



## REVISIÓN

Artículo bilingüe inglés/español

## Monitorización de factores de la coagulación en cirugía. Revisión sistemática

### Monitoring coagulation factors during surgery. A systematic review

Juan Eduardo Megías-Vericat<sup>1</sup> (ORCID 0000-0002-0369-5341),  
Santiago Bonanad-Boix<sup>2</sup> (ORCID 0000-0002-8390-8211),  
María Remedios Marqués-Miñana<sup>1</sup>, José Luis Poveda-Andrés<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia, Área del Medicamento, Hospital Universitari Politècnic La Fe, Valencia. España. <sup>2</sup>Unidad de Hemostasia y Trombosis, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia. España.

#### Autor para correspondencia

J. E. Megías Vericat  
Servicio de Farmacia, Área del Medicamento,  
Hospital Universitari i Politècnic La Fe,  
Av. Fernando Abril Martorell, 106,  
46026 Valencia. España.

Correo electrónico:  
megias\_jua@gva.es

Recibido el 15 de junio de 2021;  
aceptado el 15 de julio de 2021.  
DOI: 10.7399/fh.11766

#### Cómo citar este trabajo

Megías-Vericat JE, Bonanad-Boix S, Marqués-Miñana MR, Poveda-Andrés JL. Monitorización de factores de la coagulación en cirugía. Revisión sistemática. Farm Hosp. 2021;45(Supl 1):S94-101

#### Resumen

**Objetivo:** El manejo de las cirugías en pacientes hemofílicos es complejo y requiere de un ajuste adecuado de los factores de coagulación para evitar complicaciones hemorrágicas y un consumo elevado. El objetivo de esta revisión sistemática es analizar los estudios farmacocinéticos publicados en cirugía en pacientes con hemofilia, las metodologías empleadas, las principales covariables farmacocinéticas y las recomendaciones de las guías clínicas.

**Método:** Se ha realizado una búsqueda estructurada sin restricciones de fecha ni idioma en Pubmed, Cochrane y Database of Abstracts of Reviews of Effects empleado los mismos términos de búsqueda: (*hemophilia or haemophilia*), *surgery* y (*pharmacokinetics or PK*).

**Resultados:** La búsqueda sistemática obtuvo 186 resultados, de los que seleccionamos 34 artículos. Muchos estudios analizaban el uso de perfusiones continuas con el objetivo de lograr niveles estables de factor VIII o IX y reducir el consumo global, aunque su empleo ha caído en desuso. Durante décadas las guías clínicas recomendaban realizar estudios farmacocinéticos completos previos a la cirugía (9-11 muestras), según los cuales se ajusta la dosis prequirúrgica, así como la velocidad de infusión en caso de perfusión continua basándose en el aclaramiento calculado. Otra aproximación es el empleo de modelos poblacionales farmacocinéticos, ajustando con un número más limitado de muestras. Estas estimaciones farmacocinéticas prequirúrgicas pierden validez tan pronto como se inicia un procedimiento quirúrgico, y tienen que ajustarse con niveles pico y valle periódicos. Además, las guías clínicas recomiendan, en función del

#### Abstract

**Objective:** The management of surgeries in patients with hemophilia is complex and requires adequate clotting factor adjustment to avoid bleeding complications and excessive factor consumption. The aim of this systematic review is to analyze the pharmacokinetic studies published on surgery in hemophilic patients, the methodologies used, the main pharmacokinetic covariates applied, and the recommendations made by clinical guidelines.

**Method:** A structured search was performed in Pubmed, the Cochrane Library, and the Database of Abstracts of Reviews of Effects using the search terms hemophilia (or haemophilia), surgery and pharmacokinetics (or PK). No date or language limits were established.

**Results:** The search yielded 186 results, from which 34 articles were selected. Many of these analyzed the use of continuous infusions with the aim of achieving stable factor VIII or IX levels and reducing overall factor consumption. However, continuous infusions have fallen into disuse. For decades, clinical guidelines have recommended the performance of comprehensive pharmacokinetic studies prior to surgery (9-11 samples). The clearance rate obtained is used to adjust the presurgical factor dose (or the infusion rate in case of continuous perfusion). Another approach is the use of population pharmacokinetic models, which allow adjustments to be made based on a more limited number of samples. However, the validity of these presurgical pharmacokinetic estimates ceases as soon as the surgical procedure is initiated, making it necessary to adjust the dose based on periodic peak and trough levels. In addition, depending on the

#### PALABRAS CLAVE

Cirugía; Farmacocinética; Factor VIII; Factor IX; Estimación bayesiana.

#### KEYWORDS

Surgery; Pharmacokinetics; Factor VIII; Factor IX; Bayesian inference.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia  
Articles published in this journal are licensed with a  
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>  
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,  
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

tipo de cirugía, mantener los niveles de factores VIII y IX por encima de los umbrales específicos durante periodos, por lo que resulta fundamental emplear la farmacocinética durante el proceso pre y postquirúrgico. En los últimos años se han desarrollado modelos poblacionales farmacocinéticos de factores VIII y IX específicos para cirugía. Las principales covariables de estos modelos son la edad, el grupo sanguíneo y el tipo de cirugía para el factor VIII, y la edad y el peso corporal para el factor IX.

**Conclusiones:** La farmacocinética puede permitir ajustar de forma individual y protocolizada las cirugías en pacientes hemofílicos. El desarrollo de modelos farmacocinéticos poblacionales específicos para cirugía, incluyendo los factores de vida media extendida, permitirá optimizar estos tratamientos, con potencial reducción del consumo y las estancias hospitalarias.

## Introducción

La hemofilia es un trastorno hemorrágico hereditario infrecuente causado por una deficiencia en el factor VIII de la coagulación (FVIII) en la hemofilia A (HA) o el factor IX de la coagulación (FIX) en la hemofilia B (HB). Se asocia con la aparición espontánea de hemorragias articulares, a menudo recurrentes, que suelen provocar a largo plazo una artropatía degenerativa invalidante<sup>1</sup>. El tratamiento estándar en la hemofilia grave o moderada con fenotipo hemorrágico es la administración profiláctica del factor deficiente de forma regular y continuada para prevenir la presencia de sangrados y mejorar la calidad de vida<sup>2,3</sup>.

El uso de cualquier medición del nivel de actividad plasmática de FVIII/FIX post-infusión puede considerarse una aplicación básica de la farmacocinética (PK) al tratamiento de la hemofilia. Las tres situaciones donde se emplea más frecuentemente son: (i) la medición de los niveles pico y valle durante la profilaxis, (ii) la medición del pico y el valle en cirugía, o (iii) el índice de recuperación *in vivo* (IVR) y la semivida plasmática ( $t_{1/2}$ ) para guiar la inmunotolerancia en pacientes con inhibidores<sup>4</sup>.

Pese al uso generalizado de la profilaxis, es habitual la necesidad de cirugías ortopédicas, sobre todo en pacientes de mayor edad que no recibieron profilaxis primaria en su momento, y que en consecuencia han desarrollado artropatía hemofílica<sup>3</sup>. El manejo de este tipo de cirugías es complejo y requiere de un ajuste adecuado de la terapia de reemplazo para evitar complicaciones hemorrágicas. Además, debido al elevado coste de los factores de coagulación y a los consumos derivados de la cirugía, es recomendable el ajuste individualizado tanto desde una perspectiva terapéutica como económica<sup>4</sup>.

Históricamente se han empleado diferentes aproximaciones en el ajuste PK en cirugía. El objetivo de esta revisión sistemática es analizar los estudios de ajuste por PK publicados en cirugía en pacientes HA y HB, así como las metodologías empleadas, las principales covariables y las recomendaciones de las guías clínicas.

## Métodos

### Estrategia de búsqueda y selección de estudios

Para llevar a cabo la búsqueda se emplearon los criterios de las revisiones sistemáticas y metaanálisis de las guías PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses*) por dos revisores independientes (JEMV y SBB)<sup>5</sup>. Se realizó una búsqueda estructurada sin restricciones de fecha ni idioma en las siguientes bases de datos: Pubmed, Cochrane y Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE). Además, se realizó una búsqueda manual de las tablas de contenidos de las principales revistas científicas del campo de las coagulopatías. Se llevó a cabo una búsqueda secundaria a partir de las referencias reseñadas en los artículos ya seleccionados en la búsqueda primaria. No fue preciso contactar con expertos para identificar trabajos no recuperados en la revisión. La última búsqueda bibliográfica fue el 13 de abril de 2021. También se revisaron las últimas guías clínicas de la International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) y la World Federation of Hemophilia (WFH) para establecer los criterios empleados actualmente en los estudios PK en cirugía en pacientes con hemofilia.

Ambos autores realizaron la selección de estudios de forma independiente. En caso de desacuerdo, un tercer revisor decidió (MRM). Se emplearon los mismos términos de búsqueda en las diferentes bases de

datos: (*hemophilia or haemophilia*) and (*surgery*) and (*pharmacokinetics or PK*).

type of surgery, clinical guidelines recommend maintaining factor VIII and IX levels above specific thresholds for certain periods of time, which makes it essential to use pharmacokinetics during the pre- and post-surgical process. In recent years, specific factor VIII and factor IX pharmacokinetic population models have been developed for surgery. The main covariates of these population pharmacokinetic models are age, blood type, and type of surgery for factor VIII; and age and body weight for factor IX.

**Conclusions:** Pharmacokinetic estimation could allow individual and standardized intraoperative dose adjustments to be conducted in patients with hemophilia. The development of specific population pharmacokinetic models for surgery, including those based on extended half-life factors, will allow an optimization of current treatments, potentially reducing factor consumption and hospital stays.

datos: (*hemophilia or haemophilia*) and (*surgery*) and (*pharmacokinetics or PK*).

Los criterios de inclusión empleados fueron:

- Estudios que analizaron programas informáticos o aplicativos basados en modelos PK poblacionales (PopPK) para FVIII o FIX aplicados a cirugía.
- Estudios que analizaron un determinado FVIII o FIX en cirugía, realizando el ajuste de dosis basado en la PK previa.
- Estudios que analizaron el efecto de las covariables en la PK de los FVIII o FIX en cirugía.

Los criterios de exclusión incluyeron:

- Estudios que analizaron un determinado FVIII o FIX en cirugía, pero no especifican el empleo de la PK en los ajustes.
- Estudios que analizaron pacientes en situaciones especiales (pacientes con inhibidores).
- Estudios que analizaron otros factores de coagulación (factor de Von Willebrand, factor VII activado, factor XI, factor XIII, fibrinógeno, etc.).
- Estudios que analizaron terapias no sustitutivas (emicizumab).

A partir de los resultados obtenidos en la búsqueda primaria, se seleccionaron los artículos que cumplían los criterios de inclusión empleando su título y su resumen. A continuación, se realizó una selección secundaria a partir del artículo completo.

## Resultados

Nuestra búsqueda sistemática obtuvo 181 resultados de las bases de datos previamente descritas, así como 5 resultados identificados empleando otras fuentes (Figura 1). Tras la selección primaria quedaron un total de 41 citas para la lectura completa, seleccionándose finalmente 34 artículos que cumplían los criterios de inclusión. La concordancia en la selección de estudios entre los revisores fue excelente ( $kappa = 0,98$ ). Los datos más relevantes de los estudios incluidos se resumen en la tabla 1.

## Principales tipos de estudios de farmacocinética

### Farmacocinética individual clásica

La PK tradicional estima los parámetros individuales a partir de los niveles del fármaco obtenidos en diferentes tiempos de muestreo secuencial y exhaustivo tras una dosis de producto, sin emplear modelos poblacionales. De acuerdo con las recomendaciones de la ISTH, la medición de la PK individual de los FVIII y FIX requiere de 9-11 muestras en pacientes adultos (4 en la fase de distribución y 5-7 en la fase de eliminación) y de al menos 5 muestras en niños<sup>6</sup>. Es necesario también un periodo 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 para realizar el proceso, lo que hace que sea muy difícil de aplicar en la práctica clínica. Este tipo de estudios suelen limitarse a los ensayos clínicos, con grupos pequeños y homogéneos de pacientes con hemofilia, donde se requiere una técnica de referencia sometida a un bajo error intrínseco.

### Farmacocinética poblacional. Estimación bayesiana

El análisis bayesiano es un procedimiento estadístico para el ajuste de los datos de un paciente a un modelo general propuesto con antelación.

Figura 1. Diagrama de flujo de la revisión y búsqueda sistemática. FVIII: factor VIII; FIX: factor IX; PK: farmacocinética; PopPK: modelos PK poblacionales.

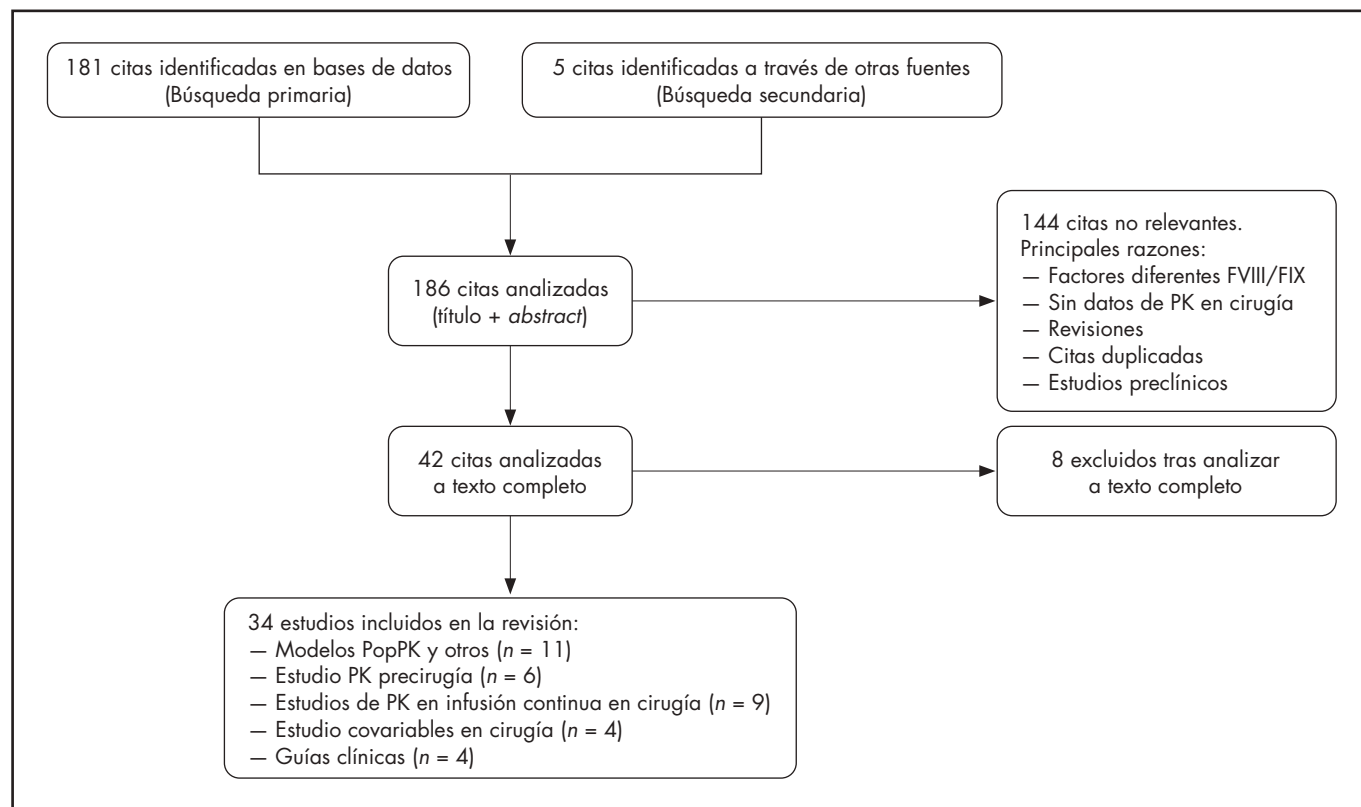


Tabla 1. Estudios de farmacocinética en cirugía en hemofilia incluidos en la revisión sistemática

Estudio, año	Objetivo del estudio	N	Hemofilia	Parámetros PK	Covariables	Tiempos de muestreo	Tipo de farmacocinética
Kasper <i>et al.</i> (1985) <sup>7</sup>	Estudio PK retrospectivo	350	HA	$t_{1/2}$ , IVR	NA	2: predosis y 10 min post	Papel semilogarítmico
Ruffo <i>et al.</i> (1986) <sup>8</sup>	Desarrollo PopPK y método muestreo limitado	NA	HA	$t_{1/2}$ , Vd, CI	Peso, edad y nivel basal FVIII	2: 3 y 9 h post	PopPK monocompartmental
Longo <i>et al.</i> (1985) <sup>9</sup>	Desarrollo nomograma para 3 concentraciones FVIII objetivo	20	HA	$t_{1/2}$ , Vd	Peso	1: 10 h post	PopPK monocompartmental <sup>B</sup>
Durisová <i>et al.</i> (1998) <sup>11</sup>	Desarrollo método de estimación PK	18	HA	CI, AUC	Peso	9 (ISTH): predosis, 15, 30 min, 1, 3, 6, 9, 12, 24 h post	Método frecuencia-respuesta
Bolon-Larger <i>et al.</i> (2007) <sup>11</sup>	Desarrollo PopPK y método muestreo limitado	33	HA	$t_{1/2}$ , Vd, CI	Peso, superficie corporal y nivel basal FVIII	2: 0,5 y 6-8 h post	PopPK bicompartmental
Martinowitz <i>et al.</i> (1992) <sup>13</sup>	Estudio de PK en perfusión continua	24	HA	CI	NA	9 (ISTH): predosis, 15, 30 min, 1, 3, 6, 9, 12, 24 h post	PopPK monocompartmental <sup>P</sup>
Hay <i>et al.</i> (1996) <sup>14</sup>	Estudio de PK en perfusión continua	24	HA	$t_{1/2}$ , CI, ratio eliminación	ND	ND	PopPK monocompartmental
Rochat <i>et al.</i> (1999) <sup>15</sup>	Estudio de PK en perfusión continua	5	HA	$t_{1/2}$ , Vd, CI, TMR	Peso	9 (ISTH): predosis, 15, 30 min, 1, 3, 6, 9, 12, 24 h post	PK individual
Martinowitz <i>et al.</i> (2009) <sup>16</sup>	Ensayo fase II de PK en perfusión continua	14	HA	$t_{1/2}$ , Vd, CI, TMR, IVR, AUC	ND	9 (ISTH): predosis, 15, 30 min, 1, 3, 6, 9, 12, 24 h post	PK individual
Suzuki <i>et al.</i> (2017) <sup>17</sup>	Estudio de PK en perfusión continua	34	HA	IVR, CI	Índice de masa corporal y el tipo de FVIII	1: 70 h post	Empleo de fórmulas de IVR y CI

**Tabla 1 (cont.).** Estudios de farmacocinética en cirugía en hemofilia incluidos en la revisión sistemática

Estudio, año	Objetivo del estudio	N	Hemofilia	Parámetros PK	Covariables	Tiempos de muestreo	Tipo de farmacocinética
Kremer Hovinga <i>et al.</i> (2018) <sup>18</sup>	Caso clínico FVIII EHL en perfusión continua	1	HA	$t_{1/2}$	NA	ND	PopPK (WAPPS-Hemo)
Schulman <i>et al.</i> (1999) <sup>19</sup>	Estudio de PK en perfusión continua	10	HB	CI	NA	ND	PK individual y fórmula de CI
Hoots <i>et al.</i> (2003) <sup>20</sup>	Estudio de PK en perfusión continua	28	HB	$t_{1/2}$ , Vd, CI, TMR, IVR, AUC	NA	10: predosis, 15 min, 1, 4, 8, 24, 48, 52, 72, 76 h post	PK individual
Suzuki <i>et al.</i> (2015) <sup>22</sup>	Comparar cinco diferentes métodos de cálculo CI	7	HB	$t_{1/2}$ , CI, IVR	NA	ND	PopPK, PK individual y fórmulas a partir AUC, distribución $t_{1/2}$ y $t_{1/2}$ terminal
Mahlangu <i>et al.</i> (2016) <sup>23</sup>	Estudio PK precirugía FVIII EHL (rFVIIIc)	21	HA	ND	NA	ND	PK individual
Brand <i>et al.</i> (2016) <sup>24</sup>	Estudio PK precirugía FVIII EHL (BAX 855)	15	HA	$t_{1/2}$ , Vd, CI, TMR, IVR, AUC	NA	ND	PK individual
Gruppo <i>et al.</i> (2019) <sup>25</sup>	Estudio PK precirugía FVIII EHL (BAX 855)	21	HA	$t_{1/2}$ , Vd, CI, TMR, IVR, AUC	NA	10: predosis, 15 min, 3, 9, 32, 56, 96 h post	PK individual
Négrier <i>et al.</i> (2016) <sup>26</sup>	Estudio PK precirugía FIX EHL (rIX-FP)	19	HB	ND	NA	ND	PK individual
Curtin <i>et al.</i> (2020) <sup>27</sup>	Estudio PK precirugía FIX EHL (rIX-FP)	21	HB	ND	NA	ND	PK individual
Powell <i>et al.</i> (2015) <sup>28</sup>	Estudio PK precirugía FIX EHL (rFIXc) y comparar con PopPK	12	HB	$t_{1/2}$ , CI, IVR, tiempo hasta 1%	ND	ND	PopPK tricompartmental <sup>29</sup> (no específico de cirugía)
Hazendonk <i>et al.</i> (2015) <sup>30</sup>	Protocolo del ensayo OPTI-CLOT	NA	HA	ND	NA	NA	PopPK vs dosificación estándar
Hazendonk <i>et al.</i> (2016) <sup>31</sup>	Desarrollo PopPK	75 ADU 44 PED	HA	$t_{1/2}$ , Vd, CI	Edad, grupo sanguíneo y tipo cirugía	ND	PopPK bicompartmental
Preijers <i>et al.</i> (2021) <sup>32</sup>	Validación y reajuste del PopPK <sup>31</sup> en PED	87 PED (206 en total)	HA	$t_{1/2}$ , Vd, CI	Peso y edad	ND	PopPK bicompartmental <sup>31</sup>
Preijers <i>et al.</i> (2018) <sup>33</sup>	Desarrollo PopPK	82 AD 32 PED	HB	$t_{1/2}$ , Vd, CI	Peso, edad y tipo de FIX	ND	PopPK tricompartmental
Collins <i>et al.</i> (2012) <sup>34</sup>	Desarrollo, validación PopPK N9-GP y comparar PK de rFIX, pdFIX y N9-GP	NA	HB	$t_{1/2}$ , Vd, CI, nivel pico, nivel valle a los 3 y 7 días	ND	ND	PopPK bicompartmental (no específico de cirugía)
Simpson <i>et al.</i> (2019) <sup>36</sup>	Comparación PK de rFIXc y N9-GP	15	HB	ND	ND	14: predosis, 10, 30 min, 1, 3, 6, 8, 24, 48, 96, 144, 168, 192 y 240 h post	PopPK monocompartmental (N9-GP) y tricompartmental (rFIXc)
Preijers <i>et al.</i> (2019) <sup>38</sup>	Caso clínico paciente obeso	1	HA	Vd, CI	Peso ideal	8 muestras (ND)	PopPK bicompartmental <sup>31</sup>
Van Moort <i>et al.</i> (2019) <sup>39</sup>	Caso clínico paciente con pérdida extrema de peso	1	HA	$t_{1/2}$ , CI, IVR, tiempo hasta 1%	Peso ideal	ND	PopPK ajustada por peso ideal
White <i>et al.</i> (1995) <sup>40</sup>	Influencia de las covariables en el IVR	72	HB	IVR	Peso, edad y tipo de pdFIX	ND	Empleo de fórmulas de IVR
Hazendonk <i>et al.</i> (2016) <sup>41</sup>	Analizar predictores de infra y sobredosificación de FVIII	119	HA	Vd, CI	Edad, grupo sanguíneo, tipo de cirugía, de FVIII y de perfusión	ND	PK individual

**Tabla 1 (cont.).** Estudios de farmacocinética en cirugía en hemofilia incluidos en la revisión sistemática

Estudio, año	Objetivo del estudio	N	Hemofilia	Parámetros PK	Covariables	Tiempos de muestreo	Tipo de farmacocinética
WFH <i>et al.</i> (2005) <sup>35</sup>	Guía clínica de la WFH 2005: niveles objetivo de FVIII/FIX en cirugía	NA	HA-HB	NA	NA	NA	NA
Srivastava <i>et al.</i> (2013) <sup>37</sup>	Guía clínica de la WFH 2013: niveles objetivo de FVIII/FIX en cirugía	NA	HA-HB	NA	NA	NA	NA
Srivastava <i>et al.</i> (2020) <sup>3</sup>	Guía clínica de la WFH 2020: niveles objetivo de FVIII/FIX en cirugía	NA	HA-HB	NA	NA	NA	NA
Iorio <i>et al.</i> (2017) <sup>43</sup>	Consenso Delphi para definir los niveles FVIII objetivo	NA	HA	NA	NA	NA	NA

ADU: pacientes adultos; AUC: área bajo la curva; BAX 855: ruriotocog alfa pegol; CI: aclaramiento plasmático; EHL: *extended half-life*; FVIII: factor VIII; FIX: factor FIX; HA: hemofilia A; IVR: índice de recuperación *in vivo*; N9-GP: nonacog beta pegol; NA: no aplicable; ND: no disponible; pdFIX: FIX plasmático; PED: pacientes pediátricos; PK: farmacocinética; PopPK: modelos poblacionales PK; rFIX: FIX recombinante; rFIXFc: efrenonacog alfa; rFVIIIc: efmorotocog alfa; rIX-FP: albutreponacog alfa;  $t_{1/2}$ : semivida plasmática; TMR: tiempo medio residencia; Vd: volumen de distribución; WFH: World Federation of Haemophilia.

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. La PopPK estima los parámetros individuales sin la necesidad de practicar mediciones en todos los tiempos que así requería la PK clásica<sup>4</sup>.

#### Primeros estudios que analizan la metodología empleada para estimar la farmacocinética de FVIII/FIX en cirugía

Los primeros estudios de PK en hemofilia aplicados a cirugía se publicaron en los años 80<sup>7,9</sup>. Un estudio retrospectivo analizó la PK de 350 cirugías en pacientes con hemofilia A<sup>7</sup>. Se extraía una muestra predosis y otra a los 10 minutos postinfusión para calcular la  $t_{1/2}$  y el IVR. En 1986 se publicó el primer programa informático basado en un modelo PopPK aplicado a cirugía<sup>8</sup>, modificando modelos previos empleados en profilaxis<sup>10</sup>. Este modelo PopPK para FVIII empleaba un modelo monocompartmental no lineal, ya que asumía que la  $t_{1/2}$  del FVIII es más rápida durante el postoperatorio inmediato y que va disminuyendo progresivamente durante los siguientes días. Este modelo recomendaba obtener dos muestras a las 3 y 9 horas postinfusión. Posteriormente se construyó un nomograma a partir de los datos PK de 20 pacientes con HA sometidos a cirugía, que permitía predecir la dosificación de mantenimiento basándose en la concentración de FVIII a las 10 horas de la dosis de carga para tres concentraciones objetivo de FVIII en estado estacionario (30, 60 o 90 UI/dl)<sup>9</sup>.

Durisová *et al.* estimaron la PK del FVIII en cirugía empleando el método "frecuencia-respuesta", a partir de niveles de FVIII previos y posteriores a la cirugía, mientras que los modelos previos sólo tenían en cuenta los niveles postcirugía<sup>11</sup>. La gran complejidad del modelo, el no disponer de programas informáticos que facilitaran su empleo y la falta de ajuste en algunos pacientes hizo que su uso clínico fuera anecdótico.

Bolon-Larger *et al.* desarrollaron un PopPK empleando un modelo bicompartimental con NONMEM a partir de datos de 33 pacientes con HA<sup>12</sup>. De los diferentes tiempos de muestreo analizados, los que obtuvieron mayor precisión y menos sesgos fueron dos muestras obtenidas a las 0,5 y las 6 u 8 horas postinfusión. El peso, la superficie corporal y el nivel basal de FVIII fueron las covariables que influían en el volumen de distribución (Vd).

#### Estudios de farmacocinética en pacientes con perfusión continua en cirugía

El uso de la perfusión continua de factor (PC) en cirugía frente a perfusiones intermitentes se ha promovido con el objetivo de lograr niveles más estables de FVIII/FIX y reducir el consumo global, aunque su empleo

actualmente ha caído en desuso. Nuestra búsqueda ha detectado 8 estudios de empleo de PC en cirugía, 6 de ellos con FVIII<sup>3,18</sup> y 2 con FIX<sup>19,20</sup>. En estos estudios habitualmente se realizaba previamente a la cirugía una PK individualizada con 9 puntos empleando modelos no compartimentales para ajustar la dosificación, siguiendo las recomendaciones de la ISTH<sup>6</sup>. Estos estudios confirmaban que el aclaramiento (CI) se reduce en los primeros 5 días postcirugía, permitiendo a la PK ajustar las pautas y reducir los consumos. El empleo de PC con factores de vida media extendida (*extended half-life*, EHL) en cirugía sólo se ha reportado en un paciente tratado con efmorotocog alfa<sup>18</sup>, empleando WAPPS-Hemo<sup>®</sup> para estudiar la PK previa<sup>21</sup>.

Destaca un estudio de Suzuki *et al.* que compara cinco metodologías para calcular el CI de nonacog alfa en pacientes en PC<sup>22</sup>. El método a partir de IVR y distribución de  $t_{1/2}$  obtuvo valores de CI similares que el cálculo directo en PC, mientras que los CI calculados con la  $t_{1/2}$  terminal y AUC infraestimaban el CI. El modelo monocompartmental simulado también obtuvo buenas correlaciones.

#### Estudios de farmacocinética de nuevos FVIII/FIX en cirugía

Con la aparición de los nuevos factores EHL se han desarrollado diferentes estudios analizando la PK en cirugía, tanto para FVIII EHL<sup>23,25</sup> como FIX EHL<sup>26,28</sup>. La mayoría de estos estudios realizaron una PK individual no compartimental previa a la cirugía y estimaron los parámetros PK. La excepción es un estudio con efrenonacog alfa (rFIXFc) que empleó el modelo PopPK elaborado en pacientes en profilaxis<sup>29</sup> y comparó los niveles estimados con los reales, mostrando una excelente correlación<sup>28</sup>.

#### Nuevos modelos PopPK en cirugía

El ensayo OPTICLOT se diseñó con el objetivo de crear un modelo PopPK de FVIII en cirugía y compararlo frente a la dosificación estándar<sup>30</sup>. Se desarrolló un modelo bicompartimental con NONMEM empleando datos de 140 cirugías de 75 pacientes adultos y 58 cirugías de 44 niños con HA<sup>31</sup>. Este PopPK tenía de covariables la edad, el grupo sanguíneo y el tipo de cirugía. Dicho modelo fue validado en una cohorte de 87 pacientes pediátricos, generando un nuevo modelo con un total 206 pacientes<sup>32</sup>. Este nuevo modelo mejoró significativamente las predicciones, pasando de una mediana de infraestimación de 17 UI/dl a una mediana de sobrestimación de 2 UI/dl. De forma similar se desarrolló un PopPK tricompartmental para FIX en cirugía con NONMEM empleando datos de 255 cirugías de 118 pacientes con HB<sup>33</sup>. El peso corporal, la edad y el tipo de FIX fueron las covariables principales.

Pocos estudios han comparado la PK en cirugía entre nuevos factores EHL comparándola frente a los factores de vida media estándar (SHL) u otros EHL. Destaca un estudio con nonacog beta pegol (N9-GP), que desarrolló un PopPK específico bicompartimental, y lo analizó en varios contextos frente al FIX recombinante (rFIX) y plasmático (pdFIX)<sup>34</sup>. En cirugía



realizaron simulaciones para comparar los regímenes de dosificación de N9-GP, rFIX y pdFIX para alcanzar los niveles objetivo de FIX marcados por la WFH (100-120 UI/dl precirugía, 40 UI/dl días 1-3; 30 UI/dl días 4-6; 20 UI/dl días 7-14 postcirugía)<sup>35</sup>. El empleo de N9-GP redujo respecto a rFIX y pdFIX el consumo en UI/kg un 80%, así como el número de infusiones (2 frente a 16).

Empleando los resultados de un ensayo clínico cruzado que compara las PK de los EHL de FIX, N9-GP y rFIXFc, se elaboraron modelos PopPK específicos para cirugía y tratamiento a demanda (mono y tricompartmental, respectivamente)<sup>36</sup>. Empleando dicho modelo se hicieron estimaciones en base a las recomendaciones de la WFH en cirugía<sup>37</sup>, obteniendo con N9-GP menor número de infusiones (67% y 55% en cirugía mayor y menor) y menor consumo (67% y 58% en cirugía mayor y menor).

**Efecto de las covariables en los PopPK en cirugía**

El modelo PopPK de FVIII desarrollado por OPTICLOT mostraba que el CI se reducía con la edad y se incrementaba un 26% en los pacientes del grupo sanguíneo O<sup>31</sup>. Además, se observó un descenso del 7% en el CI en las cirugías mayores frente a las menores. Dos casos clínicos de ajuste por PK en cirugía con FVIII concluyeron que el peso ideal es el recomendado tanto en pacientes obesos<sup>38</sup> como en pérdidas extremas de peso<sup>39</sup>.

El PopPK en FIX mostraba que el CI y el volumen de distribución en el compartimento central (V1) se incrementaban progresivamente con la edad y el peso corporal, estabilizándose a partir de los 20 años<sup>33</sup>. Los pacientes tratados con pdFIX mostraban menor CI y V1 que los tratados con rFIX (11% y 17%, respectivamente). De igual manera, se observó un 10% menos de V1 en pacientes con HB moderada frente a las HB graves.

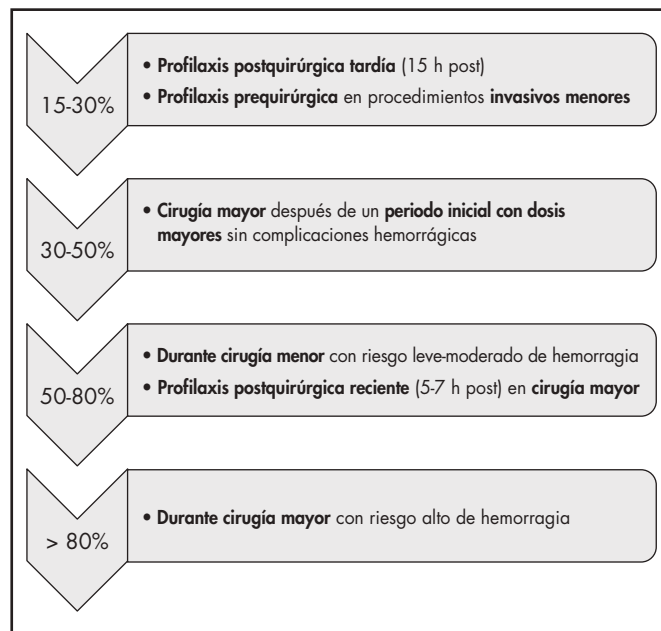
Otros estudios analizaron la influencia de covariables en la PK en cirugía. Un estudio pdFIX comparo el IVR antes y después de la cirugía, obteniendo una influencia en la dosificación en función de la edad, el peso y el tipo de pdFIX<sup>40</sup>. Un estudio retrospectivo analizó las variables que influían en el IVR y CI en PC de FVIII en cirugía, detectando diferencias en el CI en función del índice de masa corporal y el tipo de FVIII<sup>17</sup>.

Un estudio analizó los predictores de infra y sobredosificación de FVIII en 198 cirugías realizadas en 119 pacientes<sup>41</sup>. El grupo sanguíneo O y la cirugía mayor predictores de infradosificación, mientras que la sobredosificación se asoció al aumento de edad, al FVIII plasmático y a la perfusión intermitente. También asociaron el grupo sanguíneo O con mayores hemorragias.

**Niveles recomendados en cirugía en las guías clínicas**

Para asegurar el control del sangrado durante la cirugía, las guías clínicas recomiendan, en función del tipo de cirugía, mantener los niveles de FVIII/FIX por encima de los umbrales específicos durante periodos de tiempo concretos. Estas recomendaciones han ido modificándose con los años<sup>3,35,37</sup>, y en la tabla 2 se recogen recomendaciones de las últimas guías de la WFH<sup>3</sup>.

**Figura 2.** Niveles plasmáticos objetivo de factor VIII en cirugía. Adaptado de Lorio et al. 2017<sup>43</sup>.



Otra aproximación es la realizada por un consenso Delphi de expertos que redefinió los niveles plasmáticos objetivo de FVIII, sustituyendo el clásico nivel objetivo de 1 UI/dl por ocho niveles objetivo diferentes<sup>42</sup>. Cuatro de estos niveles objetivo hacen referencia a la cirugía, fijando umbrales en función del momento quirúrgico y la gravedad de cirugía (Figura 2).

De acuerdo con ello, en los pacientes con hemofilia sometidos a cirugía es habitual medir niveles pico a los 15-30 minutos de finalizar la infusión, así como niveles valle periódicos. También se propone realizar un estudio PK completo previo a la cirugía (9-11 muestras) o emplear PopPK con menor número de muestras, con el que se ajusta la dosis prequirúrgica, así como la velocidad de infusión en caso de PC basándose en el CI calculado<sup>3</sup>. Estas estimaciones PK prequirúrgicas tienen que ajustarse con niveles pico y valle periódicos durante la cirugía, y varios estudios empleando estos métodos han mostrado que los niveles de FVIII/FIX obtenidos están fuera del rango objetivo marcado, conduciendo a infra o sobredosificaciones<sup>41,43</sup>. Por esta razón, el grupo OPTICLOT está promoviendo el empleo de modelos PopPK específicos de cirugía para este tipo de ajustes<sup>31,33</sup>.

**Tabla 2.** Niveles pico de factores VIII y IX y duración del tratamiento recomendados en función del tipo de cirugía. Adaptado de Srivastava et al. 2020<sup>3</sup>

Tipo de cirugía	Hemofilia A				Hemofilia B			
	Patrón de dosis bajas		Patrón de dosis altas		Patrón de dosis bajas		Patrón de dosis altas	
	Nivel pico (UI/dl)	Duración del tratamiento (días)	Nivel pico (UI/dl)	Duración del tratamiento (días)	Nivel pico (UI/dl)	Duración del tratamiento (días)	Nivel pico (UI/dl)	Duración del tratamiento (días)
<b>Cirugía mayor</b>								
Precirugía	60-80		80-100		50-70		60-80	
Postcirugía	30-40	1-3	60-80	1-3	30-40	1-3	40-60	1-3
	20-30	4-6	40-60	4-6	20-30	4-6	30-50	4-6
	10-20	7-14	30-50	7-14	10-20	7-14	20-40	7-14
<b>Cirugía menor</b>								
Precirugía	40-80		50-80		40-80		50-80	
Postcirugía	20-50	1-5	30-80	1-5	20-50	1-5	30-80	1-5

## Discusión

El empleo de la PK en hemofilia se ha convertido en el nuevo estándar para ajustar la profilaxis gracias al desarrollo de modelos PopPK que requieren sólo de 2-3 muestras, en contraposición con los métodos tradicionales de cálculo directo y muestreo múltiple<sup>3,4</sup>. También se ha generalizado el uso de la PK para guiar los cambios de tratamiento entre factores SHL<sup>44</sup> o en los cambios de factores SHL a los nuevos factores EHL<sup>45,46</sup>. Sin embargo, mientras que para la profilaxis existen unas recomendaciones claras sobre los tiempos de muestreo para estimar la PK de FVIII y FIX<sup>47</sup>, en cirugía sigue sin existir un protocolo que indique las muestras óptimas para los estudios PK.

En cirugía mayor se han empleado con relativa frecuencia las PC, ya que evitan picos y valles y pueden ser ventajosas y más convenientes. Sin embargo, se requiere gran experiencia para el diseño de dosis, el uso de bombas específicamente diseñadas y el conocimiento de la estabilidad después de la reconstitución del FVIII o FIX particular dentro del dispositivo de infusión<sup>3</sup>. El empleo de la PC se ha asociado con menor CI, permitiendo reducir la dosificación y el consumo<sup>3</sup>, pero por estabilidad puede requerir recambios cada 12 horas o bolos adicionales para mantener niveles efectivos. Sólo se considera de utilidad en pacientes con HA o HB graves, ya que en pacientes leves el ajuste es más difícil, y también se ha encontrado relación con un mayor riesgo de generación de inhibidores<sup>48,49</sup>.

Existe mucho desconocimiento sobre la influencia de las covariables en la PK de FVIII y FIX en cirugía, a diferencia de su influencia más conocida en la PK durante la profilaxis. Esta incertidumbre es todavía mayor con los factores EHL, en los que hay pocos modelos PopPK disponibles en cirugía. Puede ser especialmente relevante el papel del espacio extravascular, en el que se acumula el FIX unido al colágeno, y cuya unión se ha sugerido que puede variar entre los diferentes FIX<sup>50</sup>. Esto provoca grandes diferencias en el Vd, alto para rFIXFc por su elevada distribución extravascular y menor para N9-GP, con influencia del modelo PK empleado, tricompartmental para rFIXFc<sup>29</sup> y monocompartmental para N9-GP<sup>51</sup>.

Como ocurre con todos los modelos de regresión, la precisión predictiva de un modelo PopPK depende de su uso en las mismas condiciones en las que fue desarrollado. Por ello, los estudios que han empleado modelos PopPK desarrollados en profilaxis sólo son válidos para la dosis requerir-

gica y fallan al hacer estimaciones en cirugía<sup>41,43</sup>. En los últimos años el grupo de estudio OPTICLOT ha desarrollado modelos PopPK para FVIII y FIX específicos para cirugía<sup>31,33</sup>. Además, están desarrollando un ensayo clínico aleatorizado que busca demostrar que el uso de estos modelos PopPK frente al enfoque clásico obtiene estimaciones más precisas, permitiendo una dosificación más eficiente y reduciendo tanto las complicaciones hemorrágicas como los consumos<sup>30</sup>. Modelos colaborativos como WAPPS-Hemo, diseñados para la profilaxis, podrían en un futuro cercano incorporar estos modelos aplicados a cirugía y facilitar su empleo en la práctica clínica<sup>21</sup>.

En conclusión, la PK puede permitir ajustar de forma individual y protocolizada no sólo el diseño de la profilaxis con tratamiento sustitutivo en pacientes con hemofilia, sino también el ajuste de la terapia para las cirugías. Todavía falta por definir el mejor modelo PopPK en cada caso, así como los tiempos más adecuados para los estudios PK. Además, el reciente desarrollo de factores EHL puede permitir diseñar protocolos quirúrgicos con un número menor de infusiones, alcanzando mejores niveles pico y valle con mayor protección frente al sangrado, y adicionalmente potenciales reducciones en el consumo y coste de las cirugías y de las estancias hospitalarias. El papel del farmacéutico en los equipos multidisciplinarios para el manejo de la PK en la unidad de coagulopatías congénitas ya es relevante y gracias a estos desarrollos está incrementando su protagonismo, convirtiéndose en una figura esencial.

## Financiación

Sin financiación.

## Agradecimientos

Queremos agradecer al grupo PKGen de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria por invitarnos a participar con este trabajo en el número especial sobre farmacoterapia personalizada en la práctica clínica.

## Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Fischer K, Ljung R. Primary prophylaxis in haemophilia care: Guideline update 2016. *Blood Cells Mol Dis*. 2017;67:81-5. DOI: 10.1016/j.bcmd.2017.02.004
- 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. DOI: 10.1056/NEJ-Moa067659
- Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020;26 Suppl 6:1-158.
- Iorio A, Edginton AN, Blanchette V, Blatny J, Boban A, Cnossen M, et al. Performing and interpreting individual pharmacokinetic profiles in patients with Hemophilia A or B: Rationale and general considerations. *Res Pract Thromb Haemost*. 2018;2(3):535-48. DOI: 10.1002/rth2.12106
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 2009;339:b2700. DOI: 10.1136/bmj.b2700
- Lee M, Morfini M, Schulman S, Ingerslev J; 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 [Internet]; 2001 [consultado: 13/04/2021]. Disponible en: [https://www.isth.org/members/group\\_content\\_view.asp?group=100348&id=159244](https://www.isth.org/members/group_content_view.asp?group=100348&id=159244)
- Kasper CK, Boylen AL, Ewing NP, Luck JV Jr, Dietrich SL. Hematologic management of hemophilia A for surgery. *JAMA*. 1985;253(9):1279-83.
- Ruffo S, Messori A, Longo G, Maffucci M, Morfini M, Rossi-Ferrini P. A microcomputer program for individualizing factor VIII dosage in hemophilia patients undergoing major surgery. *Comput Methods Programs Biomed*. 1986;23(1):37-46. DOI: 10.1016/0169-2607(86)90078-7
- Longo G, Messori A, Morfini M, Baudo F, Ciavarella N, Cinotti S, et al. Evaluation of factor VIII pharmacokinetics in hemophilia-A subjects undergoing surgery and des-
- cription of a nomogram for dosing calculations. *Am J Hematol*. 1989;30(3):140-9. DOI: 10.1002/ajh.2830300305
- Ruffo S, Messori A, Grasela TH, Longo G, Donati-Cori G, Maffucci M, et al. A calculator program for clinical application of the Bayesian method of predicting plasma drug levels. *Comput Programs Biomed*. 1985;19(2-3):167-77. DOI: 10.1016/0010-468x(85)90008-x
- Durisová M, Dedík L, Bátorová A, Sakalová A, Hedera J. Pharmacokinetics of factor VIII in hemophilia A patients assessed by frequency response method. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 1998;20(3):217-26.
- Bolon-Larger M, Chamouard V, Bressolle F, Bouliou R. A limited sampling strategy for estimating individual pharmacokinetic parameters of coagulation factor VIII in patients with hemophilia A. *Ther Drug Monit*. 2007;29(1):20-6. DOI: 10.1097/FTD.0b013e3180311384
- Martinowitz U, Schulman S, Gitel S, Horowitzski H, Heim M, Varon D. Adjusted dose continuous infusion of factor VIII in patients with hemophilia A. *Br J Haematol*. 1992;82(4):729-34. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1992.tb06951.x
- Hay CR, Doughty HI, Savidge GF. Continuous infusion of factor VIII for surgery and major bleeding. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1996;7 Suppl 1:S15-9.
- Rochat C, McFadyen ML, Schwyzer R, Gillham A, Cruickshank A. Continuous infusion of intermediate-purity factor VIII in haemophilia A patients undergoing elective surgery. *Haemophilia*. 1999;5(3):181-6. DOI: 10.1046/j.1365-2516.1999.00309.x
- Martinowitz U, Luboshitz J, Bashari D, Ravid B, Gorina E, Regan L, et al. Stability, efficacy, and safety of continuously infused sucrose-formulated recombinant factor VIII (rFVIII-FS) during surgery in patients with severe haemophilia. *Haemophilia*. 2009;15(3):676-85. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2008.01978.x
- Suzuki N, Hirakawa A, Kishimoto M, Kanematsu T, Ogawa M, Kiyoi H, et al. Retrospective analysis of in vivo recovery and clearance during continuous infusion of recombinant factor VIII products: a single-institution study. *Haemophilia*. 2017;23(2):215-21. DOI: 10.1111/hae.13082

18. Kremer Hovinga ICL, Schutgens REG, van der Valk PR, van Vulpen LFD, Mauser-Bunschoten EP, Fischer K. Continuous infusion of extended half-life factor VIII (efmoroctocog alpha) for surgery in severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2018;24(4):e280-3. DOI: 10.1111/hae.13557
19. Schulman S, Wallensten R, White B, Smith OP. Efficacy of a high purity, chemically treated and nanofiltered factor IX concentrate for continuous infusion in haemophilia patients undergoing surgery. *Haemophilia*. 1999;5(2):96-100. DOI: 10.1046/j.1365-2516.1999.00284.x
20. Hoots WK, Leissing C, Stabler S, Schwartz BA, White G, Dasani H, *et al*. Continuous intravenous infusion of a plasma-derived factor IX concentrate (Mononine) in haemophilia B. *Haemophilia*. 2003;9(2):164-72. DOI: 10.1046/j.1365-2516.2003.00721.x
21. 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. DOI: 10.2196/resprot.6558
22. Suzuki N, Takedani H, Hirakawa A, Ushijima Y, Matsushita T. The features of clearance in recombinant factor IX (BeneFIX®). *Haemophilia*. 2015;21(5):702-7. DOI: 10.1111/hae.12672
23. Mahlangu JN, Ragni M, Gupta N, Rangarajan S, Klamroth R, Oldenburg J, *et al*. Long-acting recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIII-Fc) for perioperative haemostatic management in severe haemophilia A. *Thromb Haemost*. 2016;116(1):1-8. DOI: 10.1160/TH15-10-0780
24. Brand B, Gruppo R, Wynn TT, Griskevicius L, López Fernández MF, Chapman M, *et al*. Efficacy and safety of pegylated full-length recombinant factor VIII with extended half-life for perioperative haemostasis in haemophilia A patients. *Haemophilia*. 2016;22(4):e251-8. DOI: 10.1111/hae.12963
25. Gruppo R, López-Fernández MF, Wynn TT, Engl W, Sharkawy M, Tangada S. Perioperative haemostasis with full-length, PEGylated, recombinant factor VIII with extended half-life (rurioctocog alfa pegol) in patients with haemophilia A: Final results of a multicentre, single-arm phase III trial. *Haemophilia*. 2019;25(5):773-81. DOI: 10.1111/hae.13807
26. Nègrier C, Abdul Karim F, Lepatan LM, Lienhart A, López-Fernández MF, Mahlangu J, *et al*. Efficacy and safety of long-acting recombinant fusion protein linking factor IX with albumin in haemophilia B patients undergoing surgery. *Haemophilia*. 2016;22(4):e259-66. DOI: 10.1111/hae.12972
27. Curtin J, Santagostino E, Karim FA, Li Y, Seifert W, Nègrier C. Simplifying surgery in haemophilia B: Low factor IX consumption and infrequent infusions in surgical procedures with rIX-FP. *Thromb Res*. 2020;188:85-9. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.02.011
28. Powell JS, Apte S, Chambost H, Hermans C, Jackson S, Josephson NC, *et al*. Long-acting recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIX-Fc) for perioperative management of subjects with haemophilia B in the phase 3 B-LONG study. *Br J Haematol*. 2015;168(1):124-34. DOI: 10.1111/bjh.13112
29. Diao L, Li S, Ludden T, Gobburu J, Nestorov I, Jiang H. Population pharmacokinetic modelling of recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIX-Fc) in patients with haemophilia B. *Clin Pharmacokinet*. 2014;53(5):467-77. DOI: 10.1007/s40262-013-0129-7
30. Hazendonk HC, van Moort I, Fijnvandraat K, Kruij MJ, Laros-van Gorkom BA, van der Meer FJ, *et al*. The "OPTI-CLOT" trial. A randomised controlled trial on perioperative Pharmacokinetic-guided dosing of CLOtting factor concentrate in haemophilia A. *Thromb Haemost*. 2015;114(3):639-44. DOI: 10.1160/TH14-11-0925
31. Hazendonk H, Fijnvandraat K, Lock J, Driessens M, van der Meer F, Meijer K, *et al*. A population pharmacokinetic model for perioperative dosing of factor VIII in haemophilia A patients. *Haematologica*. 2016;101(10):1159-69. DOI: 10.3324/haematol.2015.136275
32. Preijers T, Liesner R, Hazendonk HCAM, Chowdary P, Driessens MHE, Hart DP, *et al*. Validation of a perioperative population factor VIII pharmacokinetic model with a large cohort of pediatric hemophilia A patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2021 Apr 22. DOI: 10.1111/bcp.14864. Epub ahead of print.
33. Preijers T, Hazendonk HCAM, Liesner R, Chowdary P, Driessens MHE, Hart D, *et al*. Population pharmacokinetics of factor IX in hemophilia B patients undergoing surgery. *J Thromb Haemost*. 2018;16(11):2196-207. DOI: 10.1111/jth.14292
34. Collins PW, Møss J, Knobe K, Groth A, Colberg T, Watson E. Population pharmacokinetic modeling for dose setting of nonacog beta pegol (N9-GP), a glycoPEGylated recombinant factor IX. *J Thromb Haemost*. 2012;10(11):2305-12. DOI: 10.1111/jth.12000
35. Guidelines for the management of hemophilia (World Federation of Hemophilia). World Federation of Hemophilia website [Internet]; 2001 [consultado: 13/04/2021]. Disponible en: <http://illinoisaaop.org/wp-content/uploads/guidelines-Hemophilia-WHF-2005.pdf>
36. Simpson ML, Kulkarni R, Escuriola Ettingshausen C, Medom Meldgaard R, Cooper DL, Klamroth R. Population Pharmacokinetic Modeling Of On-Demand And Surgical Use Of Nonacog Beta Pegol (N9-GP) And rFIXFc Based Upon The paradigm 7 Comparative Pharmacokinetic Study. *J Blood Med*. 2019;10:391-8. DOI: 10.2147/JBM.S217539
37. 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. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2012.02909.x
38. Preijers T, Laros-van Gorkom BA, Mathôt RA, Cossen MH. Pharmacokinetic-guided dosing of factor VIII concentrate in a morbidly obese severe haemophilia A patient undergoing orthopaedic surgery. *BMJ Case Rep*. 2019;12(1):bcr2018-226812. DOI: 10.1136/bcr2018-226812
39. Van Moort I, Bukkems LH, Nieuwenhuizen L, Cossen MH. Impact of extreme weight loss on factor VIII concentrate pharmacokinetics in haemophilia. *BMJ Case Rep*. 2021;14(4):e238036. DOI: 10.1136/bcr2020-238036
40. White GC 2nd, Shapiro AD, Kurczynski EM, Kim HC, Bergman GE. Variability of in vivo recovery of factor IX after infusion of monoclonal antibody purified factor IX concentrates in patients with hemophilia B. The Mononine Study Group. *Thromb Haemost*. 1995;73(5):779-84.
41. Hazendonk HC, Lock J, Mathôt RA, Meijer K, Peters M, Laros-van Gorkom BA, *et al*. Perioperative treatment of hemophilia A patients: blood group O patients are at risk of bleeding complications. *J Thromb Haemost*. 2016;14(3):468-78. DOI: 10.1111/jth.13242
42. 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. DOI: 10.1111/hae.13215
43. Hazendonk HCAM, Preijers T, Liesner R, Chowdary P, Hart D, Keeling D, *et al*. Perioperative replacement therapy in haemophilia B: An appeal to "B" more precise. *Haemophilia*. 2018;24(4):611-8. DOI: 10.1111/hae.13469
44. 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):e215-8. DOI: 10.1111/hae.13733
45. Pouplard C, Sattler L, Ryman A, Eschwege V, De Maistre E, Flaujac C, *et al*. Multicentre pharmacokinetic evaluation of rFVIII-Fc (efmoroctocog alfa) in a real life and comparison with non-extended half-life FVIII concentrates. *Haemophilia*. 2020;26(2):282-9. DOI: 10.1111/hae.13946
46. Rodríguez López M, Megías Vericat JE, Albo López C, Bonanad S. Clinical, pharmacokinetic and economic analysis of the first switch to an extended half-life factor IX (albutrepenonacog alfa, rFIX-FP) in Spain. *BMJ Case Rep*. 2020;13(10):e234142. DOI: 10.1136/bcr-2019-234142
47. 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(12):2461-5. DOI: 10.1111/jth.13867
48. Von Auer CH, Oldenburg J, von Depka M, Escuriola-Ettingshausen C, Kurnik K, Lenk H, *et al*. Inhibitor development in patients with hemophilia A after continuous infusion of FVIII concentrates. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1051:498-505. DOI: 10.1196/annals.1361.094
49. Batorova A, Holme P, Gringeri A, Richards M, Hermans C, Allisent C, *et al*. Continuous infusion in haemophilia: current practice in Europe. *Haemophilia*. 2012;18(5):753-9. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2012.02810.x
50. Iorio A, Fischer K, Blanchette V, Rangarajan S, Young G, Morfini M; Pharmacokinetic (PK) Expert Working Group of the International Prophylaxis Study Group (the IPSG). 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. DOI: 10.1160/TH16-12-0942
51. Tiede A, Abdul-Karim F, Carcao M, Persson P, Clausen WHO, Kearney S, *et al*. Pharmacokinetics of a novel extended half-life glycoPEGylated factor IX, nonacog beta pegol (N9-GP) in previously treated patients with haemophilia B: results from two phase 3 clinical trials. *Haemophilia*. 2017;23(4):547-55. DOI: 10.1111/hae.13191