

A propósito de los concentrados de factor von Willebrand de origen plasmático: ¿qué decir de la seguridad viral?

Regarding plasma-derived von Willebrand factor concentrates: what about viral safety?

Ramiro J. Núñez-Vázquez¹ y Manuel Rodríguez-López^{2*}

¹Unidad de Trombosis y Hemostasia, Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla;

²Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro, EOXI Vigo, Vigo. España

Resumen

Presentamos un breve informe sobre el estado de la seguridad viral de los concentrados de factor derivados del plasma, especialmente del factor de von Willebrand, en el siglo XXI. Asimismo, comentamos los resultados en cuanto a cómo los esfuerzos de los fabricantes y la estrecha observación de las directrices para la producción de concentrados plasmáticos de factores, así como la monitorización continua de estos procesos, permiten alcanzar un nivel de seguridad nunca logrado anteriormente. Resaltamos que este es un proceso continuo, necesario para garantizar la seguridad de un producto como el plasma, cada vez más necesario en diferentes áreas de la medicina, centrándonos en los concentrados plasmáticos de factor de von Willebrand y también en la necesidad de control de los productos obtenidos por biotecnología, con los que existe menos experiencia.

Palabras clave: Biotecnología. Guías clínicas. Concentrados de factor von Willebrand de origen plasmático. Factor von Willebrand recombinante. Seguridad viral.

Abstract

We present a brief report on the status of viral safety of plasma derived factor concentrates (pd-CF), especially von Willebrand factor (VWF), in the 21st century. We also present the results of the efforts of the manufacturers and the close observation of guidelines to produce plasma factor concentrates. These efforts and continuous monitoring of these processes allow us to reach a level of safety never achieved before. We remark that this continuous process is necessary to guarantee the safety of a product such as plasma, increasingly necessary in different areas of medicine, focusing on plasma concentrates of VWF (pdVWF). This control is need for products obtained by biotechnology, for which there is less experience.

Keywords: Biotechnology. Guidelines. Plasma-derived concentrate von Willebrand factor. Recombinant von Willebrand factor. Viral safety.

*Correspondencia:

Manuel Rodríguez-López

Email: totsalcamp14@hotmail.com

Fecha de recepción: 04-05-2024

Fecha de aceptación: 04-06-2024

DOI: 10.24875/RHT.M24000007

Disponible en línea: 30-07-2026

Hemost Trombos. 2026;3(2):63-71

www.revistahemostasiaytrombosis.com

2938-8740 / © 2024 Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH) y Grupo Cooperativo Latinoamericano de Hemostasia y Trombosis (CLAHT). Publicado por Permanyer. Este es un artículo de acceso abierto bajo la CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La enfermedad de von Willebrand (EVW) es la enfermedad hemorrágica más común en el mundo, afectando a hombres y mujeres por igual¹ y hasta al 1% de la población según datos epidemiológicos, si bien las cifras basadas en la presentación clínica son cercanas al 0,1%². En los tipos más leves de EVW (tipo 1 y bajo factor von Willebrand [FVW]), el 70-90% de los pacientes son mujeres. En los últimos años, se han producido grandes avances en términos de mejoras en las técnicas de diagnóstico, por ejemplo, técnicas de biología molecular o la unión del FVW al colágeno o a la glicoproteína IIb/IIIa. El manejo de los episodios hemorrágicos se sigue basando en un tratamiento a demanda, es decir, terapia de reemplazo de la proteína deficitaria (en este caso, el FVW) para cohibir la hemorragia cuando esta se produce. A tal fin, hasta hace poco, utilizábamos desmopresina (DDAVP) en pacientes respondedores, es decir, pacientes con EVW tipo 1 y algunos del tipo 2. Otras opciones son el FVW de origen plasmático (pd-FVW), con diferencias tanto en el contenido de FVW, la proporción FVW/FVIII y la integridad estructural del FVW. Esta opción está reservada para pacientes que no responden al tratamiento con DDAVP o no son aptos para recibir DDAVP. La opción de FVW recombinante es más reciente y se tiene menos experiencia en su uso. Tiene diferencias importantes en relación con los concentrados plasmáticos.

Métodos

Realizamos una búsqueda en las bases de datos PubMed y Google Scholar con las palabras seguridad viral, EVW y tratamiento. Seleccionamos aquellos estudios con el mayor número de pacientes. También revisamos el estado del arte respecto al riesgo infeccioso, incluidas medidas para minimizarlo en productos obtenidos de plasma humano y aquellos obtenidos mediante tecnología recombinante. Finalmente, procedimos a revisar lo publicado por diferentes sistemas nacionales y supranacionales de hemovigilancia y revisamos las preocupaciones en torno a los concentrados de factor recombinante (FC), especialmente el FVW recombinante.

Discusión

La epidemia derivada de la transmisión de infecciones virales por productos sanguíneos contaminados

en los años 70 y 80 del siglo impulsó mejoras en el proceso de obtención de los diferentes productos terapéuticos derivados del plasma humano por parte de las diferentes empresas. Esto es muy importante por el esperado aumento en el volumen de plasma necesario para fraccionar y cubrir necesidades clínicas. Este esfuerzo ha resultado en un nivel muy alto de seguridad viral. Por otro lado, se ha llevado a cabo una vigilancia extrema para mantener este margen de seguridad y evitar riesgos infecciosos que podrían estar asociados a cualquier patógeno emergente que se incorpore a la reserva de plasma en el futuro. Esta mejora comienza con la selección adecuada de donantes, impulsada por el conocimiento de la epidemiología viral y continúa con el desarrollo de análisis de sangre basados en el diagnóstico molecular mediante técnicas de reacción en cadena de la polimerasa. Esta prueba, sumado a técnicas de inactivación viral en el proceso de fabricación, son las principales medidas que contribuyen a la seguridad de la transmisión de patógenos^{3,4}.

En 2012, Franchini et al.⁵ llevaron a cabo una revisión sistemática que incluyó estudios prospectivos publicados en los últimos 20 años sobre eventos adversos (EA) asociados a la infusión de FC, de origen plasmático o recombinante, en nombre del European Hemophilia Safety Surveillance System (EUHASS). En su introducción, apunta la alta seguridad viral lograda por los FC durante los últimos 25 años. La mayor preocupación en materia de seguridad desde entonces había sido el desarrollo de inhibidores neutralizantes a FVIII. En este informe, se consultaron bases de datos electrónicas y referencias de artículos. Se recopilaron EA asociados al tratamiento con FC plasmáticos y recombinantes desde 1990 hasta 2011, excluidos inhibidores y eventos trombóticos en los que se había puesto la mayor atención. Informaron de 946 pacientes tratados con FC plasmático: 445 pacientes con hemofilia A, 127 con hemofilia B y 374 pacientes con EVW. No se informaron transmisiones virales, lo cual viene a confirmar el alto grado de seguridad en este tipo de concentrado.

En este proceso de fabricación de FC plasmático, la inactivación o eliminación de virus⁶ sobreviene durante su purificación y formulación. La crioprecipitación, la separación cromatográfica (sobre todo, la cromatografía de inunoafinidad) y la liofilización eliminan cantidades significativas de virus. Además, es clave someter estos concentrados a un doble proceso de inactivación viral según los estándares de la EMA, que recomiendan 2 fases distintas de inactivación viral con

Tabla 1. Métodos de purificación e inactivación viral aplicados al factor de von Willebrand derivado de plasma aprobado en Europa¹⁰

Producto	Fabricante	Purificación	Inactivación viral
Alphanate	Grifols	Cromatografía de ligando de heparina	S/D + calor seco (80°C, 72 h)
Factor 8Y	BioProducts Laboratory	Precipitación de heparina/glicina	Calor seco (80°C, 72 h)
Fanhdi	Grifols	Cromatografía de ligando de heparina	S/D + calor seco (80°C, 72 h)
Hemate P	CSL Behring	Múltiples precipitaciones	Pasteurización (60°C, 10 h)
Immunate	Baxter	Cromatografía de intercambio iónico	S/D + calor de vapor (60°C, 10 h)
Wilate	Octapharma	Cromatografía de intercambio iónico + exclusión por tamaño	S/D + calor seco (100°C, 2 h)
Wilfactin	LFB	Cromatografía de intercambio iónico + afinidad	S/D, filtración de 35 nm, calor seco (80°C, 72 h)

LFB: Laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies; S/D: solvente/detergente.

diferentes modos de acción. Estas etapas ayudan a garantizar que cualquier virus que sobreviva a la Etapa 1 sea inactivado y/o eliminado en la Etapa 2. Al menos una de las etapas debe inactivar o eliminar virus sin envoltura lipídica. Las directrices también establecen que, si un proceso de fabricación contiene una etapa que inactiva y/o elimina de manera confiable una amplia gama de virus con y sin envoltura y los pasos adicionales de fabricación contribuyen de manera confiable a la inactivación y/o eliminación de los virus, la segunda etapa podría no ser necesaria⁷. Se requiere una reducción de, como mínimo, $10 \log^{10}$ para virus con envoltura lipídica, un descenso que implica la presencia de < 1 partícula viral por cada 1.000 L del pool plasmático, y que se considera segura, y de $6 \log^{10}$ en virus sin la citada envoltura⁸.

Una anterior publicación⁹ de 2006 ya había destacado diferencias entre 12 pd-FVW en términos del número y la naturaleza de las medidas específicas de seguridad viral incorporadas en los procesos de fabricación. Algunos de estos concentrados no cumplían con las recomendaciones del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CMH) de la EMA. Se puso de manifiesto que la seguridad viral requerida debería ser la misma para todos ellos. Las tablas 1 y 2^{10,11} muestran los diferentes métodos empleados para diferentes pd-FVW aprobados para su uso en Europa. La tabla 3¹¹, por ejemplo, ilustra el descenso logrado en un pd-FVW ampliamente utilizado, como el Wilate® (Lab, Octapharma)¹². Este pd-FVW aplica 2 procedimientos de inactivación viral muy efectivos y robustos para virus con envoltura lipídica. Estos procedimientos son un tratamiento con solvente/detergente (S/D) acompañado

de calor terminal prolongado (llamado PermaHeat) del producto liofilizado a humedad residual (HR) como se recomienda. Estos pasos son lo suficientemente agresivos como para inactivar eficazmente los virus más allá de los estándares de la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹³ (Tabla 4)¹¹ que considera que un proceso robusto, eficiente y confiable deberá ser capaz de eliminar o inactivar cantidades sustanciales de virus, ordinariamente 4 o más logaritmos, siendo relativamente insensible a cualquier cambio sobrevenido en las condiciones del proceso. Al mismo tiempo, debe ser lo bastante suave como para mantener tanto la integridad estructural como la función de las moléculas de FVW y FVIII. Se hace hincapié en lo necesario que es que tanto los médicos como los receptores de estos concentrados, los pacientes, estén debidamente informados sobre la seguridad viral de productos existentes en el mercado. Finalmente, la posible contaminación lote a lote se evita mediante estrictos procesos de limpieza y desinfección como parte del proceso de fabricación¹⁴. Por esta razón, algunos autores afirman que la experiencia adquirida durante las últimas décadas ha resultado en la ausencia de transmisión de patógenos por la actual generación de productos sanguíneos³. De hecho, no se ha reportado ningún caso de transmisión de infección viral en los últimos 30 o más años.

Para los virus transmitidos por la sangre (como, por ejemplo, el virus de la inmunodeficiencia humana [VIH], el virus de la hepatitis C [VHC] y el virus de la hepatitis B [VHB]), el historial ininterrumpido de seguridad de los concentrados tratados con solvente/detergente (S/D)¹⁵ es lo bastante sólido como para seleccionarlo como método preferencial en la fabricación de estos

Tabla 2. Métodos de inactivación y/o eliminación de virus para concentrados de FVW derivados de plasma¹¹

Nombre de marca (fabricante)	Precipitación	Cromatografía*	Pasteurización	S/D	Calor seco	Liofilización
Alphanate/Fanhi (Grifols)	x	x*	x	x	x	x
Biostate (CSL)	x	x†	x	x	x	x
Humate-P/Hemate-P (CSL Behring)	x		x			x
Koate DVI (Talecris Biotherapeutics)	x			x		x
Wilate (Octapharma)	x‡			x	x	x

*Cromatografía de inmunoadfinidad.

†Cromatografía de exclusión por tamaño.

‡Cromatografía de intercambio iónico.

FVW: factor von Willebrand; S/D: solvente/detergente.

Tabla 3. Inactivación/eliminación de patógenos mediante el proceso de fabricación de Wilate®¹¹

Patógeno	VIH	VHB	VHC	VNO	VHA	B19V	vECJ
Modelo usado	VIH-1	PRV	VSIN	VSIN	VHA	PPV	HAS 263 K
Fase	Factor de reducción logarítmica [log ₁₀]						
Precipitaciones secuenciales							1,8
Cromatografía de intercambio iónico					1,9	3,3	
Purificaciones secuenciales por cromatografía							2,4
Tratamiento S/D	≥ 7,5	≥ 8,5	≥ 8,6	≥ 8,6			
Tratamiento PermaHeat*	≥ 5,8	4,9	≥ 5,5	≥ 5,5	≥ 5,7	4,1	
Total	≥ 13,3	≥ 13,4	≥ 14,1	≥ 14,1	≥ 7,6	7,4	4,2

*100°C 2 h.

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VNO: virus del Nilo Occidental; VHA: virus de la hepatitis A; B19V: parvovirus humano B19; vECJ: variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob; PRV: virus de la pseudorrabia; VSIN: virus Sindbis; PPV: parvovirus porcino; HAS: scrapie adaptado a hámster; S/D: solvente/detergente.

productos. A efectos del pd-FVW, el gran tamaño molecular del FVW hace que separar por tamaño de las partículas virales (por nanofiltración, por ejemplo) sea menos factible. En este caso, un paso del proceso de fabricación debería ser efectivo, como mínimo para el virus de la hepatitis A (HAV). Los procedimientos de inactivación por calor tales como la pasteurización o Permaheat, han demostrado ser efectivos contra el HAV. Estos métodos son efectivos incluso para otros virus más resistentes como el parvovirus B196. No se han descrito transmisiones de agentes de encefalopatías espongiformes transmisibles humanas (EET) por derivados del plasma. El problema es que los métodos analíticos capaces de detectar el prion en cerebros humanos afectados o en otros tejidos no son capaces de detectar el agente en sangre ni en plasma¹⁵, lo cual es indicio de que, si está presente, la cantidad

hallada sería muy baja, así como la capacidad de fraccionamiento del plasma. Los procesos de purificación aplicados a productos de coagulación para eliminar agentes EET se basan en el cambio fisicoquímico de las propiedades provocado por la conversión de la forma natural de la proteína priónica celular (PrP^c; rica en hélices alfa) a la forma patológica (PrP^{Sc}; rica en láminas beta¹⁶), lo cual implica nuevas propiedades distintas, tales como insolubilidad o hidrofobicidad, proporcionando la base para su eliminación durante las etapas de fabricación. Además, la producción de productos plasmáticos implica muchas etapas con capacidad para eliminar impurezas y diversos patógenos.

El tratamiento térmico es un método ampliamente utilizado⁷. Los virus tienen una sensibilidad variable al calor. La eficacia del calor en la inactivación viral depende de variables tales como el tiempo, el estado físico (seco o en solución), el contenido salino, el

Tabla 4. Factores de reducción viral (log) para virus relevantes descritos en cada paso del proceso¹¹

Paso del proceso evaluado	Factores de reducción carga viral (log)									
	Virus con envoltura					Virus sin envoltura				
	VIH	Modelo VHC	Modelo VHB		VHA y modelo		B19V y modelo			
	VIH-1	Virus BVD	VHB	PRV	VHA	POL	B19V	PPV	CPV	MMV
Liofilización	1,2	1,7	1,3	-	2,1	3,4	-	< 1,0	-	-
Crioprecipitación	-	-	-	1,6	1,5	-	-	1,5	-	-
Precipitación con 3,5% PEG	< 1,0	< 1,0	< 1,0	-	-	3,3	-	1,2	-	-
Adsorción con Al (OH) 3/precipitación con glicina/precipitación con NaCl	3,6	2,4	-	3,7	2,4	-	-	3,4	-	-
S/D	≥ 11,1	≥ 4,5	≥ 8,0	≥ 8,5	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Calor seco	5,2 [†]	≥ 4,9 [†]	2,1 [†]	4,9 [§]	≥ 5,8*	≥ 2,5*	4,1 [‡]	4,1 [‡]	-	-
Pasteurización [§]	≥ 6,4	≥ 8,9	-	4,6	4,2	-	≥ 3,9	1,1	-	-
Cromatografía	≥ 2,0	< 1,0	7,6	-	-	< 1,0	-	< 1,0	-	-
Filtración de virus	> 6,4 [¶]	6,6**	-	> 6,0 [¶]	6,8**	-	-	-	≤ 1,0 [¶]	-
Calor de vapor	> 6,8	> 7,1	-	> 7,4	> 4,5	-	≥ 3,5 ^{††}	-	≤ 1,0	-

Los guiones indican que no hay datos disponibles.

*100°C durante 30 min.

†80°C durante 72 h.

‡100°C durante 120 min.

§En solución acuosa a 60°C durante 10 h.

¶Filtración de 35 nm.

**Filtración secuencial de 35 a 15 nm aplicable.

††60°C durante 500 min, seguido de 80°C durante 60 min.

VHB: virus del herpes bovino (un virus modelo no específico para VHB); CPV: parvovirus canino (un virus modelo para B19V); MMV: virus minuto del ratón (un virus modelo para B19V); NA: no aplicable; PEG: polietilenglicol; POL: poliovirus tipo Sabin 2; S/D: solvente/detergente; B19V: parvovirus humano B19.

motivo del cambio de temperatura o la naturaleza y concentración de los estabilizadores. La temperatura es importante; si está por debajo de 80°C es relativamente ineficaz contra algunos virus en productos liofilizados. El calor se puede aplicar a concentrados liofilizados a temperaturas más altas (80-100°C), desde media hora hasta 72 h. Otras fases, como la pasteurización, aplican tratamiento térmico al producto en soluciones acuosas a 60° durante 10 h. Las 2 etapas han demostrado ser efectivas contra virus con envoltura y sin envoltura¹⁴, tal y como se puede ver en la [tabla 4](#). Aquí se muestran las reducciones logarítmicas para cada modelo viral de diferentes etapas de inactivación y purificación viral.

Tal y como se discutió anteriormente, la EMA7 requiere que los pd-CF tengan varias etapas de inactivación/reducción viral que han de ser lo suficientemente agresivas como para garantizar la seguridad viral del producto. Al mismo tiempo, deben ser respetuosas con la integridad estructural de las proteínas de interés⁸. Para cumplir ambas premisas, cada fabricante

diseña o elige estas etapas de inactivación y purificación viral para lograr la mayor seguridad y eficacia de sus productos, dependiendo de la patología para la que fueron diseñadas, tal y como se muestra en la [tabla 3](#)¹¹.

En relación con la transmisión viral asociada al uso de pd-FVW, no se informan casos en esta publicación de Kouides et al. en el período de 1982 a 2015¹⁷. Se comunicaron, no obstante, un total de 670 EA, 343 de los cuales se debieron a reacciones adversas consideradas clínicamente relevantes, reacciones adversas a medicamentos (RAM) y 103 sospechas de transmisión viral. Ninguno de los casos sospechosos se confirmó como asociado a la infusión del pd-FVW en cuestión. El concentrado analizado se sometió a inactivación viral mediante pasteurización a 60°C durante 10 h en presencia de estabilizadores antes de una 2ª precipitación con cloruro de sodio¹⁸. En una revisión sistemática de la literatura, Escuriola-Ettingshausen et al.¹⁹ valoraron la evidencia existente sobre, entre otros, la seguridad de un pd-FVW en el manejo de la EVW.

Incorporaron un análisis de datos de farmacovigilancia recopilados durante más de 40 años e identificaron un total de 1296 RAM en la base de datos entre junio de 1982 y junio de 2022, aunque no se confirmó ningún caso de transmisión viral.

Un estudio retrospectivo de Jiménez-Yuste et al.²⁰ de 2022 también valoró la seguridad, entre otros ítems, de un pd-FVW en el manejo de la EVW en España. Este producto se somete a 2 etapas de inactivación viral: S/D (empleando una combinación de TNBP y polisorbato 80) y calor terminal a 80°C durante 72 h tras la liofilización. El período de tiempo abarca de julio de 2019 a febrero de 2020. Se comunicaron un total de 15 EA en 8 de 72 pacientes, ninguno relacionado con la posible transmisión transfusional de infecciones virales.

Federici et al.²¹, participaron los resultados de un análisis retrospectivo sobre el perfil de eficacia y seguridad de un pd-FVW en 10 centros italianos. Los datos se obtuvieron de las historias clínicas de 57 pacientes entre enero de 2017 y diciembre de 2019. No informaron EA significativos, ni siquiera transmisiones de infecciones virales. Rugeri et al.²² realizaron una revisión sistemática sobre el perfil de eficacia y seguridad del mismo producto para el manejo de pacientes con EVW. Seleccionaron 11 publicaciones de 8 cohortes de estudio, todas de ensayos multicéntricos con pacientes pediátricos y adultos incluidos datos de farmacovigilancia procedentes de ensayos clínicos y datos de 246 pacientes que recibieron el pd-FVW. Los autores comunicaron un total de 34 EA en 24 pacientes, pero ningún caso de transmisión viral asociado al uso de estos concentrados. Además, se incluyeron 23 años de datos de farmacovigilancia de 5877 pacientes para un total de 150 casos. Estos casos correspondieron a 378 RAM, si bien no se informó de ninguna transmisión infecciosa viral con el uso de este pd-FVW.

En 2020, se dieron a conocer los resultados de un estudio prospectivo, observacional y post-comercialización de otro pd-FVW para el tratamiento de la EVW. Se evaluaron, entre otros ítems, la seguridad de 158 pacientes incluidos pertenecientes a 31 centros de Francia. Aunque se informaron EA en el 21,5% de los pacientes, ninguno estuvo vinculado al tratamiento *per se*. Tampoco se participaron alertas de seguridad desde el punto de vista infeccioso²³.

En 2021, se dieron a conocer los resultados del estudio WIL-20, un estudio prospectivo, observacional, fase 4 y post-comercialización diseñado para evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia de un pd-FVW en la práctica clínica habitual de pacientes de todas las

edades con todos los tipos de EVW en diferentes contextos.²⁴ Durante 2 años (2015-2017), solo 111 de los 120 pacientes incluidos fueron seleccionados para la evaluación de seguridad. No se participaron casos de transmisión de infecciones virales en 7024 infusiones de este producto. Tampoco en el último informe de la Food and Drug Administration (FDA)²⁵, que valoró el perfil de seguridad de este pd-FVW entre septiembre de 2019 y abril de 2022, se informó seroconversión en Estados Unidos.

Los últimos datos facilitados por EUHASS²⁶ hasta 2022 incluyen 4641 EA desde 2008. No se participó ningún caso de infección viral transmitida por el uso de pd-CF, incluido el pd-FVW. Esta seguridad se refuerza, por ejemplo, por las fechas descritas en diferentes registros: solo en Reino Unido, entre 2022 y 2023, se transfirieron 68.892.532 unidades internacionales de FVW a 1034 pacientes sin informarse incidencia alguna desde el punto de vista infeccioso²⁷.

Estos datos contrastan efectivamente con los riesgos infecciosos de otros productos sanguíneos utilizados a diario en nuestros hospitales, tales como plaquetas por aféresis o concentrados de glóbulos rojos que no son sometidos a ninguno de los procesos de inactivación viral utilizados en el pd-CF. Una publicación norteamericana analizó retrospectivamente la transmisión intrahospitalaria de infecciones virales por transfusión de productos sanguíneos contaminados entre 2013 y 2018 participando una tasa de infección de 1/225.440 unidades transfundidas²⁸. El sistema español de hemovigilancia no participó ninguna infección viral asociada a la transfusión de componentes sanguíneos en 2021. En 2020, se confirmó la transmisión en 1 caso de virus del Nilo Occidental (VNO), sin consecuencias clínicas, o en 2019, 1 caso de citomegalovirus y 1 caso de VHE²⁹.

Se informan casos de anticuerpos positivos para algunos virus^{17,22,24,25}, como es el caso en la población general, especialmente aquellos que son más fáciles de transmitir como el parvovirus B19. Los lotes implicados fueron certificados como libres de virus tras realizar tareas de comparación y análisis. Se descarta que estas pocas infecciones virales informadas pudiesen atribuirse al tratamiento con el producto en cuestión. Los requisitos más bajos exigidos por la OMS13 o EMA7 para virus como VHA o parvovirus B19 se basan en 2 hechos: 1º, en su menor riesgo para los humanos ya que no suelen provocar cronicidad de síntomas y 2º, en la posible presencia de anticuerpos neutralizantes en el *pool* plasmático de infección no transfundida⁸.

Conclusiones

Con todo lo expuesto, desde el punto de vista de la seguridad viral, se puede decir que los pd-CF, incluido el pd-FVW, son más seguros que nunca³. En la actualidad, la posibilidad de infección por VHB, VHC y VIH, sumado a la vacunación general y universal contra el VHA y VHB, especialmente en países del primer mundo, es más bien teórica³⁰. Gracias a las mejoras integrales realizadas para la reducción de patógenos, médicos y pacientes deben confiar en la eficacia y seguridad de estos FC14 para, entre otros, el tratamiento de la EVW. Como resultado del trabajo realizado, no se ha descrito ningún caso de transmisión de infección viral alguna por transfusión de pd-CF durante los últimos 30-40 años. Además, y a diferencia de lo ocurrido en el manejo de la hemofilia, los esfuerzos por obtener un FVW recombinante (rFVW) han tenido menos éxito. En la actualidad, solo se ha aprobado 1 rFVW³¹. En los últimos 35 años, no se ha informado de la transmisión de infecciones virales con el uso de productos obtenidos por tecnología recombinante. Se sabe que estos concentrados podrían, en teoría, transmitir virus humanos o mamíferos no humanos. Los virus se introducirían a través de las líneas de células madre o por proteínas humanas o animales contenidas en el medio líquido utilizado para congelar o cultivar las células^{5,6}. Este riesgo se considera real⁶, más aún para productos obtenidos de líneas celulares humanas que animales (como las células de ovario de hámster chino [CHO]). Se deben someter a los mismos procesos de inactivación viral que los pd-CF. Barone et al.⁴ subrayan lo importante que es elegir la línea celular una vez se han detectado las contaminaciones descritas. Cuatro de los 5 virus identificados en líneas celulares humanas y de primates son patógenos humanos y de primates. Solo 1 (el virus del Valle Cache) que provocó la contaminación de cultivos celulares de CHO se conoce como responsable de infección en humanos⁵. Los fabricantes son conscientes de estas diferencias en los riesgos asociados a la línea celular utilizada. Aunque la realización de pruebas es esencial a la hora de determinar la seguridad viral de productos biotecnológicos, esto solamente no garantiza la seguridad. Es importante adoptar un enfoque holístico y multifacético, algo que puso de manifiesto la pandemia del coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave, cuya capacidad para infectar líneas celulares de producción o para ser detectado con las pruebas existentes no se conocía inicialmente. Por lo tanto, en la actualidad, la seguridad viral de algunos productos

biotecnológicos depende, casi exclusivamente, de la prevención de la contaminación a través de rigurosos controles del proceso de fabricación. Tal y como se indicó anteriormente, los FC recombinantes deben someterse a los mismos procesos de inactivación viral que los productos de origen plasmático^{4,5,7}. Hasta la fecha, no se han informado transmisiones de infecciones virales con rFVW.

La aparición del primer rFVW es un elemento terapéutico más que agregar al arsenal actual. Su aparición no responde, en modo alguno, a una cuestión de seguridad viral. Deja abiertas cuestiones tales como la superioridad en términos de eficacia clínica o el posible riesgo inmunogénico. Otras cuestiones tienen que ver con los costes y cómo podría influir en la sostenibilidad de los sistemas de salud, al menos, los financiados con recursos públicos. Dada la eficacia clínica del actual pd-FVW y con la experiencia acumulada sobre su uso, otras cuestiones, sobre todo, el desarrollo de inhibidores en pacientes hemofílicos, preocupan mucho más que la seguridad viral. Los esfuerzos siguen centrándose en prevenir la entrada de cualquier patógeno emergente en las tan necesarias reservas de plasma. En nuestra opinión, hasta que tengamos pruebas, y dependiendo solo de que la fuente de plasma no languidezca, podemos y debemos garantizar que nuestros pacientes están siendo tratados con pd-CF seguros y efectivos como viene ocurriendo hasta ahora. No podemos olvidarnos de que ni siquiera los FC recombinantes, aunque eviten el uso de proteínas en su composición, excluyen al 100% la posibilidad de contaminación de las líneas celulares. No obstante, no se ha descrito ningún caso de transmisión viral con estos concentrados recombinantes. En este sentido, la imposibilidad de transmitir infecciones de origen viral u otro a los humanos no debería ser el único argumento válido para justificar su uso. Debe demostrar una eficacia y eficiencia al menos similar a la de los productos que se emplean, en la actualidad, para tratar la EVW. Es cierto que esto puede ser complicado y quizá va más allá del alcance de este artículo. Leebeek et al.³¹ reconocen que la profilaxis con rFVW mantuvo un nivel similar de control hemostático en pacientes que pasaron de profilaxis con pdFVW a profilaxis con rFVW, no mejor. De hecho, con la profilaxis con pd-FVW, el 37,5% de los pacientes experimentó > 2 ES (episodios de sangrado) y el 25% ninguno. Tras pasar a rFVW, el 62,5% experimentó > 2 ES y el 37,5% ninguno. Tal y como dijo el Dr. Klamroth¹¹, hace 10 años, y sobre todo, al no quedar claro que estos nuevos productos recombinantes generen algún beneficio neto real,

ciertamente no en términos de efectividad y probablemente, eficiencia, todos deberíamos confiar no solo en la eficacia probada sino también en la seguridad de este pd-FVW para el tratamiento de la EVW. Aunque se han descrito algunos casos de positividad, por ejemplo, al parvovirus B19, se ha destacado que los requisitos actuales para este virus por parte de las agencias reguladoras son adecuados, razón por la cual no deberíamos generar situaciones de alarma para nuestros pacientes. En este sentido, aunque nunca se garantiza el riesgo 0, los pd-CF jamás han tenido un margen de seguridad tan amplio como el que gozan en la actualidad, similar al de cualquier producto terapéutico biológicamente derivado existente en la actualidad, en términos de riesgos teóricos de transmisión de agentes biológicos. Esto está absolutamente confirmado por millones y millones de unidades transfundidas a pacientes durante los últimos 25-30 años. Las incidencias proceden de informes de EUHASS, de los sistemas de vigilancia británicos o de la propia FDA con independencia del fabricante y/o del producto en cuestión. En nuestra opinión, a la luz de los datos, creemos que la seguridad viral, al menos en lo que respecta a patógenos conocidos, está completamente garantizada. No obstante, esto no es óbice para reducir los esfuerzos realizados por la industria, en todas las fases del proceso de obtención de derivados plasmáticos, que se llevan a cabo para garantizar la seguridad y eficacia del producto final.

Financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores han seguido los protocolos de su institución para acceder a los datos de las historias clínicas. Se ha obtenido el consentimiento informado de los pacientes y se cuenta con la aprobación del Comité de Ética. Se han seguido las recomendaciones de las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial.

Los autores declaran que no se utilizó ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción ni la creación de contenido de este manuscrito.

Referencias

- Swallow E, Marden JR, Billmyer E, Yim E, Sun SX. Burden of illness and treatment patterns among patients with von willebrand disease in US clinical practice. *Clin Appl Thrombo Hemost*. 2023;29:10760296231177023.
- Favaloro EJ, Mohammed S, Vong R, Oliver S, Brennan Y, Favaloro JW, et al. How we diagnose 2M von Willebrand disease (VWD): use of a strategic algorithmic approach to distinguish 2M VWD from other VWD types. *Haemophilia*. 2021;27:137-48.
- Farrugia A. The evolution of the safety of plasma products from pathogen transmission-a continuing narrative. *Pathogens*. 2023;12:318.
- Barone PW, Wiebe ME, Leung JC, Hussein IT, Keumurian FJ, Bouressa J, et al. Viral contamination in biologic manufacture and implications for emerging therapies. *Nat Biotechnol*. 2020;38:563-72.
- Franchini M, Makris M, Santagostino E, Coppola A, Mannucci PM. Non-thrombotic-, non-inhibitor-associated adverse reactions to coagulation factor concentrates for treatment of patients with hemophilia and von Willebrand's disease: a systematic review of prospective studies. *Haemophilia*. 2012;18:e164-72.
- Teitel J. Safety of coagulation factor concentrates. *Haemophilia*. 1998;4:393-401.
- European Medicines Agency. Guidelines on Plasma Derived Medicinal Products. London, UK: EMA; 2011.
- Paul-Ehrlich-Institut. Bekanntmachung über die Zulassung von Arzneimitteln, Anforderungen an Validierungsstudien zum Nachweis der Virussicherheit von Arzneimitteln aus menschlichem Blut oder Plasma. Banz. 1994;84:4742-4.
- Mazurier C. Composition, quality control, and labeling of plasma-derived products for the treatment of von Willebrand disease. *Semin Thromb Hemost*. 2006;32:529-36.
- Castaman G, Goodeve A, Eikenboom J, European Group on Von Willebrand Disease. Principles of care for the diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Haematologica*. 2013;98:667-74.
- Klamroth R, Gröner A, Simon TL. Pathogen inactivation and removal methods for plasma-derived clotting factor concentrates. *Transfusion*. 2014;54:1406-17.
- Svae TE, Biesert L, Neisser-Svae A, Kannicht C, Römisch J. Letter to editor on "composition, quality control, and labeling of plasma-derived products for the treatment of von willebrand disease". *Semin Thromb Hemost*. 2006;32:529-36. *Semin Thromb Hemost*. 2007;33:215-6.
- Guidelines on Viral Inactivation and Removal Procedures Intended to Assure the Viral Safety of Human Blood Plasma Products. Annex 4. World Health Organization WHO Technical Report, Series No. 924; 2004.
- Horowitz B, Prince AM, Hamman J, Watklevicz C. Viral safety of solvent/detergent-treated blood products. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1994;5:S21-8.
- Jorquera JL. Safety procedures of coagulation factors. *Haemophilia*. 2007;13 Suppl 5:41-6.
- Baron H, Prusiner SB. Prion diseases. In: Fleming DO, Hunt DL, editors. *Biological Safety-Principles and Practices*. Herndon, VA: ASM Press; 2000. p. 187-208.
- Kouides P, Wawra-Hehenberger K, Sajan A, Mead H, Simon T. Safety of a pasteurized plasma-derived Factor VIII and von Willebrand factor concentrate: analysis of 33 years of pharmacovigilance data. *Transfusion*. 2017;57:2390-403.
- Hemofilia. Guía Terapéutica, Ministerio de Sanidad y Consumo de España; 2012. p. 4-5. Available from: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludpublica/medicinatransfusional/publicaciones/docs/hemofilia.guiaterapeutica.pdf>
- Escriola-Ettingshausen C, Lassila R, Escolar G. Efficacy, safety and dosing of pasteurized plasma-derived von willebrand factor/factor viii concentrate for the treatment of von willebrand disease: a systematic review. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. 2023;7 Suppl 2:<https://doi.org/10.1016/j.rpth.2023.101138>.
- Jiménez-Yuste V, Álvarez-Román MT, Palomo Bravo Á, Galmes BJ, Nieto Hernández MD, Benítez Hidalgo O, et al. Clinical efficacy and safety of fanhdi, a Plasma-derived VWF/factor VIII concentrate, in von willebrand disease in Spain: a retrospective study. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2022;28:10760296221074348.
- Federici AB, Mir R, On Behalf of the Italian Investigators O.R.S. A retrospective study to evaluate the efficacy and safety of a plasma-derived, von willebrand factor-containing fviii concentrate, in patients with von willebrand disease in Italy (reclafawill). Abstract Book of 12th BIC International Conference Palermo, Italy, September 8-10 2023, ABS-09. *Haemophilia*. 2023;29 Suppl 3:55.

22. Rugeri L, Thomas W, Schirner K, Heyder L, Auerswald G. A systematic review of efficacy and safety of plasma-derived von Willebrand factor/factor VIII concentrate (Voncento) in von Willebrand Disease. *Thromb Haemost.* 2024. doi: 10.1055/a-2253-9701.
23. Goudemand J, Bridey F, Claeysens S, Itzhar-Baikian N, Harroche A, Desprez D, et al. Management of von Willebrand disease with a factor VIII-poor von Willebrand factor concentrate: results from a prospective observational post-marketing study. *J Thromb Haemost.* 2020;18:1922-33.
24. Sholzberg M, Khair K, Yaish H, Rodgers G, Cruz MS, Mejia CM, et al. Real-World data on the effectiveness and safety of wilate for the treatment of von willebrand disease. *TH Open.* 2021;5:e264-72.
25. Available from: <https://www.fda.gov/media/161029/download>
26. Makris M, Carbonero D. EAHAD Activities [Euhass]. 17th Congress EAHAD, Frankfurt; 2024. Available from: <https://web.euhass.org> [Last accessed on 2024 Oct 02].
27. Available from: <https://www.ukhcdo.org/wp-content/uploads/2023/11/ukhcdo-annual-report-2023-2022-23-data.pdf>
28. Kracalik I, Mowla S, Basavaraju SV, Sapiro MR. Transfusion-related adverse reactions: data from the national healthcare safety network hemovigilance module-United States, 2013-2018. *Transfusion.* 2021;61:1424-34.
29. Available from: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/medicinaTransfusional/esquemaHemo/hemovigilancia.htm>
30. Veyvondi®FT EMA. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veyvondi-epar-product-information_en.pdf
31. Leebeek FW, Peyvandi F, Tiede A, Castaman G, Escobar M, Wang M, et al. Prophylaxis with recombinant von Willebrand factor in patients with type 3 von Willebrand disease: results of a post hoc analysis from a phase 3 trial. *Eur J Haematol.* 2023;111:29-40.