

**Revisión sistemática:
Modelos farmacocinéticos
poblacionales de Factor VIII en
pacientes hemofílicos de tipo A.**



UNIVERSITAS
Miguel Hernández

Mireya Soler Pérez
nºexp: 1926

ABSTRACT

La hemofilia es una enfermedad hereditaria ligada al cromosoma X que cursa con la deficiencia de factor VIII (FVIII) o factor IX, lo cual es característica definitoria para identificar el tipo de hemofilia. La ausencia de uno de los dos factores, provocan alteraciones en la homeostasis al alterar la cascada de la coagulación, lo cual se traduce en episodios de sangrados. La gravedad y frecuencia de los sangrados en la hemofilia A, está íntimamente relacionada con la cantidad de FVIII en el organismo, además de otros elementos, pero se ha demostrado que mantener los niveles de FVIII por encima de los umbrales, consiguen prevenir los episodios de sangrados.

El tratamiento de esta enfermedad consiste en la perfusión de concentrados de FVIII de origen plasmático o sintéticos (recombinantes), pudiendo ser de modo profiláctico o para tratar episodios activos de sangrados.

Dado que existe una gran variabilidad tanto intra como interindividual en las necesidades de FVIII, y los costes del tratamiento son elevados. Se han buscado formas de optimizarlo, mejorando así la calidad de vida de los pacientes. Es por ello, que no existe un protocolo general para este tipo de pacientes, sino que requieren de una individualización del tratamiento en función de sus requerimientos. Para conseguir tal fin, se requieren modelos farmacocinéticos poblacionales, para que a partir de parámetros farmacocinéticos individuales se puedan determinar las necesidades individualizadas del paciente.

El presente trabajo realizará una revisión bibliográfica de los modelos poblacionales en pacientes con hemofilia A tratados con FVIII.

De los 11 artículos rescatados de la bibliografía, 9 de ellos determinó que un modelo bicompartimental fue el que mejor se ajustaba según sus datos, mientras que los dos restantes fueron modelos monocompartimentales. Presentando algunos de ellos características definitorias como la inclusión de pacientes con VIH o situaciones periopetatorias.

ÍNDICE

ABSTRACT	1
INTRODUCCIÓN	3
Etiología	3
Datos poblacionales	5
Diagnóstico	5
Hemostasia	5
Manejo y Tratamiento	7
Profiláctico	7
Tratamiento de episodios agudos	8
Individualización Posológica	8
Objetivos	10
MÉTODO	10
Diseño	10
Fuente de obtención de datos	10
Tratamiento de la información	10
Selección final de los artículos	11
RESULTADOS	12
DISCUSIÓN	16
BIBLIOGRAFÍA	24
ANEXO 1	27



INTRODUCCIÓN

La hemofilia es la enfermedad más frecuente y severa dentro de los desórdenes hereditarios hemorrágicos (1). Frecuentemente es conocida como la “enfermedad de los reyes” porque la reina Victoria era portadora de hemofilia B y la transmitió a toda su descendencia haciendo que llegase a otras casas reales como la española o incluso la rusa (2). Sin embargo, el primer caso documentado data en el siglo IV en el Talmud babilónico y en escritos rabínicos posteriores, donde se habla de una mujer que perdió a sus dos primeros hijos debido a la circuncisión (1).

Etiología

Esta enfermedad la padecen en su gran mayoría pacientes de sexo masculino pero no de forma exclusiva, ya que las mujeres también pueden padecerla, pero la probabilidad es menor. Por el contrario, las mujeres suelen ser las portadoras de la enfermedad. De hecho, la hemofilia es una enfermedad hereditaria recesiva ligada al cromosoma X, específicamente en el brazo largo del mismo (1). Los estudios han identificado más de 1000 mutaciones en los genes codificantes del factor VIII (FVIII) y IX, donde alrededor del 30% son debidas a mutaciones espontáneas (1). Por ejemplo, en una pareja donde el padre sea hemofílico, el 100% de las hijas serán portadoras, mientras que ninguno de los varones descendientes padecerá la enfermedad. Esto varía en el caso de que la madre sea portadora ya que habrá un 50% de probabilidad de que tanto la descendencia masculina como femenina se vea afectada para ser: hemofílico o portadora, respectivamente. Los hombres no podrán ser nunca portadores, porque siempre padecerán la enfermedad si presentan una mutación en su única copia del cromosoma X.

Existen tres tipos de hemofilia conocidos y son: A, B y C. Tanto la hemofilia A como la B son debidas a deficiencias en factores de coagulación el factor VIII y IX, respectivamente, ya sea por una disfunción o deficiencia de los mismos. Por otra parte, la hemofilia C es más rara y se debe a un déficit

congénito del factor XI (1,2). La consecuencia directa de esta carencia, es que estos pacientes son incapaces de formar coágulos ante lesiones vasculares, siendo más propensos a padecer episodios hemorrágicos (3).

En ocasiones los sangrados pueden pasar desapercibidos especialmente si se producen en la cavidad abdominal, con o sin traumatismo, y pueden conllevar consecuencias muy graves si afectan a órganos como hígado, bazo o riñones. Puede suceder también que se realice un mal diagnóstico especialmente entre los niños y se crea que es un caso de malos tratos en contusiones extensas de tejidos blandos. Por otra parte, la complicación más letal es el sangrado intracraneal (1).

En algunas ocasiones, la hemofilia suele confundirse con otra enfermedad de carácter hemorrágico, como es la enfermedad de von Willebrand. Sin embargo, son enfermedades distintas porque en la hemofilia se produce una deficiencia del FVIII (hemofilia A) o del factor IX (hemofilia B), mientras que en la enfermedad de von Willebrand, lo que se produce es una deficiencia del factor que otorga nombre a la enfermedad. Existen más diferencias y es que la hemofilia es más frecuente en hombres que en mujeres, siendo la enfermedad de von Willebrand de afectación por igual a ambos sexos porque es consecuencia de una mutación en el cromosoma 12. El tipo de sangrado difiere porque en la hemofilia es de tipo musculoesquelético, mientras que en la enfermedad de von Willebrand es de tipo mucocutáneo.

Dentro de los diferentes tipos de hemofilia, existen tres grados de gravedad en función de los síntomas de sangrado, que a su vez se pueden correlacionar con la cantidad del factor deficiente presente en el organismo (1-2):

- Severo (<1%): Presentan sangrados espontáneos y suelen debutar a edades tempranas.

- Moderado (1-5%): alrededor del 25% de los casos puede presentar sangrados articulares recurrentes, y el diagnóstico suele retrasarse. El debut suele producirse en la infancia o adolescencia.
- Leve (<40% y >5%): el sangrado espontáneo en estos casos es infrecuente. Su diagnóstico es normalmente casuístico, por ejemplo en las analíticas rutinarias previas a una intervención quirúrgica.

Datos poblacionales

La frecuencia estimada de hemofilia es de aproximadamente de 1 entre 10000 nacimientos vivos y el número aproximado de personas con hemofilia a nivel mundial es de aproximadamente 400000 (1,2), no existiendo diferencias entre los diferentes grupos étnicos (1). Según datos de la SEHH (Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia) en España afecta a 3000 pacientes varones, todos los grados y subtipos de la enfermedad. Por otra parte, la hemofilia A es más frecuente que la B ya que la incidencia es de 1 de cada 5000 casos y 1 de cada 30.000 casos, respectivamente (4,5).

Diagnóstico

El diagnóstico de la hemofilia, se produce en muchas ocasiones de forma casual previa a la realización de una intervención quirúrgica en pacientes con un grado leve de la enfermedad. En otros, sin embargo, el diagnóstico se produce debido a las manifestaciones clínicas o por sospecha debido a los antecedentes familiares (1,5).

Hemostasia

El mecanismo fisiológico por el cual se controla el sangrado es la hemostasia, y se define como un mecanismo de defensa que en condiciones normales ayuda a mantener la integridad vascular y preservar la vida, al limitar las hemorragias. Este sistema permite que la sangre fluya en estado líquido en el organismo, y que, frente a casos de lesiones vasculares se coagule y selle

sólamente la zona lesionada. Este mecanismo se ve alterado en enfermedades como la hemofilia.

Tras la consecuente lesión, se produce una cascada de eventos cuyo objetivo es la conversión del fibrinógeno a fibrina. Para iniciarse la cascada, existen dos vías; una es la vía extrínseca y la otra, la vía intrínseca, pero ambas dos acaban convergiendo en la vía común (ver imagen 1).

La vía intrínseca se inicia frente la presencia de una superficie dañada mediante la activación del factor XII que permanecía inactivo, pasando a estar activado (XIIa). Este a su vez, activa al factor XI que también circulaba inactivo pasando a estar activado (XIa). Éste junto con la presencia de calcio activan al factor IX (pasando a IXa). Por otra parte, la vía extrínseca se inicia ante daño tisular porque una proteína denominada Factor tisular (TF) queda expuesta. Esta proteína, se une al factor VIIa activado formando un complejo que activa al factor IX y X en sus formas activas: IXa y Xa respectivamente. Ambas vías convergen en una vía común con la activación del factor Xa, el cual es el responsable de la conversión de la protombina a trombina (1).

En el caso de que se produzca una deficiencia del factor VIII como sucede en la hemofilia, la cascada de la coagulación no llega a ser funcional y

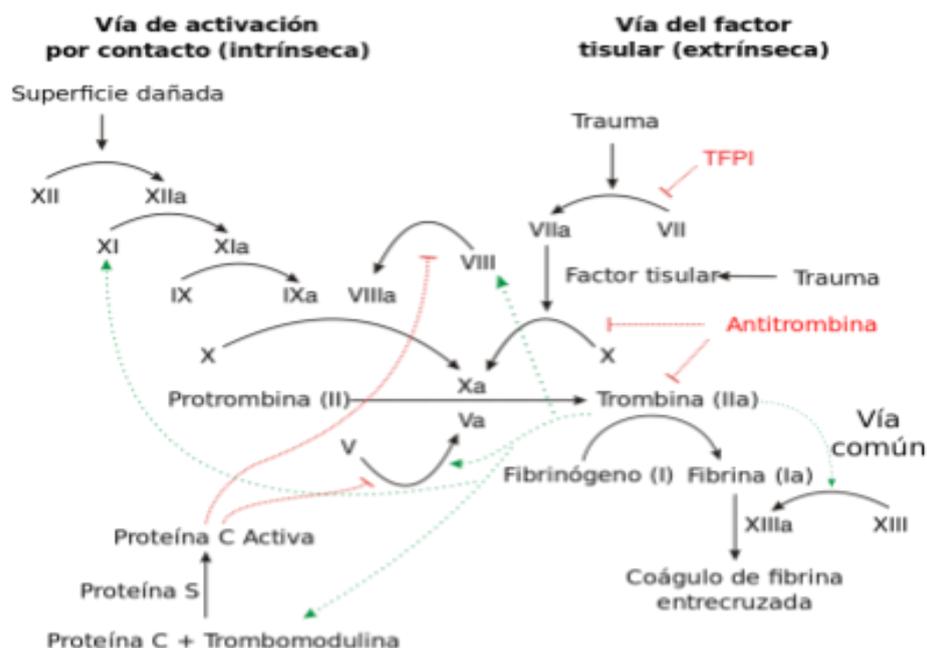


Imagen 1: Representación gráfica de la cascada de la coagulación. En la derecha se encuentra la vía extrínseca y en la izquierda la intrínseca.

por tanto el proceso de formación del coágulo es deficiente (1).

Manejo y Tratamiento

En el tratamiento de la hemofilia se pueden producir dos sucesos: prevención y tratamiento de las hemorragias activas. Por lo tanto, en función de las necesidades del paciente se elegirá uno u otro.

Profiláctico

El tratamiento profiláctico actual se basa en la administración intravenosa del FVIII, para mantener los niveles en rango en todo momento (6). En diversos estudios, se ha demostrado que la profilaxis ha sido mayor que el tratamiento para episodios agudos, disminuyendo así el número de sangrados, al mismo tiempo de mejorar la calidad de vida de los pacientes (7). De hecho, dos ensayos prospectivos aleatorizados de gran importancia, mostraron que la profilaxis fue efectiva en la reducción de hemorragia a nivel articular que el tratamiento de las hemorragias ya establecidas; además, también se vio que se reducía el riesgo de hemartrosis y de daños estructurales a nivel articular (8,9).

Parece ser, que existe un consenso global de que la profilaxis debe ser iniciada en una edad temprana, antes de que se produzcan daños articulares. Sin embargo, no se ha podido determinar un régimen óptimo igual para todos los pacientes debido a la elevada variabilidad farmacocinética entre los pacientes (6), que además, puede variar entre proveedores y entre países en función de la accesibilidad a los recursos sanitarios (1).

La elección del fármaco es compleja, debido a la gran cantidad de productos disponibles. Además, no todos los pacientes tienen la misma respuesta al tratamiento y también hay que tener en cuenta diferentes factores como el desarrollo de inhibidores y los costes.

El desarrollo de inhibidores supone un gran problema porque produce que cualquier reemplazo externo de FVIII no consiga su objetivo y evita una

hemostasia adecuada. Diversos estudios demuestran que el desarrollo de inhibidores es mayor en pacientes con hemofilia A severa, lo cual se relaciona a su vez con la pureza y formulación del producto de reemplazo; así como con la intensidad del tratamiento. También se ha visto cierta relación con la edad de inicio del tratamiento; a menor edad, mayor incidencia de inhibidores (1-3).

Tratamiento de episodios agudos

Este tratamiento queda reservado a episodios en los que la profilaxis no ha sido efectiva o no ha sido iniciada. Lo que se pretende es reducir el daño que pueda causar una hemorragia activa en el organismo así como la duración de la misma.

Tanto en el tratamiento profiláctico como en el de episodios agudos, los fármacos empleados son los mismos, es decir, ambos se fundamentan en la administración de FVIII. Un problema recurrente en este tratamiento, es la vida media de los fármacos, porque es corta; así como la coinfección por VIH. Esto se traduce en un mayor número de administraciones, visitas a centros hospitalarios y por ende un detrimento de la calidad de vida del paciente. Durante la última década, se han descubierto nuevas formas de obtención de FVIII (como el recombinante), también se ha conseguido ampliar la vida media de las formulaciones (mediante pegfilados), terapia génica o incluso anticuerpos monoclonales.

Sin embargo, la dosis a administrar de una formulación u otra de FVIII, parece requerir un ajuste posológico en función de las características de los pacientes, habiendo variaciones tanto intra- como interindividuales. Todo ello se consigue mediante una individualización posológica.

Individualización Posológica

Durante la década de los 70 se desarrolló la teoría del modelado farmacocinético, pero no fue hasta 1990 cuando fue aceptado por la FDA (Food

and Drug Administration). No siendo utilizado para el FVIII, hasta principios del año 2000 (10).

La individualización de la pauta posológica se basa en la determinación de las concentraciones plasmáticas del fármaco y otras variables clínicas del paciente que, junto con la información del comportamiento farmacocinético del fármaco, permite personalizar la pauta posológica (11). Tal y como afirma Abrantes, la farmacocinética poblacional es definida como el estudio de las fuentes de variabilidad en las concentraciones del fármaco después de la administración y esta puede darse tanto a nivel individual como entre pacientes (12). Así, esta metodología tiene como objetivo que el paciente reciba una dosis ajustada a sus necesidades en función de los valores de las concentraciones plasmáticas del fármaco. Así, el objetivo que se persigue es mantener la concentración del fármaco dentro de unos valores óptimos para tener la máxima eficacia del mismo con la mínima toxicidad. En este contexto, para poder realizar el adecuado ajuste posológico del tratamiento farmacológico es necesario determinar las concentraciones plasmáticas del fármaco, conocer las características fisiológicas y clínicas más importantes del paciente y caracterizar los modelos farmacocinéticos poblacionales del fármaco. Es decir, las covariables describen las relaciones entre los parámetros farmacocinéticos y las características del paciente (10).

Con todo ello, se consigue controlar mejor la enfermedad y mejorar la calidad de vida de los pacientes, porque aumenta la eficacia de los fármacos y se reduce la toxicidad de los mismos. En el caso de la Hemofilia A, la monitorización es requerida para conseguir unos niveles óptimos de FVIII.

Objetivos

El objetivo principal del presente trabajo es realizar una revisión sistemática de la evidencia en la literatura científica sobre los modelos poblacionales del FVIII en pacientes diagnosticados de hemofilia A, para averiguar el modelo más frecuente, así como las covariables de los parámetros.

MÉTODO

Diseño

Estudio descriptivo transversal y análisis crítico de los trabajos recuperados mediante revisión sistemática. Además, este TFG ha sido autorizado por la Oficina de Investigación Responsable (OIR), otorgándole el Código de Investigación Responsable (COIR): TFG.GFA.ARL.MSP.210427 (ANEXO I)

Fuente de obtención de datos

Los datos se obtuvieron de la consulta directa y acceso, vía internet, a la base de datos bibliográfica del ámbito de las ciencias de la salud MEDLINE vía PubMed.

Tratamiento de la información

Para definir los términos de la búsqueda se consultó el Thesaurus desarrollado por la U.S. National Library of Medicine. La búsqueda se realizó en febrero de 2021 y se completó con el análisis del listado bibliográfico de los artículos que fueron seleccionados.

Se consideró adecuado el uso de los términos “Population/Pharmacokinetics”, “Hemophilia a” y “Factor VIII”, tanto como Descriptores como texto en los campos de registro del título y el resumen.

La ecuación de búsqueda final fue:

("Factor VIII"[Mesh]) AND ("Hemophilia A"[Majr] OR "Hemophilia A"[MeSH Terms] OR "Hemophilia A"[Title/Abstract]) AND (Population/pharmacokinetics OR "Population/Pharmacokinetics"[Title/Abstract]). No incluyéndose ningún filtro de temporalidad; pero si de población diana aplicándose el filtro de "Humans".

Selección final de los artículos

Los artículos escogidos estaban escritos en inglés o castellano, quedando excluidos los escritos otros idiomas. Además los criterios de inclusión que debían cumplir fueron los siguientes: adecuarse a los objetivos de la búsqueda así como poder recuperar el texto completo del trabajo. Asimismo, se excluyeron las comunicaciones en congresos para evitar las posibles duplicidades de trabajos presentados; también los artículos que dentro de sus objetivos no se incluyese la farmacocinética poblacional y los ensayos realizados en animales o estudios in vitro.

RESULTADOS

Tras aplicar los criterios de búsqueda descritos se recuperaron un total de 17 artículos. Y, una vez aplicados los criterios de inclusión y exclusión (figura 1) 8 artículos fueron seleccionados. Además, tras la revisión de la bibliografía de estos 6 artículos se hallaron otros 6 trabajos de especial interés, que quedan enmarcados como “búsqueda manual”.

En total, teniendo en cuenta las dos búsquedas, se seleccionan 14 (60,86%) trabajos; de los cuales, dos fueron descartados, por estar escritos en otro idioma y por no adecuarse al tema de estudio.

Finalmente, se seleccionaron 11 (52,17%) trabajos que se aceptaron para su revisión y análisis crítico (ver tabla 1 y 2).

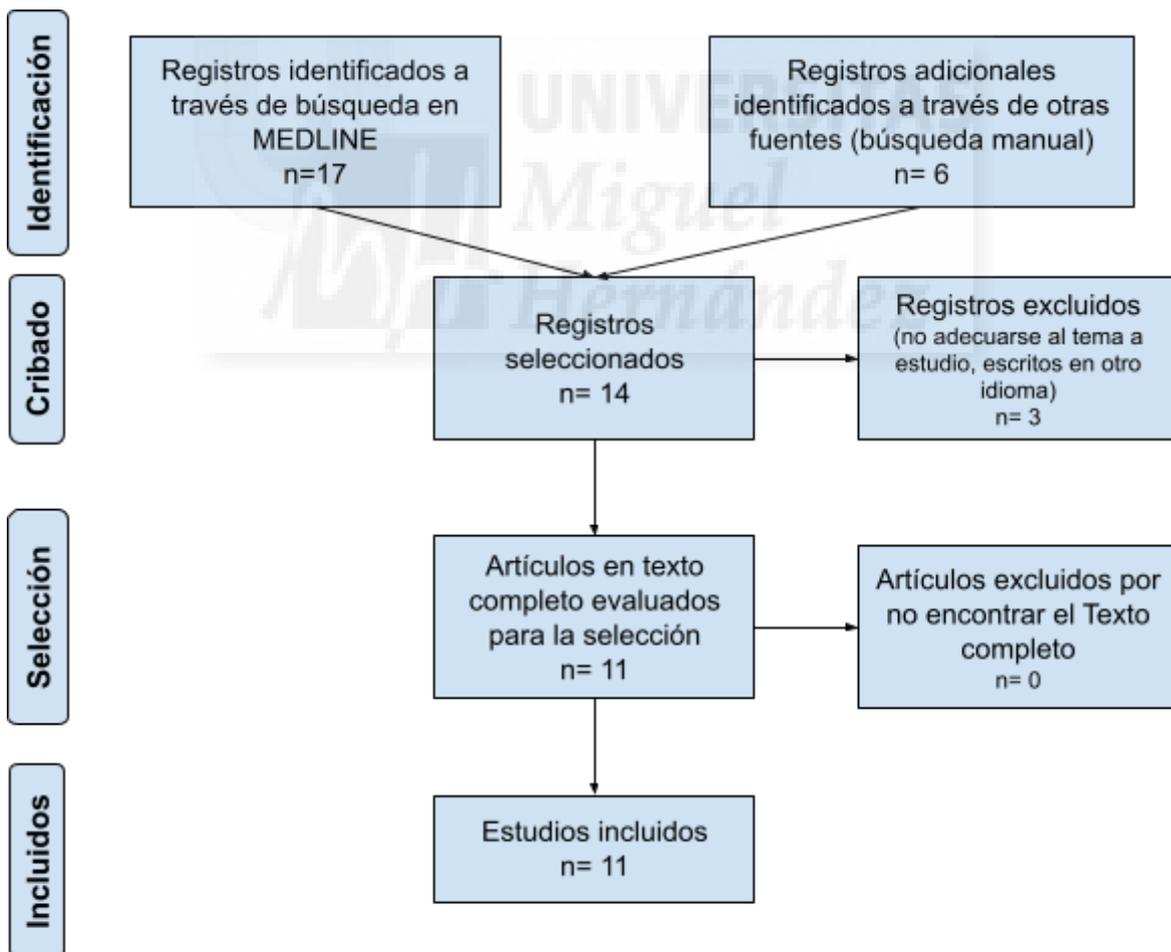


Figura 1: Identificación y selección de estudios

Los 11 trabajos revisados procedían de varios países siendo en su mayoría estudios multicéntricos (3,10,12,13,14,15,16), excepto 4 que se estudiaron en los siguientes países: Grecia (17), Bulgaria (18), Francia (19) y Países Bajos (20). Estando, todos ellos redactados en inglés. El año con mayor número de artículos fue 2017 con 3 publicaciones (25%) (12, 13, 14).

La población incluida en el estudio abarca a diferentes rangos de edades, desde recién nacidos hasta adultos ancianos, es decir, desde 0,003 hasta 77 años. La patología estudiada en todos los trabajos, es la Hemofilia A, siendo la Hemofilia A severa la más estudiada.

De entre todas las covariables estudiadas en cada estudio, las más frecuentes que han estudiado que afectan a los parámetros farmacocinéticos fueron: el peso (72.72%) y la edad (45.45%). Luego, a nivel individual cada uno tiene ciertas características definitorias e incluyen o no otras covariables.

Características de los estudios evaluados sobre modelos de individualización del tratamiento con Factor VIII											
Autor, año	Abrantes (2017)	Björkman (2011)	Bolon-Larger (2007)	Gammann (2017)	Hazenok (2016)	Jimenez (2014)	Karafoulidou (2009)	Mc-Eneny King (2019)	Nestorov (2014)	Shah (2016)	Zhang (2017)
Objetivos	Desarrollar un modelo PopPK del FVIII en p/c en tto con monoteoog Establecer relaciones con covariables Evaluar los programas de dosificación para la profilaxis en cohortes pediátricas	Relaciones PK del peso y edad en el FVIII Reducir el número de muestras para estudios PK	Desarrollar un modelo popPK para p/c quirúrgicos	Desarrollar un modelo popPK	Desarrollar un modelo popPK en p/c quirúrgicos	Describir la PK del turocoog alfa	Desarrollar modelo popPK en pacientes VIH+ y VIH-	Desarrollar y evaluar un modelo popPK para derivados plasmáticos y recombinantes de FVIII	Desarrollar un modelo popPK s/ la actividad del FVIII	Comparar el perfil PK de BAY 81-8973 con un producto comercializado	Desarrollar un modelo popPK e identificar posibles determinantes de la PK interindividual
Número participantes*	754	152	51	133	119	76	28	400	180	118	108
Concentrado FVIII	Refacto / Xyntha	Advate	Múltiples derivados plasmáticos y recombinantes	Kovaltry	Múltiples derivados plasmáticos y recombinantes	Novo8	Refacto	Múltiples derivados plasmáticos y recombinantes	rFVIII-Fc	Kovaltry	Afstyla
Edad (años) Media (rango)	23 (0,003-73)	22 (1,1-68)	39,5 (7-77)	22 (1-81)	40 (0,2-78)	20 (1-80)	34 (18-70)	22,5 (1-87)	30	38 (18-64)	23 (1-80)
Peso corporal (kg) Media (rango)	58 (3-134)	56 (11-108)	68 (21-120)	60 (11-124)	75 (5-11)	75 (12-107)	75 (54-104)	67,1 (10,8-140)	73	80 (65-98)	60,8 (10-106)
Muestra pre perfusión	NIC	Inmediatamente antes	Inmediatamente antes	NIC	NIC	1h antes	Inmediatamente antes	NIC	NIC	NIC	Inmediatamente antes
Muestras post infusionales	Frecuentes entre 48 y 72 horas	0,25, 0,5, 1, 3, 6, 9, 24, 28, 32 y 48 horas	0,25, 0,5, 1, 3, 6, 8, 12, 24, 48 h	10 muestras**	NIC	0,25, 0,5, 1, 3, 4, 6, 8, 9, 12, 24, 28, 30, 32, 48 horas	0,5, 1, 3, 6, 8, 12, 24 y 48 horas	Entre 4 y 12 muestras.	Entre 5 y 7 muestras**	Hasta las 48 horas	0,5, 1, 4, 8, 10, 24, 28, 48, 72 horas

*: Se incluye el sumando de pediátricos, adolescentes y adultos.

** No se concretan las horas de recogida de muestras.

ABREVIAATURAS: PK: farmacocinética. popPK: Farmacocinética poblacional. p/c: paciente/cliente. s/: según. FVIII (factor VIII de coagulación). tto: tratamiento. F.VW: Factor de von Willebrand. IMC: Índice de masa corporal. HTO: Hematocrito

Tabla 1: Tabla que reúne características de los estudios evaluados sobre modelos de individualización de tratamiento con Factor VIII

	Abrantes (2017)	Björkman (2011)	Bolon-Larger (2007)	Garmann (2017)	Hazendonk (2016)	Jimenez (2014)	Karafolidou (2009)	Mc-Eneny King (2019)	Nestorov (2014)*	Shah (2016)	Zhang (2017)
Modelo	Bicompartimental	Bicompartimental	Bicompartimental	Bicompartimental	Bicompartimental	Monocompartimental	Monocompartimental	Bicompartimental	Bicompartimental	Bicompartimental	Bicompartimental
Cl (ml/h)	276 (30,5%)	193 (30%)	177 (45,4%)	188 (37%)	160 (36%)	302 (32%)	393 (38,9%)	275 (40,9%)	rFVIII-Fc 173 (25%) Advate 253 (30,4%)	151 (27,2%)	212 (24,1%)
V1(L)	2,45 (0%) Peso	2,22 (21%) Peso	2,82 (21,1%)	3 (11,2%)	2,81 (26%)	3,46 (22%)	4,86 (13,0%)	3,18 (30,7%)	368 (13,4%) 3,46 (16,2%)	2,36 (7,93%)	3,36 (19,7%) Peso
Q (ml/h)	251	147	152	190	170	-	-	153	27,9	159	134
V2 (L)	0,923	0,73	1,54	0,923	1,89	-	-	0,559	0,409	0,535	0,265
Covariables	inhibidores, edad, estudio, peso	Peso y edad	Área corporal	Peso corporal magro	Peso, edad, Grupo 0 y operación	Peso y edad	Peso corporal y estado vírico (VIH)	edad, concentrado	FwW Peso y HTO		Peso y FwW

** Estudia la farmacocinética de dos fármacos: rFVIII-Fc y Advate

Tabla 2: Continuación de la tabla 1. Reúne información sobre el modelo y parámetros de cada estudio.

DISCUSIÓN

El trabajo de Abrantes et al (12) se centra en la caracterización de un modelo farmacocinético poblacional del FVIII en pacientes con hemofilia A de tipo severo o moderado, así como en averiguar posibles covariables que influyen en el mismo. Para ello, se incluyeron un total de 754 pacientes, de los cuales 234 eran menores de 17 años al inicio del estudio. La información se obtuvo a partir de 13 ensayos clínicos realizados entre 1993 y 2013 en 25 países.

El fármaco que se utilizó fue el Moroctocog alfa el cual es un FVIII recombinante al cual se le ha eliminado el dominio B, indicado para su uso en adultos y niños con hemofilia A tanto para el control y profilaxis de sangrados y el manejo perioperatorio. En el momento que se publicó el artículo existía escasa información sobre farmacocinética poblacional para estos tipos de preparados.

Los datos se intentaron ajustar a un modelo mono-, bi- y tricompartmental; siendo estadísticamente apropiados el ajuste bicompartmental con una eliminación lineal de primer orden parametrizado con Cl , aclaramiento inter-compartmental (Q) y volumen central y periférico (Vd y $V2$). Además, las covariables que se estudiaron fueron: tipo de determinación de los niveles de FVIII en el organismo, edad, inhibidores, raza y altura.

Garmann et al (13) también evaluaron un tipo de FVIII humano recombinante para hallar un modelo poblacional. Extrajeron los datos de los pacientes (183 pacientes) a partir de 3 ensayos clínicos, y todos los pacientes padecían hemofilia severa, excluyendo a aquellos con inhibidores. En este caso, hallaron que el modelo que mejor se ajustó fue el bicompartmental, presentando una correlación lineal con el Vc y no lineal con el Cl .

Un hecho característico de este estudio, fue que demostró la importancia de incluir las determinaciones que quedan fuera del rango para la

determinación de los niveles de FVIII, para la estimación de la vida media de los fármacos, en un modelo farmacocinético poblacional; porque puede dar lugar a una sobreestimación de la vida media y a una infraestimación del tiempo por debajo del umbral de FVIII.

En el estudio que realizaron Björkman et al (10), recogieron los datos a partir de 3 ensayos clínicos, en los cuales se administró Advate (FVIII recombinante). Reclutando finalmente a 152 pacientes y ninguno tenía inhibidores. El objetivo que perseguían fue describir la relación entre la farmacocinética del FVIII con la edad y el peso, además de disminuir el número de muestras para la realización de un estudio farmacocinético. Tras probar modelos mono- y bicompartimentales, hallaron que el modelo bicompartimental

$$CL_i (mL/h) = 193 \times \left(\frac{BW_i}{56} \right)^{0.80} \times (1 - 0.0045 \times (Age_i - 22)) \times \exp(\eta_i^{CL})$$

es el que mayor ajuste presentaba tras el análisis de los datos.

Imagen 2: Fórmula para el cálculo del aclaramiento según el estudio de Björkman et al (10)

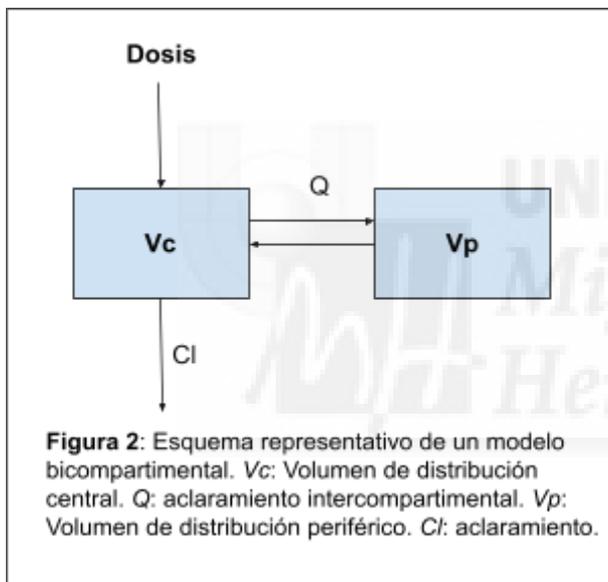
Una de las limitaciones que presentó este estudio es que carecían de datos pediátricos entre las edades de 6 a 10 años,

por lo que tuvieron que utilizar datos de un estudio realizado en Malmö. La conclusión principal fue que una reducción del número de muestras no influía en los datos estimados por el modelo, lo cual, según ellos podría sentar precedentes, disminuyendo así las molestias para el paciente y los costes, al disminuir el número de muestras.

Este aspecto también fue estudiado por Bolon-Larger et al (19) quienes recogieron datos de 51 pacientes que fuesen a ser operados, con edades comprendidas entre 7 y 77 años, administrando a cada uno se les administraron concentrados de derivados plasmáticos de FVIII. El global de los pacientes se dividieron en dos grupos, y a cada uno se les tomaron muestras sanguíneas durante periodos de tiempo distintos, es decir, un grupo durante

10h y el otro durante 48h tras la administración del fármaco. Y, llegaron a la conclusión de que un modelo poblacional junto con una estrategia de reducción de muestras (0,5 y 6h o 0,5 y 8h), puede permitir la determinación de parámetros farmacocinéticos basales individuales para el ajuste de dosis de FVIII en pacientes con hemofilia A, es decir, presentan concordancia con lo estudiado por Björkman et al (10).

Aunque en este caso, el FVIII administrado no era una molécula recombinante, también llegaron a la conclusión de que un modelo bicompartimental era el más adecuado, presentado como covariables: el peso, el IMC y el Vd.



Otro artículo que relaciona modelado farmacocinético poblacional perioperatorio con VIII, fue Hazedonk et al (20). En este caso, los pacientes incluidos en el estudio englobaban un amplio rango de edades, con hemofilia A severa o moderada y que habían sido sometidos a un procedimiento quirúrgico de menor o mayor grado entre el año 2000 y 2013 en cinco centros

sanitarios de Holanda. No se centraron únicamente en un fármaco, sino en varios de características similares. Según sus datos, estos se describían mejor mediante un modelo bicompartimental con un escalado alométrico de los parámetros farmacocinéticos de acuerdo con el peso corporal. Además, tanto la gravedad de la intervención como la edad, fueron asociados al modelo farmacocinético, que producían una disminución del aclaramiento. Según ellos, un mayor V2 puede ser resultado de la afinidad del factor de von Willebrand (vWF) y el FVIII, porque se ha visto que después de la cirugía se produce un

aumento del vWF, debido al daño tisular endotelial y su rol en la fase aguda. No fueron capaces de demostrar cambios farmacocinéticos

Zhang et al (14) también realizaron un estudio farmacocinético poblacional sobre rVIII-SingleChain es un FVIII recombinante donde tanto la cadena pesada como la ligera están unidas covalentemente mediante un dominio B truncado. Se ha demostrado que este tipo de FVIII presenta una mayor afinidad por vWF, lo cual provoca una farmacocinética mejorada. El número de pacientes reclutados fue de 106, todos ellos con hemofilia A severa y sin antecedentes de inhibidores. Evaluaron el ajuste con modelos mono-, bi- y tricompartmentales, siendo el bicompartmental con una eliminación lineal el que mejor ajuste presentaba. Una característica destacable fue que se tuvieron en cuenta los niveles de FVIII endógenos, porque podían ser mayores de 1 IU dl-1 (característica definitoria de hemofilia A severa), en el caso de presentar actividad residual de productos anteriores de FVIII.

Además, tanto en el Cl como en el Vd el peso corporal era una covariable. Pero también en el Cl influyen los niveles de vWF.

En todos los estudios arriba mencionados realizados para productos de FVIII recombinante, se halló que un ajuste bicompartmental presentaba menos error respecto al modelo monocompartmental. Siendo los valores de Cl y Vd similares a los ya descritos en la bibliografía. Una característica destacable es que según los datos del Vd, implica una distribución principalmente plasmática, y diversas razones se han propuesto para justificar un modelo bicompartmental como: una adhesión a los vasos sanguíneos, un proceso de eliminación rápido o la unión del FVIII al vWF. Según este artículo, un hallazgo interesante fue que en los pacientes de raza negra presentaban un V₂ 88% mayor en comparación con otras razas, lo cual podría justificarse mediante las diferencias en la unión al vWF, porque se ha demostrado que la raza negra presenta niveles superiores de vWF. Pero estas conclusiones hay que cogerlas con precaución y realizar más estudios (12).

Otra característica común en todos los artículos anteriores son las diferencias presentes dentro de la población pediátrica. Se dice que puede relacionarse también con los niveles de vWF, ya que se conoce que valores bajos de vWF se relacionan con una disminución de la actividad del FVIII. Además, se ha observado, que al nacer los niveles de vWF son elevados, produciéndose una disminución de los mismos durante el primer año de vida, para acabar incrementándose a lo largo de la infancia (12).

En el artículo escrito por Shah et al (18), los criterios de exclusión para los pacientes a incluir en el ensayo fueron: antecedentes de inhibidores, diagnóstico de cualquier tipo de desorden hemorrágico, recuento plaquetario $<75,000/mm^3$, creatinina sérica $>2x$ encima del límite normal y alanina aminotransferasa o aspartato aminotransferasa $>5x$ encima del límite normal. Reclutándose un total de 18 pacientes de un centro de Bulgaria. El objetivo principal fue comparar el fármaco Kovaltry con otro FVIII recombinante, además de realizar un modelo farmacocinético poblacional para el Kovaltry y hallaron que el mejor ajuste fue el bicompartmental.

Nestorov et al (15) tuvieron como objetivo, el desarrollo de un modelo farmacocinético poblacional basado en los datos de la actividad del FVIII en individuos con hemofilia A. Basándose en los datos de dos ensayos clínicos para los fármacos Advate y de la proteína de fusión recombinante del factor VIII (rFVIII Fc).

El análisis de PK poblacional y las simulaciones que se presentaron proporcionan una caracterización cuantitativa completa de los perfiles de tiempo de actividad para rFVIII Fc y rFVIII. Los análisis confirman que el CI de rFVIII Fc es mucho más bajo que el CI de rFVIII, mientras que los volúmenes de distribución en estado estacionario son similares.

Para ambos fármacos, el modelo que más se ajustaba fue un modelo bicompartimental. Lo destacable de este estudio es que según sus datos, el comportamiento de los parámetros farmacocinéticos, es el típico en los productos de FVIII, con un V_2 cinco veces menor que el V_d , siendo este último similar al volumen plasmático, pero se desconoce si el mecanismo que pudieran producir este efecto.

Sin embargo, Jiménez et al (16) realizó un estudio farmacocinético poblacional para el Turoctocog alfa, el cual es una molécula troncada de FVIII que contiene 21 aminoácidos de la cadena B, llamándose FVIII humano recombinante. Los datos incluidos abarcan tanto usuario pediátricos, como adolescentes y adultos, siendo todos hombres y sin presencia de inhibidores además de un peso corporal mayor de 10 Kg. Los criterios de exclusión fueron los siguientes: que el usuario presentase inhibidores, un estado inmunodeprimido o un elevado riesgo de eventos tromboembólicos.

Los pacientes incluidos en el ensayo fueron reclutados en 28 sitios de 15 países de todo el mundo, incluyéndose 76 pacientes con edades comprendidas entre 1 y 60 años, con pesos corporales entre 12 y 107 kg y con índices de masa corporal entre 12.4 y 33,8 $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$.

Llegando a la conclusión de que se ajusta mejor a un modelo de distribución monocompartimental parametrizados con el aclaramiento (Cl) y el volumen de distribución central (V_d), a diferencia del resto de estudios poblacionales para fármacos poblacionales ya mencionados.

Karafoulidou et al (17) también llegaron a la conclusión de que un modelo monocompartimental era el que más se ajustaba a sus resultados. En este caso, el elemento diferenciador del estudio fue que se tuvo en cuenta una variable nunca antes incluida como es el VIH. Por ello, el objetivo principal que perseguían fue realizar un modelo farmacocinético para los pacientes tanto HIV+ como HIV- del Hospital Laiko de Grecia. Recogiendo datos de pacientes

adultos con hemofilia A tanto severa, moderada como ligera. Ninguno de ellos presentaban anticuerpos frente al antifactor VIII, y en su mayoría lo que eran VIH+ presentaban hemofilia severa. Además todos los pacientes con HIV+ presentaban anticuerpos para para el virus de la hepatitis C, sin llegar a presentar cirrosis. Las tres variables que se consideraron para la caracterización del modelo fueron: peso, edad y estado viral.

Es característico porque ningún estudio anterior cuantificó la influencia que pudiera tener en la farmacocinética en pacientes con VIH. Y, según sus conclusiones el estado viral no afectaba al Cl, pero si que lo hacía al Vd, incrementándose hasta un 36% en pacientes VIH+.

McEneny-King et al (3) abarcaron más productos, no centrándose sólomente en un tipo de FVIII recombinante, y así desarrollar y evaluar un modelo poblacional genérico para todos los productos de vida media estándar de FVIII, incluyendo tanto los derivados plasmáticos como los recombinantes. Los datos para ello, los extrajeron a través de la "Web Accessible Population Pharmacokinetic Service - Hemophilia (WAPPS-Hemo). Hallando que un modelo bicompartimental era el que mejor se ajustaba. Por otra parte, las estimaciones de los parámetros farmacocinéticos fueron similares a los ya publicados.

Una limitación de este estudio fue la imposibilidad de incluir los datos de vWF porque no estaban disponibles para todos los pacientes, y se cree que existe una fuerte correlación, tal y como apuntan estudios anteriores (12)

Por todo lo anteriormente expuesto, se puede concluir: la individualización del tratamiento en los pacientes de hemofilia A es necesario, porque conlleva consecuencias económicas y de calidad de vida para el paciente. Sería deseable que existiese un modelo farmacocinético poblacional que pudiera aplicarse de forma generalizada. Pero para ello, se requieren futuros estudios farmacocinéticos individuales, para poder realizar aunarlos y

generar un potente modelo poblacional para los pacientes con hemofilia A y sus características especiales.



BIBLIOGRAFÍA

1. Mehta P, Reddivari AKR. Hemophilia. 2021 Feb 28. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–. PMID: 31869071.
2. Berntorp E, Shapiro AD. Modern haemophilia care. *Lancet*. 2012 Apr 14;379(9824):1447-56.
3. McEneny-King A, Chelle P, Foster G, Keepanasseril A, Iorio A, Edginton AN. Development and evaluation of a generic population pharmacokinetic model for standard half-life factor VIII for use in dose individualization. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2019 Oct;46(5):411-426. DOI: 10.1007/s10928-019-09634-7
4. Hemofilia. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Web; <https://www.sehh.es/images/stories/recursos/2017/01/pacientes/Hemofilia.pdf>
5. Srivastava, A, Santagostino, E, Dougall, A, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020; 26(Suppl 6): 1-158. DOI: 10.1111/hae.14046
6. Collins PW, Blanchette VS, Fischer K, Björkman S, Oh M, Fritsch S, et al.; rAHF-PFM Study Group. Break-through bleeding in relation to predicted factor VIII levels in patients receiving prophylactic treatment for severe hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2009 Mar;7(3):413-20. doi: 10.1111/j.1538-7836.2008.03270.x.
7. Dargaud Y, Delavenne X, Hart DP, Meunier S, Mismetti P. Individualized PK-based prophylaxis in severe haemophilia. *Haemophilia*. 2018 Mar;24 Suppl 2:3-17. DOI: 10.1111/hae.13397.
8. 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 Aug 9;357(6):535-44. DOI: 10.1056/NEJMoa067659
9. Gringeri A, Lundin B, von Mackensen S, Mantovani L, Mannucci PM; ESPRIT Study Group. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with

hemophilia A (the ESPRIT Study). *J Thromb Haemost.* 2011 Apr;9(4):700-10. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04214.x.

10. 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 Jan 12;119(2):612-8. DOI: 10.1182/blood-2011-07-360594

11. Kang JS, Lee MH. Overview of therapeutic drug monitoring. *Korean J Intern Med.* 2009 Mar;24(1):1-10. DOI: 10.3904/kjim.2009.24.1.1

12. Abrantes JA, Nielsen EI, Korth-Bradley J, Harnisch L, Jönsson S. Elucidation of Factor VIII Activity Pharmacokinetics: A Pooled Population Analysis in Patients With Hemophilia A Treated With Moroctocog Alfa. *Clin Pharmacol Ther.* 2017 Dec;102(6):977-988. DOI: 10.1002/cpt.716

13. Garmann D, McLeay S, Shah A, Vis P, Maas Enriquez M, Ploeger BA. Population pharmacokinetic characterization of BAY 81-8973, a full-length recombinant factor VIII: lessons learned - importance of including samples with factor VIII levels below the quantitation limit. *Haemophilia.* 2017 Jul;23(4):528-537. DOI: 10.1111/hae.13192

14. Zhang Y, Roberts J, Tortorici M, Veldman A, St Ledger K, Feussner A, et al. Population pharmacokinetics of recombinant coagulation factor VIII-SingleChain in patients with severe hemophilia A. *J Thromb Haemost.* 2017 Jun;15(6):1106-1114. DOI: 10.1111/jth.13662

15. Nestorov I, Neelakantan S, Ludden TM, Li S, Jiang H, Rogge M. Population pharmacokinetics of recombinant factor VIII Fc fusion protein. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2015 May-Jun;4(3):163-74. DOI: 10.1002/cpdd.167

16. Jiménez-Yuste V, Lejniece S, Klamroth R, Suzuki T, Santagostino E, Karim FA, et al. The pharmacokinetics of a B-domain truncated recombinant factor VIII, turoctocog alfa (NovoEight®), in patients with hemophilia A. *J Thromb Haemost.* 2015 Mar;13(3):370-9. DOI: 10.1111/jth.12816

17. Karafoulidou A, Suarez E, Anastasopoulou I, Katsarou O, Kouramba A, Kotsi P, et al. Population pharmacokinetics of recombinant factor VIII:C (ReFacto) in adult HIV-negative and HIV-positive haemophilia patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009 Nov;65(11):1121-30. DOI: 10.1007/s00228-009-0699-3

- 18.** Shah A, Solms A, Garmann D, Katterle Y, Avramova V, Simeonov S, et al. Improved Pharmacokinetics with BAY 81-8973 Versus Antihemophilic Factor (Recombinant) Plasma/Albumin-Free Method: A Randomized Pharmacokinetic Study in Patients with Severe Hemophilia A. *Clin Pharmacokinet.* 2017 Sep;56(9):1045-1055. DOI: 10.1007/s40262-016-0492-2
- 19.** Bolon-Larger M, Chamouard V, Bressolle F, Boulieu R. A limited sampling strategy for estimating individual pharmacokinetic parameters of coagulation factor VIII in patients with hemophilia A. *Ther Drug Monit.* 2007 Feb;29(1):20-6. DOI: 10.1097/FTD.0b013e3180311384
- 20.** Hazendonk H, Fijnvandraat K, Lock J, Driessens M, van der Meer F, Meijer K, et al.; "OPTI-CLOT" study group. A population pharmacokinetic model for perioperative dosing of factor VIII in hemophilia A patients. *Haematologica.* 2016 Oct;101(10):1159-1169. DOI: 10.3324/haematol.2015.136275



ANEXO 1



INFORME DE EVALUACIÓN DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE DE 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)

Elche, a 28 de abril del 2021

Nombre del tutor/a	Amelia Ramón López
Nombre del alumno/a	Mireya Soler Perez
Tipo de actividad	1. Revisión bibliográfica (no incluye revisión de historias clínicas ni ninguna fuente con datos personales)
Título del 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)	Modelos farmacocinéticos poblacionales de factor VIII en pacientes hemofílicos
Código/s GIS estancias	
Evaluación Riesgos Laborales	No procede
Evaluación Ética	No procede
Registro provisional	210427125640
Código de Investigación Responsable	TFG.GFA.ARL.MSP.210427
Caducidad	2 años

Se considera que el presente proyecto carece de riesgos laborales significativos para las personas que participan en el mismo, ya sean de la UMH o de otras organizaciones.

La necesidad de evaluación ética del trabajo titulado: **Modelos farmacocinéticos poblacionales de factor VIII en pacientes hemofílicos** ha sido realizada de manera automática en base a la información aportada en el formulario online: "TFG/TFM: Solicitud Código de Investigación Responsable (COIR)", habiéndose determinado que no requiere someterse a dicha evaluación. Dicha información se adjunta en el presente informe. Es importante destacar que si la información aportada en dicho formulario no es correcta este informe no tiene validez.

Por todo lo anterior, se autoriza la realización de la presente actividad.

Atentamente,

Alberto Pastor Campos
Secretario del CEII
Vicerrectorado de Investigación

Domingo L. Orozco Beltrán
Presidente del CEII
Vicerrectorado de Investigación

Información adicional:

- En caso de que la presente actividad se desarrolle total o parcialmente en otras instituciones es responsabilidad del investigador principal solicitar cuantas autorizaciones sean pertinentes, de manera que se garantice, al menos, que los responsables de las mismas están informados.
- Le recordamos que durante la realización de este trabajo debe cumplir con las exigencias en materia de prevención de riesgos laborales. En concreto: las recogidas en el plan de prevención de la UMH y en las planificaciones preventivas de las unidades en las que se integra la investigación. Igualmente, debe promover la realización de reconocimientos médicos periódicos entre su personal; cumplir con los procedimientos sobre coordinación de actividades empresariales en el caso de que trabaje en el centro de trabajo de otra empresa o que personal de otra empresa se desplace a las instalaciones de la UMH; y atender a las obligaciones formativas del personal en materia de



prevención de riesgos laborales. Le indicamos que tiene a su disposición al Servicio de Prevención de la UMH para asesorarle en esta materia.

La información descriptiva básica del presente trabajo será incorporada al repositorio público de Trabajos fin de Grado y Trabajos Fin de Máster autorizados por la Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández en el curso académico 2020/2021. También se puede acceder a través de <https://oir.umh.es/tfg-tfm/>

