°C durante 10 horas a sobrepresión de vapor de 1.2 bares y temperaturas de 80°C durante 4 horas a sobrepresión de vapor de 1.2 bares.

Solvente/detergente

Consiste en la adición a la formulación de un solvente orgánico, como éter o tri(n-butil)fosfato (TNBP), y un detergente no iónico, como tween o colato sódico. Este método permite inactivar virus envueltos, como los virus VIH, VHC y VHB, manteniendo la integridad de las proteínas sin necesidad de añadir estabilizantes. Este método no inactiva virus sin envuelta.

Otros métodos

La nanofiltración es un método de eliminación viral que se utiliza en la fabricación del concentrado de factor IX de la coagulación Benefix®. También se puede utilizar un pH bajo para la inactivación de algunos virus.

5. Hemoderivados (I): Inmunoglobulinas

Fisiopatología de la respuesta humoral

El sistema inmune es un complejo sistema fisiológico cuyas funciones son el reconocimiento, procesamiento y eliminación de antígenos. Los componentes de esta respuesta inmunológica son las células linfoides y las de la serie mieloide junto con las sustancias sintetizadas por las mismas: inmunoglobulinas o anticuerpos, factores del complemento y mediadores linfocitarios.

Las inmunoglobulinas (Ig) son glucoproteínas que se hallan en el suero y en los líquidos tisulares y que se encuentran fijadas a la superficie de las células B, en donde actúan como receptores de antígenos específicos, o bien se encuentran en estado libre en la sangre y en la linfa como anticuerpos. Para que las células B se desarrollen y den lugar a células productoras de anticuerpos, denominadas también células plasmáticas y capaces de secretar grandes cantidades de anticuerpos, es necesario que se produzca un contacto entre las células B y el antígeno. Dado que la mayoría de los antígenos son moléculas complejas y contienen diversos determinantes antigénicos, la respuesta de los linfocitos B es altamente específica para cada determinante antigénico.

Existen cinco clases diferentes de inmunoglobulinas, que se diferencian entre sí por su tamaño, carga, composición de aminoácidos y contenido de hidratos de carbono: IgG, IgA, IgM, IgD e IgE. La IgG es la más abundante en el suero humano normal, en donde constituye el 70-75% de las Ig totales. Además de las diferencias existentes entre las distintas clases, las inmunoglobulinas de cada una de las clases son muy heterogéneas. Las inmunoglobulinas son moléculas bifuncionales, ya que una región de la molécula es capaz de unirse al antígeno, mientras que otra región ejerce las funciones efectoras, entre las cuales se incluyen la unión de las inmunoglobulinas a los tejidos del huésped, a diver-

sas células del sistema inmunitario, a algunas células fagocíticas y al primer componente (C1q) de la vía clásica del complemento. Las inmunoglobulinas tienen una estructura tetracatenaria y se componen de dos cadenas polipeptídicas ligeras idénticas y otras dos cadenas pesadas idénticas unidas mediante enlaces disulfuro (ver figura 1).

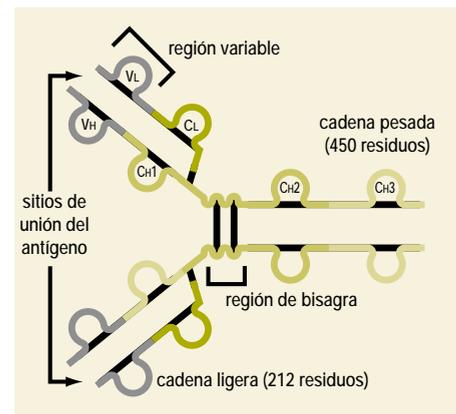


Figura 1. Estructura catenaria básica de las inmunoglobulinas.

En dichas cadenas, se distinguen dos regiones:

- Región variable F_{ab} (antigen binding, es decir, de unión al antígeno), que es la zona de reconocimiento del antígeno y que les confiere a las inmunoglobulinas una gran especificidad.
- Región constante F_c (fracción cristalizante), más inespecífica, que está relacionada con la activación del complemento, la fagocitosis, la producción de linfocinas y la estimulación de la proliferación de los linfocitos B.

Métodos específicos de obtención de inmunoglobulinas

Las inmunoglobulinas se obtienen a partir del plasma de donantes sanos mediante el fraccionamiento industrial del mismo. El método de fraccionamiento de Cohn y la posterior purificación por Oncley fue el primer método que permitió disponer de IgG para tratar o prevenir ciertas enfermedades infecciosas. Este método fue perfeccionado posteriormente por Kistler y Nitschmann.

Ambos procesos de fraccionamiento se basan en cinco variables: concentración de etanol, pH, fuerza iónica, temperatura y concentración proteica. La variación en la concentración de etanol modifica la constante dieléctrica de la mezcla proteica y permite obtener precipitaciones selectivas de proteínas. El procesamiento del plasma a bajas temperaturas impide que el etanol pueda desnaturar las proteínas. Sin embargo, con estos métodos descritos las inmunoglobulinas obtenidas sólo son aptas para administración intramuscular, ya que por vía intravenosa producen reacciones adversas importantes debido a la presencia de sustancias vasoactivas, agregados de IgG y pequeñas cantidades de otras proteínas plasmáticas.

Con el fin de evitar estos inconvenientes, se han introducido posteriormente métodos de purificación que permiten su administración intravenosa. Estos métodos de purificación pueden ser de tres tipos :

- **Métodos enzimáticos**, también conocidos como métodos de primera generación, que utilizan pepsina o tripsina como reactivos y provocan la escisión de la inmunoglobulina en dos fragmentos, resultando así fragmentos de las regiones F_c y F_{ab} de la inmunoglobulina de vida media corta (menos de 8 días) y con una capacidad neutralizante menor que si la molécula estuviera intacta.
- **Métodos químicos**, con betapropiolactona, sulfonación o reducción, que alteran parcialmente la estructura de la inmunoglobulina a nivel de los puentes disulfuro y las regiones *hinge* y *switch*. La vida media de la inmunoglobulina resultante suele ser menor de 15 días.
- **Métodos no desnaturantes**, también conocidos como métodos de tercera generación, que no alteran la molécula de inmunoglobulina e incluyen varios métodos, entre los que destacan la diafiltración, precipitación con polietilenglicol (PEG), cromatografía de intercambio iónico (CII) y estabilización de la IgG a pH bajo. La vida media de la inmunoglobulina resultante suele oscilar entre 22 y 25 días.

En la tabla 1, se indican las principales características de las inmunoglobulinas inespecíficas comercializadas en España.

La especialidad Polyglobin, no descrita en la tabla 1, tiene registro en vigor como preparado de inmunoglobulina inespecífica intravenosa, pero no existe disponibilidad en el mercado de dicho preparado desde hace algunos años.

Preparado	Presentación	Purificación	Inactivación viral	Aditivos
Endobulin® S/D Baxter	Liofilizado 0,5; 2,5; 5; 10 g	Precipitación con PEG; CII con DEAE-Sephadex	S/D	Cloruro sódico, glucosa, PEG
Flebogamma® I.V. 5% Instituto Grifols	Solución al 5% 0,5; 2,5; 5; 10 g	Purificación con PEG; CII con DEAE-Sephadex	Pasteurización	D-sorbitol 5%
Gammagard® S/D Baxter	Liofilizado 0,5; 2,5; 5; 10 g	CII; diafiltración	S/D	Glucosa, glicina, PEG, cloruro sódico

Abreviaturas: CII, cromatografía de intercambio iónico; PEG, polietilenglicol; S/D, solvente/detergente.

Tabla 1. Inmunoglobulinas inespecíficas intravenosas comercializadas en España

Según la Farmacopea Europea, la inmunoglobulina humana normal para administración intravenosa es una preparación líquida o liofilizada que contiene inmunoglobulinas, principalmente inmunoglobulina G (IgG). Se obtiene a partir de plasma que cumple las especificaciones de la monografía "Plasma humano para fraccionamiento" de la Farmacopea Europea.

El método de preparación de la inmunoglobulina humana para administración intravenosa incluye una o varias etapas que hayan demostrado su capacidad para eliminar o inactivar agentes infecciosos conocidos; asimismo, debe demostrarse que, en el preparado final, los residuos de las sustancias utilizadas para la inactivación viral no produzcan efectos secundarios en los pacientes tratados con la inmunoglobulina.

La inmunoglobulina humana para administración intravenosa se prepara a partir de un pool de al menos 1000 donantes, mediante un método que permita obtener un preparado que cumpla las especificaciones siguientes:

- Seguro en cuanto a la transmisión de agentes infecciosos.
- Presencia de al menos 2 anticuerpos (uno viral y otro bacteriano) para los cuales existe una preparación de referencia. La concentración de dichos anticuerpos es como mínimo 3 veces superior a la de la materia primera de partida.
- Distribución definida de subclases de IgG.
- Integridad de la función del fragmento Fc.

La inmunoglobulina humana normal para administración por vía intravenosa se prepara en forma de una solución estabilizada o como un preparado liofilizado. No se añade ningún conservante antimicrobiano, ni durante el fraccionamiento ni en el preparado final.

Indicaciones y criterios de utilización

Inmunoglobulinas inespecíficas

El uso de las inmunoglobulinas inespecíficas ha experimentado un incremento significativo en los últimos años como consecuencia de su utilidad terapéutica en una gran variedad de enfermedades y de la seguridad en su utilización. Sin embargo, las indicaciones terapéuticas aprobadas para su utilización son todavía limitadas con respecto a sus múltiples aplicaciones potenciales.

Las inmunoglobulinas humanas para uso intravenoso tienen como principales aplicaciones clínicas la terapia sustitutiva en déficits congénitos o adquiridos y la terapia inmunomoduladora en una gran variedad de patologías autoinmunes.

Inmunodeficiencias primarias

La principal indicación de las inmunoglobulinas inespecíficas intravenosas es la terapia sustitutiva en pacientes con inmunodeficiencia humoral. Las inmunodeficiencias primarias se clasifican en dos grandes grupos: inmunodeficiencias por déficit predominante de anticuerpos e inmunodeficiencias primarias combinadas (Tabla 2).

Inmunodeficiencias primarias por déficit de anticuerpos

- Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X
- Inmunodeficiencia común variable
- Inmunodeficiencia con hiper IgM
- Hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia
- Déficit selectivo de subclases de IgG asociado o no a déficit de IgA
- Déficit de anticuerpos con inmunoglobulinas normales

Inmunodeficiencias primarias combinadas

- Inmunodeficiencias combinadas graves
- Síndrome de Wiskott-Aldrich
- Ataxia-telangiectasia
- Síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X

Tabla 2. Inmunodeficiencias primarias (adaptado de Sthiehm E. Richard)

Los pacientes con déficit predominante de anticuerpos suelen presentar infecciones recurrentes, sobre todo a nivel del tracto respiratorio, y pueden desarrollar complicaciones graves de tipo infeccioso, respiratorio, digestivo, neoplásico y autoinmune.

La mayoría de estas enfermedades son tributarias de tratamiento sustitutivo con inmunoglobulinas inespecíficas, habiéndose demostrado la utilidad del tratamiento en la prevención de las infecciones agudas, la disminución de la frecuencia y tiempo de hospitalización, la disminución de la duración de los tratamientos antibióticos, la mejoría de la función pulmonar y la mejoría del crecimiento y la calidad de vida de los pacientes.

La dosificación de las inmunoglobulinas inespecíficas para este tipo de patologías se basa en dos criterios: la administración de la

dosis necesaria para prevenir la aparición de infecciones y la monitorización sérica de las inmunoglobulinas. El régimen de administración de las inmunoglobulinas debe individualizarse para cada paciente, debido a las grandes diferencias interindividuales que existen entre los diferentes pacientes. En la tabla 3 se citan algunas de las recomendaciones a tener en cuenta para el tratamiento sustitutivo con inmunoglobulinas en las inmunodeficiencias primarias.

- 1.- Registrar la especialidad, número de lote, dosis, velocidad de perfusión y efectos adversos.
- 2.- Mantener concentraciones séricas valle de IgG ≥ 500 mg/dL.
- 3.- La dosis de mantenimiento suele ser de 400 a 500 mg/kg cada 4 semanas.
- 4.- Monitorizar los niveles valle de IgG cada 2 meses hasta que sean estables, y una vez alcanzado el estado estacionario, monitorizar cada 6 meses.
- 5.- Individualizar la dosis debido a la variabilidad interindividual en la semivida biológica de la IgG.
- 6.- Considerar la necesidad de dosis adicionales de inmunoglobulina en caso de infección, estrés y pérdidas gastrointestinales o genitourinarias.

Tabla 3. Recomendaciones para la utilización de inmunoglobulinas por vía intravenosa en inmunodeficiencias primarias (adaptado de Sthiehm E. Richard)

La vía intravenosa es la vía de elección para la administración de las inmunoglobulinas, ya que es la vía que permite alcanzar niveles plasmáticos adecuados de IgG con mayor rapidez y de forma más sostenida, requiriendo una periodicidad de administración entre 21 y 28 días en la mayoría de los casos. También pueden administrarse por vía intramuscular y por vía subcutánea. La administración de las inmunoglobulinas mediante sistemas de perfusión por vía subcutánea constituye una alternativa a la administración intravenosa y presenta como ventajas su mayor seguridad, mejor tolerancia y menor coste; sin embargo, la administración por esta vía debe hacerse a intervalos semanales para alcanzar niveles terapéuticos de inmunoglobulinas.

Inmunodeficiencias secundarias

Este tipo de inmunodeficiencias son secundarias a alteraciones metabólicas, hematológicas o infecciosas, y cursan con inmunodeficiencia transitoria o permanente. Las inmunodeficiencias que cursan con alteraciones de la inmunidad humoral pueden asociarse a disminución de los niveles séricos de inmunoglobulinas, déficit de la respuesta humoral frente al estímulo antigénico o disminución de los niveles de los anticuerpos naturales.

Las deficiencias de la inmunidad humoral pueden ser secundarias a la infección por VIH, a alteraciones hema-

tológicas y oncológicas, a enteropatías con pérdidas significativas de proteínas, a síndrome nefrótico, a prematuridad o a condiciones patológicas asociadas a un alto grado de estrés (traumatismos, cirugía, shock).

La indicación del tratamiento sustitutivo con inmunoglobulinas inespecíficas debe valorarse individualmente, en función de criterios clínicos y analíticos.

Enfermedades autoinmunes

Las inmunoglobulinas están también indicadas en el tratamiento de una gran variedad de enfermedades autoinmunes e inflamatorias por sus propiedades inmunomoduladoras.

El mecanismo por el cual las inmunoglobulinas actúan como inmunomoduladoras es complejo y se ha relacionado con la modulación de la expresión y función de los receptores Fc, la interferencia con la activación del complemento y las citocinas, la existencia de anticuerpos antiidiotipo y los efectos a nivel de activación, diferenciación y funciones efectoras de linfocitos T y B.

Se ha establecido su eficacia en el tratamiento del síndrome de Guillain-Barré, la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, la miastenia gravis, la dermatomiositis refractaria a corticoides y el síndrome de Kawasaki y en la prevención de la enfermedad del injerto contra el huésped en los pacientes con trasplante alogénico de médula ósea (Tabla 4). Asimismo, las inmunoglobulinas han sido beneficiosas en otras enfermedades autoinmunes e inflamatorias, aunque no se dispone en muchos casos de ensayos clínicos controlados que demuestren su eficacia.

- Púrpura trombocitopénica idiopática
- Síndrome de Guillain-Barré
- Poliradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica
- Miastenia gravis
- Neuropatía motora multifocal
- Dermatomiositis resistente a corticoides
- Enfermedad de Kawasaki
- Prevención de la enfermedad del injerto contra el huésped
- Vasculitis con autoanticuerpos citoplasmáticos positivos antineutrófilos
- Uveítis autoinmune
- Esclerosis múltiple

Tabla 4. Enfermedades autoinmunes e inflamatorias en las que se ha demostrado la eficacia de las inmunoglobulinas en ensayos clínicos controlados (adaptado de Kazatchkine MD & Kaveri SV)

Indicaciones aprobadas

Las indicaciones aprobadas en España para las inmunoglobulinas inespecíficas son las siguientes:

- 1.- Tratamiento de reposición
 - Inmunodeficiencia primaria (IDP): tratamiento de reposición en agammaglobulinemias e hipogammaglobulinemias congénitas y otros síndromes de inmunodeficiencia primaria, tales como: inmunodeficiencia variable común, síndrome de Wiskott-Aldrich e inmunodeficiencia grave combinada (Endobulin®, Flebogamma®, Gammagard®).
 - Inmunodeficiencia secundaria (IDS): tratamiento de reposición en hipogammaglobulinemia y agammaglobulinemia secundarias

Inmunoglobulina específica	Vía	Indicación	Dosificación
<i>Comercializadas en España</i>			
Anti tetánica	IM	Profilaxis	250-500 UI
		Tratamiento	3000-6000 UI
Anti hepatitis B	IM	Profilaxis post-exposición, en asociación a vacuna hepatitis B	0.06 ml/kg, y repetir la dosis a los 28-30 días de la exposición
Anti rábica	IM	Profilaxis post-exposición, en asociación a vacuna antirrábica	Adultos y niños: 20 UI/kg
Anti Rh(D)	IM SC ¹	Profilaxis pre y post-exposición	200-300mcg (1000-1500 UI)
<i>No comercializadas en España²</i>			
Anti CMV	IV	Profilaxis en trasplantes	Dosis inicial: 150mg/kg
Anti VRS	IV	Profilaxis infección por VRS en lactantes y niños de alto riesgo	750 mg/kg/mes (periodo estacional de riesgo de VRS)
Anti varicela-zóster ³	IM	Profilaxis pre-exposición en pacientes de riesgo	Dosis única de 1g en adultos
Anti hepatitis B	IV	Profilaxis en pacientes de riesgo no vacunados	8-10 UI/kg antes de las 72 h tras la exposición

Abreviaturas: CMV, citomegalovirus; VRS, virus respiratorio sincitial.

¹ Vía subcutánea en pacientes con trombocitopenia o alteraciones graves de la coagulación.

² Adquisición como medicamentos extranjeros.

³ Pueden utilizarse inmunoglobulinas inespecíficas si no se dispone de la inmunoglobulina específica.

Tabla 5. Inmunoglobulinas específicas

(Flebogamma®). Hipogammaglobulinemia secundaria en pacientes con leucemia linfocítica crónica y mieloma múltiple con infecciones bacterianas recurrentes (Endobulin®, Gammagard®). Niños con SIDA congénito que tengan infecciones bacterianas de repetición (Endobulin®).

2.- Efecto inmunomodulador

- Púrpura trombocitopénica idiopática: tratamiento de la púrpura trombocitopénica idiopática cuando se precise aumentar rápidamente la cifra de plaquetas para controlar las pérdidas hemáticas o permitir que un paciente sea sometido a cirugía (Endobulin®, Flebogamma®, Gammagard®).
- Trasplante alogénico de médula ósea (Endobulin®).
- Enfermedad de Kawasaki (Endobulin®, Gammagard®).
- Síndrome de Guillain-Barré (Gammagard®).

Inmunoglobulinas específicas/hiperinmunes

A diferencia de los preparados inespecíficos que contienen una gran variedad de anticuerpos frente a diferentes patógenos, los preparados hiperinmunes contienen un nivel elevado de un tipo específico de anticuerpo, lo cual se puede conseguir seleccionando donantes sanos previamente inmunizados o bien seleccionando donantes sanos que de forma natural presentan una concentración sérica elevada del anticuerpo específico. Asimismo, los avances en las técnicas de biología molecular han permitido obtener anticuerpos monoclonales de alta especifici-

dad, entre los que se incluye el palivizumab, que es el único que está indicado actualmente para prevenir una enfermedad infecciosa.

La principal ventaja de los preparados hiperinmunes respecto a los inespecíficos es que para administrar una misma dosis de inmunoglobulina se requiere un volumen mucho menor con lo cual disminuye el riesgo potencial de transmisión de enfermedades víricas y de aparición de efectos adversos.

La capacidad de las inmunoglobulinas, tanto inespecíficas como hiperinmunes, para reforzar la respuesta inmune del organismo es la base de su utilización para la prevención y el tratamiento de algunas enfermedades infecciosas.

En la tabla 5, se describen las principales inmunoglobulinas específicas, sus indicaciones y régimen de administración.

6. Hemoderivados (II): Concentrados de factores de la coagulación

Fisiología de la coagulación sanguínea

La coagulación consiste en una serie de reacciones que conducen a la formación de un coágulo de fibrina y consta de dos vías distintas, la vía intrínseca y la extrínseca. En la vía intrínseca, cuya función se evalúa mediante el tiempo parcial de tromboplastina activada, el factor XII se activa durante la fase de contacto de la coagulación, activándose a continuación de forma secuencial los factores XI, IX, X y la protrombina. En la vía

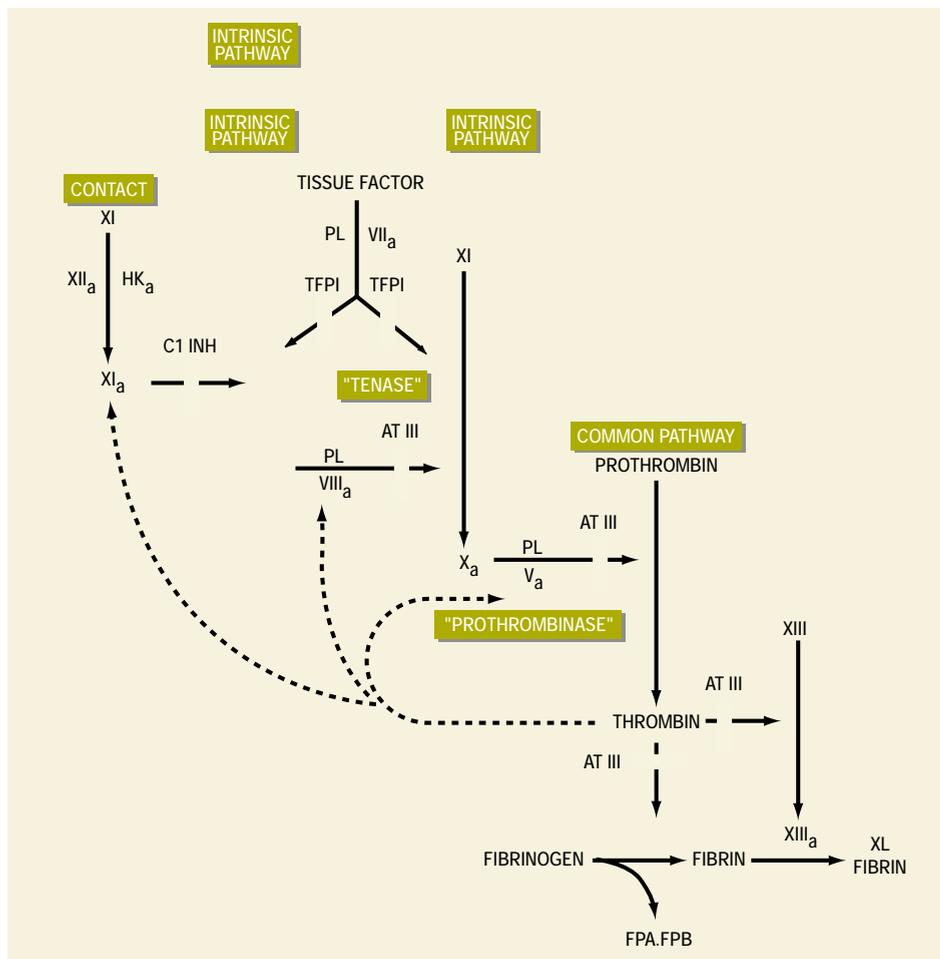


Figura 2. Cascada de la coagulación

extrínseca, cuya función se evalúa mediante el tiempo de protrombina, se forma inicialmente un complejo entre el factor tisular y el factor VII y posteriormente se activan secuencialmente los factores VII y X y la protrombina. La diferenciación de ambas vías es útil para el estudio *in vitro* de la coagulación y sirve

de base para los tests específicos de cada vía; sin embargo, no se puede establecer una separación tan definida de ambas vías *in vivo*, debido a que algunos de los factores que participan en una vía también son necesarios para reacciones de la otra vía. Los factores de la coagulación circulan

en sangre en su forma inactiva y son activados mediante la rotura de enlaces peptídicos. Una vez iniciada la cascada de la coagulación, los factores activados actúan mediante mecanismos de *feedback* positivo para amplificar las etapas de activación y producir rápidamente el coágulo de fibrina. La coagulación sanguínea también requiere otros componentes, como los iones calcio y varios cofactores.

La disfunción de los mecanismos homeostáticos o los sistemas que regulan la homeostasis producen alteraciones hemorrágicas o tromboembólicas.

Las alteraciones hemorrágicas pueden ser secundarias a la deficiencia de alguno o varios de los factores de la coagulación. En la actualidad, se dispone de concentrados tanto de origen plasmático como recombinante para el tratamiento de las deficiencias de los factores de la coagulación.

Métodos específicos de obtención

Los concentrados de factores de la coagulación son medicamentos que contienen proteínas de la cascada de la coagulación y que se utilizan principalmente como tratamiento sustitutivo de las coagulopatías congénitas, aunque algún producto, como el *complejo de protrombina*, también está indicado en caso de déficits adquiridos. De los concentrados disponibles, el más importante cuantitativamente es el FVIII, indicado en la hemofilia A, seguido del FIX, indicado en la hemofilia B. Otros preparados incluyen el fibrinógeno o

factor I, factor VII, factor IX-X, factor XIII, complejo de protrombina, complejo de protrombina activado y factor VII activado.

En la actualidad, los concentrados de factores de la coagulación pueden ser de origen plasmático o bien recombinante. Los factores de origen recombinante surgen a raíz de la necesidad de obtener concentrados más seguros en cuanto a la transmisión viral y se consideran hoy día los concentrados de elección para todos los pacientes que requieran terapia sustitutiva.

Los concentrados 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. Todas estas etapas deben seguir las directrices europeas y nacionales.

Los concentrados de origen recombinante se obtienen en cultivos celulares mediante la tecnología del DNA recombinante. El DNA humano complementario (cDNA) que codifica para un determinado factor de la coagulación es transfectado en una línea celular previamente establecida, que secreta el factor al medio de cultivo. Como líneas celulares se utilizan las *células renales de hámster recién nacido (línea BKH)* y las *células de ovario de hámster chino (línea CHO)*, siendo ambas líneas celulares bien caracterizadas y ampliamente utilizadas para la obtención de otras

proteínas recombinantes. El factor secretado al medio de cultivo se purifica posteriormente mediante técnicas de filtración, cromatografía de intercambio iónico y cromatografía de inmunoafinidad con anticuerpos monoclonales, obteniéndose concentrados de elevada pureza.

La principal ventaja de los factores de origen recombinante frente a los de origen plasmático es su mayor seguridad en cuanto a la transmisión viral. Los concentrados plasmáticos actuales son bastante seguros frente a la transmisión de virus como el VIH, VHB y VHC, pero presentan el riesgo de transmisión de virus no envueltos, como el parvovirus B19, virus desconocidos y priones. Los productos de origen recombinante tienen como principal inconveniente su elevado coste, habiéndose establecido recomendaciones para la priorización de la utilización de los factores de origen recombinante.

Concentrados de FVIII

El FVIII o factor antihemofílico es una glicoproteína que interviene en la vía intrínseca de la coagulación, actuando como cofactor en la conversión del factor X al factor X activado. El factor X activado convierte la protrombina en trombina. A continuación, la trombina convierte el fibrinógeno en fibrina, formándose el coágulo. La actividad del FVIII disminuye significativamente en los pacientes con hemofilia A, y por ello

es necesaria la terapia sustitutiva con concentrados de origen plasmático o recombinante.

Origen plasmático

Los concentrados de FVIII de origen plasmático se obtienen a partir del crioprecipitado mediante diversas técnicas de purificación, entre las que se incluyen la purificación convencional, purificación mediante cromatografía de intercambio iónico o afinidad por heparina y purificación mediante anticuerpos monoclonales. Las dos últimas técnicas de purificación permiten obtener concentrados de FVIII de elevada pureza. Tras la purificación, el concentrado se estabiliza mediante la adición de estabilizantes (albúmina, sacarosa), se somete a una filtración esterilizante y se liofiliza.

En la tabla 6, se describen las características de los concentrados de FVIII comercializados en España.

Origen recombinante

1.- Primera generación

A.- *Kogenate®* y *Helixate®*

En estos preparados, el gen que codifica al FVIII se transfecta a una línea celular de mamífero (línea BHK, de riñón de hámster recién nacido), que posteriormente secreta el FVIII recombinante al medio de cultivo. El FVIII obtenido se somete posteriormente a varias

Concentrado	Purificación	Pureza AE	Inactivación viral	Estabilización	Indicación
Origen Plasmático					
Haemate®P* 250,500,1000 UI - Aventis Behring	CII	Intermedia AE 15	Pasteurización	Albúmina humana	Hemofilia A Enfermedad von Willebrand
Beriate® P 250,500,1000 UI - Aventis Behring	CII	Elevada AE 150	Pasteurización	Glicina, sacarosa	Hemofilia A
Fanhdí® 250,500,1000 UI Grifols	Precipitación con PEG Cromatografía de afinidad	Alta AE >100	S/D Tratamiento térmico	Albúmina humana	Hemofilia A
Hemofil M® 250,500,1000 UI Baxter	Purificación monoclonal	Ultrapuro AE>2000	S/D	Albúmina humana	Hemofilia A
Monocláte®P 250,500,1000 UI - Aventis Behring	Cromatografía inmunoafinidad	Ultrapuro AE>3000	Pasteurización	Albúmina humana	Hemofilia A
Origen Recombinante					
Recombinat® 250,500,1000 UI - Baxter	CII inmunoafinidad	Ultrapuro AE>4000		Albúmina humana	Hemofilia A
Refacto® 250,500,1000 UI - Wyeth Cyanamid	CII Inmunoafinidad Filtración sobre gel	Ultrapuro AE 13000	S/D	Sacarosa	Hemofilia A
Kogenate® Bayer Helixate® Nexgen 250 UI - Aventis Behring	CII Cromatografía inmunoafinidad (AcM) Ultrafiltración/diafiltración	Ultrapuros AE 4000	S/D	Glicina, sacarosa, cloruro sódico, cloruro cálcico	Hemofilia A

* Contiene FVIII y Factor von Willebrand.

Abreviaturas: AE, actividad específica (UI/mg proteína); CII, cromatografía de intercambio iónico; PEG, polietilenglicol; S/D, solvente/detergente; AcM, anticuerpos monoclonales.

Tabla 6. Concentrados de FVIII en España: origen plasmático y recombinante (ref: fichas técnicas)

etapas de purificación. Finalmente, el FVIII recombinante purificado se estabiliza mediante la adición de albúmina humana pasteurizada.

B.- Recombinate®

El procedimiento de fabricación se inicia con la inserción de los genes que codifican al FVIII y factor de von Willebrand (FvW) en una línea celular CHO (células de ovario de hámster chino). El FvW actúa como estabilizante del FVIII en el medio de cultivo. El FVIII recombinante que se obtiene se purifica mediante una primera etapa de cromatografía de inmunoafinidad con anticuerpos monoclonales y dos etapas posteriores de cromatografía de intercambio iónico. El FVIII recombinante purificado se estabiliza finalmente mediante albúmina humana pasteurizada.

2.- Factor VIII recombinante de segunda generación: Refacto®

El FVIII plasmático tiene una estructura de heterodímero con una cadena ligera (dominios A3, C1 y C2) y una cadena pesada (dominios A1, A2 y B). El dominio B del factor no es imprescindible para su actividad hemostática. Además, la molécula de FVIII delecionada del dominio B es mucho más estable y presenta una menor susceptibilidad a la degradación proteolítica, con lo cual no es necesario añadir albúmina para aumentar su estabilidad. La purificación del FVIII obtenido incluye cinco etapas

diferentes de cromatografía y una etapa de inactivación viral mediante solvente/detergente.

El FVIII recombinante de segunda generación ha demostrado clínicamente su eficacia en el tratamiento y/o profilaxis de la hemofilia A. Además presenta la ventaja de no necesitar albúmina como estabilizante, aumentando así todavía más la seguridad viral del concentrado.

Concentrados de FIX

La función fisiológica del FIX consiste en la activación del FX. El factor IX activado (FIXa) es una serinproteasa que, en presencia de factor VIII activado (FVIIIa), fosfolípidos e iones calcio, escinde y por tanto activa el FX. El FIX puede ser activado por la acción del factor XI activado (vía intrínseca) o por la acción del factor VII activado (vía extrínseca).

Origen plasmático

Los concentrados de FIX de origen plasmático se obtienen por fraccionamiento del plasma, purificación posterior de las fracciones obtenidas, y adición de excipientes para la estabilización del producto final (ver tabla 7).

Origen recombinante

La molécula del FIX requiere modificaciones post-translacionales para ser activa, entre las que se incluyen una gamma carboxilación y una escisión del

Concentrado	Purificación	Pureza/AE (UI/mg proteína)	Inactivación viral	Estabilización	Indicación
Origen Plasmático					
Immunine Stim® plus 600,1200UI Baxter	CII	Alta pureza AE 50-150	Tratamiento por vapor	Citrato trisódico, cloruro sódico	Hemofilia B
Mononine® 250,500,1000 UI - Aventis Behring	Cromatografía inmunoafinidad (AcM)	Ultrapuro AE ≥ 190	Ultrafiltración	Cloruro sódico, manitol, histidina	Hemofilia B
Origen recombinante					
Benefix® 250,500,1000 UI Baxter	CII Ultrafiltración	Ultrapuro AE ≥ 240	Nanofiltración	Sacarosa, glicina	Hemofilia B

Abreviaturas: AE, actividad específica (UI/mg proteína); CII, cromatografía de intercambio iónico; AcM, anticuerpos monoclonales.

Tabla 7. Concentrados de FIX en España: origen plasmático y recombinante (ref: fichas técnicas)

propéptido. Para la producción industrial del factor recombinante, se cotransfecta el gen que codifica el FIX junto con genes que codifican las enzimas necesarias para llevar a cabo las modificaciones postranslacionales. Así, el FIX recombinante comercializado en España es una proteína purificada que posee una secuencia primaria de aminoácidos idéntica a la forma alélica del FIX plasmático, y algunas de las modificaciones post-translacionales de la molécula recombinante son prácticamente idénticas a las de la molécula plasmática.

Indicaciones y criterios de utilización

Los factores de la coagulación pueden estar indicados para la profilaxis o el tratamiento

de las deficiencias congénitas u adquiridas de los factores de coagulación.

Una de sus principales aplicaciones es el tratamiento sustitutivo profiláctico de la hemofilia. La hemofilia es una enfermedad genética ligada al sexo que se asocia a un déficit de la actividad coagulante del factor VIII (FVIII) en la hemofilia A, o del factor IX (FIX) en la hemofilia B. Según el nivel plasmático del factor, la enfermedad puede manifestarse de forma leve (>5%), moderada (2-5%) o grave (<1%).

Los pacientes con hemofilia de grados leve y moderado no suelen presentar hemorragias de forma espontánea. En cambio, los pacientes con hemofilia grave tienden a sangrar con frecuencia tras traumatismos mínimos o de forma espontánea, por lo que en estos casos

se recomienda tratamiento profiláctico para mantener niveles plasmáticos de factor superiores al 1%. Estos niveles se consiguen administrando 30UI/kg de FVIII tres veces por semana en la hemofilia A, y 40UI/kg de FIX dos veces por semana en la hemofilia B. Esta pauta sustitutiva profiláctica puede llevarse a cabo en el propio domicilio del paciente, evitando así una excesiva dependencia del hospital, a pesar de que la administración del factor debe hacerse por vía intravenosa. La profilaxis previene la aparición de artropatía debida a hemartrosis reiteradas y también protege de complicaciones hemorrágicas más graves, como las hemorragias a nivel del sistema nervioso central, que eran hasta hace unos años la causa más frecuente de muerte.

El tratamiento de los episodios hemorrágicos debe iniciarse lo antes posible para minimizar las pérdidas hemáticas secundarias a la hemorragia y evitar la aparición de secuelas. La intensidad y duración del tratamiento dependerán de la localización de las hemorragias. Asimismo, antes de cualquier intervención quirúrgica es necesario aplicar el tratamiento sustitutivo para conseguir niveles plasmáticos de factor homeostáticos.

Los factores de coagulación se administran generalmente por vía intravenosa directa y a intervalos adecuados en función de su semivida plasmática. También pueden administrarse mediante bombas de perfusión continua en el tratamiento de hemorragias graves.

7. Hemoderivados (III): Albúmina

La albúmina es la proteína más importante cuantitativamente para el mantenimiento de la presión osmótica coloidal en sangre. La albúmina también presenta otras propiedades, como su actividad antioxidante y anti-radicales libres y por su afinidad de unión a varias sustancias endógenas y exógenas, como lípidos, fármacos, sustancias tóxicas y otros ligandos.

Características técnicas

Según la Farmacopea Europea, la solución de albúmina humana es una solución acuosa de proteína obtenida a partir de plasma. Se presenta como una solución concentrada con de un 15% a un 25% de proteína total o como una solución isotónica con de un 3.5% a un 5% de proteína total; la farmacopea establece que los preparados comerciales de albúmina deben contener un 95% de albúmina del total de proteínas. En la formulación, pueden añadirse estabilizantes, como el caprilato sódico, el N-acetiltriptófano o ambos. Sin embargo, no se añaden conservantes antimicrobianos en la preparación de la albúmina. Asimismo, la solución de albúmina humana debe contener como máximo 160 miliequivalentes de sodio por mililitro y, en el caso de la albúmina destinada a pacientes sometidos a diálisis o a recién nacidos prematuros, se establece un contenido máximo de aluminio de

200 microgramos por litro. Para la eliminación e inactivación viral, el producto se somete a pasteurización a 60°C durante 10 horas, lo que permite la inactivación de virus (VIH, virus de la hepatitis y parvovirus B19), bacterias y parásitos. La pasteurización unida al proceso de obtención mismo de la albúmina hacen de ella un hemoderivado seguro; así, hasta la fecha no se ha implicado a la albúmina en ningún proceso de transmisión viral ni de priones.

La albúmina, como medicamento derivado del plasma humano, ha de cumplir las disposiciones legales que determinen las normativas correspondientes de la CEE.

Indicaciones y criterios de utilización

Las indicaciones aprobadas por la FDA para la albúmina incluyen hipovolemia o shock; quemaduras; hipoalbuminemia o hipoproteïnemia; cirugía; traumatismos; "bypass" cardiopulmonar; síndrome del distrés respiratorio agudo; hemodiálisis; nefrosis aguda; hiperbilirrubinemia; insuficiencia hepática aguda; ascitis; y peritonitis aguda, pancreatitis y mediastinitis. El tratamiento con albúmina produce varios efectos, incluyendo expansión de volumen, aumento de las concentraciones plasmáticas de albúmina y la presión osmótica coloidal, y hemodilución. La albúmina puede utilizarse para obtener uno o varios de estos efectos. Así, por ejemplo, en recién nacidos de alto riesgo, la albúmina puede utilizarse para expandir el volumen intravascular y corregir la hipoalbuminemia. En el "bypass" cardiopulmonar y en episodios isquémicos agudos el tratamiento

con albúmina se utiliza para la expansión de volumen y la hemodilución.

En pacientes con enfermedades agudas y crónicas, la concentración plasmática de albúmina se correlaciona inversamente con el riesgo de mortalidad. A pesar de este posible efecto protector de la albúmina, existen estudios contradictorios que ponen en entredicho dicho efecto e incluso sugieren un posible aumento de mortalidad asociado a la administración de la albúmina.

Si se compara con otras soluciones coloides y soluciones cristaloides, las soluciones de albúmina presentan un coste elevado. Debido a su coste, a su disponibilidad limitada y al posible riesgo asociado a su administración, la utilización de la albúmina debería restringirse a aquellas indicaciones para las cuales ha sido demostrada su eficacia.

Indicaciones aprobadas en España

- 1.- Terapia de sustitución en pacientes con deficiencia grave de albúmina: síndromes hipovolémicos (quemaduras graves, traumatismos, hemorragias); hipoproteïnemia debida a enfermedades renales crónicas, cirrosis hepática o desnutrición grave.
- 2.- Hiperbilirrubinemia neonatal, asociada o no a alteraciones hemolíticas.
- 3.- Coadyuvante al tratamiento en ascitis, nefrosis agudas, síndrome nefrótico agudo, pancreatitis, infecciones intraabdominales, insuficiencia hepática aguda.

La dosis de albúmina debe ajustarse individualmente en función de la situación clínica del paciente y la respuesta al tratamiento.

Las soluciones de albúmina comercializadas en España se presentan como soluciones al 5%, que son isoosmóticas con el plasma, y al 20%, que son hiperosmóticas y producen un movimiento de los fluidos desde el compartimiento extravascular al intravascular.

Las soluciones de albúmina pueden utilizarse en pacientes pediátricos, teniendo en cuenta que el volumen plasmático fisiológico en los niños depende de la edad. En estos pacientes, las soluciones de albúmina presentan como ventaja que se requiere un volumen menor en comparación con las soluciones cristaloides para producir el mismo incremento de presión arterial, evitando así problemas de sobrecarga de fluidos e incluso edema pulmonar.

8. Hemoderivados (IV): Otros hemoderivados de interés terapéutico

Las inmunoglobulinas, los concentrados de factores de la coagulación y la albúmina constituyen los hemoderivados más importantes cuantitativamente. Sin embargo, existen otros preparados hemoderivados de interés terapéutico, entre los que destacan los que se describen a continuación.

Concentrado de antitrombina III

La antitrombina III es el principal inhibidor endógeno de la trombina y de otros

factores de la coagulación activados (factores IX, X, XI y XII) y es el cofactor mediante el cual la heparina ejerce su efecto. Los déficits congénitos y adquiridos de antitrombina III se asocian a una mayor susceptibilidad frente a las enfermedades tromboembólicas.

El concentrado de antitrombina III es un derivado del plasma humano que inactiva la trombina en presencia de un exceso de heparina. Se obtiene a partir de donantes sanos y el método de preparación incluye etapas específicas de eliminación o inactivación viral. Actualmente, está en desarrollo una nueva preparación de antitrombina III obtenida por tecnología recombinante.

La antitrombina III se utiliza por vía intravenosa en el tratamiento de episodios trombóticos agudos y en la profilaxis en cirugía y embarazo en pacientes con déficit de antitrombina III. El objetivo del tratamiento es conseguir concentraciones plasmáticas de antitrombina III que sean como mínimo un 80% de los niveles normales. La dosis, frecuencia de administración y duración del tratamiento deben individualizarse para cada paciente, teniendo en cuenta la concentración de antitrombina III previa al tratamiento y la existencia de coagulación activa. La dosis inicial recomendada es de 30 a 50 UI por kg de peso y debe asociarse a antitrombóticos (heparina, fibrinolíticos) para que el tratamiento sea efectivo.

Concentrado de factor XIII

El factor XIII se utiliza como tratamiento sustitutivo en el déficit congénito de factor XIII. La dosis de factor se establece en función del grado de déficit y del estado del paciente. Para la profilaxis de hemorragias, se requieren aproximadamente 10 unidades por kg de peso administradas por vía intravenosa cada 4 semanas. Para el tratamiento de hemorragias graves, se recomienda la administración diaria de 10 a 20 unidades por kg.

El factor XIII puede obtenerse también a partir del crioprecipitado y es asimismo un componente de los sistemas adhesivos de fibrina.

Concentrado de factor von Willebrand

Puede presentarse en forma de concentrados de complejo Factor VIII/Factor von Willebrand (FvW) de diversa pureza o en forma de FvW recombinante.

La enfermedad de von Willebrand se caracteriza principalmente por una alteración cuantitativa o cualitativa del FvW. La enfermedad de tipo 1 consiste principalmente en una alteración de tipo cuantitativo. El tipo 2 se presenta de forma heterogénea, pero en todos los casos se manifiesta en forma de un defecto cualitativo del factor. El tipo 3 es una forma grave de la enfermedad en la que se detectan niveles muy bajos de FVIII, FvW:Ag y ristocetina. Clínicamente, la enfermedad de von Willebrand se caracteriza por epistaxis abundantes y frecuentes y por hemorragias excesivas por pequeñas lesiones a nivel de boca o piel. En el tipo 3, que es la forma más grave de la enfermedad, pueden presentarse

hemorragias a nivel de articulaciones y músculos, al igual que en la hemofilia.

El complejo FVIII/FvW está indicado en la profilaxis y tratamiento de hemorragias en hemofilia A, en déficit adquirido de FVIII y en enfermedad de von Willebrand. El régimen de administración recomendado en la enfermedad de von Willebrand es de 20 a 40 UI por kg de peso cada 8-12 horas, que se podrá ajustar individualmente en función del efecto clínico.

Para el tratamiento de la enfermedad de von Willebrand, existen concentrados obtenidos a partir de plasma y concentrados de origen recombinante.

Concentrado de proteína C

La proteína C es una glucoproteína anticoagulante vitamina K dependiente que se sintetiza en el hígado. Por medio del complejo trombina/trombomodulina se convierte en proteína C activada (PCA) en la superficie endotelial. La PCA es una proteasa sérica con potente efecto anticoagulante, sobre todo en presencia de su cofactor, la proteína S. La PCA ejerce su acción por medio de la inactivación de las formas activadas de los factores V y VIII lo que conlleva una disminución en la formación de trombina. La PCA también ha mostrado tener efectos profibrinolíticos.

La proteína C ha sido aprobada recientemente por la Agencia Europea del Medicamento y está comercializada como Ceprotin®. Ceprotin® contiene 500UI de proteína C humana por envase, se obtiene a partir de plasma humano y se purifica con anticuerpos monoclonales de ratón. Contiene como exci-

pientes albúmina humana, cloruro sódico y citrato sódico bihidratado.

Ceprotrin® está indicado en la púrpura fulminante y en la necrosis de piel inducida por cumarinas en pacientes con deficiencia congénita grave de proteína C. Asimismo, está indicado en la profilaxis a corto plazo en pacientes con deficiencia congénita grave de proteína C.

Concentrado de fibrinógeno

El fibrinógeno se obtiene a partir del fraccionamiento del plasma y el método de fabricación incluye una o varias etapas de eliminación o inactivación de agentes infecciosos conocidos. En el proceso de fabricación, pueden añadirse estabilizantes, como albúmina humana, sales y tampones.

El fibrinógeno puede utilizarse para el control de hemorragias asociadas a bajas concentraciones plasmáticas de fibrinógeno, en pacientes con afibrinogenemia o hipofibrinogenemia, aunque en ambos casos se prefiere la administración de plasma o crioprecipitado. También se ha utilizado para el tratamiento de la coagulación intravascular diseminada.

El fibrinógeno es uno de los componentes de los sistemas adhesivos de fibrina y se ha utilizado fibrinógeno marcado radiactivamente en pruebas diagnósticas.

En España, no existe ningún concentrado de fibrinógeno comercializado, obteniéndose como medicamento extranjero.

Complejo de protrombina

El complejo de protrombina humana contiene los factores de coagulación sanguínea II, VII, IX y X, en concentraciones casi iguales de todos ellos. El preparado comercializado en España contiene asimismo proteína C y pequeñas cantidades de antitrombina III y heparina.

Está indicado en la profilaxis y tratamiento de hemorragias en pacientes con deficiencia congénita o adquirida, simple o múltiple, de los factores del complejo de protrombina.

Concentrado α_1 -antitripsina

El inhibidor de la α_1 -proteínasa endógena es una glucoproteína plasmática sintetizada en el hígado y que actúa como un inhibidor de la elastasa, inhibiendo principalmente la elastasa de los neutrófilos. El concentrado de α_1 -antitripsina, preparado a partir de plasma humano, se utiliza para la terapia de sustitución en pacientes con enfisema que presentan déficit congénito de α_1 -antitripsina. El régimen de administración recomendado es de 60mg por kg de peso una vez por semana.

Sistema adhesivo de fibrina

El sistema adhesivo de fibrina fisiológico está comercializado en España como Tissucol® y Tissucol Duo® y consta de dos componentes: concentrado de fibri-

nógeno (Tissucol) y solución de trombina.

Los dos componentes del adhesivo, el concentrado de fibrinógeno y la trombina, derivan del plasma humano y la inactivación viral se realiza mediante un proceso de tratamiento por vapor, específicamente diseñado para cada componente.

El sistema adhesivo de fibrina está indicado para detener hemorragias, para el sellado y adhesión de tejidos y como adyuvante en la cicatrización de heridas.

Los campos de aplicación del adhesivo de fibrina son muy variados, incluyendo las cirugía general y abdominal, cirugía torácica, neurocirugía, cirugía cardiovascular, cirugía otorrinolaringológica, tratamiento de quemados, urología, obstetricia y ginecología, cirugía ortopédica y traumatología.

9. Administración de hemoderivados: normas básicas y precauciones

Los hemoderivados son proteínas complejas que suelen utilizarse para el tratamiento sustitutivo de déficits congénitos u adquiridos, por lo que su administración suele ser parenteral, fundamentalmente por vía intravenosa, exceptuando el adhesivo de fibrina que es de aplicación local en procedimientos quirúrgicos. Además, estos productos contienen otras proteínas, como las proteínas contaminantes que no han sido eliminadas durante el proceso de purificación y la albúmina que se añade como estabilizante.

Debido a su alto contenido proteico, los hemoderivados pueden originar reacciones adversas que están ligadas sobre todo a la velocidad de perfusión (hipotensión, bradipnea, taquicar-

dia,...). Estas reacciones adversas pueden ser debidas a la aparición de reacciones anafilactoides y al aumento de presión oncótica que se produce tras la administración de estos productos.

Por la presencia de los riesgos descritos, debe vigilarse el estado del paciente (presión sanguínea, frecuencia respiratoria) durante la administración de hemoderivados. Se recomienda que la administración intravenosa de estos preparados se realice de forma lenta.

Respecto a la conservación de los hemoderivados, la mayoría deben mantenerse a temperaturas de 2 a 8°C y antes de su administración deben atemperarse a temperatura ambiente.

Para los preparados que deben ser disueltos, debe utilizarse el disolvente específico que acompaña al vial liofilizado, no recomendándose la mezcla con ningún otro producto. Para la homogenización del preparado, se recomienda una agitación suave, requiriéndose en ocasiones varios minutos. La solución debe utilizarse lo antes posible para evitar la contaminación microbiana, ya que estos preparados no suelen contener conservantes. Antes de su administración, se recomienda inspeccionar visualmente el preparado para detectar cualquier cambio de color o aparición de partículas que indicarían que el preparado no es apto para su administración. Por otro lado, se aconseja filtrar estos preparados con filtro de 15 micras y de baja retención proteica previamente a su administración por vía intravenosa.

Inmunoglobulinas

Las inmunoglobulinas de uso intramuscular se administran en el músculo deltoide o en la cara anterolateral externa del muslo. Para evitar una inyección dolorosa, si la dosis es

superior a 5 ml, se recomienda fraccionar en dos. Los preparados contienen un 10-18% de proteína total. En España, existen comercializadas inmunoglobulinas intramusculares polivalentes e hiperinmunes. Una gran mayoría de estas inmunoglobulinas están indicadas en la inmunización pasiva de varias enfermedades infecciosas; debe tenerse en cuenta en estos casos que debe transcurrir un intervalo de tiempo entre la administración de la inmunoglobulina y la vacunación con virus vivos.

Las inmunoglobulinas inespecíficas para administración intravenosa pueden presentarse como polvo liofilizado o como solución. El contenido total de los preparados comercializados es de 500 mg, 2.5 g, 5 g y 10 g. En su composición, existen varios aditivos, como albúmina humana, cloruro sódico, glicina, entre otros. Las inmunoglobulinas polivalentes se administran por perfusión continua y debe colocarse un filtro en la línea de perfusión. Se recomienda monitorizar ciertos signos vitales (presión sanguínea, frecuencia respiratoria, temperatura corporal), sobre todo al inicio de la administración. El régimen de administración depende de la patología de base, del nivel de inmunoglobulina que se quiera alcanzar y del paciente.

Factores de la coagulación

Los concentrados de factores de coagulación se presentan como prepara-

dos liofilizados y disolvente. Se administran por vía intravenosa directa o perfusión intravenosa. Se puede utilizar la perfusión intravenosa continua mediante bombas de perfusión para la administración de los factores antihe-mofílicos (FVIII y FIX) en pacientes que requieran un nivel mantenido y elevado del factor.

La dosis se individualiza en función del grado de deficiencia del factor, del nivel que se quiere alcanzar. Se requiere una monitorización precisa del tratamiento de sustitución mediante el análisis de la coagulación.

Albúmina

Las soluciones concentradas de albúmina pueden administrarse sin diluir o diluyendo con una solución compatible, como suero fisiológico o solución glucosada al 5%. Debe mantenerse una hidratación adecuada de los pacientes que son tratados con las soluciones hiperosmóticas de albúmina. Se recomienda administrar las soluciones de albúmina a una velocidad de perfusión de 1 a 2 ml por minuto, aunque pueden ser necesarias velocidades más elevadas en el tratamiento del shock. Durante la administración, debe evitarse en todo momento la sobrecarga circulatoria y la hiperhidratación. En caso de hipervolemia, debe suspenderse inmediatamente su administración, aumentar la diuresis o el gasto cardíaco, en función del estado clínico del paciente.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Real Decreto 1854/1993, de 22 de octubre, BOE de 20 de noviembre por el que se determina con carácter general los requisitos técnicos y condiciones mínimas de la hemodonación y bancos de sangre
2. Orden Ministerial de 2 de junio de 1998, BOE del 11, por la que se establecen principios de actuación dirigidos a la seguridad del plasma para uso transfusional.
3. Alonso Verduras C. **Seguridad de los hemoderivados. Métodos de inactivación.** *El farmacéutico hospitalario* 2000;(113):10-4.
4. **Note for Guidance on minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via human and veterinary medicinal products.** *EMA January 2001.*
5. **Anticuerpos y sus receptores.** En: *Inmunología.* Roitt I, Brostoff J, Male D. Ed Harcourt; 5 Edición; 2000:71-82.
6. Montoro JB, Alonso P, Jodar RJ. **Inmunoglobulinas de uso intravenoso (IgIV): indicaciones y características técnicas.** *Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.* 1997
7. Richard Stiehm. **Human intravenous immunoglobulin in primary and secondary antibody deficiencies.** *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 696-707.
8. Kazatchkine MD & Kaveri SV. **Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin.** *N Engl J Med* 2001; 345(10):747-55.
9. **Drug Evaluation Monograph.** Drugdef Editorial Staff. **Drugdef Information System.** Micromedex Inc. Denver, Colorado. *Healthcare series, 2002; vol. 111.*
10. Colman RW et al. **Overview of hemostasis.** En: *Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Clwies AW, George JN. Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice.* 4th Edition. Philadelphia. *Lippincott Williams & Wilkins; 2001 p. 28.*
11. Furie B, Furie BC. **Molecular and cellular biology of blood coagulation.** *N Engl J Med* 1992; 326(12):800-6.
12. **United Kingdom Haemophilia Centre directors organisation executive committee. guidelines on therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary coagulation disorders.** *Haemophilia* 1997; 3:63-77.
13. Lee C. **Recombinant clotting factors in the treatment of haemophilia.** *Thromb Haemost* 1999; 82(2):516-24.
14. Kasper CK. **Hereditary plasma clotting factor disorders and their management.** *Haemophilia* 2000; 6 (Suppl.1):13-27.
15. Wilkes MM, Navickis RJ. **Patient survival after human albumin administration.** *Ann Intern Med* 2001; 135: 149-64.
16. Alonso C, Ballesteros J, García A, Massot M, Montoro J Bruno, Montoro J et al. **Medicamentos hemoderivados; análisis comparativo de las exigencias actuales de calidad de las Farmacopeas Americana y Europea.** *Rev OFIL, 2001; 11(3): 44-63.*
17. **Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials.** *BMJ* 1998; 317: 235-40.
18. Alderson P, Schierhout G, Roberts I, Bunn F. **Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients.** *The Cochrane Library* 2001; 4:1-17.
19. Pastó L. **Albúmina.** *El farmacéutico hospitalario* 200; (113): 29-34
20. Wilkes MM & Navickis RJ. **Patient survival after human albumin administration.** *Ann Intern Med* 2001; 135:149-64.

GLOSARIO

Cotransfectar: Transfectar dos o más genes paralelamente.

Delección: (en Genética) Forma de alteración cromosómica consistente en la pérdida de una porción de un cromosoma.

Diafiltración: Eliminación de un componente que permea a través de una membrana mediante la adición de un líquido conocido como líquido de diafiltración.

Nanofiltración: Filtración con poros nominales inferiores a 500 dalton que se aplica en la etapa de reducción viral; puede ser tangencial si hay dos corrientes de fluido, permeato y retenido; convencional si hay una única corriente de fluido.

Postranslacional: Posterior a la transcripción (proceso de decodificación y conversión del RNA mensajero mRNA- en una proteína).

Transfectar: Infectar una bacteria o una célula con el ácido nucleico aislado de un bacteriófago o virus y que da lugar a la replicación del virus completo.