



ACADEMIA DE FARMACIA DE LA COMUNITAT VALENCIANA

EL PROCESO FARMACOTERAPÉUTICO EN EL PACIENTE HEMOFÍLICO: UN COMPROMISO COMPARTIDO

Discurso de recepción del Académico de Número Electo

Ilmo. Sr. Dr. D. José Luis Poveda Andrés

Discurso de contestación del Académico de Número

Ilmo. Sr. Dr. D. Javier Hernández Haba

Leídos en Valencia el día 14 de abril de 2021

El proceso farmacoterapéutico en el paciente hemofílico: un compromiso compartido

© Dr. José Luis Poveda Andrés. 2021

I.S.B.N. 978-84-09-18945-8

Edición e impresión:

Art Gráfico, Fotografía y Artes Gráficas S.L.

C/ San Francisco de Borja, 12 bajo. 46007 Valencia

www.artgrafic.es · correo@artgrafic.es · 96 384 13 10

Impreso en España

Valencia, 2021

Este libro no podrá ser reproducido, ni total ni parcialmente, sin el permiso previo y por escrito de su autor. Ninguna de las partes de la misma puede ser reproducida, almacenada ni transmitida en ninguna forma ni por medio alguno, electrónico, mecánico o de grabación, incluido fotocopias, o por cualquier otra forma.

Reservados todos los derechos.



ACADEMIA DE FARMACIA DE LA COMUNITAT VALENCIANA

Dr. José Luis Poveda Andrés

EL PROCESO FARMACOTERAPÉUTICO
EN EL PACIENTE HEMOFÍLICO:
UN COMPROMISO COMPARTIDO

ÍNDICE

	Pag.
1.- AGRADECIMIENTOS	7
2.- PREÁMBULO	11
3.- GENERALIDADES DE LA HEMOFILIA A Y B	15
3.1.- Introducción	15
3.2.- Epidemiología	16
3.3.- Historia natural	17
3.4.- Cuadro clínico	18
3.5.- Diagnóstico	21
3.6.- Pronóstico	21
3.7.- Terapias sustitutivas en hemofilia A y B	22
3.8.- Tratamiento integral	23
3.9.- Tratamiento a demanda de las hemorragias	24
3.10.- Tratamiento profiláctico	25
3.11.- Terapias sustitutivas en hemofilia A	26
3.12.- Terapias sustitutivas en hemofilia B	32
3.13.- Tratamiento de la hemofilia con inhibidores	36
3.14.- Nuevos tratamientos	38
4.- PARTICIPACIÓN DEL SERVICIO DE FARMACIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARI I POLITÈCNIC LA FE EN LA GESTIÓN DEL PROCESO FARMACOTERAPÉUTICO DEL PACIENTE HEMOFÍLICO	41
4.1.- Evaluación y selección de medicamentos a través de la Comisión de Farmacia y Terapéutica	42
4.2.- Gestión de la adquisición y la distribución de hemoderivados en el hospital	44
4.3.- Dispensación de los factores de coagulación a través de la Unidad de Atención Farmacéutica a pacientes externos	47

4.4.- Seguimiento de los pacientes hemofílicos	55
4.5.- Monitorización farmacocinética aplicada a la hemofilia A y B	59
4.5.1.- Justificación y objetivos del empleo de la farmacocinética en hemofilia	59
4.5.2.- Farmacocinética individual y farmacocinética poblacional	60
4.5.3.- Profilaxis individualizada	62
4.5.4.- Profilaxis centrada en el paciente	65
4.5.5.- Principios de la profilaxis centrada en el paciente guiada por PK	67
4.5.6.- Herramientas basadas en farmacocinética poblacional disponibles en hemofilia	69
4.5.7.- Nuestra experiencia de profilaxis PK guiada	73
4.5.8.- Switch guiado entre factores de coagulación	75
4.5.9.- Beneficios y limitaciones de la profilaxis guiada	77
4.5.10.- Participación en el desarrollo de modelos bayesianos	78
5.- EPÍLOGO	79
6.- BIBLIOGRAFÍA	81
DISCURSO DE CONTESTACIÓN DEL ACADÉMICO NUMERARIO ILLMO. SR. DR. D. JAVIER HERNÁNDEZ HABA	95

1.- AGRADECIMIENTOS

Excelentísimos e Ilustrísimos Académicos,

Autoridades presentes en la sala,

Señoras y Señores

Compañeros y amigos

A todos los que me acompañáis en esta sala del Muy Ilustre Colegio Oficial de Farmacéuticos de Valencia, y sobre todo a toda la audiencia remota, que como consecuencia de la pandemia Covid19, sólo pueden participar a través de la sesión online

Muchas gracias a todos por vuestra presencia y participación en este solemne acto.

Siempre pensé que la vida es ese conjunto de momentos buenos y malos que vives, y también compartes con otros, en el ámbito personal y profesional. Cuando como ocurre en mi caso, la línea que separa la experiencia vivida personal y profesional es tan delgada que apenas se distingue, comprenderán ustedes y entenderán fácilmente la tremenda ilusión, que para mí significa este acto, que implica la lectura de este discurso para el ingreso como académico de número electo, por esta Ilustre Academia de Farmacia de la Comunitat Valenciana (AFCV), y hacerlo especialmente como señalaba la convocatoria publicada en el Diario Oficial de la Generalitat Valencia con fecha 12 de Noviembre del

2019, adscrito al área de mi interés referida en la sección 6 de Farmacia Hospitalaria y Radiofarmacia: concretamente en el área de Farmacoclinética Clínica.

Para los que amamos las Ciencias Farmacéuticas, y nos apasiona particularmente, la Farmacia Hospitalaria como es mi caso, pocos actos pueden concentrar y expresar mejor mi voluntad y compromiso profesional. Por tanto, soy consciente del privilegio que supone optar a ser Académico de Número, e igualmente asumo la responsabilidad que exige cumplir con los fines que figuran en los estatutos de constitución de la AFCV. A ellos, prometo dedicar el mejor de mi desempeño profesional, esperando responder con mi trabajo a la confianza depositada por todos sus miembros.

De todas las partes escritas, en este discurso de ingreso, sin duda el referido a los agradecimientos, debería ser el más extenso. Sin embargo, dado que el conjunto de esta obra tiene ya una extensión notable, y el tiempo es limitado para su exposición, me veo obligado a reducir esta sección de agradecimientos. Y confieso que no es fácil, cuando hay tanto que agradecer.

En este marco, las primeras palabras de agradecimiento son para el Excelentísimo Sr. Dr. D. José Luis Moreno Frigols, expresidente de la AFCV y para el Excelentísimo Sr. Dr. D. Fernando Rius Alarcó, actual presidente de la AFCV, por su confianza al firmar el aval de la presente convocatoria. Un agradecimiento que es extensivo al secretario de la AFCV, el Ilustrísimo Sr. Dr. D. Javier Hernández Haba, no solo por su firma para la candidatura de electo, sino también por asumir el discurso de contestación y por el apoyo continuo en el desarrollo de este proceso que con este acto supone el ingreso a esta ilustre Academia.

Agradecimiento que es obligado a todos los compañeros del Servicio de Farmacia y del resto de Servicios del Hospital Universitario y Politècnic la Fe (HUP La Fe) de Valencia. Así como a todos los compañeros con los que a lo largo de mi actividad profesional me han permitido convertir tantos sueños en realidades.

Gratitud a los compañeros que de forma altruista, han colaborado en el proceso creativo de esta obra, y especialmente a María Dolores Edo, Juan Eduardo Megias y Emilio Monte.

A toda la Unidad de Hemostasia y Trombosis del Hospital Universitari i Politècnic la Fe de Valencia, con una consideración muy especial a Santiago Bonanad.

A mis amigos farmacéuticos de Hospital: Isabel Font, Javier García y Mónica Climente por ser y estar.

Al profesor, maestro y amigo, Víctor Jiménez, para mí siempre presente.

A mis padres, José y Adela por todo lo recibido.

A mis hijos, José Luis y Pablo por hacerme mejor persona. Y a mi nieto, Marco por volver a acercarme al niño que siempre fui.

A mi mujer, Elvira. Para ella, todo este discurso está repleto de silenciosos besos. No sé si serán bastantes, para agradecer tanta vida desvivida para que nuestra vida fuera feliz. Pero quiero que sepas que el éxito de este ingreso en la Academia te pertenece tanto como a mí.

2.- PREÁMBULO

Si ser, es esencialmente ser memoria, mi primera aproximación al mundo de los medicamentos, es un recuerdo lejano en el tiempo, aunque siempre presente en mi corazón; y no es otro, que la imagen de mi madre dándome unas cucharadas de un jarabe con gusto a fresa, o aplicando con cariño un bálsamo en el pecho. Seguramente la afectividad de mi madre y mi curiosidad por aquellas pociones “mágicas” que te quitaban la tos y te permitían respirar mejor, despertaron en mí, como pocas otras cosas, una necesidad para entender el porqué de las cosas.

Es en el Colegio San Juan Bosco de Valencia, cuando me acerco a materias que me apasionan; la biología, la química y la física, y tantas otras ciencias. Pero descubro, gracias a magníficos docentes, la necesidad de cuestionar las cosas, pensar por mí mismo y razonar según el método científico. Es una época donde mi sueño es ser investigador en ciencias de la salud.

Aunque decido en un primer momento cursar la carrera de Medicina, el destino y un error burocrático me condujo a la Facultad de Farmacia de Valencia, sita en Blasco Ibáñez, en lo que hoy es sede del decanato de la Universidad de Valencia. El azar, no pudo ser más ge-

neroso conmigo, pues a lo largo de estos años formativos tuve la suerte de cimentar una vocación a la farmacia, que ha permanecido siempre indeleble.

En estos años, tuve la oportunidad de recibir docencia de algunos de los Académicos de Número que integran esta joven AFCV. No cabe duda, que gracias aquella siembra ha sido posible esta cosecha. Quizás, las historias, como los libros, se inician con inquietud y se terminan con melancolía; pero las buenas historias, las mejores historias, siempre están conectadas, son circulares, y sólo terminan, cuando uno se cansa de leerlas. Y con todos ustedes, si me permiten como aprendiz de académico quiero seguir escribiendo historias.

A esta vocación farmacéutica, se junta la pasión por la farmacia hospitalaria, que descubro gracias al Profesor Víctor Jiménez Torres, cuando inicio mi formación como farmacéutico interno residente en el Hospital Dr. Peset de Valencia en el año 1987. Maestro, mentor y amigo hasta su desgraciado fallecimiento, fué un pilar sólido sobre el que pude cimentar mi formación y desarrollo profesional en el ámbito de la farmacia hospitalaria.

Desde entonces hasta hoy, esta pasión por la farmacia hospitalaria ha sido una constante que ha guiado mi actividad profesional en los diferentes Servicios de Farmacia donde he ejercido: Hospital de Hellín, Hospital de Ontinyent, Hospital Lluís Alcanyís de Xàtiva y Hospital General de Albacete. A los que debo añadir una etapa complementaria en los Servicios Especiales de Urgencia de Castellón.

Es el año 2003, cuando tengo la oportunidad de entretener al más alto nivel mis dos grandes pasiones: la farmacia hospitalaria y la dirección de equipos, en el que tal vez es el más difícil crisol, donde se pueden fraguar el éxito de una organización, como es el Servicio de Farmacia del HUP la Fe. Sin duda, el más complejo y con mayor actividad de la Comunidad Valenciana, y uno de los tres con mayor reputación del Estado Español.

En los 17 años de trabajo en este centro, he tenido la oportunidad de compartir actividad con mentes fascinantes, de saber enciclopédico, que siempre están comprometidos con la salud de los ciudadanos y que han entendido que en su esfera laboral, es necesaria la mejora

continua y la búsqueda de la excelencia. Sin duda, ha sido un privilegio compartir con vosotros este sueño profesional.

Es en este ámbito profesional, donde se fragua el contenido del discurso de ingreso que voy a realizar, pero no cabe duda que su construcción, no responde a un espacio temporal limitado, pues su cuerpo doctrinal se ha ido construyendo a lo largo de mi carrera profesional. Para lo bueno o lo malo, somos nuestra historia, nuestra memoria, construida a veces sobre éxitos profesionales, pero también sobre ese montón de espejos rotos coleccionados a lo largo de nuestra vida. De todo ello aprendimos, y de todo ello hablaré en este discurso que versará sobre: *“El proceso farmacoterapéutico en el paciente hemofílico: un compromiso compartido”*.

3.- GENERALIDADES DE LA HEMOFILIA A Y B

3.1- INTRODUCCIÓN

La hemofilia es la diátesis hemorrágica congénita más conocida y con más transcendencia clínica por su frecuencia y su gravedad. De hecho, las primeras referencias escritas se encuentran en el Talmud babilónico del siglo II, en el que se especifica que el tercer hijo de una familia estaba eximido de la circuncisión, si los dos anteriores habían muerto por hemorragia tras este procedimiento.

La hemofilia A (*HA*), es la deficiencia cuantitativa del factor VIII (*FVIII*) de la coagulación, mientras que en la hemofilia B (*HB*), es el factor IX (*FIX*) el que se encuentra disminuido. La disfunción de estas proteínas se debe a alteraciones en los genes que codifican estos factores de coagulación (*F8* y *F9*) y se transmiten con una herencia recesiva ligada al cromosoma X. En ambos casos, este déficit de los factores, fundamentales para una correcta hemostasia, conlleva una mayor predisposición al sangrado.

3.2- EPIDEMIOLOGÍA

Se estima que la prevalencia de la *HA* es de un varón afecto por cada 5.000 varones nacidos y aproximadamente 2/3 son pacientes graves. La *HB* ocurre en un varón de cada 30.000, siendo graves en la mitad de los casos. De este modo, la forma más común de la enfermedad es la *HA*. La hemofilia ocurre con una frecuencia similar en todos los grupos étnicos a nivel mundial. Tanto la *HA* como la *HB* son consideradas enfermedades raras.

La herencia de la hemofilia es recesiva, ligada al cromosoma X, lo que explica que afecte casi exclusivamente a los varones, ya que tienen sólo una copia del cromosoma X que estará afecto. Las mujeres, que generalmente tienen dos cromosomas X, se comportan como portadoras de la enfermedad salvo en casos excepcionales de heterocigotas compuestas o pérdidas de un cromosoma X con el otro afecto, que pueden manifestar la enfermedad. Algunas mujeres portadoras presentan tasas disminuidas de *FVIII* o *FIX* por un fenómeno de lionización extrema del cromosoma X y pueden llegar a presentar clínica hemorrágica, aunque sólo en casos excepcionales está disminuida es acusada. La forma de transmisión de la hemofilia congénita se muestra en la figura 1.

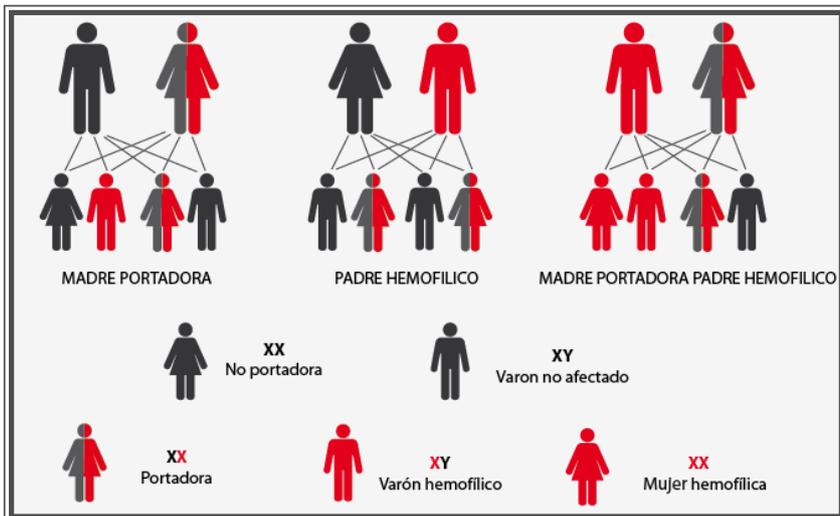


Figura 1. Forma de transmisión de la hemofilia congénita

A pesar de que es una enfermedad genética con un patrón de herencia conocida, hasta un tercio de los casos aparecen sin antecedentes familiares, denominándose entonces hemofilia *de novo* o espontánea. Tradicionalmente se presentaba en un 30% de los casos graves, pero hoy por hoy, estas cifras han cambiado siendo superiores actualmente los casos *de novo*.

Los genes que producen el *FVIII* y *FIX* se encuentran localizados en el brazo largo del cromosoma X en posición Xq28 y Xq27, respectivamente.

3.3.- HISTORIA NATURAL

La hemofilia, como hemos comentado, es el trastorno de coagulación congénito caracterizado por un cuadro clínico hemorrágico por la deficiencia del *FVIII* o *FIX* de la coagulación. La intensidad del cuadro clínico se correlaciona fundamentalmente con los valores de estas proteínas. De hecho, la clasificación de la hemofilia se basa en su severidad y se define en grave, moderada y leve, dependiendo fundamentalmente de los valores del factor, lo cual condiciona la clínica hemorrágica como se muestra en la **tabla 1**.

GRAVEDAD	NIVEL DE FVIII O FIX	EPISODIOS HEMORRÁGICOS
GRAVE	< 1 UI/dL (<1 % del valor normal)	Hemorragias espontáneas en las articulaciones o músculos
MODERADA	1-5 UI/dL (1-5 % del valor normal)	Hemorragias espontáneas ocasionales; hemorragias prolongadas ante traumatismos o cirugía menores
LEVE	5-40 UI/dL (5-40 % del valor normal)*	Hemorragias graves ante traumatismos o cirugías importantes. Las hemorragias espontáneas son poco frecuentes

*O bien valores mayores con la mutación familiar identificada.

Tabla 1. Relación entre la gravedad de las hemorragias y el nivel del factor de coagulación

Los pacientes con hemofilia grave suelen tener sangrados espontáneos graves, que habitualmente se presentan de una forma temprana en la vida del hemofílico, incluso desde el nacimiento. En la hemofilia moderada, el sangrado suele ocurrir como consecuencia de una agresión intercurrente menor o procedimientos invasivos. La clínica hemorrágica espontánea es menos frecuente que en la hemofilia grave, pero algunos pacientes, pueden presentar un fenotipo más severo comportándose prácticamente como una hemofilia grave. En la hemofilia leve, el sangrado suele aparecer en respuesta a un trauma o agresión, o bien ante procedimientos invasivos y suele manifestarse en edades más avanzadas de la vida del paciente.

3.4.- CUADRO CLÍNICO

Los pacientes hemofílicos pueden presentar eventos hemorrágicos en cualquier localización, pero sin duda las manifestaciones hemorrágicas más frecuentes y características, son los sangrados articulares denominados hemartros o hemartrosis, y en segundo lugar, los hematomas musculares. De forma característica se producen de forma espontánea en los pacientes graves, y de forma traumática en el caso de los hemofílicos leves. La mayoría de los hemartros comienzan tras el primer año de vida, coincidiendo con el comienzo de la deambulación en los pacientes con hemofilia grave. Un resumen de la localización de las hemorragias en pacientes con hemofilia se muestra en la **tabla 2**.

HEMORRAGIAS	LOCALIZACIÓN
GRAVES	<ul style="list-style-type: none"> - Articulaciones (Hemartrosis) - Músculos, en especial en los compartimentos profundos (iliopsoas, pantorrilla y antebrazo) - Mucosas de la boca, encías, nariz y tracto genitourinario
CON RIESGO VITAL	<ul style="list-style-type: none"> - Intracraneal - Cuello/garganta - Gastrointestinal

Tabla 2. Localización de las hemorragias en pacientes con hemofilia

En el inicio de la enfermedad, el periodo neonatal es un momento particularmente peligroso para los niños con hemofilia grave debido al riesgo de hemorragia intracraneal (*HIC*), que puede ocurrir durante el parto. Esta complicación es más probable si se produce el parto vía vaginal con extracción por vacuum o si se realiza asistido por fórceps. La incidencia de *HIC* en recién nacidos con hemofilia se estima entre el 3-4% y es un 40-80 veces mayor que en la misma población no hemofílica.

Tras el periodo neonatal los niños no suelen tener sangrados importantes hasta los 6-12 meses de edad, que es la edad en que comienzan a tener una mayor movilidad y se producen los eventos musculoesqueléticos si se trata de hemofílicos graves. Estos eventos, hematomas en tejidos blandos, musculares y sangrados articulares, son los responsables de las complicaciones de la hemofilia. Menos frecuentes son los problemas hemorrágicos en otras localizaciones, como sangrados en cavidad oral, sangrado gastrointestinal, hematuria, *HIC*. En la **tabla 3** se especifica la frecuencia aproximada de las hemorragias según la localización.

LOCALIZACIÓN DE LA HEMORRAGIA	INCIDENCIA
Hemartrosis (Más frecuente en articulaciones de carga: tobillos, rodillas y codos y menos frecuente en otras articulaciones: hombros, muñecas, cadera)	70% a 80%
Músculos	10% a 20%
Otras hemorragias importantes	5% a 10%
Sistema nervioso central	< 5%

Tabla 3. Incidencia aproximada de las hemorragias según localización

En general, la cantidad y gravedad de los eventos hemorrágicos se correlaciona con los valores basales del factor deficiente. Sin embargo, pacientes con la misma gravedad e incluso con la misma alteración genética, pueden presentar diferente predisposición al sangrado. Esto puede ser debido al grupo sanguíneo *ABO*, que condiciona diferentes valores de factor *von Willebrand*, disfunción de otros factores de la coagulación asociados, o alteraciones de proteínas de la coagulación, que conllevan una predisposición a la trombosis (Factor *V Leiden*, mutación *G20210A* de la protrombina, bajos valores de proteína *C*, *S* o antitrombina). También puede depender de la diferente actividad física de los

pacientes, variaciones de la farmacocinética (*PK*), del factor o situación de las articulaciones.

El sangrado intraarticular o hemartros constituye el 75-80% de los problemas hemorrágicos en los hemofílicos. Se pueden producir en cualquier localización, pero son más frecuentes en las articulaciones de carga, los tobillos en los niños y los tobillos, codos y rodillas a partir de la adolescencia y en los adultos. Los hemartros suelen manifestarse con dolor, inflamación y calor de la articulación seguido de la limitación de la movilidad. La sangre contiene componentes que pueden dañar la articulación como el hierro o citoquinas producidos por las células inflamatorias. Esta sangre causa distensión mecánica que es perjudicial para el revestimiento sinovial de la articulación. A la larga, los hemartros repetidos llevan a la inflamación del tejido sinovial, conocido como sinovitis, que es el primer paso para producir la artropatía hemofílica. Cuando se producen hemartros repetidos en la articulación, estimados aproximadamente en tres episodios en 3-6 meses, se habla de que el paciente tiene una articulación diana.

Después de los hemartros, los sangrados más frecuentes son los de partes blandas y los hematomas musculares. Estos últimos, son muy frecuentes en piernas, nalgas y antebrazos y, especialmente relevantes, por su posible gravedad y consecuencias son los hematomas del músculo íliopsoas. Estos hematomas deben ser tratados de forma inmediata y con las dosis de factor apropiadas para evitar su progresión y las posibles complicaciones por la compresión del paquete vascular-nervioso de la pierna. En general, la complicación de cualquier hematoma puede ser el síndrome compartimental, que puede requerir realizar una fasciotomía. Otra posible complicación de los hematomas musculares, sobre todo cuando no se tratan adecuadamente, son el desarrollo de un pseudotumor hemofílico y su posible progresión con la destrucción de hueso o tejidos adyacentes.

3.5.- DIAGNÓSTICO

Si no hay antecedentes de la enfermedad, la sospecha diagnóstica suele presentarse cuando un niño presenta una mayor tendencia hemorrágica. Posteriormente, los estudios de laboratorio demostrarán un tiempo de tromboplastina parcial activado (*TTPA*) alargado que se corrige con un test de mezclas y los valores de *FVIII* o *FIX* disminuidos. Estos factores, pueden medirse por técnicas coagulativas, generalmente con análisis en un tiempo y basados en el *TTPA*, o bien utilizando métodos cromogénicos con análisis en dos tiempos.

Encontrar unos valores disminuidos de *FVIII* no nos dan el diagnóstico definitivo de *HA*, ya que se debe realizar el diagnóstico diferencial con la deficiencia combinada del *FVIII* y del factor *V* de la coagulación y fundamentalmente con la enfermedad *von Willebrand (EVW)*.

El diagnóstico de la hemofilia se completa con el estudio genético, el cual, es especialmente importante para el estudio de portadoras y para poder realizar un consejo genético adecuado en cada familia. Existen numerosas mutaciones que afectan a los genes *F8* y *F9* y que pueden producir la enfermedad. De forma casi constante, aproximadamente un 50 % de los pacientes con *HA* grave presentarán la inversión del intrón 22 y un 2% la del intrón 1.

En la *HB*, la mayoría de mutaciones son puntuales, en las que se promueve un cambio en un único nucleótido provocando la aparición de un codón que produce un aminoácido diferente.

3.6.- PRONÓSTICO

El pronóstico de los pacientes hemofílicos viene condicionado principalmente por las complicaciones derivadas de los problemas hemorrágicos, que llevan a secuelas neurológicas tras una *HIC* o a una artropatía hemofílica crónica. Esta última, es un gran condicionante para los adultos con hemofilia, siendo una de las mayores causas de morbilidad, con gran interferencia en su calidad de vida.

Las complicaciones hemorrágicas pueden ser más difíciles de tratar, si el paciente desarrolla anticuerpos frente al factor infundido, denominados inhibidores. Esta complicación, ocurre aproximadamente en el 30 % de los pacientes con *HA* grave y entre un 3-5 % de los que presentan *HB* grave.

Otras complicaciones importantes han sido las derivadas de las infecciones, principalmente *VIH* y *VHC*, consecuencia en su día de los productos plasmáticos no inactivados, y que afortunadamente se pueden considerar prácticamente inexistentes en la actualidad.

3.7.- TERAPIAS SUSTITUTIVAS EN HEMOFILIA A Y B

Aún a pesar del interés de las casas reales por buscar soluciones terapéuticas a la Hemofilia, el desarrollo del tratamiento sustitutivo actual tiene su origen en los años 40 del pasado siglo XX, cuando Edwin J. Cohn consiguió el fraccionamiento del plasma con diferentes concentraciones de etanol. Un hecho verdaderamente determinante fue el que Judith Pool, en 1964, describiese que la fracción crioprecipitada del plasma fuese rico en *FVIII*. Esto sirvió como base para la obtención de los concentrados liofilizados a principios de los años 70. La disponibilidad de los concentrados de factor, permitió un tratamiento más precoz, al poder efectuar administraciones domiciliarias y, por lo tanto, aplicar con más facilidad los tratamientos profilácticos. Es, en este momento, cuando empiezan a desarrollarse las primeras unidades especializadas en coagulopatías

En esta historia de las terapias sustitutivas, fue trágica la década de los 80, por la transmisión a través de los preparados a los pacientes de numerosos agentes infecciosos como *VIH*, *VHC*.

La clonación de los genes del *FIX* y del *FVIII* a mitad de los años 80, fue el punto de partida para la consecución de los concentrados de origen recombinante mediante ingeniería genética. Desde entonces,

se ha progresado mucho, tanto en la seguridad biológica de los concentrados, como en la obtención de factores de vida media ($t_{1/2}$) más prolongada.

En el momento actual, el tipo de concentrado lo podemos dividir en dos grandes grupos, los de origen plasmático y los de origen recombinante. Dentro de los últimos a su vez se pueden dividir en otros dos: los clásicos de $t_{1/2}$ estándar (*SHL*), con diferentes generaciones de productos y los de $t_{1/2}$ extendida (*EHL*), incorporados en los últimos años.

3.8.- TRATAMIENTO INTEGRAL

El tratamiento del paciente con hemofilia es complejo; idealmente debe ser afrontado por las unidades de referencia, integradas por un equipo multidisciplinar de profesionales de la salud donde el farmacéutico de hospital forma parte activa del abordaje terapéutico. Además del tratamiento sustitutivo, en el hemofílico hay otras medidas preventivas y de educación del paciente que incluyen:

- Evitar actividades de riesgo elevado de traumatismos, como los deportes de contacto. Sí se le debe animar a la práctica de deportes saludables necesarios para su bienestar global.
- Buena higiene dental, lo que disminuirá la práctica de procedimientos dentales con riesgos hemorrágicos.
- Administración de las vacunas vía subcutánea con compresión posterior durante unos 10 minutos.
- Evitar la toma de ácido acetilsalicílico y otras medicaciones que interfieran la función plaquetar.

En este marco, el tratamiento sustitutivo en hemofilia se puede dividir en dos grandes modalidades:

1. Tratamiento a demanda cuando se aplica ante un evento hemorrágico que incluye el tratamiento hemostático para poder efectuar cirugías.
2. Tratamiento profiláctico antes de que aparezcan los sangrados, aplicado de forma regular y continua en el tiempo.

3.9.- TRATAMIENTO A DEMANDA DE LAS HEMORRAGIAS

Durante muchos años, la principal modalidad de tratamiento en la hemofilia era episódico o a demanda, administrando el factor deficiente sólo en caso de hemorragia o traumatismo. En los pacientes con hemofilia que tengan un sangrado, el primer objetivo, es aumentar los valores plasmáticos hasta conseguir que sean hemostáticos. Los valores plasmáticos hemostáticos de los factores se han ido definiendo de forma empírica a lo largo de los años. El valor necesario dependerá de la gravedad y la localización de la hemorragia.

Las hemorragias graves requieren una rápida actuación con administración del factor, incluso antes de la confirmación, y el traslado a un centro hospitalario con experiencia. Como los pacientes con hemofilia grave están en tratamiento domiciliario, la administración del factor se debería hacer en el propio domicilio del paciente.

Para los pacientes con *HA* leve, la primera indicación es la utilización de desmopresina (*DDAVP*), siempre y cuando los valores de *FVIII* alcanzados con este medicamento sean adecuados para el evento hemorrágico a tratar. Para los pacientes con *HA* que no respondan a *DDAVP* (*HA* grave y moderada, y los leves con valores más bajos de factor) o *HB*, hay que utilizar concentrados de factor.

El índice de recuperación *in vivo* (IVR) de todos los factores de la coagulación es, aproximadamente, del 100%, a excepción del *FIX* que es del 50%. Para el *FVIII* significa que por cada *UI/kg* infundida se produce un incremento de 2 *UI/dL* en plasma, mientras que en la *HB* por cada *UI/kg* de *FIX* administrada se produce un incremento plasmático de 1 *UI/dL*. En los concentrados de *FIX* recombinante, el IVR es menor (35% *Benefix*® y 45% *Rixubis*®). También debemos considerar la $t_{1/2}$ de los factores, unas 12 horas para el *FVIII* y de 18-24 horas para el *FIX*. Con los datos de IVR, $t_{1/2}$ y valor plasmático deseado para cada factor, se puede calcular la dosis y frecuencia de los tratamientos. Los valores plasmáticos de factor lo marcarán la gravedad de la hemorragia; en los eventos graves es recomendable efectuar una monitorización de los valores plasmáticos, con el fin de evitar valores bajos con riesgos hemorrágicos o valores demasiados altos con riesgo de trombosis y costes innecesarios.

3.10.- TRATAMIENTO PROFILÁCTICO

La profilaxis es la administración del factor deficitario de forma regular con el objeto de prevenir la aparición de hemorragias, y de esta forma asegurar la salud del paciente a corto y largo plazo, intentando evitar la importante discapacidad que origina la artropatía hemofílica.

Este procedimiento se ha convertido en el tratamiento habitual en el hemofílico grave en los países con suficientes recursos económicos.

Las pautas de profilaxis más frecuentes son las que aplican el *FVIII* tres días por semana o a días alternos, y en el caso de la *HB* dos días por semana. El inconveniente mayor para aplicar estos tratamientos a temprana edad es la venopunción. Con relativa frecuencia se puede requerir la colocación de dispositivos de acceso venoso central (AVC). Estos accesos no están exentos de inconvenientes: para su colocación se precisa de cirugía, las infecciones del acceso y, aunque más raro, las trombosis y el malfuncionamiento.

Actualmente se encuentra generalizado el ajuste de la dosis mediante el estudio *PK* personalizado del paciente. Este procedimiento mejora las antiguas prescripciones ajustadas por el peso del paciente y por los valores valles, los que tiene el paciente antes de la siguiente dosis.

La finalidad de individualizar el tratamiento ha tomado una mayor consideración con respecto a:

1. Los objetivos y preferencias de cada paciente.
2. Las características clínicas del paciente, como: el índice de masa corporal, la presencia de daño articular, y el nivel y la frecuencia de la actividad física.
3. La presencia en los pacientes de cualquier limitación mecánica, cognitiva o financiera que pueda afectar el cumplimiento.
4. El perfil *PK* individual.

3.11.- TERAPIAS SUSTITUTIVAS EN HEMOFILIA A

El *FVIII* es una glucoproteína con varios dominios (*figura 2*) que se sintetiza como molécula inactiva y que contiene más de 2.300 aminoácidos. Su peso molecular es de 265 KDa. Su síntesis se realiza principalmente en el hígado, circula en plasma unido al factor de *von Willebrand* (*FvW*) a una concentración de 0,3 mg/l.

El *FVIII* exógeno se clasifica, según su origen, en plas-



Figura 2. Estructura cristalina del factor VIII humano

mático (*pFVIII*), obtenido de plasma de donantes, y en recombinante (*rFVIII*), obtenido con ingeniería genética mediante tecnología de ADN recombinante. La molécula obtenida mediante esta tecnología recombinante ha sido modificada para aumentar la $t_{1/2}$, dando lugar a moléculas de *FVIII EHL*.

Concentrados de factor VIII plasmático (pFVIII)

Los concentrados de FVIII plasmático se obtienen a partir de pools de plasma de aproximadamente 1.000 donantes mediante procesos de fraccionamiento plasmático basados en el método de Cohn. La calidad y la seguridad del producto obtenido van a depender principalmente de la selección de donantes y de los procesos de fabricación, incluyendo los procedimientos de eliminación y/o inactivación viral. El aspecto de seguridad es clave en este tipo de productos, sobre todo después de los problemas de transmisiones de enfermedades virales (*VHC* y *VIH*) con productos plasmáticos que padecieron desgraciadamente los pacientes hemofílicos en los años 80.

La reducción del riesgo de infecciones transmitidas por derivados plasmáticos se ha conseguido mediante la incorporación de múltiples etapas complementarias en el proceso de obtención, entre ellas, la adecuada selección de donantes, el análisis de las donaciones, el análisis de los pools de plasma para fraccionamiento para marcadores específicos de infecciones y las fases específicas de inactivación/eliminación viral destinadas a obtener un producto de la máxima seguridad posible.

Los concentrados de *pFVIII* se obtienen a partir del crioprecipitado. Este se obtiene al congelar rápidamente el plasma recién extraído en un congelador a $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$, o bien en un baño de hielo seco. Después, el plasma se descongela lentamente a temperaturas de entre 2 y $4\text{ }^{\circ}\text{C}$, recolectándose el precipitado por centrifugación. El crioprecipitado es rico en *FVIII*, *FvW*, fibrinógeno (factor I) y fibronectina. No contiene *FIX* ni ningún otro factor del complejo protrombínico.

A continuación, el crioprecipitado se somete a distintas técnicas de purificación, que incluyen métodos de precipitación basados en las diferencias de solubilidad de las proteínas, métodos de adsorción y

métodos cromatográficos. Además, es obligatorio realizar métodos de inactivación/eliminación viral, siendo los más empleados, la inactivación térmica (pasteurización, calor seco y calor húmedo), la inactivación química (solvente/detergente [S/D]) y la eliminación viral por filtración (nanofiltración). En la **tabla 4** se resumen las principales características de los diferentes concentrados de *pFVIII*.

Producto (laboratorio)	Métodos de purificación	Métodos de eliminación/inactivación viral	Estabilizantes y excipientes	Condiciones de conservación	Actividad específica* (UI FVIII/mg proteína)
Haemate® (CSL Behring)	Precipitación múltiple	Pasteurización a 60 ± 1 °C, 10 horas	Albúmina humana, glicina, cloruro sódico, citrato sódico, ácido clorhídrico o hidróxido sódico	Almacenar en nevera a 2-8 °C Estable a < 25 °C	< 100
Beriate® (CSL Behring)	Cromatografía de intercambio iónico	Pasteurización a 60 ± 1 °C, 10 horas Nanofiltración	Sacarosa, glicina, cloruro cálcico, hidróxido sódico, cloruro sódico	Almacenar en nevera a 2-8 °C Estable a < 25 °C	> 100
Fandhi® (Grifols)	Precipitación con PEG, cromatografía de afinidad a la heparina y precipitación salina	Solvente-detergente + calor seco (80 °C, 72 horas) Incluye etapas para la eliminación de priones	Albumina humana, histidina, arginina	Puede almacenarse durante un periodo no superior a 3 años a < 30 °C	≈ 100
Octanate® (Octapharma)	Precipitación con Al(OH) ₃ y cromatografía de intercambio iónico	Solvente-detergente + calor seco (100 °C, 30 min)	FvW, cloruro sódico, glicina, citrato sódico sodio, cloruro cálcico	Almacenar en nevera a 2-8 °C Puede ser estable durante 12 meses a < 25 °C y durante 6 meses a < 30 °C	≥ 100
Wilate® (Octapharma)	Precipitaciones, cromatografía de intercambio iónico y de exclusión por tamaño	Solvente-detergente + calor seco (100 °C, 2 horas) Capacidad validada de eliminación de la carga priónica	Cloruro sódico, glicina, sacarosa, citrato sódico, cloruro cálcico	Almacenar en nevera a 2-8 °C Puede conservarse a < 25 °C durante 2 meses	> 100
Haemoctin® (Biotest)	Cromatografía de intercambio de aniones	Solvente-detergente + calor seco (100 °C, 30 min)	FvW, cloruro sódico, glicina, citrato sódico, cloruro cálcico	Almacenar a ≤ 25 °C	≈ 100

* Actividad específica según monografía del producto (excluyendo la albúmina).
FVIII: factor VIII; FvW: factor de von Willebrand; UI: unidades internacionales.

Tabla 4. Características técnicas de los concentrados de factor VIII plasmático

Concentrados de factor VIII recombinante (*rFVIII*)

La obtención de *rFVIII*, se realizó obteniendo la secuencia de aminoácidos, a partir del análisis de la concatenación de aminoácidos del ADN complementario. La transcripción del *ARNm* del gen *F8*, se traduce en una proteína de unos 2.351 aminoácidos, que después de procesos intracelulares, da lugar a una molécula de *rFVIII* constituida por tres dominios: **dominio A**, **dominio B** y **dominio C**. Para la obtención del *rFVIII*, es necesaria la secuenciación del gen que codifica el *FVIII*, insertarlo en un vector, que normalmente es un virus, e introducirlo en una línea celular que produzca la proteína codificada, el *FVIII*. El gen introducido en el vector utilizado puede ser modificado a su vez para la obtención de la proteína de forma modificada. En este sentido, es frecuente la manipulación previa del gen del *FVIII*, para obtener una proteína depleccionada del dominio B.

Para llevar a cabo el proceso biotecnológico son necesarios los siguientes elementos:

- Utilización de vectores adecuados: estos vectores son plásmidos que contienen señales de transcripción y amplificación necesarias para regular la expresión del gen recombinante.
- Línea celular: las líneas celulares utilizadas, suelen ser células de mamífero debido a la complejidad de la proteína, así como a su alto grado de glicosilación. Las líneas celulares utilizadas en la producción de *rFVIII*, son células de ovario de hámster chino (CHO), células de riñón de hámster chino (BHK) y células embrionarias de riñón humano (EHK).
- Medios de cultivo para la expresión de la proteína: la composición del medio de cultivo debe permitir un crecimiento adecuado de las células. La composición de los medios de cultivo utilizados en la actualidad, carecen de proteínas humanas o animales, ya que estas proteínas animales pueden actuar como fuente de transmisión de agentes patógenos.

Una vez obtenida la proteína, es necesario su aislamiento, su purificación y su sometimiento a métodos de inactivación y/o eliminación viral, al igual que con los *pFVIII*. En la **tabla 5**, se exponen las características de concentrados disponibles de *rFVIII*.

	Kovaltry®	Advate®	Refacto®	Novoeight®	Nuwiq®
Molécula	Octocog alfa	Octocog alfa	Moroctocog alfa	Turoctocog alfa	Simoctocog alfa
Línea celular	BHK	CHO	CHO	CHO	EHK
Inactivación y/o eliminación viral	S/D	S/D	S/D nanofiltración	S/D	S/D
Purificación	CROM	CROM	CROM	CROM	CROM
Excipientes	Cloruro sódico Sacarosa Polisorbato	Cloruro sódico Manitol Polisorbato	Cloruro sódico Sacarosa Polisorbato	Cloruro sódico Sacarosa Polisorbato Hidróxido sodio	Cloruro sódico Sacarosa Citrato sodio
AUC (h*UI/ml)	1.858-970	1.538-1.362	15,0-24,8 (expresado por UI/kg)	12,23-19,63 (expresado por UI/kg)	11,7-22,6 (expresado por UI/kg)
$t_{1/2}$ (h)	14,8-13,3	9,0-12,9	9,2-20,4	9,99-11,22	9,5-14,7
IVR (%/UI/kg)	2,3	2,2	2,4	2,2-2,9	1,9-2,5
Cl (ml/h/kg)	3,0-5,0	3,6-4,8	1,65-3,15	2,86-4,59	3,0-5,4

*AUC: área bajo la curva (FVIII:C); BHK: células de riñón de hámster chino; CHO: células de ovario de hámster chino; CROM: cromatografía; Cl: aclaramiento; EHK: células embrionarias de riñón humano; IVR: recuperación incremental in vivo; $t_{1/2}$: semivida terminal. Datos tomados de la ficha técnica de la AEMPS.

Tabla 5. Características técnicas de concentrados de factor VIII recombinantes convencionales

Concentrados de factor VIII de semivida extendida (EHL)

Los avances en la tecnología farmacéutica han conseguido modificar el perfil PK de diferentes moléculas. En el caso de los factores de la coagulación, estos avances se han dirigido a conseguir efectos más prolongados, disminuyendo el número de infusiones intravenosas a los pacientes. Estos objetivos, se han alcanzado mediante modificaciones estructurales de las moléculas de FVIII, que ha permitido que las moléculas de FVIII modificadas disminuyan su aclaramiento plasmático, manteniendo una mayor $t_{1/2}$ y por tanto niveles plasmáticos valle de FVIII más elevados. La consecuencia de esta estrategia ha sido disminuir el número de infusiones en los pacientes y aumentar su protección hemostática, manteniendo unos niveles plasmáticos de factor más elevados entre administraciones.

Las estrategias de modificación de las moléculas de *FVIII*, se han basado en su unión a proteínas de fusión, como fragmentos de inmunoglobulinas para incrementar la resistencia a la inactivación, la conjugación con polímeros hidrófilos como el polietilenglicol (PEG), o cambios en la estructura molecular de la proteína nativa que aumentan su estabilidad.

Los cambios introducidos en estas moléculas han incrementado la eficacia de la proteína e influyen fundamentalmente sobre dos mecanismos:

- La disminución del aclaramiento plasmático ocasiona un incremento de la $t_{1/2}$.
- Aumento de la estabilidad de la molécula, al disminuir su degradación mediante enzimas proteolíticas.

La consecuencia final de ambos mecanismos es el mayor tiempo de permanencia de las moléculas de *FVIII* en el organismo, que produce un efecto más prolongado, disminuye el número de infusiones y mejora la calidad de vida de los pacientes. En este ámbito, un consenso de expertos marcó cuales eran los criterios que tenía que cumplir un *FVIII* para ser considerado EHL:

- Diseñado con tecnología para extender su $t_{1/2}$.
- Demostrar diferencias de área bajo la curva (AUC) de al menos 1,25 veces con un comparador *rFVIII* estándar.
- Demostrar mejoras en el ratio $t_{1/2}$ de al menos 1,3 veces con un comparador *rFVIII* estándar.

En este sentido, se han conseguido poner en el mercado diferentes moléculas de *FVIII* modificadas que se utilizan en la práctica clínica habitual (**tabla 6**).

Medicamento	Principio activo	Vida media*(h)	Laboratorio titular Célula de cultivo
Elocta®	Efmoroctocog alfa	20,9	Swedish Orphan Biovitrum Ab HEK
Adynovi®	Rurioctocog alfa pegol	15,0	Shire CHO
Jivi®	Damooctocog alfa pegol	17,4	Bayer Pharma Ag BHK
Esperoct®	Turoctocog alfa pegol	19,9	Novo Nordisk A/S CHO

AUC: área bajo la curva (FVIII:C); BHK: células de riñón de hámster chino; CHO: células de ovario de hámster chino; EHK: células embrionarias de riñón humano. *Se ha empleado el valor de vida media en pacientes >18 años (los productos PEG no están aprobados en <12 años)

Tabla 6. Características técnicas y semivida plasmática de concentrados de factor VIII recombinantes convencionales y de vida media extendida (EHL)

3.12.- TERAPIAS SUSTITUTIVAS EN HEMOFILIA B

El FIX es una glucoproteína de cadena única, conformada en cinco dominios, con un peso molecular de 55 kDa, que pertenece a la familia de las serín proteasas y cuya síntesis es vitamina K dependiente. El FIX exógeno se clasifica, según su origen, en FIX plasmático (*pFIX*), FIX recombinante (*rFIX*) y, en este último grupo según su $t_{1/2}$, FIX estándar o de vida media extendida (EHL)

Concentrados de factor IX plasmático (*pFIX*)

Los concentrados de *pFIX* se obtienen a partir de pools de plasma de donantes, mediante distintas etapas de fraccionamiento y purificación, que varían de acuerdo con el producto y el laboratorio fabricante. La selección de donantes, el análisis del plasma, el proceso de fabricación y los procedimientos específicamente destinados a la inactivación/eliminación viral deben seguir las directrices europeas.

Específicamente, el *pFIX* se obtiene a partir del sobrenadante del crioprecipitado. Los métodos de fraccionamiento y purificación emplea-

dos incluyen métodos de precipitación y cromatografía (intercambio iónico, interacción hidrofóbica, afinidad e inmunofinidad), y ultrafiltración. Los métodos de inactivación/eliminación empleados en los concentrados de *pFIX*, son tratamiento con S/D, calor seco o pasteurización y nanofiltración (15-35 nm). La **tabla 7** recoge los métodos de purificación e inactivación empleados en los concentrados de *pFIX* comercializados en España.

Respecto a su perfil farmacocinético, el *pFIX* presenta un perfil PK bicompartimental, con un rápido inicio y una $t_{1/2}$ prolongada. La IVR oscila entre el 90-130 %, y la $t_{1/2}$ lo hace entre 15 y 29 horas.

Producto (laboratorio)	Método de purificación	Método de inactivación/ eliminación vírica
Berinin P[®] (CSL Behring)	Cromatografía de intercambio iónico y de afinidad de heparina	Pasteurización a 60 °C, 10 horas
Factor IX Grifols[®] (Grifols)	Cromatografía múltiple de afinidad de metal quelado	S/D (TNBP/Polisorbato 80) y nanofiltración
Immunine[®] (Shire)	Cromatografía de intercambio iónico y de interacción hidrofóbica	S/D (TNBP/polisorbato 80) y calor por vapor (a 60 °C, 10 horas, 190 mbar; luego a 80 °C, 1 hora, 375 mbar)
Mononine[®] (CSL Behring)	Cromatografía de inmunofinidad con anticuerpos monoclonales murinos	Tiocianato de sodio y ultrafiltración
Octanine[®] (Octapharma)	Cromatografía de intercambio iónico	S/D (TNBP/polisorbato 80) y nanofiltración
Betafact[®] (LFB)	Cromatografía de intercambio iónico y de afinidad de heparina	S/D (TNBP/polisorbato 80) y nanofiltración

Tabla 7. Métodos de purificación e inactivación vírica de los concentrados de FIX de origen plasmático

Concentrados de factor IX recombinante (rFIX)

La utilización de la tecnología del ADN recombinante para la obtención del *rFIX* ha permitido eliminar el empleo de derivados del plasma en el proceso de producción y en la formulación. La combinación de la recombinación del ADN y las técnicas de purificación actuales permiten la obtención de un producto de elevada pureza y actividad específica. Aunque el gen del FIX fué clonado por primera vez en 1982,

los productos de *rFIX* (nonacog alfa) comenzaron a comercializarse en 1997. La **tabla 8** recoge la metodología de obtención y las técnicas de purificación e inactivación empleados en los concentrados de *rFIX* comercializados en España.

Producto (laboratorio)	Método de purificación	Método de inactivación/ eliminación vírica	Línea celular
Nonacog alfa (Benefix®) (Pfizer)	Cromatografía de intercambio iónico	Nanofiltración	CHO
Nonacog gamma (Rixubis®) (Baxalta Innovations GmbH, ahora parte de Takeda)	Cromatografía de afinidad y de intercambio aniónico	S/D (TNBP/polisorbato 80) y nanofiltración	CHO
Eftrenonacog alfa (Alprolix®) (SOBI)	Cromatografía de intercambio iónico	S/D (TNBP/polisorbato 80) y nanofiltración	CHO-Albúmina
Albutreponacog alfa (Idelvion®) (CSL Behring)	Cromatografía de intercambio iónico	S/D (TNBP/polisorbato 80) y nanofiltración	HEK-PF (Fc)
Nonacog beta pegol (Refixia®) (Novo-Nordisk)	Cromatografía de inmunofinidad	S/D (TNBP/polisorbato 80) y nanofiltración	CHO-PEG 40 kDa

BHK: células de riñón de hámster chino; CHO: células de ovario de hámster chino; EHK: células embrionarias de riñón humano.

Tabla 8. Métodos de obtención, purificación e inactivación vírica de los concentrados de FIX de origen recombinante

La conducta PK comparativa del *rFIX* frente al *pFIX* ofrece diferencias, que posiblemente se deban a las modificaciones postranscripcionales del *rFIX*, presentando un mayor aclaramiento el *rFIX* frente al *pFIX* (7,5-9,1 vs 3,8-5,4), y por lo tanto distinto IVR, con un ratio de 0,73 entre *rFIX* frente al *pFIX*, con implicaciones en el cálculo de las dosis.

Concentrados de Factor IX de semivida extendida (FIX EHL)

Igualmente, la utilización de la tecnología del ADN recombinante ha permitido obtener productos de *rFIX* modificados, con el objetivo de aumentar significativamente su $t_{1/2}$ y, en consecuencia, reducir el número de administraciones y facilitar el cumplimiento de la terapia sustitutiva. Actualmente hay 3 *rFIX* EHL aprobados en España con precio y reembolso público.

Las técnicas aplicadas para extender la $t_{1/2}$ de los *rFIX* EHL incluyen: **pegilación** (nonacog beta pegol), **fusión con albúmina** (albutrepenonacog alfa) y **fusión con la fracción constante de la inmunoglobulina** (eftrenonacog alfa). Esto hace que sean sustancialmente diferentes a nivel molecular, afectando probablemente a su distribución extravascular, lo que se traduce en diferentes características PK y diferente relación entre los niveles de actividad de FIX medidos en plasma y el resultado clínico obtenido. En la **tabla 9** se detallan los parámetros farmacocinéticos de los factores IX recombinantes.

Producto	AUC (UI·h/dl)	$t_{1/2}$ (h)	CL (ml/h/kg)	IVR
Nonacog alfa (Benefix®) (Pfizer), 75 UI/kg (Media, DE)	940 (237)	22,4 (5,3)	8,47 (2,12)	0,73 (0,20)
Nonacog gamma (Rixubis®) (Baxalta Innovations GmbH, ahora parte de Takeda), 75 UI/kg (Media, DE)	1.067,8 (238,42)	26,70 (9,55)	6,44 (1,33)	0,87 (0,22)
Eftrenonacog alfa (Alprolix®) (SOBI), 50 UI/kg (Media, IC)	31,58 (28,46-35,05)	77,60 (70,05-85,95)	3,17 (2,85-3,51)	0,92 (0,77-1,10)
Albutrepenonacog alfa (Idelvion®) (CSL Behring), 50 UI/kg (Media, Intervalo)	6.638 (2.810-9.921)	95,3 (51,5-135,7)	1,04 (0,52-1,67)	1,18 (0,84-1,61)
Nonacog beta pegol (Refixia®) (Novo Nordisk), 40 UI/kg (Media, CV)	93 (15)	115 (10)	0,4 (11)	0,019 (20)

*Calculada como $(C_{m\acute{a}x} - \text{valor basal de factor IX})$ dividida por la dosis en UI/kg, donde $C_{m\acute{a}x}$ es la medida máxima de factor IX tras la perfusión. bExpresada como UI·h/dl por UI/kg. cExpresada como UI·h/ml. dExpresada como UI/ml por UI/kg.

Tabla 9. Comparativa de parámetros farmacocinéticos de los diferentes concentrados de factor IX recombinante

3.13.- TRATAMIENTO DE LA HEMOFILIA CON INHIBIDORES: AGENTES BYPASS

Una complicación asociada al tratamiento sustitutivo de la hemofilia congénita es el desarrollo de inhibidores. Se trata de anticuerpos alogénicos que neutralizan la función coagulante del *FVIII* o del *FIX* administrados de forma exógena. Estos aparecen en aproximadamente el 15-35% de los pacientes con *HA* (inhibidores frente al *FVIII*) y entre el 1-4% de los pacientes con *HB* (inhibidores frente al *FIX*).

La aparición de altos títulos de inhibidores (>5 unidades *Bethesda*, UB) complica el manejo de esta patología debido a una falta de respuesta al tratamiento estándar con reposición de factor. En estos casos, un sangrado puede tener consecuencias mucho más graves e incluso amenazar la vida del paciente, ya que este se encuentra sin cobertura hemostática. El enfoque terapéutico de esta complicación es doble:

- **Erradicación del inhibidor:** se trata de intentar disminuir e idealmente hacer desaparecer la presencia del inhibidor mediante el proceso de inducción a la inmunotolerancia (*ITI*). Esto se consigue con la administración repetida de altas dosis de *FVIII* o *FIX*, varios días a la semana, durante un periodo de tiempo que puede oscilar desde unos meses hasta 2 o más años. Aunque actualmente es la única estrategia terapéutica disponible para erradicar inhibidores persistentes del *FVIII*, la *ITI* fracasa en un número considerado de pacientes y no está disponible en todo el mundo debido a su elevado coste.
- **Terapia hemostática:** el tratamiento con *FVIII* o *FIX* en estos pacientes con altos títulos de inhibidor no proporciona cobertura hemostática. Esta falta de respuesta ha motivado la búsqueda de formas alternativas de concentrados de coagulación, conocidos como los agentes bypass, de los que el único representante de origen recombinante es el factor VII activado (*rFVIIa*, **Novoseven**®) y el único de origen plasmático es el concentrado complejo de protrombina activada

(CCPa-dp, FEIBA®). Los dos han demostrado un control en los episodios de sangrados de aproximadamente el 80%. Sin embargo, la eficacia de estos dos agentes no se puede equiparar a la obtenida en el tratamiento con FVIII en pacientes con HA severa sin presencia de inhibidor. Las características de ambos se muestran en la **tabla 10**.

Agente	rFVIIa (NOVOSEVEN®)	CCPa (FEIBA®)
Indicaciones	A demanda	A demada y profilaxis
Obtención	Recombinante	Derivado plasmático
Eficacia (estudio FENOC)	10 pacientes respondieron mejor a Novoseven® 78,7 % reportan efectividad	19 pacientes respondieron mejor a FEIBA® 80,9 % reportan efectividad
Monitorización	TEG	TGT
Uso concomitante de otros fármacos	Valorar con cautela el uso con antifibrinolíticos	Contraindicado el uso con antifibrinolíticos
Seguridad	Casos de coagulación intravascular diseminada (CID) e infarto de miocardio	Contraindicado en trombosis, embolia y CID Respuesta de memoria Riesgo de transmisión de agentes infecciosos
Farmacocinética	Vida media: 2,3-2,7 h	Vida media: 4-7 h
Tiempo/volumen de infusión	2-5 minutos/2-3ml	25-50 minutos/ 20 ml por cada vial de 50 UI
Hemofilia B y reacciones alérgicas	Agente bypass de primera elección	Tratamiento alternativo

Tabla 10. Comparación agentes bypass

La aparición de reacciones alérgicas en relación con el tratamiento con FIX y la aparición del inhibidor son unas características especiales de la HB. A diferencia del CCPa, el rFVIIa no contiene FIX en su formulación, por lo que no produce un aumento en los niveles del inhibidor mediados por una respuesta anamnésica. Por eso, el rFVIIa es el agente bypass de primera elección en los pacientes con HB que han presentado reacciones alérgicas.

3.14.- NUEVOS TRATAMIENTOS

En los últimos años, la investigación está siendo muy activa en el campo de la hemofilia. De hecho, al número creciente de factores de coagulación de vida media extendida que han permitido una mejor conveniencia de tratamiento, al reducir las infusiones necesarias para conseguir un efecto clínico, se unen nuevas aproximaciones terapéuticas.

Muy recientemente ha sido comercializado *Emicizumab* (Hemlibra®), un anticuerpo monoclonal biespecífico humanizado que se une al *FIXa* y *FX*, imitando la acción del *FVIII* y activando la cascada de coagulación en pacientes con *HA* (figura 3). Al no tener una estructura relacionada con el *FVIII* ni una secuencia homóloga a este, no induce ni aumenta el desarrollo de inhibidores contra el factor VIII.

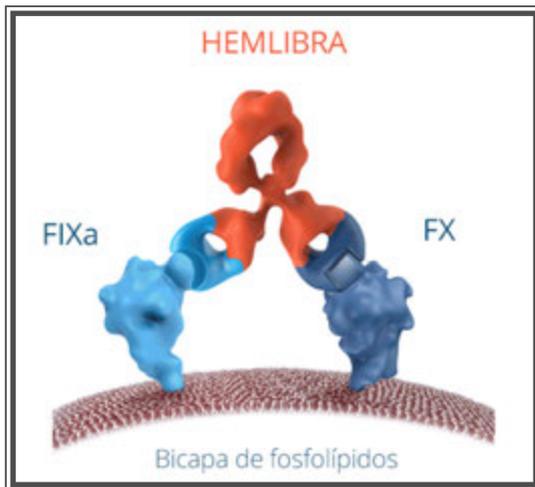


Figura 3. *Emicizumab* unido al factor *Xa* y *X*

semanas (dosis de carga), seguida de una dosis de mantenimiento de 1,5 mg/kg una vez a la semana, 3 mg/kg cada dos semanas o 6 mg/Kg cada cuatro semana.

Así, *Emicizumab* se posiciona como una alternativa terapéutica de primera línea a los agentes bypass para la profilaxis de los sangra-

Emicizumab se autorizó inicialmente para profilaxis de episodios hemorrágicos en pacientes con *HA* que presentan inhibidores del factor VIII en todos los grupos de edad, y desde el 1 de abril de 2020 está autorizado también en pacientes con hemofilia A grave sin inhibidores del factor VIII. Se administra por vía subcutánea y la dosis recomendada es de 3 mg/kg, una vez por semana durante las 4 primeras

dos en pacientes con *HA* y con desarrollo de inhibidores con título elevado (≥ 5 unidades *Bethesda/ml*). Su empleo en pacientes sin inhibidores todavía no está estandarizado, pese a que es una buena opción de tratamiento en pacientes pediátricos recién diagnosticados acompañados de dosis bajas semanales de *FVIII* para tolerización durante las primeras 50 dosis.

Además, *Emicizumab* es el primer tratamiento subcutáneo autorizado por la E.M.A. para la *HA*, con una administración semanal, quincenal o mensual, lo cual supone una ventaja sobre todo en pacientes de menor edad, evitando los inconvenientes de la vía intravenosa y facilitando su manejo por los propios pacientes.

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

Emicizumab inaugura una nueva generación de productos basados en el empleo de **anticuerpos monoclonales, inhibidores o reguladores de la coagulación**, con una eficacia notable y un adecuado perfil de seguridad. Estos productos tienen la indudable ventaja de ser administrados por vía subcutánea y en intervalos muy prolongados, incluso mensualmente. Así, encontramos varios ensayos clínicos en fase 2 y 3 con distintos anticuerpos inhibidores del *TFPI* (inhibidor de la vía del factor tisular), con potencial utilidad en *HA* y *HB*, con y sin inhibidores. El mismo objetivo terapéutico persigue fitusiran, un innovador fármaco constituido por un RNA de interferencia, que bloquea la síntesis proteica de la antitrombina, también en fase 3, o desarrollos más precoces de anticuerpos inhibidores de antitrombina, proteína C o proteína S. La investigación y experimentación no acaba ahí, sino que también se dirige, entre otros, a la preparación de moléculas modificadas de *FVII* activado y Factor X activado dotados de un perfil de vida media extendida, con potencial utilidad en cualquier coagulopatía hemorrágica.

Finalmente, pero no por último, se encuentra la **terapia génica**.

Desde las primeras publicaciones en *New England Journal of Medicine* hace unos 10 años, el progreso ha sido sorprendente, y más de 20 ensayos clínicos diferentes evalúan en la actualidad el uso de vectores adenovirales (AAV) para la transfección de genoma codificante de *FVIII* y *FIX* en los hepatocitos del paciente tratado. La técnica tiene varias limitaciones, principalmente la inflamación hepática dependiente de la dosis, y de ésta a su vez depende también el resultado de expresión de *FVIII* o *FIX*. Con todo ello, los resultados preliminares son realmente esperanzadores, tanto como las expectativas depositadas en estudios preclínicos de edición génica con *CRISPR-Cas9* en modelos murinos que han mostrado excelentes resultados.

En definitiva, la expansión de nuevas terapias para la hemofilia puede ser clasificada como asombrosa. Las nuevas tecnologías están tomando el relevo a la terapia sustitutiva, y en breve plazo las opciones de tratamiento serán numerosas. Será el momento de analizar las consecuencias a largo plazo, no sólo clínicas, sino también respecto a la posibilidad de acceso y su sostenibilidad, y en donde el análisis farmacoeconómico tendrá también un espacio muy relevante.

4.- PARTICIPACIÓN DEL SERVICIO DE FARMACIA EL HOSPITAL UNIVERSITARI I POLITÈCNIC LA FE EN LA GESTIÓN DEL PROCESO FARMACOTERAPÉUTICO DEL PACIENTE HEMOFÍLICO

El abordaje del proceso farmacoterapéutico en el paciente hemofílico es complejo, y necesita de una colaboración máxima entre la Unidad de Hemostasia y Trombosis y el Servicio de Farmacia. Esta colaboración multidisciplinar es, en realidad, un compromiso de todo el equipo multidisciplinar, para ofrecer al paciente una atención integral y coordinada, con la finalidad de alcanzar el máximo beneficio individual del tratamiento.

Los subprocesos que se incluyen de forma específica en el proceso farmacoterapéutico del paciente hemofílico son:

- A. Evaluación y selección de los medicamentos que son aprobados para su utilización en nuestro ámbito sanitario a través de la Comisión de Farmacia y Terapéutica (CFT).
- B. Gestión de la adquisición, distribución de los hemoderivados en el hospital y proceso de investigación clínica
- C. Dispensación de los factores de coagulación a través de la Unidad de Atención farmacéutica a Pacientes Externos (UFPE)
- D. Seguimiento de los pacientes hemofílicos
- E. Monitorización farmacocinética en la hemofilia A y B

4.1. EVALUACIÓN Y SELECCIÓN DE MEDICAMENTOS A TRAVÉS DE LA CFT

De acuerdo con la OMS, la selección de medicamentos es un *“proceso continuo, multidisciplinario y participativo que debe desarrollarse basado en la eficacia, seguridad, calidad y coste de los medicamentos, a fin de asegurar el uso racional de los mismos”*.

Una adecuada y racional selección de medicamentos, se considera en la actualidad absolutamente necesaria debido a la gran amplitud del mercado farmacéutico y a la subsiguiente necesidad de reducir a un número apropiado los medicamentos disponibles en el hospital. Por ello, la figura del farmacéutico de hospital como promotor del proceso de selección de medicamentos en este ámbito, está bien establecida y especialmente ligada a la CFT.

La CFT, una de las comisiones clínicas hospitalarias de mayor relevancia, es un órgano de asesoramiento, consulta, coordinación e información relacionada con los medicamentos en el hospital. Tiene como principal función la selección de medicamentos que deberán conformar la **Guía Farmacoterapéutica (GFT)** del hospital. Asimismo, debe constituirse como una asesoría que, tanto de forma pasiva (respuesta a solicitudes de inclusión/exclusión de medicamentos de la GFT) como de forma activa (criterios explícitos de utilización de medicamentos; boletines de difusión periódica sobre información de medicamentos) su objetivo sea incrementar la calidad del uso de los medicamentos y el conocimiento de estos por parte de los profesionales sanitarios de un centro hospitalario. La CFT se considera una comisión asesora de la Dirección de hospital. En algunas autonomías como la Comunidad Valenciana, son consideradas vinculantes para la Dirección en lo referente a la selección, adquisición y distribución de medicamentos, si bien la Dirección del hospital debe estar debidamente representada en la CFT.

En el momento en el que el fármaco forma parte de la GFT del hospital, el médico puede prescribir el fármaco y las subsiguientes fases del proceso farmacoterapéutico se suceden. En la **tabla 11** se detallan los medicamentos disponibles para el tratamiento de los pacientes con *HA* y *HB*.

FACTORES DE COAGULACIÓN INCLUIDOS EN LA GFT DEL HUP LA FE	
ADVATE®	Factor VIII de la coagulación
ADYNOVI®	Ruriotocog alfa pegol
AFSTYLA®	Lonotocog alfa
ANBINEX®	Antitrombina III
ALPROLIX®	Eftrenonacog alfa
BENEFIX®	Nonacog alfa
CLUVOT®	Factor XIII de la coagulación
ELOCTA®	Efmoroctocog alfa
ESPEROCT®	Turoctocog alfa pegol
FACTOR IX GRIFOLS®	Factor IX de la coagulación
FANHDI®	Factor Von Willebrand y factor VIII de la coagulación en combinación
FEIBA®	Complejo coagulante antiinhibidor
HAEMATE P®	Factor Von Willebrand y factor VIII de la coagulación en combinación
HEMLIBRA®	Emicizumab
IDELVION®	Albutrepenonacog alfa
JIVI®	Factor VIII de la coagulación
KOVALTRY®	Factor VIII de la coagulación
NOVOEIGHT®	Factor VIII de la coagulación
NOVOSEVEN®	Eptacog alfa (activado)
NUWIQ®	Simotocog
OCTANATE®	Factor VIII de la coagulación
PROTHROMPLEX®	Factores de la coagulación IX, II, VII y X en combinación
REFACTO®	Factor VIII de la coagulación

Tabla 11. Factores de coagulación incluidos en la GFT del HUP La Fe

Sin embargo, el paciente puede tener acceso a medicamentos antes de estar incluidos en la GFT. Sería el caso de los medicamentos en ensayo clínico (EC). Concretamente la gestión de los medicamentos sometidos a EC supone una elevada carga de trabajo en nuestro

hospital, que ha requerido de la implantación de nuevas tecnologías para afrontar de forma segura el proceso farmacoterapéutico. En este marco, el HUP La Fe dispone desde 2010, de una aplicación informática, para la gestión informatizada e integral de los EC. El software desarrollado por el Servicio de Farmacia (PK-Ensayos) se encuentra comercializado e instalado en otros Servicios de Farmacia de ámbito nacional. Este sistema se complementa con los sistemas de prescripción informatizados, que son otra herramienta para mejorar la calidad y seguridad reduciendo los errores de medicación.

En nuestro centro, 752 EC estuvieron activos durante 2019 y supusieron 8.407 dispensaciones/preparaciones para 1.115 pacientes diferentes. De ellos, 13 pacientes eran hemofílicos que pertenecían a alguno de los 17 EC activos de hemofilia. Cabe destacar también el hecho de que los pacientes hemofílicos que se encuentran incluidos en EC, no sólo tienen acceso inmediato a nuevas terapias, sino también generan ahorros en la adquisición de factores de coagulación, dado que la medicación la aporta el promotor. Así en 2018, los 17 pacientes hemofílicos que estuvieron incluidos en los EC generaron un ahorro de 3.744.249€, estimación del consumo directo evitado, sin tener en cuenta los costes añadidos de otros tratamientos y los costes de las complicaciones (sangrados intercurrentes, consumo de antibióticos-antifúngicos, etc.).

4.2. GESTIÓN DE LA ADQUISICIÓN Y LA DISTRIBUCIÓN DE HEMODERIVADOS EN EL HOSPITAL

Es función del Servicio de Farmacia, tal y como establece la *Ley de Ordenación Farmacéutica de la Comunidad Valenciana* en su artículo 45 1b, garantizar la disponibilidad de los medicamentos más adecuados a las necesidades de los pacientes que dependen del hospital, en el momento deseado, en la cantidad deseada y asegurando la calidad de los mismos en el momento de ser utilizados, todo ello aplicando criterios técnicos-farmacéuticos y de eficiencia a los principios fundamentales de la gestión económica.

En la **Unidad de Gestión de Farmacia** (UFG Lógico) de nuestro hospital, es donde se organiza la adquisición, recepción, almacenamiento, acondicionamiento y distribución de los medicamentos en todo el hospital. La gestión y aprovisionamiento de medicamentos, posee una enorme complejidad en sus circuitos, ya que participan diferentes profesionales, existen diferentes modalidades de compras y, a su vez, hay una variabilidad en los procedimientos en el control de stocks e inventarios.

Así, el Servicio de Farmacia debe adquirir y suministrar los factores de coagulación seleccionados por el proceso multidisciplinar de selección de medicamentos, asumiendo la responsabilidad de su calidad, cobertura de las necesidades, almacenamiento, periodo de validez, conservación, custodia, distribución y dispensación. Concretamente en 2019, el Servicio de Farmacia del HUP La Fe adquirió factores de coagulación para los pacientes hemofílicos por un importe de 12.281.271€, lo que supuso un 7,83% respecto al gasto farmacéutico total de nuestro hospital. En la **figura 4**, se muestra la evolución del gasto en factores de coagulación a lo largo de los años. En los últimos 3 años, hemos observado un significativo descenso, tanto en el gasto en factores de coagulación, como en el porcentaje respecto al gasto total, posiblemente relacionado con varias posibles causas: empleo de la profilaxis PK-guiada, acceso a EC de terapias innovadoras (por ejemplo el uso de emicizumab en pacientes con inhibidores), o la reducción en los precios con la entrada de los factores EHL.

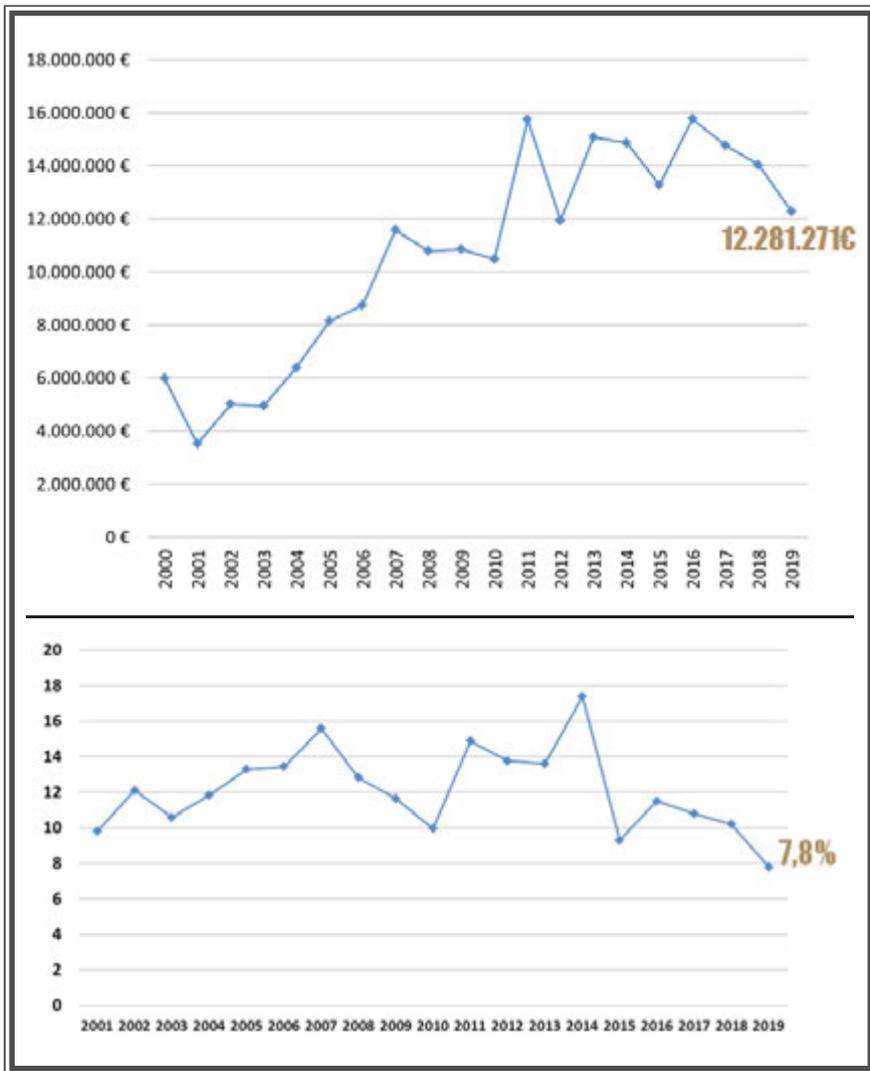


Figura 4. Evolución de las adquisiciones y evolución del % de adquisiciones de factores de coagulación sobre el total de medicamentos en el HUP La Fe

4.3. DISPENSACIÓN DE LOS FACTORES DE COAGULACIÓN A TRAVÉS DE LA UNIDAD DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA A PACIENTES EXTERNOS (UFPE)

Las UFPE asumen como actividad principal la atención farmacéutica a los pacientes de su ámbito de referencia que, no estando hospitalizados, requieran una particular vigilancia, supervisión y control en el campo de la atención sanitaria especializada.

En la **figura 5** se describen las diferentes funciones que se realizan en la UFPE de nuestro hospital destacando: la dispensación, el seguimiento farmacoterapéutico, la información y educación al paciente y la participación y coordinación del equipo asistencial.



Figura 5. Funciones del Farmacéutico en la UFPE del Hospital Universitari i Politècnic La Fe

Concretamente, los pacientes hemofílicos requieren para el tratamiento y profilaxis de sus hemorragias factores de coagulación, medicamentos considerados de uso hospitalario que requieren ser dispensados en las UFPE. Así, en el pasado año 2019 se dispensaron en nuestro hospital factores de coagulación a 128 pacientes, apenas un 1,04% del total de pacientes atendidos desde la UFPE, pero con una

gran complejidad e impacto presupuestario. Así mismo, además de la complejidad técnico-específica de los hemoderivados, en su dispensación a los pacientes hemofílicos, es un requisito legal garantizar la trazabilidad individual de los preparados que son administrados a los pacientes.

En la Comunidad Valenciana, la mayoría de las dispensaciones de factores de coagulación están centralizadas en nuestro centro, lo que implica que los pacientes hemofílicos tienen que realizar visitas frecuentes al hospital y recorrer largas distancias en algunos casos. Los sistemas sanitarios incluyen entre sus programas de salud el desarrollo de servicios que sean accesibles y próximos al domicilio de los pacientes. Para la consecución de este objetivo, una de las estrategias que se ha propuesto es la dispensación a domicilio, muy desarrollada en otros países como Reino Unido, pero relativamente nueva en España.

DISPENSACIÓN A DOMICILIO

En diciembre de 2011, desde la UFPE del Servicio de Farmacia se estableció una colaboración con la **asociación de pacientes hemofílicos de la Comunidad Valenciana (ASHECOVA)** para desarrollar conjuntamente un programa de dispensación a domicilio, que facilitara a los pacientes hemofílicos un acceso más cómodo a sus tratamientos que la dispensación hospitalaria estándar. El proceso de dispensación domiciliaria sigue el siguiente esquema (**figura 6**):

1. Cada paciente incluido en el programa autoriza individualmente la dispensación delegada de su tratamiento.
2. A través de un software específico desarrollado por ASHECOVA (**Transmedic®**) se comunican las necesidades de medicación de cada paciente. Las dispensaciones se realizan 1 vez al mes salvo excepciones y se incluyen además de los factores de coagulación, el resto de medicamentos de uso hospitalario, como la medicación antiretroviral para *VIH* y hepatitis C.
3. La UFPE prepara por adelantado las dispensaciones, lo que permite realizar una validación de la prescripción y una atención farmacéutica más precisa que incluye: si hay cambios en

la dosis o frecuencia, revisar la historia clínica, los registros previos de dispensación, asegurar la trazabilidad del proceso y que se mantenga la cadena de frío. Se registra la dispensación en el software de la UFPE y se prepara la medicación de forma anticipada. Todo ello además puede realizarse, sin aumentar los tiempos de espera de la dispensación al realizarse por adelantado.

4. Un miembro autorizado de ASHECOVA recoge el medicamento en la fecha acordada y lo entrega en el domicilio del paciente en condiciones óptimas y acreditadas.

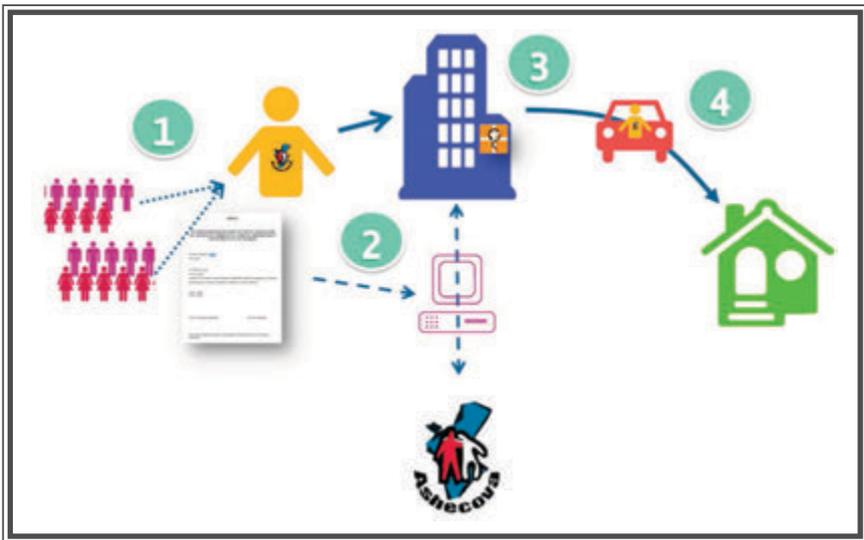


Figura 6. Proceso de dispensación domiciliar de factores de coagulación en pacientes hemofílicos: 1) Autorización de la dispensación delegada; 2) ASHECOVA comunica la medicación necesaria para cada paciente; 3) La UFPE valida y prepara la dispensación; 4) Un miembro de ASHECOVA recoge la medicación del hospital y la lleva al domicilio del paciente.

Los criterios de inclusión de pacientes en el programa de dispensación domiciliar incluyen: pacientes tratados con factores de coagulación, pacientes con visitas médicas de rutina en nuestro hospital, pacientes con residencia en la Comunidad Valenciana, pacientes con largas distancias entre la dirección de residencia y el hospital, y pacientes con problemas de movilidad.

En el periodo de 2011 a 2019 se incluyeron en el programa a 54 pacientes, 53 con hemofilia A y uno con hemofilia B. Se realizaron un total de 3.488 envíos a domicilio, correspondientes a 8.563 dispensaciones de medicación (figuras 7 y 8).

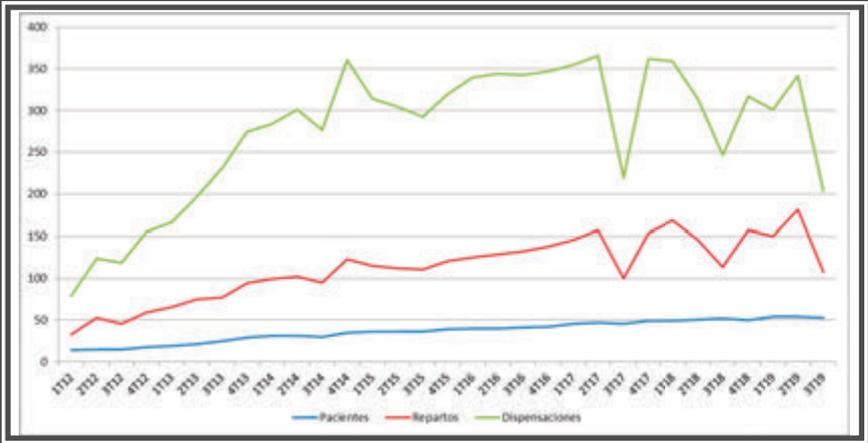


Figura 7. Número total trimestral de pacientes, repartos y dispensaciones del programa de dispensaciones a domicilio entre 2012 y 2019

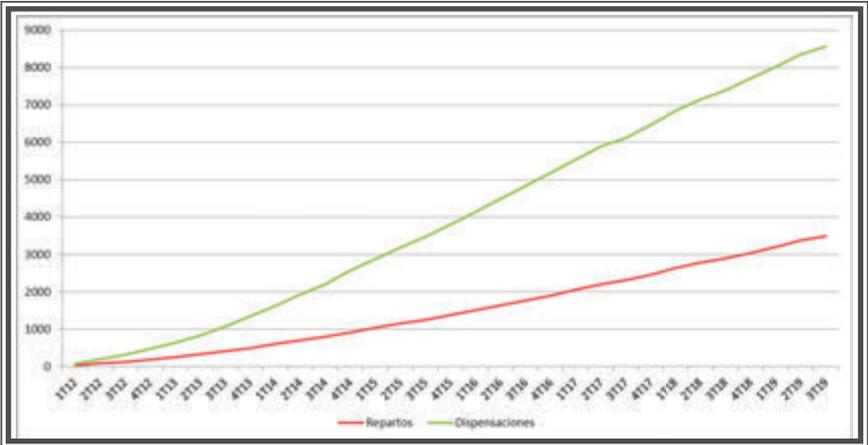


Figura 8. Número acumulado de repartos y dispensaciones del programa de dispensaciones a domicilio entre 2012 y 2019

Este sistema anualmente evitó 11,4 visitas a la UFPE de media para recoger medicación por paciente, lo que supuso una distancia media de 1.189,1 km y 15,8 h de viaje. En 19 pacientes (38,8%), el reparto a domicilio incluyó otros tratamientos de dispensación hospitalaria diferentes de los factores de coagulación, principalmente terapia antiretroviral para el VIH o la hepatitis C.

Para conocer el grado de satisfacción de los pacientes que participaban en el programa de dispensación domiciliaria en enero de 2017, realizamos una encuesta electrónica, con una participación alta del 86,4% de los encuestados. Los pacientes se mostraron satisfechos con la frecuencia y el horario de la entrega, la comunicación, la confidencialidad del sistema. Además, la comunicación con los profesionales de la salud y la atención farmacéutica no se vieron afectadas, sin incidencias relevantes o errores asociados a la dispensación. Los pacientes recomendarían este sistema a otros pacientes y su satisfacción general fue de 9,7. Además el 95% de los pacientes opinaba que este programa mejoraba la adherencia del tratamiento, aunque no se emplearon métodos objetivos para medir si realmente aumentó el grado de cumplimiento.

Los beneficios reportados por los pacientes con este sistema incluyeron: reducir el número de desplazamientos y visitas al hospital, reducir los tiempos de dispensación, evitar el ausentismo laboral o escolar y reducir el coste en desplazamientos.

El programa de dispensación domiciliaria garantiza la trazabilidad y seguimiento adecuado de los tratamientos y permite a la UFPE una atención farmacéutica adecuada, optimizando los horarios de trabajo y la gestión del stock. Además, el programa mejora la comodidad del paciente obteniendo la satisfacción completa de los mismos y favorece una mayor adherencia al tratamiento.

Recientemente hemos implementado el uso de aplicaciones móviles en hemofilia (**Haemoassist**[®]), lo que nos permite tener un registro en tiempo real de las infusiones, hemorragias y del stock. Sería adecuado en un futuro, poder ampliar el número de pacientes e intentar demostrar si este tipo de estrategias tienen impacto en las variables clínicas y la adherencia (medida a través de apps).

Parte de éxito de esta iniciativa se refleja en que este programa ha sido replicado con éxito en otros hospitales españoles en pacientes hemofílicos (Hospital Universitario Málaga y Hospital Vall d'Hebrón) o ha sido adaptado para otras patologías (esclerosis múltiple, Hospital Candelaria). También estamos trabajando en poder crear programas similares para otras enfermedades crónicas tratadas en hospitales de referencia, como enfermedades raras, fibrosis quística o algunos tipos de trasplantes, así como para patologías que suponen una elevada carga asistencial como el *VIH*.

A raíz de la pandemia COVID-19, con el auspicio de la **Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios de la Conselleria de Sanidad de la Generalitat Valenciana**, se puso en marcha un sistema de atención farmacéutica telemática y entrega informada domiciliaria a través de una empresa de mensajería. Adicionalmente, se mantuvo un procedimiento de dispensación domiciliaria a pacientes hemofílicos, coordinado con una asociación de pacientes ASHECOVA, para realizar la dispensación domiciliaria del factor de coagulación y cualquier tratamiento de dispensación hospitalaria que tengan prescrito. Durante las primeras ocho semanas de confinamiento han sido atendidos 63 pacientes y se han realizado 139 consultas y 258 dispensaciones.

INFORMACIÓN Y EDUCACIÓN 2.0 A LOS PACIENTES

Desde la UFPE del HUP La Fe, se han puesto en marcha una serie de líneas de trabajo y una estrategia 2.0 que constituyen el proyecto que, de forma genérica, se ha denominado “e-UFPE”. Pretende ser un complemento a la cartera de servicios que la UFPE oferta de manera presencial y está dirigida a la población en general y a los pacientes en particular. La **Salud 2.0** es un concepto que defiende una visión integral e innovadora del modelo de sanidad. Requiere la creación de nuevos Sistemas de Información diseñados para interactuar de forma ágil, ubicua y sencilla, y pensados para ser usados por los profesionales sanitarios, los gestores y los ciudadanos. El concepto Salud 2.0 debe entenderse como un cambio en la cultura organizacional sustentado en una concepción horizontal y colaborativa, frente a la visión tradicional piramidal y jerarquizada. Las instituciones sanitarias pueden y deben aprovechar el potencial de cambio de este nuevo modelo de salud 2.0.

Por su parte, las nuevas tecnologías están haciendo que los ciudadanos sean dueños de la propia información que generan y aprecien por ellos mismos lo que pueden aportarles de valor añadido.

Es evidente que se están produciendo cambios significativos en el modo en que los profesionales sanitarios y los pacientes se comunican, se relacionan e interactúan. Y estos cambios están teniendo lugar gracias a las redes sociales (y otras herramientas 2.0) y a la tecnología móvil. En este nuevo modelo de interrelación, basado en compartir la información, aparece un tipo de pacientes más informados y empoderados que sin duda van a tener un mejor control de su enfermedad, con el consiguiente beneficio para ellos mismos y también para el sistema sanitario.

Muchas son las utilidades y los beneficios de la utilización de herramientas 2.0 en el ámbito de la UFPE, entre otras:

- Ampliación de las redes profesionales
- Proyectos colaborativos de investigación
- Reclutamiento de pacientes
- Incremento de las relaciones con los pacientes
- Incremento de las relaciones con otros servicios clínicos
- Actualización profesional
- Programas educacionales para pacientes
- Información sanitaria
- Proyectos docentes
- Difusión de noticias de interés
- Difusión y promoción de eventos
- Difusión de éxitos profesionales
- Feedback de los pacientes
- Mejora de la imagen profesional

En el ámbito 2.0, en la actualidad la UFPE del HUP La Fe dispone de una estrategia plenamente centrada en los ciudadanos y pacientes y consta de un blog, una página de Facebook, una cuenta en Twitter, canal de YouTube, una cuenta de Pinterest, un semanario digital y un portal para empoderamiento y formación de ciudadanos y pacientes en farmacoterapia y uso de los medicamentos (eDruida). En la figura 9, se muestra la cronología de la incorporación de cada uno de los recursos.



Figura 9. Recursos 2.0 implementados en el HUP La Fe

4.4. SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES HEMOFÍLICOS

El farmacéutico de hospital, se responsabiliza de las necesidades del paciente relacionadas con los medicamentos mediante la detección, prevención y resolución de problemas relacionados con la medicación (PRM) de forma continuada, sistematizada y documentada, en colaboración con el propio paciente y con los demás profesionales sanitarios, con el fin de alcanzar resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente.

Concretamente, en el paciente hemofílico, buscamos obtener un programa de dosificación eficiente, adaptado a las necesidades clínicas y las preferencias del paciente, junto con el empoderamiento progresivo del paciente, cada vez más implicado en la toma de decisiones compartida y el autocuidado. La monitorización en tiempo real del tratamiento y de la actividad física, nos va a ayudar a conocer las causas reales de los sangrados, para así poder actuar directamente sobre ellas y concienciar al paciente de la importancia del cumplimiento de las recomendaciones para alcanzar el objetivo de sangrado cero.

Para ello disponemos de Apps móviles de reciente introducción en el campo de la hemofilia, que permiten registrar las infusiones, los sangrados y medir el grado de cumplimiento. En diferentes congresos internacionales, se han presentado algunas experiencias de implementación de registros electrónicos empleando apps móviles, como alternativa a los registros de papel, aunque su beneficio clínico todavía es controvertido. En un estudio reciente realizado en España, el uso de la app "*Medtep Hemophilia*" al cabo de un año, obtuvo mejoras en la adherencia medida con la escala *VERITAS-Pro*, así como en la calidad de vida y la percepción de la enfermedad. Una revisión analizó diferentes experiencias de telemedicina que se están llevando a cabo en el campo de la hemofilia. Destaca un proyecto de telemedicina por videoconferencia en pacientes pediátricos con hemofilia grave, que demostró que ésta puede ser una vía de comunicación efectiva para el manejo precoz de los sangrados.

Respecto a los pacientes del HUP La Fe, la encuesta anteriormente citada, mostraba su interés en el uso de apps, como método de

elección en el registro de las infusiones frente a los registros en papel o a través de sistemas web. Las funciones que nuestros pacientes consideraban más útiles en una app específica para hemofilia, fueron las siguientes:

- Registro de las administraciones (92,1% de los pacientes)
- Comunicación directa con médicos (60,5% de pacientes)
- Estimación de los niveles de factor en cada momento (55,3% de los pacientes)
- Sistema de recordatorio para las administraciones (50,0% de los pacientes)
- Control del stock de factores de coagulación (44,7% de los pacientes)
- Registro fotográfico de hemorragias o hemartrosis (42,1% de los pacientes)
- Información sobre el tratamiento y la patología (39,5% de los pacientes)
- Registro de la actividad física (36,8% de pacientes)
- Consejos para un estilo de vida saludable (31,6% de los pacientes)
- Comunicación directa con la UFPE (28,9% de los pacientes)

En vista de los resultados, en nuestro hospital hemos implementado el empleo de diversas apps específicas de hemofilia para registrar infusiones y episodios de sangrado:

- **Haemoassist®**: esta aplicación, sirve como registro de las infusiones y los sangrados en pacientes con hemofilia A o B en tratamiento con cualquiera de los factores disponibles en el mercado. Su empleo es sencillo e intuitivo, e incluye la posibilidad de gestionar el stock, recordatorios de dosis, escanear códigos de barras, fotografiar las lesiones y localizarlas

en un mapa corporal. Sus principales ventajas son que permite acceder a los profesionales sanitarios autorizados a los registros del paciente a tiempo real y que incluye todos los FVIII y FIX.



Figura 10. App Haemoassist®

- myPKFiT app®**: esta aplicación combina un sistema de registro de las infusiones y los sangrados con el perfil PK individual del paciente ,calculado previamente con **myPKFiT®** en pacientes con hemofilia A, en profilaxis con **Advate®**, o con **Adynovi®** a partir de la versión 2.0. Esta app, permite conocer en todo momento el nivel estimado de *FVIII* ,como si se tratara de una pila con tres colores en función del grado de protección: verde (protección alta), amarillo (protección media) y rojo (protección baja). De esta manera, permite que el paciente adapte su actividad física según el nivel de cobertura de *FVIII*. Su manejo es sencillo, y al igual que **Haemoassist®**, permite incluir recordatorios de dosis, fotografiar las

lesiones y localizarlas en un mapa corporal. Su principal ventaja es incorporar datos de PK para poder conocer el nivel de FVIII cuando se produce un sangrado, para así poder detectar su causa.

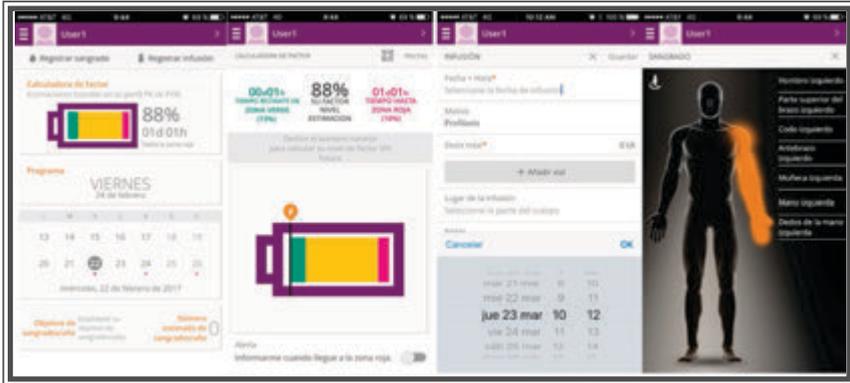


Figura 11. App myPKFit®

- myWAPPS®:** esta aplicación ,combina un sistema de registro de las infusiones con el perfil PK individual del paciente calculado previamente con WAPPS-Hemo® en pacientes con hemofilia A o B, en profilaxis con cualquier FVIII o FIX, incluidos los factores de vida media extendida (EHL). Su manejo es muy sencillo, y además permite visualizar los niveles de factor de tres maneras: curva de PK, batería y gráfico circular con el porcentaje.



Figura 12. App myWAPPS®

4.5. MONITORIZACIÓN FARMACOCINÉTICA APLICADA A LA HEMOFILIA A Y B

La incorporación de un farmacéutico al equipo multidisciplinar de coagulopatías congénitas surgió, ante la necesidad de la Unidad de Hemostasia y Trombosis de implementar la farmacocinética (PK), como herramienta clínica, en la toma de decisiones y seguimiento clínico del paciente, persiguiendo con ello, el uso racional de una medicación tan costosa como son los concentrados de factor VIII (FVIII).

La medicina personalizada, es una de las líneas de investigación más desarrolladas del Servicio de Farmacia, y la Unidad de Farmacocinética tiene una gran experiencia en este campo, monitorizando actualmente más de 30 fármacos en sangre y realizando más de 26.000 monitorizaciones al año.

4.5.1.- Justificación y objetivos del empleo de la pk en hemofilia

La farmacocinética es el estudio de la absorción, distribución, metabolismo y excreción de los fármacos por el organismo; es decir, la forma en que el organismo afecta al fármaco. Por tanto, es la ciencia que estudia la caracterización de la evolución temporal de las concentraciones de fármacos y sus metabolitos, en los diferentes fluidos y tejidos del organismo, así como las relaciones matemáticas entre el régimen de dosificación y las concentraciones plasmáticas resultantes.

La PK clínica es la aplicación de estos principios a la toma de decisiones farmacoterapéuticas, es decir, la optimización de la terapia farmacológica en un paciente individual, a partir de las concentraciones plasmáticas del fármaco, la situación clínica del paciente y los principios de PK y farmacodinámicos.

El conocimiento de estas variables nos permite diseñar regímenes posológicos para grupos específicos de pacientes, e individualizar el tratamiento en función de las características antropométricas y fisiopatológicas, por lo que se ha convertido en una herramienta fundamental en la medicina personalizada en diferentes patologías, ya que adecúa el fármaco a cada paciente con el fin de alcanzar la máxima eficacia y seguridad en los tratamientos. El estudio PK de un fármaco en una población específica, permite no solo cuantificar su variabilidad PK interindividual e intraindividual, sino también identificar los distintos orígenes de esa variabilidad.

Los criterios que justifican la monitorización PK del FVIII y el FIX son los siguientes:

- **Análíticos:** hay disponibilidad de una técnica analítica adecuada.
- **Farmacocinéticos:** existe una acusada variabilidad PK interindividual y se conocen los factores que afectan a la PK (edad, peso, grupo sanguíneo, etc.).
- **Farmacológicos:** disponemos de una respuesta medible de forma objetiva (ausencia o aparición de sangrados), así como de una relación entre la efectividad y las variables PK.
- **Clínicos:** existe un margen terapéutico definido (niveles valle objetivo), así como una utilidad clínica demostrada.

Los objetivos del empleo de la PK en pacientes con hemofilia incluyen:

- Conocer el perfil PK individual.
- Personalizar y optimizar la profilaxis en función de la PK.
- Mejorar el control de los sangrados y de la adherencia.
- Desarrollar modelos poblacionales.
- Mejorar la eficiencia del tratamiento (coste-efectividad).

4.5.2.- Farmacocinética individual y farmacocinética poblacional

La farmacocinética (PK) tradicional/individual estima los parámetros individuales a partir de los niveles del fármaco obtenidos en diferentes tiempos de muestreo, sin emplear modelos poblacionales. De acuerdo con las recomendaciones de la ISTH (*International Society on Thrombosis and Haemostasis*), la medición de la PK individual de los FVIII y FIX ,requieren de 9-11 muestras en pacientes adultos (4 en la fase de distribución y 5-7 en la fase de eliminación) y de 5 muestras en

niños, tras período de lavado de al menos cinco $t_{1/2}$. Requiere además de un gran compromiso por parte del paciente y la familia, debido al gran número de muestras y al tiempo necesario, lo que hace que sea difícil de aplicar en la práctica clínica. Este tipo de estudios suelen limitarse a los ensayos clínicos, con grupos pequeños y homogéneos de pacientes hemofílicos.

El **análisis bayesiano** es un procedimiento estadístico para el ajuste de los datos de un paciente a un modelo propuesto. Utiliza la información experimental obtenida en el individuo (información individual) y la información conocida a priori sobre el comportamiento PK del fármaco en una población (información poblacional) con características fisiopatológicas similares a las del paciente. Si la información experimental individual es limitada, la influencia de los valores poblacionales es alta. En cambio, a medida que disponemos de más datos experimentales, la influencia poblacional se reduce. De esta manera, los modelos poblacionales farmacocinéticos estiman los parámetros individuales, sin medir en todos los tiempos que requería la PK tradicional.

Los modelos poblacionales se desarrollan empleando modelos de regresión no lineales de efectos mixtos, que tienen en cuenta tanto las covariables conocidas que afectan a la PK, responsables de la variabilidad predecible, como la variabilidad impredecible debida a variables desconocidas:

En el caso de los pacientes hemofílicos la variabilidad interindividual explica la mayor parte de la variabilidad impredecible, por tanto la dosificación guiada por PK es beneficiosa.

Esta posibilidad es la que observamos con los *FVIII* y *FIX*, en los que las diferencias entre pacientes son las que justifican la variabilidad PK.

Los primeros estudios en *HA*, demostraron una gran correlación entre las estimaciones de PK obtenidas con PK individual y farmacocinética poblacional empleando un número limitado de muestras. En el caso del *FIX*, la variabilidad interindividual, explica la mayor parte de la variabilidad impredecible, por lo que la dosificación guiada por PK, es beneficiosa. Los estudios que emplean farmacocinética poblacional pueden llevarse a cabo, no solo en grupos homogéneos, sino también

en grupos heterogéneos grandes que incluyan además de pacientes adultos, a niños, ancianos o pacientes críticos, lo que nos ayuda a entender mejor los determinantes de la variabilidad.

4.5.3.- Profilaxis individualizada

El perfil PK individual del *FVIII* y *FIX* varía considerablemente de un paciente a otro, y esto puede tener implicaciones clínicas significativas en el tratamiento. La individualización de la dosificación y la frecuencia de administración de la profilaxis, basada en el perfil PK individual, se considera cada vez más crucial para mantener los niveles plasmáticos óptimos de los factores, y en particular durante los momentos de mayor actividad física, que se asocian con mayor riesgo de hemorragia. Los beneficios de la profilaxis personalizada por PK se han estudiado sobretodo en *HA*, debido a que la $t_{1/2}$ del *FVIII* es mucho más corta que la del *FIX*. El conocimiento de la PK individual ayuda a alcanzar los niveles pico o *Cmax* ideales de *FVIII*, lo que permite reducir el riesgo de hemorragia relacionada con la actividad física repetitiva, mientras que al limitar los períodos de niveles plasmáticos de *FVIII* <1 UI/dl, disminuye la aparición de hemorragias espontáneas.

Otra estrategia que se ha propuesto es utilizar modelos de riesgo que puedan guiar a los médicos a ajustar el tratamiento y mejorar la seguridad del paciente en función del tipo de **actividad física**. De esta manera, se recomiendan diferentes valores valle objetivo en función del tipo de riesgo que conlleva la actividad física realizada. También se han desarrollado terapias de deporte adaptadas a pacientes hemofílicos que combinan actividades supervisadas y entrenamiento personal tras un periodo previo de aprendizaje. La experiencia de nuestro grupo de investigación en una pequeña cohorte de 7 pacientes con artropatía hemofílica, demostró que mediante la combinación de la monitorización de la actividad física con un “fitness-tracker” y la profilaxis guiada por PK, permitieron a estos pacientes estar físicamente activos con bajo riesgo de sangrado.

La **adherencia a los regímenes de profilaxis**, es otro factor específico del paciente que influye en los niveles plasmáticos de *FVIII* y *FIX* y el riesgo de hemorragia. Estamos promoviendo el uso de aplicaciones móviles (apps) como herramientas útiles para el control de la adherencia, el registro de la administración de *FVIII* o *FIX* en profilaxis, así como de los episodios hemorragia y su tratamiento a demanda.

Distintas “apps” se han desarrollado con estas finalidades, aunque actualmente sólo una de ellas es capaz de combinar el sistema de registro con el perfil PK individual del paciente (myPKFiT app®).

Recientemente, un consenso de expertos ha redefinido los niveles plasmáticos objetivo de FVIII. El clásico nivel objetivo del 1 UI/dl se sustituye por 8 niveles objetivo diferentes, y se definen además 28 escenarios en función de la edad, el estado articular, la actividad física, el fenotipo de sangrados o el tipo de cirugía. En la figura 13 se recogen los 8 niveles y los 21 escenarios que consiguieron el suficiente consenso, así como las recomendaciones establecidas.



Figura 13. Niveles diana de FVIII en plasma y los distintos escenarios en los que se recomienda cada uno de los niveles objetivo

De esta manera, teniendo en cuenta tanto los sangrados como los niveles valle obtenidos se pueden diferenciar 4 tipos de pacientes, con diferentes necesidades y objetivos en la personalización del tratamiento (figura 14). En todos ellos juegan un papel clave la monitorización de la PK y la optimización de la profilaxis teniendo en cuenta la actividad física. En los casos de pacientes con fenotipos sangrantes y pacientes que padecen dolor crónico, son especialmente importantes las estrategias educativas, el acceso a fisioterapia, la ayuda psicológica y el soporte social, e intentar hacer partícipe al paciente en la toma de decisiones.

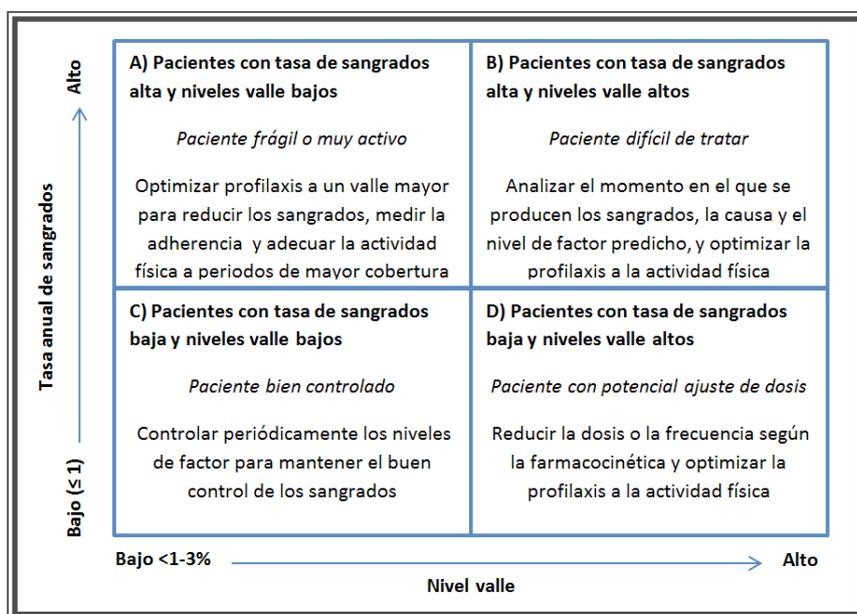


Figura 14. Tipos de pacientes y recomendaciones de individualización del tratamiento en función de la tasa de sangrados y los niveles valle obtenidos

Algunos de los **beneficios** que se han percibido con la **profilaxis personalizada** son:

- Mejor ajuste de la frecuencia de dosificación y el nivel valle objetivo.
- Mayor flexibilidad y variedad en los tiempos de toma de muestras.
- Detectar asociaciones entre la aparición de sangrados y los niveles de factor.
- Establecer recomendaciones de actividad física en función del grado de cobertura a lo largo de la semana, adaptándose al paciente.
- Reducción potencial en los costes generales del tratamiento.

Además, incluir las preferencias del paciente, es una de las claves para lograr la implementación de la profilaxis personalizada. Una encuesta reciente, mostró que el 84% de los pacientes aceptaron un cambio en la profilaxis guiada por PK ,cuando los profesionales de la salud le explicaron que podían obtener una reducción de la tasa de sangrados.

4.5.4.- Profilaxis centrada en el paciente

La “individualización” del tratamiento no incluye únicamente la PK y la actividad física, sino también la “profilaxis centrada en el paciente”. Un programa de dosificación eficiente, adaptado a las necesidades clínicas y las preferencias del paciente, junto con el empoderamiento progresivo del paciente, cada vez más implicado en la toma de decisiones compartida y el autocuidado, pueden minimizar de forma potencial los episodios hemorrágicos y sus complicaciones, sin un aumento descontrolado de los costes sanitarios. A diferencia de la “profilaxis individualizada”, que ya ha demostrado una mejora con respecto a la profilaxis estándar, la “profilaxis centrada en el paciente” integra los resultados en salud del paciente y permite adaptar la terapia de forma continua y flexible a través de la autogestión del paciente. Además, es crucial que al paciente se le proporcione información detallada del tratamiento y de

la patología, para que la responsabilidad del éxito del tratamiento recaiga tanto el paciente, como en los profesionales sanitarios implicados.

Como ya hemos indicado antes al hablar de la adherencia, cada vez promovemos más el empleo de los resultados en salud reportados por los pacientes, también conocidos como “*patient reported outcomes*” (*PROs*). Entendemos por *PROs* los resultados evaluados directamente por el paciente, relacionados con su percepción de la enfermedad o del tratamiento, incluyendo la adherencia, la calidad de vida, el estado de salud y la satisfacción. En esta nueva concepción de la profilaxis centrada en el paciente, los *PROs*, proporcionan información complementaria sobre eficacia y seguridad del tratamiento, evitan el sesgo de interpretación de los profesionales sanitarios, mejoran la tasa de respuesta de los cuestionarios e informan sobre múltiples dominios importantes para la evaluación de una intervención o del impacto de la enfermedad.

La personalización del tratamiento centrada en el paciente, ya no sólo incluye los aspectos clínicos, sino que ha de tener en cuenta otras variables:

1. El estilo de vida del paciente.
2. El tipo, la intensidad y la frecuencia de actividad física, así como los riesgos de sangrado asociados.
3. El entorno psicosocial y la red de apoyo del paciente y de la familia.
4. Los recursos financieros disponibles.

Teniendo en cuenta estas variables, podemos desarrollar un nuevo modelo innovador de profilaxis individualizada centrada en el paciente (**figura 15**). Este modelo consta de tres pilares fundamentales como son: la medicina personalizada, la integración de la recopilación de datos del mundo real o “*real world data*” y el empoderamiento del paciente.

Los beneficios que se esperan con este modelo son, tanto una mejora de los resultados clínicos, como económicos. Dado que la terapia sustitutiva es uno de los tratamientos más costosos para el Sistema

Nacional de Salud, y que disponemos de nuevas herramientas que permiten medir los resultados en salud a tiempo real, podremos promover nuevas vías de financiación, como el pago por resultados o los acuerdos de riesgo compartido.

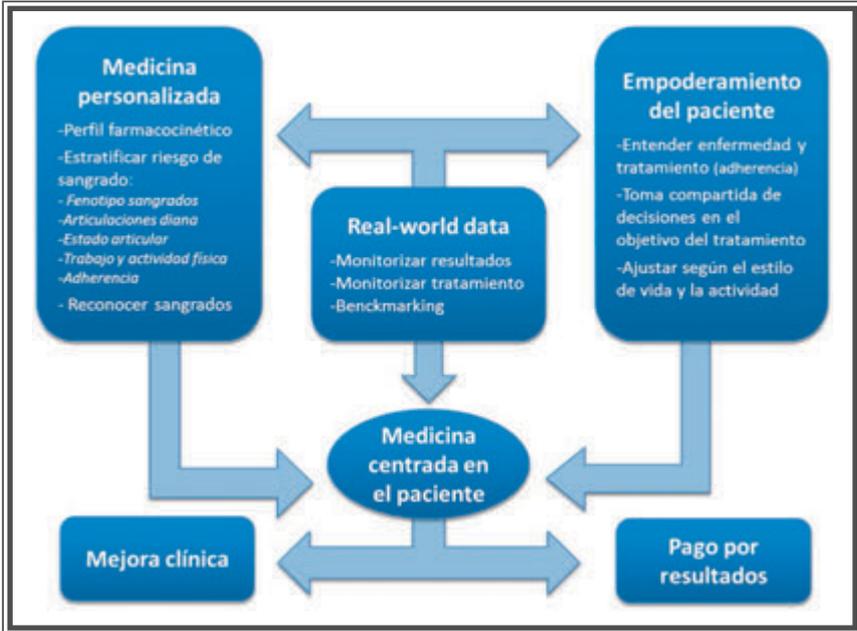


Figura 15. Modelo innovador de profilaxis individualizada incluyendo al paciente hemofílico en el centro del sistema

4.5.5.- Principios de la profilaxis centrada en el paciente guiada por PK

En los últimos años, gracias a los modelos desarrollados por Björkman, se ha promovido el empleo de la profilaxis guiada por PK sobretodo en pacientes con HA. Consiste, en la individualización de la posología de la profilaxis basada en el perfil PK individual, para mantener los niveles plasmáticos adecuados, que eviten la aparición de sangrados espontáneos y permitan adaptar las infusiones a los momentos de mayor actividad física. Hay que tener en cuenta que, la relación clara que existe entre los niveles de bajos FVIII y la aparición de sangrados,

no es tan evidente con el *FIX*, por ello el empleo de la profilaxis PK-guiada en pacientes con *HB* todavía no es el estándar de tratamiento.

Concretamente, los parámetros, PK que nos interesa controlar en los pacientes con hemofilia son (figura 16):

- $t_{1/2}$: los pacientes con $t_{1/2}$ corta están expuestos a mayores períodos con niveles plasmáticos < 1 UI/dl, lo que aumenta el riesgo sangrado.
- **Cmax** o nivel pico: previene frente a sangrados traumáticos o relacionados con el ejercicio.
- **Concentración mínima (Cmin)** o nivel valle: previene frente a sangrados espontáneos.
- **AUC**: previene frente a sangrados subclínicos y permite maximizar la ventana de protección.

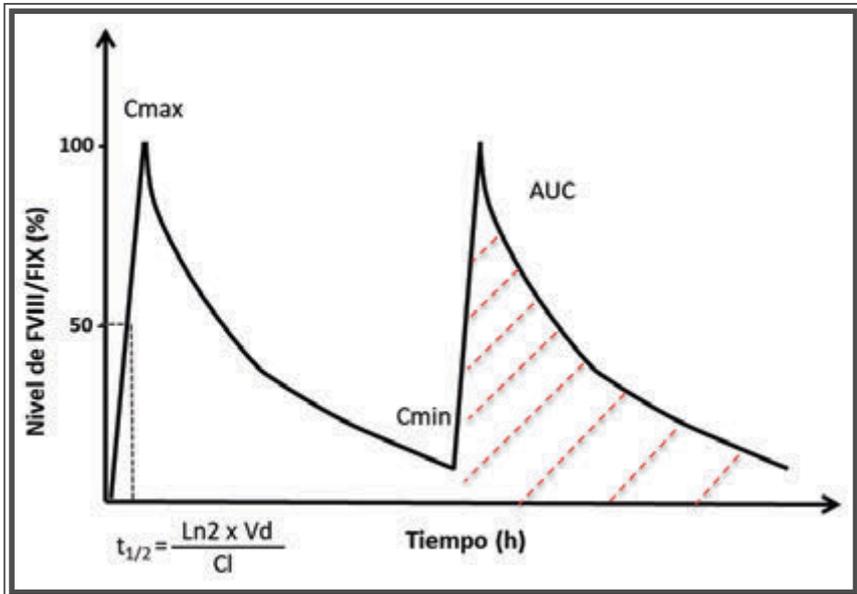


Figura 16. Descripción de los parámetros farmacocinéticos aplicada a la hemofilia

4.5.6.- Herramientas basadas en farmacocinética poblacional disponibles en hemofilia

Durante años se han realizado diferentes aproximaciones empleando modelos bayesianos que permitieran estimar la PK con un número menor de muestras que las recomendadas por la ISTH. Vamos a describir brevemente las empleadas en *HA* y *HB* en nuestro ámbito.

NONMEM®

Esta herramienta emplea la regresión no lineal de efectos mixtos para permitir el modelaje PK y farmacodinámico poblacional. Se considera el gold standard para la caracterización de la PK de nuevos fármacos y en la investigación. No es una herramienta específica del *FVIII* o el *FIX*, pero se ha empleado para obtener sus valores poblacionales. Además, **NONMEM®** se ha usado como base para el desarrollo programas específicos para hemofilia, como **WAPPS Hemo®**. Su principal ventaja es su gran versatilidad, ya que permite ensayar diferentes modelos compartimentales y no compartimentales, y es válido para cualquier factor de coagulación, incluidos los EHL. El inconveniente es que su empleo es muy complejo.

myPKFiT®

Es una aplicación médica online destinada a utilizarse para crear perfiles PK individuales y calcular el régimen de dosificación de *FVIII* más apropiado (myPKFiT®, Baxalta®, www1.myPKFiT.com, **figura 17**), herramienta validada que obtuvo el Mercado CE como producto sanitario de clase I. Sólo puede emplearse en pacientes con *HA*, en profilaxis con los medicamentos **Advate®** o **Adynovi®** (a partir de la versión 3.0, sólo disponible para pacientes a partir de 12 años).

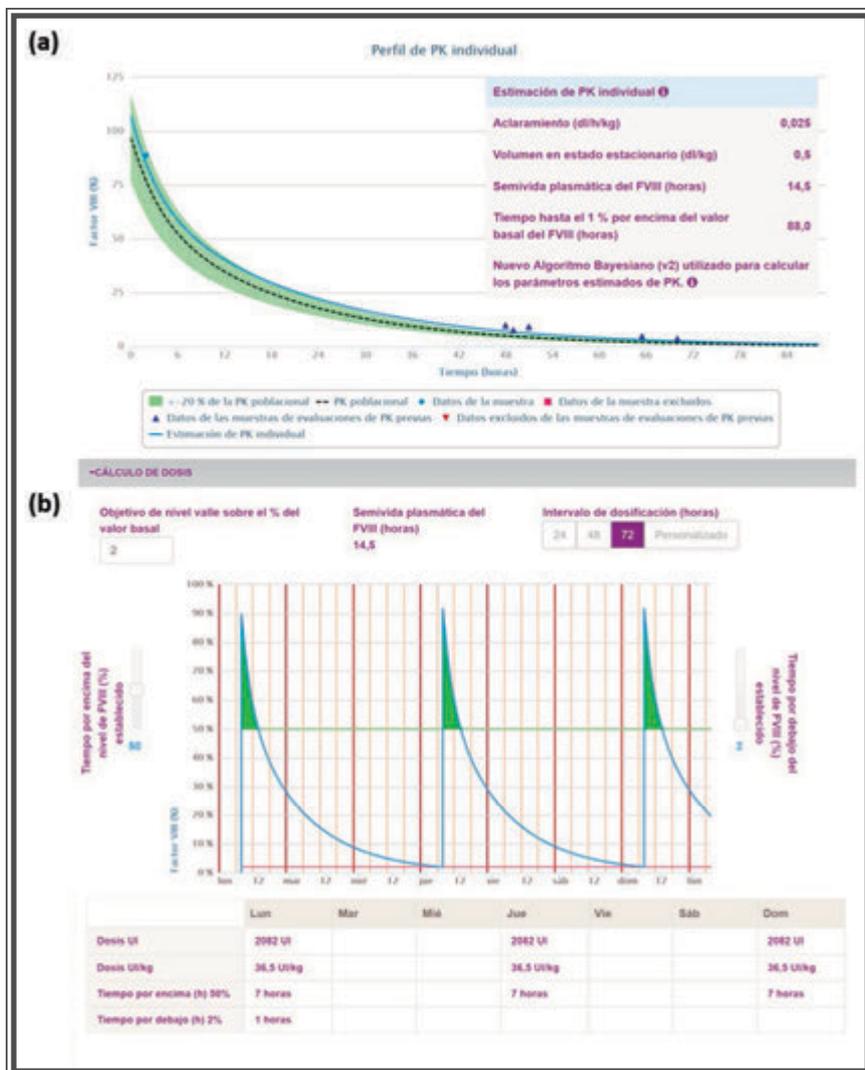


Figura 17. Ejemplo de (a) estimación la curva y de los parámetros farmacocinéticos con myPKFiT®; y (b) del cálculo de dosis con myPKFiT®

Este programa requiere sólo dos muestras, a las 3-4 horas (\pm 30 minutos) y 24-32 horas (\pm 1 hora) post-infusión para **Advate**[®], y dos muestras a las 3 horas (\pm 30 minutos) y 48 o 72 horas (\pm 2 horas) post-infusión para **Adynovi**[®]; sin requerir periodo de lavado previo.

myPKFiT[®] incluye como covariables la edad, el peso, la gravedad de la *HA*, y el nivel de *FvW* (covariable opcional) en la versión 3.0. Admite dosis próximas a las de la ficha técnica, de **Advate**[®] de 10-100 UI/kg y de 20-80 UI/kg cada 72-96 horas para **Adynovi**[®], quedando excluidas dosis extremas. A diferencia de WAPPS-Hemo, el cálculo de parámetros PK y recomendación de dosis es de forma inmediata, incluyendo como parámetros PK: el CI, el Vss, la $t_{1/2}$ y el tiempo hasta alcanzar niveles plasmáticos de *FVIII* $<$ 1 UI/dl.

En su versión 3.0, se implementó el algoritmo bayesiano, mejorando la predicción de perfiles PK de pacientes con $t_{1/2}$ cortas, así como la calculadora de dosis, que permite modificar la dosis, la pauta y el valle objetivo, y predecir la PK a 1 o 2 semanas.

Existen diferentes publicaciones y múltiples comunicaciones en congresos sobre su empleo en la práctica clínica. Se ha desarrollado una aplicación móvil, que combina un sistema de registro de las administraciones y las hemorragias, con información sobre los niveles estimados de *FVIII* en función del perfil PK individual del paciente (**myPKFiT app**[®], la versión 2.0 disponible para pacientes en profilaxis con **Advate**[®] o **Adynovi**[®]).

WAPPS-Hemo[®]

Es una aplicación médica online, independiente de la industria farmacéutica, destinada a la obtención de perfiles PK individuales (www.wapps-hemo.org). Puede emplearse en pacientes con cualquier *FVIII* o *FIX*, incluidos los EHL. El cálculo de parámetros PK está disponible a las 24 horas, ya que tienen que ser validadas de forma individual por un experto en PopPK, que evalúa la bondad del ajuste y la credibilidad de las estimaciones, y emite el informe si el ajuste es satisfactorio. De lo contrario, la estimación PK se rechaza y se solicitan muestras adicionales. Respecto a la toma de muestras, se recomienda emplear 2 o más muestras postinfusión sin periodo de lavado previo, pero no se fijan las horas exactas (figura 18).

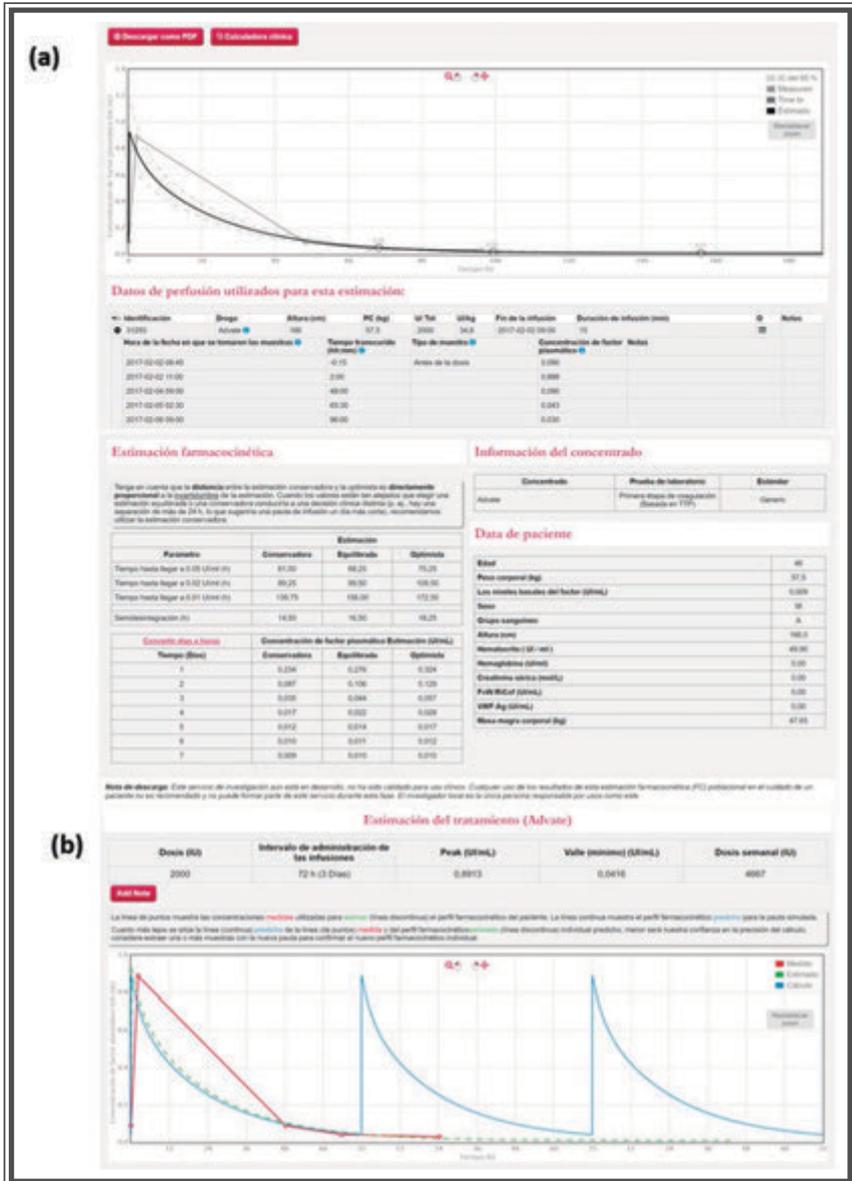


Figura 18. Ejemplo de (a) estimación la curva y de los parámetros farmacocinéticos con WAPPS-Hemo®; y (b) del cálculo de dosis con WAPPS-Hemo®.

WAPPS-Hemo® incluye dos tipos de covariables: obligatorias (edad, peso, altura y gravedad) y facultativas (hematocrito, hemoglobina, creatinina, *FvW* y grupo sanguíneo). Permite introducir información adicional en caso de que el paciente haya desarrollado inhibidores en el pasado, aunque no hace estimaciones si el paciente todavía está en inmunotolerancia.

La principal ventaja de esta herramienta, es la calculadora de dosis, que trabaja a partir de 3 parámetros: la dosis, la pauta y el valle objetivo. Se calcula el valor del parámetro seleccionado, fijando el valor de los otros dos parámetros. Actualmente existen varias publicaciones sobre su empleo en la práctica clínica.

Recientemente se ha desarrollado **myWAPPS®**, una aplicación móvil que combina un sistema de registro de las infusiones con el perfil PK individual del paciente calculado previamente con **WAPPS-Hemo®**. Su manejo es muy sencillo, y además permite visualizar los niveles de factor de tres maneras: curva de PK, batería y porcentaje. El inconveniente que presenta es que la información registrada solo es accesible para el paciente, por lo requiere combinarse con otra app de registro.

Un aspecto poco estudiado es la concordancia entre los niveles de *FVIII* estimados y los reales que tienen estas herramientas basadas en PopPK. Hay que destacar que, el estudio de Stemberger y col. calculó una concordancia del 92,8%, al comparar en 138 medidas tomadas en 25 pacientes, los valores reales y los estimados con **WAPPS-Hemo®**. Este estudio además, mostró el potencial que tiene el empleo de las estimaciones de *FVIII* para modular la actividad física, empleando un plan de tratamiento semanal a modo de semáforo en base a los niveles de *FVIII* estimados y al estilo de vida.

4.5.7.- Nuestra experiencia de profilaxis PK-guiada

En los últimos 4 años hemos empleado la profilaxis PK-guiada en el HPU la FE en un total de 199 pacientes con hemofilia A y B (55 procedentes de otros hospitales). Hemos analizado un total de 18 tipos diferentes de *FVIII/ FIX*, llevando a cabo más de 450 estudios PK. Además, hemos realizado el asesoramiento de otros hospitales (España, Portugal, Chile, Argentina, Colombia) Fruto de estos estudios, hemos

publicado un total de 11 artículos en revistas internacionales, con un factor acumulado de 34,4.

En este marco, en el nuestro hospital, hemos desarrollado un estudio analizando el empleo de la profilaxis PK-guiada con **myPKFiT®** en pacientes con *HA* grave/moderada (20 graves, 1 moderada) en profilaxis con **Advate®**. Los datos se muestran en la tabla 12.

Cohorte de 21 pacientes					
Mediana EDAD		Mediana PESO		Mediana DOSIS	
33 de 33,0 años (IQR=26,5-42,5)		70,0 kg (IQR=61,5-80,5)		69 UI/kg/semana (IQR=56,3-79,5)	
145 monitorizaciones					
CI	Vss	t _{1/2}	NV48	NV72	T1%
3,1 mL/h/kg (IQR=2,5-3,3)	50,0 ml/kg (IQR=50-55)	13,7 h (IQR=12,1-15,5)	3,9 UI/dL (IQR=2,5-7,0)	2,0 UI/dL (IQR=1,3-3,4)	72,0 h (IQR=63,5-87,5)
Coeficiente de variación (CV) interindividual del 17,2% en la t _{1/2} y CV intraindividual del 4,9%					

Tabla 12. Datos del HUP La Fe en profilaxis con **Advate®** guiada con **myPKFiT®**

Durante el periodo previo a la profilaxis PK-guiada observamos una asociación significativa entre la t_{1/2} y la tasa anual de sangrados articulares (AJBR) (P=0,010), especialmente en pacientes con t_{1/2} corta. En el segundo año se produjeron 7 ajustes de dosis, 9 aumentaron t_{1/2}, 4 pacientes mejoraron la adherencia, 5 pacientes aumentaron la actividad física y 15 pacientes redujeron el consumo (mediana: 10.611 UI; IQR = 6.423-19.001; 6.579 euros; IQR = 3.982-11.780).

Nuestro estudio demostró la profilaxis guiada por PK es efectiva optimizando la posología, reduciendo el número de sangrados espontáneos y el consumo de *rFVIII*. Para individualizar la profilaxis hemos tenido en cuenta la PK individual, las variables clínicas (patrón sangrados, estado articular, actividad física) y la conveniencia del paciente (adherencia, estilo de vida).

4.5.8.- Switch pk guiado entre factores de coagulación

Recientemente se ha publicado el primer estudio de profilaxis PK-guiada que emplea tanto **myPKFiT**[®] y **WAPPS-Hemo**[®] en función del *FVIII* monitorizado, considerando ambos PopPK equivalentes para individualizar la profilaxis. Este estudio además muestra uno de los primeros casos de switch PK-guiado de factores *SHL* a *EHL* en 5 pacientes, demostrando una reducción significativa en las tasas sangrados (*ABR* y *AJBR*).

Nuestro grupo de investigación realizó un estudio posterior que propone un método racional para realizar el switch guiado entre dos *FVIII* diferentes empleando **WAPPS-Hemo**[®] en 14 pacientes con *HA* grave/moderada sin inhibidores en profilaxis con **Kogenate**[®] que cambian a **Kovaltry**[®]. Se comparan en 2 periodos de 1 año y se obtienen diferencias significativas en la $t_{1/2}$, así como en las tasas de sangrados (*ABR*, *AJBR* y sangrados espontáneos).

Actualmente, estamos liderando un estudio multicéntrico comparativo, cruzado, prospectivo que analiza las diferencias PK y clínicas tras el cambio de *FVIII SHL* a *EHL* (efmorotocog-alfa [*rFVIII-Fc*] and ruroctocog-alfa pegol [*PEG-rFVIII*]) en pacientes con *HA* grave/moderada en profilaxis empleando **WAPPS-Hemo**[®].

Se han analizado 87 pacientes procedentes de 8 hospitales españoles (62 *rFVIII-Fc*; 25 *PEG-rFVIII*), 83 con *HA* grave y 4 con *HA* moderada, con una mediana de edad de 30 años (rango:3-64) y sin diferencias en el peso entre periodos [70,0 (RIC:55-84) vs 70,0 (RIC:57-87) kg; p=0,055].

Se obtuvieron mejoras significativas en todos los parámetros PK, y se redujeron la frecuencia y la dosis/kg/semana tras el cambio de *SHL* a *EHL* (tabla 13). Las medianas de reducción fueron 30% en frecuencia (RIC:0-33.3%) y 16,9% en dosis/kg/semana (RIC:8.7-32.8%), con la excepción de 14 pacientes jóvenes que aumentaron la dosis/kg/semana una mediana del 28,6%.

Los resultados de este estudio mostraron que los *EHL* de *FVIII* mejoran significativamente la PK y reducen *ABR*, *AJBR*, frecuencia semanal y dosis/kg/semana. Las mejoras en los ratios de $t_{1/2}$ y AUC, que definen a los *EHL*, se cumplen en nuestra cohorte. El switch PK-guiado

permite individualizar la profilaxis, mejorando la eficacia y comodidad del tratamiento.

Parámetros PK y variables clínicas	SHL		EHL		P-valor
	Mediana	IQR	Mediana	IQR	
$t_{1/2}$ (h)	12.5	9.5-15.8	18.3	13.3-23.5	<0.001
AUC ((IU*h)/L)	9166	7082-12349	15805	12184-21930	<0.001
NP (IU/dL)	70.5	56.8-81.0	80.0	68.0-97.5	<0.001
NV24 (IU/dL)	13.1	9.2-18.8	24.6	19.9-34.6	<0.001
NV48 (IU/dL)	3.9	2.0-7.1	9.9	5.9-17.4	<0.001
NV72 (IU/dL)	1.5	0.9-3.0	4.1	2.1-8.5	<0.001
T5% (h)	43.3	33.0-58.8	66.0	51.5-91.0	<0.001
T2%* (h)	63.4	48.5-80.3	93.0	72.3-126.0	<0.001
T1%* (h)	84.0	67.9-109.8	122.5	92.6-160.3	<0.001
Weigh (kg)	70	55-84	70	57-87	0.055
Dosis (IU/kg/sem)	3	2-3	2	1.8-2.3	<0.001
Frecuencia sem	74.5	58-105.2	65.7	44.8-96.5	<0.001
ABR (N=47)	2.0	0.0-5.0	0.0	0.0-2.0	0.001
AJBR (N=26)	1.0	0.0-4.0	0.0	0.0-1.0	0.007

Tabla 13. Comparación de las variables antes y después del switch de SHL a EHL

4.5.9.- Beneficios y limitaciones de la profilaxis guiada por PK con farmacocinética poblacional

Aunque la experiencia del uso de PopPK para individualizar la profilaxis todavía es relativamente reciente, son muchos los **beneficios** de estas herramientas:

- Facilitar el empleo de la PK en la práctica clínica al disminuir el número de muestras.
- Mejorar el ajuste de la dosis y la frecuencia de administración en función del patrón de sangrados, el estado articular, el estilo de vida y la actividad física y las preferencias del paciente.
- Permitir detectar asociaciones entre la aparición de sangrados y los niveles de factor, facilitando la detección de la causa de sangrado para actuar sobre ella.
- Realizar switch guiado por PK entre diferentes tratamientos, como el paso de los *FVIII* con $t_{1/2}$ estándar a los *EHL*.
- Permitir detectar asociaciones entre la aparición de sangrados y los niveles de factor, facilitando la detección de la causa de sangrado para actuar sobre ella.
- Ayudar a educar al paciente en la importancia de ser adherente al tratamiento.
- Reducción potencial en los costes generales del tratamiento.

Entre las **limitaciones** que actualmente tienen estas herramientas se incluyen:

- No todas las moléculas de FVIII y FIX tienen un modelo poblacional publicado, por lo que se tiene que recurrir a modelos genéricos.
- Se desconoce la influencia que pueden tener variables diferentes de la edad y el peso en la PK. Modelos colaborativos como WAPPS-Hemo® están recogiendo información de otras posibles covariables (grupo sanguíneo, FvW, etc.), para determinar su influencia.

4.5.10.- Participación en el desarrollo de modelos bayesianos

La inclusión de la PK en la práctica clínica, además de permitirnos conocer el perfil individual y de personalizar la profilaxis, también puede contribuir al desarrollo de modelos PopPK. Los desarrollos colaborativos multicéntricos internacionales pueden permitir reunir suficientes datos PK individuales para desarrollar e implementar modelos PopPK, que permitan obtener estimaciones más precisas. Este es uno de los objetivos del proyecto **WAPPS-Hemo**[®], desarrollado por la Universidad McMaster de Canadá y en el que venimos colaborando.

Actualmente nuestro grupo está participando en el desarrollo de un modelo PopPK específico para el *FVIII* plasmático empleando la herramienta **WAPPS-Hemo**[®]. Este modelo se ha desarrollado a partir de los datos obtenidos de **WAPPS-Hemo**[®] procedentes de 92 pacientes adultos con hemofilia A grave sin inhibidores en profilaxis con **Fanhdi**[®]/**Alphanate**[®] procedentes de 12 centros (67 pacientes de Brasil, España, Chile). El modelo bicompartimental obtuvo un mejor ajuste, siendo las principales covariables la edad y la masa magra (masa libre de grasa). Este modelo poblacional demostró una excelente capacidad predictiva. Posteriormente también hemos colaborado en el desarrollo y validación del PopPK de ruriotacog alfa pegol (**Adynovi**[®]) a través de los datos recogidos en **WAPPS-Hemo**[®]. Ambos modelos se han implementado en la plataforma **WAPPS-Hemo**[®], mejorando la precisión de las estimaciones PK, que son accesibles de forma libre para todos sus usuarios, y sin duda han contribuido a la optimización de la estrategia terapéutica de los pacientes con *HA*.

5.- EPÍLOGO

- 5.1. La hemofilia es una enfermedad cuyo abordaje diagnóstico y terapéutico es complejo y requiere de un abordaje multidisciplinar en el que el farmacéutico de hospital tiene un papel fundamental.
- 5.2. El desarrollo farmacológico nos han permitido disponer de un arsenal de medicamentos de origen plasmático y recombinante que son capaces de lograr el éxito terapéutico.
- 5.3. El proceso farmacoterapéutico del paciente hemofílico requiere de la participación activa del farmacéutico en los diferentes subprocesos implicados: evaluación, selección, adquisición, dispensación de medicamentos, y seguimiento y monitorización farmacocinética de los pacientes.
- 5.4. El desarrollo de herramientas 2.0. en la información, difusión y continuidad asistencial ha permitido una mayor participación del farmacéutico en el proceso asistencial continuo del paciente hemofílico.

- 5.5. La participación del farmacéutico en la monitorización, seguimiento y optimización a través de herramientas farmacocinéticas poblacionales ha demostrado su utilidad en el ámbito de nuestro equipo de trabajo.
- 5.6. La terapia génica constituye una esperanza en la curación de la hemofilia en cuyo desarrollo y gestión deberá formar parte el farmacéutico de hospital.
- 5.7. Nuestro compromiso con los resultados del paciente hemofílico refleja la necesidad de generar modelos compartidos de inteligencia colaborativa con la Unidad de Hemostasia y Trombosis de nuestro hospital.

“Uno nunca se da cuenta de lo que ha hecho, uno sólo puede ver lo que queda por hacer”

Marie Curie (1867-1934)

BIBLIOGRAFÍA

Poveda JL, Megías JE, Bonanad S. Coordinadores del libro *"Aplicación de la farmacocinética de los hemoderivados en la hemofilia A y B"*. Editorial ARAN, 2020. ISBN: 978-84-17554-99-6. Depósito Legal: M-6795-2020.

Ana Rosa Cid Haro, Fernando Ferrando Gosp y Santiago Bonanad Boix. *Hemofilia A y B. Epidemiología, historia natural, cuadro clínico, diagnóstico y pronóstico*. En Poveda JL, Megías JE, Bonanad S. Coordinadores del libro "Aplicación de la farmacocinética de los hemoderivados en la hemofilia A y B". Madrid: ARAN; 2019. p. 23-29. ISBN: 978-84-17554-99-6. Depósito Legal: M-6795-2020.

Nino Haya Guaita, Amando Blanquer Cots y Santiago Bonanad Boix. *Terapias sustitutivas en hemofilia A y B: regímenes de tratamiento recomendados (demanda, profilaxis y cirugía) y objetivos terapéuticos*. En Poveda JL, Megías JE, Bonanad S. Coordinadores del libro "Aplicación de la farmacocinética de los hemoderivados en la hemofilia A y B". Madrid: ARAN; 2019. p. 31-38. ISBN: 978-84-17554-99-6. Depósito Legal: M-6795-2020.

José Antonio Romero Garrido, José Bruno Montoro Ronsano, Antonio Palomero García y María Margalida Santandreu Estelrich. *Terapias sustitutivas en hemofilia A y B: arsenal disponible y diferencias*. En Poveda JL, Megías JE, Bonanad S. Coordinadores del libro "Aplicación de la farmacocinética de los hemoderivados en la hemofilia A y B". Madrid: ARAN; 2019. p. 39-60. ISBN: 978-84-17554-99-6. Depósito Legal: M-6795-2020.

María Remedios Marqués Miñana, Juan Eduardo Megías Vericat y José Luis Poveda Andrés. *Conceptos básicos de farmacocinética*. En Poveda JL, Megías JE, Bonanad S. Coordinadores del libro "Aplicación de la farmacocinética de los hemoderivados en la hemofilia A y B". Madrid: ARAN; 2019. p. 63-72. ISBN: 978-84-17554-99-6. Depósito Legal: M-6795-2020.

Juan Eduardo Megías Vericat, María Remedios Marqués Miñana y José Luis Poveda Andrés. *Programas disponibles basados en modelos poblacionales para el control farmacocinético en hemofilia*. En Poveda JL, Megías JE, Bonanad S. Coordinadores del libro "Aplicación de la farmacocinética de los hemoderivados en la hemofilia A y B". Madrid: ARAN; 2019. p. 75-90. ISBN: 978-84-17554-99-6. Depósito Legal: M-6795-2020.

Santiago Bonanad Boix, Juan Eduardo Megías Vericat y José Luis Poveda Andrés. *Papel y sinergias de la Unidad de Hemostasia y Trombosis y la Farmacia Hospitalaria en hemofilia*. En Poveda JL, Megías JE, Bonanad S. Coordinadores del libro "Aplicación de la farmacocinética de los hemoderivados en la hemofilia A y B". Madrid: ARAN; 2019. p. 123-129. ISBN: 978-84-17554-99-6. Depósito Legal: M-6795-2020.

Stonebraker JS, Bolton-Maggs PH, Soucie JM, Walker I, Brooker M. *A study of variations in the reported haemophilia A prevalence around the world*. Haemophilia 2010;16:20-32.

Stonebraker JS, Bolton-Maggs PH, Michael Soucie J, Walker I, Brooker M. *A study of variations in the reported haemophilia B prevalence around the world*. Haemophilia 2012;18:e91-4.

Shetty S. *Haemophilia -diagnosis and management challenges*. Mol Cytogenet 2014;7 Supl 1:144.

Mauser Bunschoten EP, van Houwelingen JC, Sjamsoedin Visser EJ, van Dijken PJ, Kok AJ, Sixma JJ. *Bleeding symptoms in carriers of hemophilia A and B*. Thromb Haemost 1988;59:349-52.

Carcao MD. *The diagnosis and management of congenital hemophilia*. Semin Thromb Hemost 2012;38:727-34.

White GC, Rosendaal F, Aledort LM, Lusher JM, Rothschild C, Ingerslev J; *Factor VIII and Factor IX Subcommittee. Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis*. Thromb Haemost 2001;85:560.

Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, Manco-Johnson MJ, van den Berg HM, Srivastava A; *Subcommittee on Factor VIII, Factor IX and Rare Coagulation Disorders of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Hemostasis. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH*. J Thromb Haemost 2014; 12: 1935.

Pollmann H, Richter H, Ringkamp H, Jürgens H. *When are children diagnosed as having severe haemophilia and when do they start to bleed? A 10-year single-centre PUP study*. Eur J Pediatr 1999;158 Suppl 3:S166-70.

Ljung RC. *Intracranial haemorrhage in haemophilia A and B*. Br J Haematol 2008;140:378–84.

Kulkarni R, Presley RJ, Lusher JM, Shapiro AD, Gill JC, Manco-Johnson M, et al. *Complications of haemophilia in babies (first two years of life): a report from the Centers for Disease Control and Prevention Universal Data Collection System*. Haemophilia. 2017;23:207-14.

van Dijk K, van der Bom JG, Fischer K, Grobbee DE, van den Berg HM. *Do prothrombotic factors influence clinical phenotype of severe haemophilia? A review of the literature*. Thromb Haemost 2004;92:305-10.

van Dijk K, Fischer K, van der Bom JG, Grobbee DE, van den Berg HM. *Variability in clinical phenotype of severe haemophilia: the role of the first joint bleed*. Haemophilia 2005;11:438-43.

Valentino LA. *Blood-induced joint disease: the pathophysiology of hemophilic arthropathy*. J Thromb Haemost 2010;8:1895-902.

Potgieter JJ, Damgaard M, Hillarp A. *One-stage vs. chromogenic assays in haemophilia A*. Eur J Haematol 2015;94 Supl 77:38-44.

Mazurier C. *von Willebrand disease masquerading as haemophilia A*. Thromb Haemost 1992;67:391-6.

Spreafico M, Peyvandi F. *Combined FV and FVIII deficiency*. Haemophilia 2008;14:1201-8.

Weston BW, Monahan PE. *Familial deficiency of vitamin K-dependent clotting factors*. Haemophilia 2008;14:1209-13.

Antonarakis SE, Rossiter JP, Young M, Horst J, de Moerloose P, Sommer SS et al. *Factor VIII gene inversions in severe hemophilia A: results of an international consortium study*. Blood 1995;86:2206-12.

Jansen NW, Roosendaal G, Lafeber FP. *Understanding haemophilic arthropathy: an exploration of current open issues*. Br J Haematol 2008;143:632-40.

Mannucci PM. *Clinical evaluation of viral safety of coagulation factor VIII and IX concentrates*. Vox Sang 1993;64:197-203.

Cohn EJ. *Blood and blood derivatives*. Annu Rep Board Regents Smithson Inst 1946;413-39.

Pool JG, Gershgold EJ, Pappenhagen AR. *High-potency antihaemophilic factor concentrate prepared from cryoglobulin precipitate*. Nature 1964;203:312.:312.

Yoshitake S, Schach BG, Foster DC, Davie EW, Kurachi K. *Nucleotide sequence of the gene for human factor IX (antihemophilic factor B)*. Biochemistry 1985 Jul 2;24(14):3736-50.

Gitschier J, Drayna D, Tuddenham EG, White RL, Lawn RM. *Genetic mapping and diagnosis of haemophilia A achieved through a BclI polymorphism in the factor VIII gene*. Nature 1985;314(6013):738-40.

Mancuso ME, Santagostino E. *Outcome of Clinical Trials with New Extended Half-Life FVIII/IX Concentrates*. J Clin Med 2017;6(4):E39.

Srivastava A. *Dose and response in haemophilia--optimization of factor replacement therapy*. Br J Haematol 2004;127(1):12-25.

Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. *Guidelines for the management of hemophilia*. Haemophilia 2013;19(1):e1-47.

Collins PW, Bjorkman S, Fischer K, Blanchette V, Oh M, Schroth P, et al. *Factor VIII requirement to maintain a target plasma level in the prophylactic treatment of severe hemophilia A: influences of variance in pharmacokinetics and treatment regimens*. J Thromb Haemost 2010;8(2):269-75.

Schulman S, Varon D, Keller N, Gitel S, Martinowitz U. *Monoclonal purified F VIII for continuous infusion: stability, microbiological safety and clinical experience*. Thromb Haemost 1994;72(3):403-7.

Holme PA, Tjonnfjord GE, Batorova A. *Continuous infusion of coagulation factor concentrates during intensive treatment*. Haemophilia 2018 24(1):24-32.

Paton RW, Evans DI. *Silent avascular necrosis of the femoral head in haemophilia*. J Bone Joint Surg Br 1988;70(5):737-9.

Alonso C, Haya S, Cid AR. *Tratamiento de la Hemofilia. Miniguías en Coagulopatías Congénitas*. Valencia: 2013. p. 4-17.

Anderson JA, Brewer A, Creagh D, Hook S, Mainwaring J, McKernan A, et al. *Guidance on the dental management of patients with haemophilia and congenital bleeding disorders*. Br Dent J 2013;215(10):497-504.

Nilsson IM, Blomback M, Ramgren O. *Haemophilia in Sweden. VI. Treatment of haemophilia A with the human antihaemophilic factor preparation (fraction I-0)*. Acta Med Scand Suppl 1962;379:61-110.

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 hemophilia*. N Engl J Med 2007;357(6):535-44.

Gouw SC, van der Bom JG, van den Berg HM. *Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study*. Blood 2007;109(11):4648-54.

Astermark J, Petrini P, Tengborn L, Schulman S, Ljung R, Berntorp E. *Primary prophylaxis in severe haemophilia should be started at an early age but can be individualized*. Br J Haematol 1999;105(4):1109-13.

Miners AH, Krishnan S, Pasi KJ. *Predicting the outcomes of using longer-acting prophylactic factor VIII to treat people with severe hemophilia A: a hypothetical decision analysis*. J Thromb Haemost 2016;14(11):2141-7.

Kumar R, Dunn A, Carcao M. *Changing Paradigm of Hemophilia Management: Extended Half-Life Factor Concentrates and Gene Therapy*. Semin Thromb Hemost 2016;42(1):18-29.

Oldenburg J. *Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens*. Blood 2015;125:2038-44.

Gringeri A, Doralt J, Valentino LA, Crea R, Reininger AJ. *An innovative outcome-based care and procurement model of hemophilia management*. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res 2016;16:337-45.

World Health Organization. *Recommendations for the production, control and regulation of human plasma for fractionation*. Anexo 4. WHO Technical Report Series No 941; 2007.

Cohn EJ, Strong LE. *Preparation and properties of serum and plasma proteins; a system for the separation into fractions of the protein and lipoprotein components of biological tissues and fluids*. J Am Chem Soc 1946;68:459-75.

Burnouf T. *Modern plasma fractionation*. Transfusion Medicine Reviews 2007;21:101-17.

Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE 178, de 27 de julio de 2006.

Poveda Andrés JL, Bosó Ribelles V. *Obtención y Características Técnicas de los concentrados de factor VIII recombinante* Capítulo 8. Módulo III. En: Características Técnicas de los concentrados de factores de la coagulación: Manual para Farmacia Hospitalaria. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Editorial Letramédica; 2014.

Domínguez-Gil Hurlé A, García Sánchez MJ. *Avances en el desarrollo farmacéutico de nuevos factores de la coagulación. Epílogo*. En: Características Técnicas de los concentrados de factores de la coagulación: Manual para Farmacia Hospitalaria. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Editorial Letramédica; 2014.

Mahlangu J, Young G, Hermans C, Blanchette V, Berntorp E, Santagostino E. *Defining extended half-life rFVIII-A critical review of the evidence*. Haemophilia. 2018; 24(3):348-358.

Björkman S. *A commentary on the differences in pharmacokinetics between recombinant and plasma-derived factor IX and their implications for dosing*. Haemophilia 2011; 17: 179-84.

Rocca A, Pizzinelli S, Olievecchio E, et al. *Replacement therapy with recombinant factor IX. A multicentre evaluation of current dosing practices in Italy*. Blood Transfus 2011; 9: 60-9.

Powell JS. *Longer-acting clotting factor concentrates for haemophilia*. J Thromb Haemost 2015;13(Suppl 1):S167-S175.

Miguelino MG, Powell JS. *Clinical utility and patient perspectives on the use of extended half -life rFIXFc in the management of hemophilia B*. Patient Prefer Adherence 2014;8:1073-83.

Kitchens CS, Kessler CM, Konkle BA, editors. *Consultative hemostasis and thrombosis*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2013.

Ettingshausen CE, Kreuz W. *Early long-term FEIBA® prophylaxis in haemophilia A patients with inhibitor after failing immune tolerance induction: A prospective clinical case series*. Haemophilia 2013;19:1:2-17.

Négrier C, Gomperts ED, Oldenburg J. *The history of FEIBA®: a lifetime of success in the treatment of haemophilia complicated by an inhibitor*. Haemophilia 2006;12(Suppl 5):4-13.

Lisman T, Mosnier LO, Lambert T, Mauser-Bunschoten EP, Meijers JC, Nieuwenhuis HK, et al. *Inhibition of fibrinolysis by recombinant factor VIIa in plasma from patients with severe haemophilia A*. Blood 2002;99(1):175-9.

Varadi K, Tangada S, Loeschberger M, Montsch P, Schrenk G, Ewenstein B, et al. *Pro- and anti-coagulant factors facilitate thrombin generation and balance the haemostatic response to FEIBA® in prophylactic therapy*. Haemophilia. 2016;22(4):615-24.

Astermark, J, Donfield SM, DiMichele DM, Gringeri A, Gilbert SA, Waters J, et al. *A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA® NovoSeven® Comparative (FENOC) Study*. Blood 2007;109:546-551.

Young G, Shafer FE, Rojas P, Seremetis S. *Single 270 microg kg(-1)-dose rFVIIa vs. standard 90 microg kg(-1)-dose rFVIIa and APCC for home treatment of joint bleeds in haemophilia patients with inhibitors: a randomized comparison.* Haemophilia 2008;14(2):287-94.

Salaj P, Brabec P, Penka M, Pohreichova V, Smejkal P, Cetkovsky P, et al. *Effect of rFVIIa dose and time to treatment on patients with haemophilia and inhibitors: analysis of HemoRec registry data from the Czech Republic.* Haemophilia 2009;15(3):752-9.

Konkle BA, Ebbesen LS, Erhardtson E, Bianco RP, Lissitchkov T, Rusen L, et al. *Randomized, prospective clinical trial of recombinant factor VIIa for secondary prophylaxis in haemophilia with inhibitors.* J Thromb Haemost 2007;5(9):1904-13.

Lessinger C, Gringeri A, Antmen B, Berntorp E, Biasoli C, Carpenter S, et al. *Anti-inhibitor coagulant complex prophylaxis in hemophilia with inhibitors.* N Engl J Med 2011;3;365(18):1684-92.

Maahs J, Donkin J, Recht M, Cooper DL. *Mixing and administration times of bypassing agents: observations from the Dosing Observational Study in Hemophilia (DOSE).* J Blood Med 2014;5:153-6.

Konkle BA, Ebbesen LS, Erhardtson E, Bianco RP, Lissitchkov T, Rusen L, et al. *Randomized, prospective clinical trial of recombinant factor VIIa for secondary prophylaxis in haemophilia with inhibitors.* J Thromb Haemost 2007;5(9):1904-13.

Lessinger C, Gringeri A, Antmen B, Berntorp E, Biasoli C, Carpenter S, et al. *Anti-inhibitor coagulant complex prophylaxis in hemophilia with inhibitors.* N Engl J Med 2011;3;365(18):1684-92.

Neufeld E, Saxena K, Cooper DL. *Recombinant FVIIa (rFVIIa) use for surgery in congenital hemophilia with inhibitors (CHWI) patients: data from the Hemophilia and Thrombosis Research Society (HTRS) Registry.* J Thromb Haemost 2011;9(Suppl 2):472.

Salaj P, Penka M, Smejkal P, Geierova V, Ovesná P, Brabec P, et al. *Economic analysis of recombinant activated factor VII versus plasma-derived activated prothrombin complex concentrate in mild to moderate bleeds: haemophilia registry data from the Czech Republic.* Thromb Res 2012;129(5):e233-7.

Rota M, Cortesi P, Crea R, Gringeri A, Mantovani LG. *Thromboembolic event rate in patients exposed to anti-inhibitor coagulant complex: a meta-analysis of 40-year published data.* Blood Adv 2017;12;1(26):2637-42.

Kavakli K, Demartis F, Karimi M, Eshghi P, Neme D, Chambost H. *Safety and effectiveness of room temperature stable recombinant factor VIIa in patients with haemophilia A or B and inhibitors: Results of a multinational, prospective, observational study.* Haemophilia 2017;23;575-82.

National Haemophilia Foundation. Medical and Scientific Advisory Council web page. National Haemophilia Foundation; 2016. Disponible en: <https://www.hemophilia.org/Researchers-Healthcare-Providers/Medical-and-Scientific-Advisory-Council-MASAC>

Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, Schmitt C, Callaghan M, Young G, et al. *Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors*. N Engl J Med. 2017;377:809-18.

Megías-Vericat JE, Monte-Boquet E, Martín-Cerezuela M, Cuéllar-Monreal MJ, Tarazona-Casany MV, Pérez-Huertas P, et al. *Pilot evaluation of home delivery program in haemophilia*. J Clin Pharm Ther. 2018;43(6):822-828.

Margusino-Framián L, Illarro-Uranga A, Lorenzo-Lorenzo K, Monte-Boquet E, Márquez-Saavedra E, Fernández-Bargiela N, Gómez-Gómez D, Lago-Rivero N, Poveda-Andrés JL, Díaz-Acedo R, Hurtado-Bouza JL, Sánchez-Gundín J, Casanova-Martínez C, Morillo-Verdugo R. *Pharmaceutical care to hospital outpatients during the COVID-19 pandemic*. Telepharmacy. Farm Hosp. 2020;44(7):61-65.

Mondorf W, Siegmund B, Mahnel R, Richter H, Westfeld M, Galler A, Pollmann H. *Haemoassist. A hand-held electronic patient diary for haemophilia home care*. Haemophilia 2009;15:464-7.

Walker I, Sigouin C, Sek J, Almonte T, Carruthers J, Chan A et al. *Comparing hand-held computers and paper diaries for haemophilia home therapy: a randomized control trial*. Haemophilia 2004; 10: 698–702.

Arnold E, Heddle N, Lane S, Sek J, Almonte T, Walker I. *Handheld computers and paper diaries for documenting the use of factor concentrates used in haemophilia home therapy: a qualitative study*. Haemophilia 2005; 11: 216–26.

Vallee-Smejda S, Hahn M, Aubin N, Rosmus C. *Recording practices and satisfaction of hemophilic patients using two different data entry systems*. Comput Inform Nurs 2009; 27(6): 372–8.

Goedhart-de Wolf G, Fischer K, Driessens M, Van der Meer F. *Dutch Hemophilia Patient Registry and Digital Infusion Log*. Haemophilia. 2017;23(Suppl. 2):62.

Lavin M, Singleton E, Bird R, et al. *Utilisation of Smartphone Technology in Managing Prophylaxis for Patients with Haemophilia*. Res Pract Thromb Haemost. 2017;1(Suppl. 1):670-671.

Oldenburg J, Langenkamp R, Goldmann G. *Implementation and Migration of Haemophilia-treatment-diaries from Paper Based to Electronic Documentation at Haemophilia CCC at the University of Bonn*. Res Pract Thromb Haemost. 2017;1(Suppl. 1):694.

Cuesta-Barriuso R, López-Pina JA, Nieto-Munuera J, Sagarra-Valls G, Panisello-Royo JM, Torres-Ortuño A. *Effectiveness of the Medtep Hemophilia online platform for adherence to prophylactic treatment in haemophilia patients: Results from a 1-year observational study*. Haemophilia 2018 [Epub ahead of print].

Kulkarni R. *Use of telehealth in the delivery of comprehensive care for patients with haemophilia and other inherited bleeding disorders*. Haemophilia 2018;24:33-42.

Jacobson K, Hooke MC. *Telehealth videoconferencing for children with hemophilia*. Doménico J. Biofarmacia y farmacocinética. Vol. I: Farmacocinética. Vol. II: Biofarmacia. Madrid. Síntesis; 2001.

- Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. *Farmacología humana*. 4.a ed. Barcelona: Masson; 2003.
- Bauer LA. *Applied Clinical Pharmacokinetics*. 2.a ed. McGraw Hill Medical; 2008.
- Domínguez-Gil Hurlé A. *Monitorización de fármacos en la práctica clínica*. Salamanca: Universidad de Salamanca; 2015.
- Winter ME. *Basic clinical pharmacokinetics*. 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2003.
- Burton ME, Shaw LM, Schentag JJ, Evans WE. *Applied Pharmacokinetics-Pharmacodynamics. Principles of Therapeutic Drug Monitoring*. 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
- Iorio A, Blanchette V, Blatny J, Collins P, Fischer K, Neufeld E. *Estimating and interpreting the pharmacokinetic profiles of individual patients with hemophilia A or B using a population pharmacokinetic approach: communication from the SSC of the ISTH*. *J Thromb Haemost* 2017;15:2461-5.
- Calvo MV, García JM, Martínez J, Fernández MM. *Farmacocinética clínica*. Tomo I. Fundación de Farmacia Hospitalaria. Barcelona: Doyma; 2002.
- Peck CC, Sheiner LB, Nichols A. *The problem of choosing weights in non-linear regression analysis of pharmacokinetic data*. *Drug Metab Rev* 1984;15:113.
- Peck CC, Beal SL, Sheiner LB, Nichols A. *Extended least squares non-linear regression: a possible solution to the "choice of weights" problem in analysis of individual pharmacokinetics principles of therapeutic drug monitoring*. 3th ed. Vancouver Applied therapeutics. Inc; 1992.
- Sheiner LB, Beal SB. *Bayesian individualization of pharmacokinetics: Simple implementation and comparison with non Bayesian methods*. *J Pharm Sci* 1982;72:1344-8.
- Jelliffe RW, Schumitzky A, van Guilder M, Liu M, Hu L, Maire P, et al. *Individualizing drug dosage regimens: roles of population pharmacokinetic and dynamic models, Bayesian fitting and adaptive control*. *Ther Drug Monit* 1993;15(5):380-93.
- Oldenburg J. *Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens*. *Blood* 2015;125:2038-44.
- Björkman S, Folkesson A, Jönsson S. *Pharmacokinetics and dose requirements of factor VIII over the age range 3-74 years: a population analysis based on 50 patients with long-term prophylactic treatment for haemophilia A*. *Eur J Clin Pharmacol* 2009;65:989-98.
- Björkman S, Folkesson A, Berntorp E. *In vivo recovery of factor VIII and factor IX: intra- and inter-individual variance in a clinical setting*. *Haemophilia* 2007;13:2-8.
- McEneny-King A, Iorio A, Foster G, Edginton AN. *The use of pharmacokinetics in dose individualization of factor VIII in the treatment of hemophilia A*. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2016;12:1313-21.
- Björkman S, Blanchette VS, Fischer K, Oh M, Spotts G, Schroth P, et al. *Comparative pharmacokinetics of plasma- and albumin-free recombinant factor VIII in children and adults: the influence of blood sampling schedule on observed age-related differences and implications for dose tailoring*. *J Thromb Haemost* 2010;8:730-6.

Jiménez-Yuste V, Lejniece S, Klamroth R, Suzuki T, Santagostino E, Karim F, et al. *The pharmacokinetics of a B-domain truncated recombinant factor VIII, turoctocog alfa (NovoEight(R)), in patients with hemophilia A.* J Thromb Haemost 2015;13:370-9.

Sanders YV, Giezenaar MA, Laros van Gorkom BA, Meijer K, van der Bom JG, Crossen MH, et al. *von Willebrand disease and aging: an evolving phenotype.* J Thromb Haemost 2014;12:1066-75.

Björkman S, Oh M, Spotts G, Schroth P, Fritsch S, Ewenstein BM, et al. *Population pharmacokinetics of recombinant factor VIII: the relationships of pharmacokinetics to age and body weight.* Blood 2012;119:612-8.

McEneny-King A, Chelle P, Henrard S, Hermans C, Iorio A, Edginton AN. *Modeling of Body Weight Metrics for Effective and Cost-Efficient Conventional Factor VIII Dosing in Hemophilia A Prophylaxis.* Pharmaceutics 2017;9(4) pii: E47.

Fischer K, Pendu R, van Schooten CJ, van Dijk K, Denis CV, van den Berg HM, Lenting PJ. *Models for prediction of factor VIII half-life in severe haemophiliacs: distinct approaches for blood group O and non-O patients.* PLoS One 2009;4(8):e6745.

Kepa S, Horvath B, Reitter-Pfoertner S, Schemper M, Quehenberger P, Grundbichler M, et al. *Parameters influencing FVIII pharmacokinetics in patients with severe and moderate haemophilia A.* Haemophilia 2015;21(3):343-50.

Björkman S, Shapiro AD, Berntorp E. *Pharmacokinetics of recombinant factor IX in relation to age of the patient: implications for dosing in prophylaxis.* Haemophilia. 2001;7(2):133-139.

Björkman S. *Population pharmacokinetics of recombinant factor IX: implications for dose tailoring.* Haemophilia. 2013;19:753-757.

Suzuki A, Tomono Y, Korth-Bradley JM. *Population pharmacokinetic modelling of factor IX activity after administration of recombinant factor IX in patients with haemophilia B.* Haemophilia 2016;22(5):e359-66.

Diao L, Li S, Ludden T, et al. *Population pharmacokinetic modelling of recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) in patients with haemophilia B.* Clin Pharmacokinet. 2014;53:467-77.

Zhang Y, Roberts J, Bensen-Kennedy D, et al. *Population pharmacokinetics of a new long-acting recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein for patients with severe hemophilia B.* J Thromb Haemost. 2016;14:2132-40.

Iorio A, Fischer K, Blanchette V, Rangarajan S, Young G, Morfini M. *Tailoring treatment of haemophilia B: accounting for the distribution and clearance of standard and extended half-life FIX concentrates.* Thromb Haemost 2017;117(6):1023-30.

Kitchen S, Jennings I, Makris M, Kitchen DP, Woods TA, Walker ID. *Factor VIII assay variability in postinfusion samples containing full length and B-domain deleted FVIII.* Haemophilia 2016;22(5):806-12.

Kitchen S, Tiefenbacher S, Gosselin R. *Factor Activity Assays for Monitoring Extended Half-Life FVIII and Factor IX Replacement Therapies*. *Semin Thromb Hemost*. 2017;43(3):331-337.

Toutain PL, Bousquet-Mélou A. *Plasma clearance*. *J Vet Pharmacol Therap*, 2004; 27: 415-425.

Lee M, Morfini M, Schulman; *Ingerslev J and the Factor VIII/ Factor IX Scientific and Standardization Committee of the International Society for Thrombosis and Haemostasis. The design and analysis of pharmacokinetic studies of coagulation factors 2001*. Available from: https://www.isth.org/members/group_content_view.asp?group=100348&id=159244 [Acceso: 05 febrero 2020].

Iorio A, McEneny-King A, Keepanasseril A, Foster G, Edginton A. *What is the role for population pharmacokinetics in hemophilia?* *Int J Pharmacokinet* 2017;2:125-36.

Björkman S. *Limited blood sampling for pharmacokinetic dose tailoring of FVIII in the prophylactic treatment of haemophilia A*. *Haemophilia* 2010;16:597-605.

Collins PW, Fischer K, Morfini M, Blanchette VS, Björkman S; *International Prophylaxis Study Group Pharmacokinetics Expert Working Group. Implications of coagulation factor VIII and IX pharmacokinetics in the prophylactic treatment of haemophilia*. *Haemophilia* 2011;17:2-10.

Collins PW, Blanchette VS, Fischer K, Björkman S, Oh M, Fritsch S, et al. *Break-through bleeding in relation to predicted factor VIII levels in patients receiving prophylactic treatment for severe hemophilia A*. *J Thromb Haemost* 2009;7:413-20.

Broderick CR, Herbert RD, Latimer J, et al. *Association between physical activity and risk of bleeding in children with hemophilia*. *JAMA*. 2012;308(14):1452-9.

Hilberg T. *Programmed Sports Therapy (PST) in People with Haemophilia (PwH) "Sports Therapy Model for Rare Diseases"*. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):38.

Pérez-Alenda S, Carrasco JJ, Megías-Vericat JE, Poveda JL, Bonanad S, Querol F. *Quantification of physical activity in adult patients with haemophilic arthropathy in prophylaxis treatment using a fitness tracker*. *Haemophilia* 2018; 24:e28-32.

Iorio A, Iserman E, Blanchette V, Dolan G, Escuriola Ettingshausen C, Hermans C, et al. *Target plasma factor levels for personalized treatment in haemophilia: a Delphi consensus statement*. *Haemophilia* 2017;23:e170-9.

Gringeri A, Doralt J, Valentino LA, Crea R, Reininger AJ. *An innovative outcome-based care and procurement model of hemophilia management*. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2016;16:337-45.

Hazendonk HCAM, van Moort I, Mathôt RAA, Fijnvandraat K, Leebeek FWG, Collins PW, et al; *OPTI-CLOT study group. Setting the stage for individualized therapy in hemophilia: What role can pharmacokinetics play?* *Blood Rev* 2018 [Epub ahead of print]

Lock J, de Bekker-Grob EW, Urhan G, Peters M, Meijer K, Brons P, et al; *'OPTI-CLOT' study group. Facilitating the implementation of pharmacokinetic-guided dosing of prophylaxis in haemophilia care by discrete choice experiment*. *Haemophilia*. 2016;22:e1-e10.

Croteau SE, Padula M, Quint K, D'Angelo L, Neufeld EJ. *Center-based quality initiative targets youth preparedness for medical independence: HEMO milestones tool in a comprehensive hemophilia clinic setting*. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63:499–503.

Valentino LA, Pipe SW, Collins PW, Blanchette VS, Berntorp E, Fischer K, et al. *Association of peak factor VIII levels and area under the curve with bleeding in patients with haemophilia A on every third day pharmacokinetic-guided prophylaxis*. *Haemophilia* 2016;22:514-20.

Carlsson M, Berntorp E, Björkman S, Lethagen S, Ljung R. *Improved cost-effectiveness by pharmacokinetic dosing of factor VIII in prophylactic treatment of haemophilia A*. *Haemophilia* 1997;3:96-101.

Valentino LA, Mamonov V, Hellmann A, Quon DV, Chybicka A, Schroth P, et al. *Prophylaxis Study Group. A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in haemophilia A management*. *J Thromb Haemost* 2012;10:359-67.

myPKFIT versión 3.0 | *Manual de usuario*, VV-00952298, 06/2018.

Álvarez-Román MT, Fernández-Bello I, de la Corte Rodríguez H, Hernández Moreno AL, Martín Salces M, Butta Coll N, et al. *Experience of tailoring prophylaxis using factor VIII pharmacokinetic parameters estimated with myPKFIT in patients with severe haemophilia A without inhibitors*. *Haemophilia* 2017;23:e50-e54.

Pasca S, Milan M, Sarolo L, Zanon E. *PK-driven prophylaxis versus standard prophylaxis: When a tailored treatment may be a real and achievable cost-saving approach in children with severe hemophilia A*. *Thromb Res* 2017;157:58-63.

Pérez-Alenda S, Carrasco JJ, Megías-Vericat JE, Poveda JL, Bonanad S, Querol F. *Quantification of physical activity in adult patients with haemophilic arthropathy in prophylaxis treatment using a fitness tracker*. *Haemophilia* 2018;24:e28-32.

Mingot-Castellano ME, Parra R, Núñez R, Martorell M. *Improvement in clinical outcomes and replacement factor VIII use in patients with haemophilia A after factor VIII pharmacokinetic-guided prophylaxis based on Bayesian models with myPKFIT®*. *Haemophilia*. 2018;24: e338-e343.

Megías-Vericat JE, Bonanad S, Haya S, Haya S, Cid AR, Marqués MR, et al. *Bayesian pharmacokinetic-guided prophylaxis with recombinant factor VIII in severe or moderate haemophilia A*. *Thromb Res* 2019;174: 151-62.

Nagao A, Yeung CHT, Germini F, Suzuki T. *Clinical outcomes in hemophilia A patients undergoing tailoring of prophylaxis based on population-based pharmacokinetic dosing*. *Thromb Res*. 2018;173:79-84 [Epub ahead of print].

Iorio A, Keepanasseril A, Foster G, Navarro-Ruan T, McEneny-King A, Edginton AN, et al. *Development of a Web-Accessible Population Pharmacokinetic Service -Hemophilia (WAPPS-Hemo) Study Protocol*. *JMIR Res Protoc* 2016;5(4):e239.

McEneny-King A, Foster G, Iorio A, Edginton AN. *Data Analysis Protocol for the Development and Evaluation of Population Pharmacokinetic Models for Incorporation Into the Web-Accessible Population Pharmacokinetic Service* - Hemophilia (WAPPS-Hemo). *JMIR Res Protoc* 2016;5(4):e232.

Hua B, Lee A, Fan L, Li K, Zhang Y, Poon MC, et al. *Low-dose factor VIII infusion in Chinese adult haemophilia A patients: pharmacokinetics evidence that daily infusion results in higher trough level than with every-other-day infusion with similar factor VIII consumption*. *Haemophilia* 2017;23(3):417-21.

Stemberger M, Kallenbach F, Schmit E, McEneny-King A, Germini F, Yeung CHT, et al. *Impact of Adopting Population Pharmacokinetics for Tailoring Prophylaxis in Haemophilia A Patients: A Historically Controlled Observational Study*. *Thromb Haemost* 2019; 119(3):368-76.

Megías-Vericat JE, Bonanad S, Haya S, Cid AR, Marqués MR, Monte-Boquet E, et al. *Cross-sectional comparative study of pharmacokinetics and efficacy between sucrose-formulated recombinant factor VIII (Kogenate®) and BAY 81-8973 (Kovaltry®) in patients with severe or moderate haemophilia A in prophylaxis*. *Haemophilia*. 2019; 25(3):e215-e218.

Carcao MD, Chelle P, Clarke E, Kim L, Tiseo L, Morfini M, Hossain T, Rand ML, Brown C, Edginton AN, Lillicrap D, Iorio A, Blanchette VS. *Comparative pharmacokinetics of two extended half-life FVIII concentrates (Eloctate and Adynovate) in adolescents with hemophilia A: Is there a difference?* *J Thromb Haemost*. 2019; 17(7):1085-1096.

Hua BL, Chelle P, Yeung C, Gu J, Zhao YQ, Iorio A. *Population pharmacokinetics of two recombinant human coagulation factor VIII preparations in patients with hemophilia A*. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2019; 40(8):673-677.

Shah A, Solms A, Wiegmann S, Ahsman M, Berntorp E, Tiede A, Iorio A, Mancuso ME, Zhivkov T, Lissitchkov T. *Direct comparison of two extended-half-life recombinant FVIII products: a randomized, crossover pharmacokinetic study in patients with severe hemophilia A*. *Ann Hematol*. 2019; 98(9):2035-2044.

Escuriola Ettingshausen C, Hegemann I, Simpson ML, et al. *Favorable pharmacokinetics in hemophilia B for nonacog beta pegol versus recombinant factor IX-Fc fusion protein: A randomized trial*. *Res Pract Thromb Haemost*. 2019;3(2):268-276.

Preijers T, Hazendonk HCAM, Fijnvandraat K, Leebeek FWG, Cnossen MH. *In silico evaluation of limited blood sampling strategies for individualized recombinant factor IX prophylaxis in hemophilia B patients*. *Haemophilia* 2016;22:100-1.

Brekkan A, Berntorp E, Jensen K, Nielsen EI, Jonsson S. *Population pharmacokinetics of plasma-derived factor IX: procedures for dose individualization*. *J Thromb Haemost* 2016;14(4):724-32.

Iorio A, Blanchette V, Blatny J, Collins P, Fischer K, Neufeld E. *Estimating and interpreting the pharmacokinetic profiles of individual patients with hemophilia A or B using a population pharmacokinetic approach: communication from the SSC of the ISTH*. *J Thromb Haemost* 2017;15:2461-5.

Chelle P, Yeung CHT, Bonanad S, Morales Muñoz JC, Ozelo MC, Megías Vericat JE, Iorio A, Spears J, Mir R, Edginton A. *Routine clinical care data for population pharmacokinetic modeling: the case for Fandhi/Alphanate in hemophilia A patients*. J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2019;46(5):427-438. Erratum in: J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2019; 46(5):439.

Chelle P, Yeung CHT, Croteau SE, Lissick J, Balasa V, Ashburner C, Park YS, Bonanad S, Megías-Vericat JE, Nagao A, Wynn T, Corrales-Medina F, Tran H, Sharathkumar A, Chitlur M, Sarmiento S, Edginton A, Iorio A. *Development and Validation of a Population-Pharmacokinetic Model for Rurioctacog Alfa Pegol (Adynovate®): A Report on Behalf of the WAPPS-Hemo Investigators Ad Hoc Subgroup*. Clin Pharmacokinet. 2020;59(2):245-256.

DISCURSO DE CONTESTACIÓN DEL ACADÉMICO DE NÚMERO ILMO. SR. DR. D. JAVIER HERNÁNDEZ HABA

Excmo. Sr. Presidente de la Academia de Farmacia de la CV

Excmas. e Ilmas. Sras. y Sres. Académicos

Dignísimas Autoridades Universitarias y Sanitarias

Señoras y Señores:

Por el honor que supone, agradezco enormemente a esta joven pero docta institución la deferencia al designarme para exponer y glosar los notables méritos del nuevo Académico de Número, el Dr. José Luis Poveda Andrés. Y si honrado me siento por esta representación en acto tan solemne, no lo soy menos por la persona que hoy recibimos en la academia, dada la brillantez de su labor profesional como farmacéutico en el ámbito hospitalario, pues la brevedad de este acto, ni siquiera permitiría enumerar.

La carrera del Dr. Poveda es un ejemplo de la unión del talento, la vocación y el esfuerzo. Nació en Valencia en 1962, en el seno de una humilde familia dedicada a las labores agrícolas, asentada en el Valle de Ayora, entre Cofrentes y Jalance, en el hermoso paraje de las confluencias de los ríos Júcar y Gabriel, a escasos kilómetros de mi Requena natal. Sus padres hacen un enorme sacrificio personal y económico para poder enviarlo a realizar su etapa escolar en el Colegio Salesiano San Juan Bosco, donde ya despunta como alumno aventajado y manifiesta un gran interés por la biología y la química, pero fundamentalmente se percata de la necesidad de cuestionar las cosas, pensar y razonar según el método científico. Es entonces cuando descubre su interés por la investigación en ciencias de la salud y sueña con poder hacerlo en el futuro.

Con esa idea quiso comenzar su Licenciatura en la Facultad de Medicina y Cirugía de la Universidad de Valencia, pero un afortunado error burocrático lo llevó a la recién creada Facultad de Farmacia y pronto encontró la forma de desarrollar esa faceta sanitaria que tanto le atraía, así como su capacidad de liderazgo que pronto demostró en su calidad de delegado de facultad. Esa etapa de formación, auténticamente privilegiada, terminó brillantemente en 1985 con su Licenciatura en Farmacia, orientación sanitaria, y la calificación global de Sobresaliente. Un año más tarde, obtuvo el grado de licenciado en Farmacia, mediante la modalidad de tesina, con la calificación igualmente de sobresaliente, con un trabajo realizado en el Departamento de Química en colaboración con la Universidad de Georgetown (Washington) sobre el desarrollo de compuestos para el tratamiento del SIDA denominado "*Estudio preliminar de interacciones del peryodato con hetero-polioxo-wolframatos*". Es entonces cuando inicia su formación como farmacéutico interno residente en el Hospital Dr. Peset de Valencia bajo la tutela de su profesor y maestro, el Dr. Víctor Jiménez Torres.

Completó sus estudios académicos con la realización de su tesis doctoral en el Departamento de Farmacología y Farmacotécnica, dentro del programa Biodisponibilidad y aspectos biofísicos y clínicos de los medicamentos sobre el tema "*Aplicación de un programa de control de calidad a la nutrición parenteral total de pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos*". Fue defendida en 1992, e igualmente obtuvo la máxima calificación posible de Doctor en Farmacia "*Cum Laude*".

Tras completar el periodo de formación como farmacéutico interno residente en el servicio de farmacia del hospital Dr. Peset del Servicio Valenciano de Salud durante los años 1988 a 1990, obtiene el título superior de Farmacéutico Especialista en Farmacia Hospitalaria.

El Dr. Poveda también es Diplomado en Sanidad (1999) y en Farmacoeconomía y Análisis del Uso de los Medicamentos (2001/02), títulos ambos expedidos por la Escuela Nacional de Sanidad. Es igualmente Diplomado en investigación operativa y teoría de sistemas por la Universidad de Valencia (1989/90) y Diplomado en Gestión de Servicios Clínicos, IVESP (1995).

Ha realizado diversos cursos Masters, como:

- Máster en Salud Pública y Administración de Sistemas Sanitarios. Realizado en el IVESP y expedido por la Universidad de Valencia en 1994.
- Máster en Dirección Médica y Gestión Clínica, de la Universidad Nacional de Educación a Distancia en 2006, Madrid.
- Máster en Economía de la Salud y del Medicamento de la Universidad Pompeu Fabra de Barcelona en 2009.
- Máster propio internacional de seguimiento farmacoterapéutico al paciente VIH/Sida (on line) 1ª ed., expedido por la Universidad de Granada en 2010.

Tiene acreditado la realización de 36 cursos de perfeccionamiento teóricos o prácticos de más de 40 h de duración.

A lo largo de su trayectoria académica ha desempeñado sucesivamente los cargos de Profesor Asociado Asistencial de Ciencias de la Salud en el Departamento de Farmacología de la Universidad de Valencia desde 2004 hasta la actualidad y en el Departamento de Práctica Asistencial de la Universidad CEU Cardenal Herrera desde el año 2009 al 2017. También ha sido profesor-tutor de prácticas tuteladas en el servicio de farmacia de diversos hospitales.

Ha presentado más de 600 comunicaciones y ponencias en Cursos y Congresos nacionales e internacionales. Es autor de más 250

artículos en revistas científicas. Y cuenta con su participación en más de 100 capítulos de libros y monografías de su especialidad.

Ha sido galardonado, individual o colectivamente, con más de 30 premios por diferentes instituciones sanitarias y sociedades científicas, por su labor asistencial, docente y de investigación. Destacaríamos el haber ganado en diversas ediciones los Premios Best in Class según la clasificación ICAP al mejor servicio de farmacia en atención al paciente.

Desde 2015, El Dr. Poveda es Presidente de la Comisión Nacional de la Especialidad de Farmacia Hospitalaria. También ha Presidido la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) durante el periodo 2008-2015, e igualmente presidió la Fundación Española de Farmacia Hospitalaria durante ese mismo periodo.

Ha ejercido su actividad profesional en los diferentes Servicios de Farmacia de los Hospitales de Hellín (1991), de Ontinyent (1994-95 y 1996-99), Hospital Lluís Alcanyís de Xàtiva (1995-96) y Hospital General de Albacete (1999-2003). Además de una etapa complementaria en los Servicios Especiales de Urgencia de Castellón (1991-1994) como facultativo especialista.

Desde el año 2003 es Jefe de Servicio de Farmacia y Director del Área Clínica del Medicamento del Hospital Universitario y Politécnico La Fe, dependiente de la Consellería de Sanitat de la Generalitat Valenciana, el más complejo y con mayor actividad de los hospitales de nuestra Comunitat, y uno de los tres con mayor reputación del Estado Español.

Ha desarrollado numerosas líneas de investigación, algunas de ellas abiertas en la actualidad como p.e.:

Tecnologías de la información y el conocimiento para mejorar el uso de los medicamentos.

Gestión de procesos para la mejora del circuito farmacoterapéutico en los hospitales.

La mejora de la seguridad en el uso de los medicamentos en Atención especializada.

Farmacocinética y farmacogenética aplicada a la farmacoterapia del paciente trasplantado.

Ha participado y participa en diversos proyectos de investigación financiados por diversas entidades así como en más de 30 proyectos gestionados por el Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Por citar solo algunos de los últimos:

- Gestión eficiente del uso terapias biológicas en reumatología.
- Optimización del tratamiento con adalimumab en la enfermedad de Crohn.
- Programa de conciliación y formación farmacoterapéutica al paciente trasplantado renal en el ámbito hospitalario.
- Evaluación de la situación actual de los biosimilares en España.
- Impacto de la adherencia a interferon beta-1 subcutáneo en la esclerosis múltiple.

Ha dirigido 6 tesis doctorales.

Es miembro de numerosas comisiones, entra las que destacáramos:

- Consejo científico del Instituto para la Acreditación y Evaluación de Prácticas Sanitarias. Conselleria de Sanidad.
- Comité asesor de adquisición de medicamentos. Conselleria de Sanidad.
- Consejo científico de la Fundación Salud 2000, Madrid.
- Consejo científico Fundamed. Madrid
- Comité de Ensayos Clínicos del Instituto de Investigación Príncipe Felipe. Valencia
- SAISE de Enfermedades raras. Conselleria de Sanidad Universal y Salud Pública

- Comisión de seguimiento y control del sistema de información sobre enfermedades raras de la Comunidad Valenciana.
- Comisión de utilización de Terapias Avanzadas. Ministerio de Sanidad

Tras este, por fuerza, resumido recorrido del Curriculum del nuevo académico, no debe sorprendernos la extraordinaria calidad y el profundo contenido de su discurso de ingreso. No creo exagerar si afirmo que se trata de una excelente monografía sobre el estado actual de la hemofilia, enfermedad genética rara que afecta casi en exclusividad a los varones.

La primera parte de su disertación es una completa revisión de la historia y prevalencia de la enfermedad, su cuadro clínico hemorrágico y diagnóstico con un énfasis especial en sus diversas terapias sustitutivas y tratamientos profilácticos.

Prosiguiendo con el índice de los capítulos del discurso, el Dr. Poveda se ocupa de resaltar la importancia del Servicio de Farmacia de su hospital en la gestión del proceso farmacoterapéutico del paciente hemofílico, dando paso así al bloque principal de su disertación, la farmacocinética individual y poblacional. Por obvias razones de espacio y de tiempo, concentraré mis comentarios en estos últimos aspectos de su discurso.

Como bien señala el Dr. Poveda, los farmacéuticos de hospital y el conjunto de personas adscritas al servicio de Farmacia deben trabajar por proveer una farmacoterapia integral y eficiente a los pacientes atendidos en el hospital y su ámbito de influencia, de forma corresponsable con el resto del equipo, añadiendo calidad al proceso asistencial, de forma que contribuya a la obtención de los objetivos terapéuticos establecidos, y a mejorar el estado de salud de la población. Esta misión posiciona al farmacéutico de hospital en un agente sanitario con participación activa en la individualización de la farmacoterapia de un paciente concreto. Además, es implícito a sus funciones realizar las actividades para que el sistema de utilización de medicamentos en el hospital, funcione en términos de excelencia.

En este marco, el académico nos señala en su discurso desde su experiencia profesional, esta triple visión de los farmacéuticos de hospital, en el abordaje del paciente con hemofilia atendido en el Hospital Universitario y Politécnico la Fe. En efecto, nos describe las actividades que engloban la gestión de la utilización de los medicamentos para la hemofilia; la gestión de riesgos en el sistema farmacoterapéutico, y la gestión de los problemas de salud en el paciente. Especialmente esta perspectiva del paciente y del sistema, enriquece las funciones del farmacéutico clínico, pero le asigna igualmente más responsabilidad sobre los resultados obtenidos individualmente con los medicamentos.

Cabe resaltar, que las experiencias expuestas representan el escenario donde se localizan los puntos de encuentro que conforman el proceso farmacoterapéutico y complementan la tradicional visión del farmacéutico sólo como gestor del medicamento, reinterpretando el concepto de equipo multidisciplinar y la colaboración con otros profesionales sanitarios, como clave del éxito terapéutico. En este contexto, se aborda la hemofilia, un trastorno hemorrágico hereditario recesivo ligado al cromosoma X, caracterizado por la ausencia de un factor de coagulación sanguíneo, concretamente el factor VIII (*FVIII*) en la hemofilia A (*HA*) y el factor IX (*FIX*) en la hemofilia B (*HB*), donde las terapias sustitutivas que emplean *FVIII* y *FIX* continúan siendo los principales tratamientos indicados, tanto en las hemofilias graves como en las moderadas.

Actualmente, el tratamiento de elección en pacientes con hemofilia grave es la profilaxis, que ha demostrado superioridad en la prevención de sangrados y en la aparición de daño articular frente al tratamiento a demanda. El objetivo del tratamiento profiláctico es que los pacientes con hemofilia grave se comporten clínicamente como pacientes con hemofilia moderada, y para ello es preciso mejorar y optimizar las pautas posológicas. Es ahí, donde muy recientemente en este campo se incorpora la farmacocinética, y especialmente la poblacional de la mano del farmacéutico hospitalario.

Es singular, por lo novedoso, la participación activa del paciente en el modelo. De hecho, la mayor implicación del paciente, dejando atrás la medicina sobreprotectora, va a permitir en los próximos años adaptar los tratamientos a las preferencias de los pacientes y mejorar el control de la enfermedad. La monitorización en tiempo real del trata-

miento y de la actividad física ayudará a conocer las causas reales de los sangrados, para así poder actuar directamente sobre ellas y concienciar al paciente de la importancia del cumplimiento de las recomendaciones para alcanzar el objetivo de sangrado cero.

Es evidente, que los pacientes hemofílicos, requieren una atención integral realizada por equipos multidisciplinares compuestos por hematólogos, farmacéuticos, médicos rehabilitadores, fisioterapeutas, enfermeras, psicólogos, traumatólogos, radiólogos, etc. La colaboración entre estos profesionales en el hospital la FE, es un ejemplo de éxito, que ha permitido desarrollar diferentes proyectos encaminados a mejorar el tratamiento de los pacientes hemofílicos.

Como bien se señala en el discurso, los farmacéuticos tienen mucho que aportar dentro de la atención sanitaria en general, y a los pacientes hemofílicos en particular, no solo desde el punto de vista de la dispensación del tratamiento, en el control de la adherencia y en la atención farmacoterapéutica. También como se detalla en el discurso, en la individualización de la profilaxis guiada por farmacocinética, en favorecer el empleo de app móviles y otras herramientas 2.0 o en buscar nuevas formas de dispensación como el home delivery.

Este hecho, aunque innovador, por otra parte, no es nuevo. Así, el farmacéutico de hospital, en el transcurso de su corta evolución histórica, ha sido testigo activo de un cambio extraordinario en su actividad profesional. Un viaje largo y continuo que les ha permitido moverse desde el voluntarismo a los criterios de calidad y seguridad; desde el empirismo a la farmacocinética; desde la dispensación en dosis unitarias a la farmacovigilancia, el seguimiento farmacoterapéutico o la medición de resultados de salud. Una trayectoria de aprendizaje continuado que les ha capacitado desde la evidencia científica a liderar la construcción de guías farmacoterapéuticas, y protocolos de utilización de medicamentos.

Un espacio, donde han sido capaces de construir puentes de colaboración con los servicios médicos. Un viaje tremendamente vital, que les ha permitido pasar de la soledad de la investigación a la incorporación en redes cooperativas con otros profesionales sanitarios.

Por todo lo expuesto, observando la revisión continua que es necesario realizar de todos los paradigmas y retos asistenciales y terapéuticos en este campo de la hemofilia, deberán estar todos, y especialmente los farmacéuticos, dispuestos a seguir innovando, y adoptar una visión más amplia de las interrelaciones de los equipos asistenciales, donde el paciente sea el verdadero centro del sistema. De todo ello, es un ejemplo el equipo del Servicio de Farmacia dirigido por el Dr. Poveda en el Hospital Universitario y Politécnico la Fe de Valencia.

Estoy convencido que la calidad científica y humana del nuevo Académico, resultará enormemente enriquecedora. Estoy seguro que así será. Démosle, por tanto, la bienvenida a esta Academia de Farmacia.



**Colegio Oficial
de Farmacéuticos
de la Provincia
de Alicante**

MICOF

MUY ILUSTRE COLEGIO OFICIAL
DE FARMACÉUTICOS DE VALENCIA



**Il·lustre
Col·legi Oficial
de Farmacèutics
de Castelló**