

## HEMODERIVADOS

*Los hemoderivados registrados constituyeron un grupo particular y diferenciado dentro de las especialidades farmacéuticas. Conceptualmente se entiende por hemoderivados aquellas especialidades farmacéuticas cuyo principio activo proviene del plasma de donantes humanos sanos a través de un proceso de fraccionamiento y purificación adecuado.*

*Los hemoderivados de uso terapéutico, dada su estructura proteica compleja, no pueden obtenerse mediante los métodos de síntesis química y biológica generales aplicados a la síntesis farmacológica. Los hemoderivados deben obtenerse, pues, a partir de la única fuente natural conocida: el plasma de donantes humanos sanos a través del fraccionamiento selectivo de dicho plasma. A escala industrial, la obtención de hemoderivados se constituye como un proceso de fraccionamiento global del plasma de grandes «pools» donantes. El objetivo básico del fraccionamiento consiste en someter el plasma a una serie de procesos tecnológicos de purificación y concentración que permiten obtener, en último extremo, un producto que permita la utilización terapéutica de los distintos hemoderivados en un vehículo seguro y eficaz.*

*Los métodos de fraccionamiento empleados por la industria farmacéutica se basan en la crioprecipitación y en la precipitación fraccional de grupos de proteínas con etanol frío en condiciones controladas y a baja temperatura. Básicamente se han seguido dos esquemas principales: el método Cohn-Onclay y el de Kistler-Nishmann. Ambos métodos se basan en cinco variables: concentración de etanol, pH, fuerza iónica, temperatura y concentración proteica. Variando la concentración de alcohol y la constante dieléctrica de la mezcla proteica se consigue una precipitación selectiva de las proteínas plasmáticas. En cada fracción separada se obtiene, tras purificaciones posteriores, una proteína específica con interés terapéutico.*

*Las características fundamentales de este grupo de fármacos son: tener una estructura proteica compleja, lo que obliga a que su administración sea exclusivamente parenteral, intravenosa en la mayor parte de los casos. El origen plasmático hace que el riesgo de transmisión de infecciones transfusionales no esté completamente descartado. Este riesgo está prácticamente abolido al menos en lo que se refiere a los virus patógenos conocidos, tanto para el receptor como para el manipulador. El fraccionamiento impone una mayor variabilidad en las características interlote, que debe ser considerada. Finalmente, los hemoderivados presentan un contenido proteico elevado tanto por el propio principio como por las proteínas plasmáticas contaminantes que lo acompañan (purificación limitada); proteínas que por otro lado y debido al proceso tecnológico de fraccionamiento, purificación e inactivación pueden estar, en una proporción elevada, estructuralmente alteradas.*

*Recientemente se han comercializado «hemoderivados» obtenidos a partir de procesos de recombinación genética (concentrados de factor VIII). Otros productos de idéntico origen están pendientes de comercialización o en desarrollo. Parece claro que la recombinación genética es una alternativa al hemoderivado clásico a partir de dos características básicas: el plasma es una materia prima limitada en cantidad, la recombinación genética permite obtener cantidades prácticamente ilimitadas de cualquier hemoderivado. Al menos desde un punto de vista conceptual los productos de origen recombinante son seguros en relación a la posibilidad de transmisión de virus transfusionales. De hecho, algunas proteínas plasmáticas (factores de crecimiento hematopoyéticos) se han comercializado directamente como preparados de origen recombinante. En cualquier caso, la actitud profesional ante estos preparados no debe ser diferente, en principio, de la adoptada frente al resto de hemoderivados.*

*En relación a la administración, una actitud recomendable es el control minucioso y personalizado por lote (registro lotes/pacientes). Las razones del registro por lote provienen de las propias ca-*

racterísticas de los hemoderivados: la mayor variabilidad interlote (1-20 por 100) y la identificación de la aparición de reacciones adversas a determinados lotes lo aconsejan.

Los principales hemoderivados con interés terapéutico son: concentrados de factores de la coagulación (conc. FVIII, conc. FIX y conc. comp. protrombínico), inmunoglobulinas (IM, IV o IV específicas), antitrombina-III y albúmina, como ejemplos más conocidos, y fibrinógeno, Cl-esterasa inhibidor, alfa-1-proteasa, colinesterasa... menos utilizados.

Durante los días 9 y 10 de noviembre ha tenido lugar en Barcelona el I Curso de Introducción a la Farmacoterapia de los Hemoderivados. Las principales conclusiones en cuanto a criterios de selección y utilización han sido los siguientes:

Los concentrados de factor VIII (hemofilia A) o IX (hemofilia B) deben utilizarse bajo protocolo siguiendo dos estrategias de tratamiento: demanda o profilaxis. En cuanto a los preparados a emplear existe actualmente un cierto consenso en que los concentrados de factor VIII obtenidos por recombinación genética debieran utilizarse preferentemente en aquellos pacientes hemofílicos no tratados anteriormente o que sean VIH y VHC negativos. Las formas severas de la enfermedad de von Willebrand deben tratarse con concentrados de factor VIII que contengan factor von Willebrand estructuralmente activo.

Los concentrados de factores del complejo protrombínico (CP) [factores II, VII, IX y X (factores vitamina K dependientes)] deben emplearse en el tratamiento de déficits combinados de dichos factores —fundamentalmente adquiridos: hepatopatía, intoxicación/reversión de anticoagulación oral—. Debe valorarse la elección del preparado comercial en relación a la seguridad. En principio no se deben emplear CP para tratamiento sustitutivo de déficits congénitos selectivos ya que existen preparados específicos.

Al no existir unas indicaciones universalmente aceptadas, la utilización racional de albúmina exige (incluso más que otros hemoderivados) una protocolización de indicaciones que debiera considerar varios aspectos, entre los que cabría descartar los siguientes: sólo son candidatos aquellos pacientes con niveles plasmáticos inferiores a 20-25 g/l, en muchas situaciones es preferible la utilización de cristaloides y/o expansores del plasma, la protocolización debería poner especial atención en la duración del tratamiento.

Los criterios de selección y utilización de inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) deben contemplar varios aspectos:

a) Indicación. Debe ser una indicación autorizada o como mínimo ampliamente aceptada por la bibliografía internacional y/o conferencias de consenso. Este punto es importante ya que, a veces, existen situaciones en que este hecho no se tiene en cuenta.

b) Características técnicas. En ciertas situaciones el perfil técnico de una determinada inmunoglobulina puede ser un factor de decisión. Los aspectos más relevantes a tener en cuenta son:

— Conocimiento de la política de donantes del fabricante: cantidad, controles, procedencia...

— Método de purificación empleado y grado de seguridad de no transmisión de partículas víricas.

— Contenido en IgA.

— Porcentaje de polímeros y fracciones. Distribución de subclases.

— Integridad del fragmento Fc.

— Contenido en determinados anticuerpos: tétanos, citomegalovirus, hepatitis B...

— Criterios de costes.

La inmunoglobulina de administración intramuscular (IGIM) sufren un proceso de fraccionamiento menos selectivo, que desnaturaliza una parte de las inmunoglobulinas, por lo que no deben administrarse por vía intravenosa —riesgo de activación del complemento—. La IGIM con interés terapéutico son la antitetánica, antihepatitis B y anti-Rh.

La antitrombina III es necesaria para que el efecto anticoagulante de la heparina se manifieste. De hecho cuando existe un déficit importante de esta última la acción anticoagulante

*de la heparina disminuye. Sin embargo, y a la luz de los conocimientos actuales, no existe un consenso universalmente aceptado sobre las indicaciones de la antitrombina III. Su uso podría estar justificado en pacientes con déficit congénito de antitrombina III con riesgo de trastornos tromboembólicos (intervenciones quirúrgicas, parto, etc.). Sus indicaciones son más controvertidas en déficit adquiridos.*

*Existen otros hemoderivados, cuantitativamente menos importantes, pero que presentan indicaciones concretas: concentrados de fibrinógeno, inhibidor de Cl-esterasa o  $\alpha_1$ -antitripsina, algunos no registrados en España, sometidos a pasteurización y por tanto con riesgo mínimo de transmisión de partículas víricas.*

**R. J. JÓDAR MASANÉS**  
**J. B. MONTORO RONSANO**  
**Hospital Vall d'Hebrón.**  
**Servicio de Farmacia. Barcelona**