

Reflexiones sobre la importancia de la farmacocinética de los factores VIII y von Willebrand en la seguridad y la eficacia de los actuales concentrados de factor von Willebrand

Reflections on the importance of factor VIII and von Willebrand factor pharmacokinetics in the safety and efficacy of current von Willebrand factor concentrates

Ramon Salvado¹, Ramiro J. Núñez-Vázquez² y Manuel Rodríguez-López^{3*}

¹Serviço de Imuno-Hemoterapia, Centro de Referência de Coagulopatias Congénitas, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal; ²Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, España; ³Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo, España

Resumen

Se aborda la profilaxis en la enfermedad de von Willebrand, enfocándose en la composición y la eficacia de los concentrados de factor von Willebrand. Se comparan tres productos con características diferentes en cuanto a su origen y composición (Veyvondi®, Wilate® y Wilfact®), destacando sus diferencias en consumo semanal, infusiones y eventos trombóticos. Los resultados indican que Wilate® tiene un menor consumo semanal y una eficacia comparable en la reducción de sangrados. Se discute la acumulación de factor VIII y su relación con el riesgo trombótico, subrayando la importancia de la dosificación precisa para maximizar la eficacia y minimizar riesgos de seguridad y económicos.

Palabras clave: Enfermedad de von Willebrand. Profilaxis. Ratio FVIII/FVW. Ensayos clínicos controlados. Generación de trombina.

Abstract

Prophylaxis in von Willebrand disease is addressed, focusing on the composition and efficacy of von Willebrand factor concentrates. Three products with different characteristics in terms of their origin and composition (Veyvondi®, Wilate®, and Wilfact®) are compared, highlighting their differences in weekly consumption, infusions and thrombotic events. The results indicate that Wilate® has a lower weekly intake and comparable efficacy in reducing bleeding. The accumulation of factor VIII and its relationship with thrombotic risk are discussed, underlining the importance of precise dosing to maximize efficacy and minimize safety and economic risks.

Keywords: von Willebrand disease. Prophylaxis. FVIII/VWF ratio. Randomized controlled trials. Thrombin generation.

*Correspondencia:

Manuel Rodríguez-López
E-mail: totsalcamp14@hotmail.com

Fecha de recepción: 09-07-2024
Fecha de aceptación: 16-07-2024
DOI: 10.24875/RHT.M24000001

Disponible en línea: 24-07-2024
Hemost Trombos. 2026;3(2):72-76
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 profilaxis a largo plazo en el contexto de la enfermedad de von Willebrand (EVW) constituye un área de creciente interés en relación a su manejo, especialmente en pacientes con un fenotipo de sangrado grave o frecuente. Aparte de la escasez de estudios prospectivos, controlados, que evalúen la eficacia de esta opción terapéutica, existe mucha discrepancia sobre la composición de los concentrados de factor von Willebrand (CFVW). Estos CFVW pueden contener o no factor VIII (FVIII), y entre los CFVW con FVIII existen diferencias en relación a la ratio FVIII: FVW (factor von Willebrand). Finalmente, tampoco está claro cuál es la ratio FVIII: FVW más adecuada en cuanto a eficacia del tratamiento

Los CFVW se desarrollaron originalmente para el tratamiento de la hemofilia A y se utilizan en pacientes que no responden a la desmopresina o cuando esta se encuentra contraindicada. Los concentrados disponibles pueden ser de origen plasmático o recombinante. El único CFVW recombinante (rFVW), Veyvondi[®], contiene solo FVW y se obtiene a partir de una línea celular de ovario de hámster chino. Los CFVW de origen plasmático se pueden clasificar por su diferente pureza. Wilate[®] es un concentrado de alta pureza, con FVIII en una ratio FVIII: FVW de 1:1, mientras que Wilfact[®] es un concentrado plasmático puro de FVW (FVIII: FVW < 0,2:1). Al haber diferencias en el proceso de fabricación, el diseño y la ratio de factores⁴ (Tabla 1), es importante conocer de forma precisa su dosificación, por las implicaciones que esto puede tener en la eficacia y la seguridad de estos concentrados, y el impacto económico sobre la farmacia hospitalaria.

Método

De acuerdo con la evidencia científica publicada, comparamos la mediana de episodios de sangrado al año (tasa anualizada de sangrado [TAS]), la mediana del consumo semanal (en UI de actividad de cofactor de ristocetina [FVW: RCo]/kg) y la mediana de infusiones semanales para el tratamiento profiláctico a largo plazo con los tres CFVW antes mencionados, y su seguridad con respecto a los eventos trombóticos. Se escogen estos tres concentrados una vez que, para la comparativa realizada, se usan datos procedentes de estudios prospectivos que evalúan, entre otros, la eficacia de la profilaxis. Para Veyvondi[®] se consideran los datos procedentes del análisis *post*

hoc del ensayo clínico prospectivo¹ NCT029730871, y para Wilate[®] los datos del ensayo clínico prospectivo NCT04052698². Para Wilfact[®] se tomaron los datos de un estudio observacional prospectivo poscomercialización³. También se procede al análisis de eficiencia de los tres CFVW con recurso a la inteligencia artificial generativa (ChatGPT4o[®]).

Resultados

Cuando evaluamos los resultados, Wilate[®] presenta un consumo semanal menor en comparación con los concentrados puros de FVW, Veyvondi[®] y Wilfact[®] (mediana de 58, 92,6 y 87 UI/kg, respectivamente). La mediana de infusiones semanales para los tres productos es la misma (dos), sin pérdida de eficacia (TAS 1,9, 2,35 y 1, respectivamente). Respecto a los eventos trombóticos, no se han reportado con Wilate[®] en todo su desarrollo clínico con más de 200 pacientes^{2,5-7}, ni con Wilfact[®]. Con Veyvondi[®] se reportó una trombosis venosa profunda en una pierna durante una cirugía mayor de reemplazo de cadera⁸ (Tabla 2).

Para determinar la eficiencia de los tres productos, ChatGPT4o[®] consideró la reducción de la tasa de sangrado y la mediana de los consumos reportados de FVW tras analizar las tres publicaciones. Según ChatGPT4o[®], Wilate[®] podría ser considerado el más eficiente debido a su menor consumo semanal y eficacia en la reducción de sangrados, aunque Veyvondi[®] también presenta una excelente eficacia en términos de reducción de sangrados.

Discusión

Una de las mayores dificultades del manejo de la EVW, al margen del manejo hemostático, es la acumulación y la monitorización del FVIII, sobre todo en casos de tratamiento intensivo como puede ser tras un traumatismo grave o en una cirugía. Es reconocido que unos niveles de FVIII > 150% se consideran asociados a un aumento del riesgo trombótico⁹.

Parecería lógico pensar que la utilización de concentrados puros de FVW estaría exenta de este riesgo. No obstante, se han reportado eventos trombóticos en cirugías programadas durante el desarrollo clínico de Veyvondi[®] e igualmente con otros CFVW/FVIII con una menor proporción de FVIII que Wilate[®] (p. ej., Haemate-P[®] con ratio FVW: FVIII 2.4:1, Fanhdi/Alphanate[®])^{10,11}. El riesgo trombótico por acumulación de FVIII no parece estar causado por la presencia o no de FVIII en el CFVW, sino que

Tabla 1. Contenido de FVIII: C, FVW: Ag y ratio FVW: Ag/FVIII: C en distintos concentrados de FVIII

Concentrado de FVIII	FVIII: C (UI/ml)	FVW: Ag (UI/ml)	FVW/FVIII
Pureza intermedia			
Haemate-P®	28	71	2,5
Profilate SD®	45	145	3,2
Kryobulin TIM3®	33	157	4,8
Alta pureza			
Octavi®	23	14	0,6
Koate HP®	156	144	0,9
Immunate®	85	74	0,9
Beriate®	25	4,3	0,2

FVIII: factor VIII; FVW: factor von Willebrand.
Adaptada de Berntorp⁴.

Tabla 2. Consumo, eficacia y frecuencia de infusión de los CFVW analizados

Parámetro	Veyvondi® ¹	Wilate® ²	Wilfact® ³
Consumo (UI FVW: RCo/kg), mediana	92,6	58	87
Frecuencia semanal, mediana	2	2	2
TAS, mediana	2,35	1,9	1

CFVW: concentrados de factor von Willebrand; FVW: factor von Willebrand; RCo: actividad de cofactor de ristocetina del factor von Willebrand;
TAS: tasa anualizada de sangrado.

puede ser consecuencia del diferente comportamiento farmacocinético de ambos factores en estos productos. El FVW libre (CFVW puros o con menor proporción de FVIII que de FVW) produce una elevación tardía de los niveles de FVIII, que alcanza su pico a las 12-24 horas (Fig. 1)¹². En el caso de un tratamiento intensivo, como por ejemplo en cirugía, especialmente mayor, este fenómeno puede ser la causa de la acumulación del FVIII. Con Wilate®¹³ (ratio FVW/FVIII 1:1), todo el FVW se encuentra por completo saturado de FVIII, por lo que no puede unirse al FVIII endógeno del paciente. Inmediatamente tras la infusión, el pico de FVIII coincide con el pico de FVW y ambos factores se eliminan a la misma velocidad^{5,13}, sin que se observe una acumulación de FVIII mantenida en situaciones de tratamiento intensivo⁵.

En términos de eficacia en la profilaxis del sangrado, los tres CFVW consiguen unas TAS consideradas aceptables. Si bien la mediana del número de infusiones semanales es la misma para todos ellos (dos), el

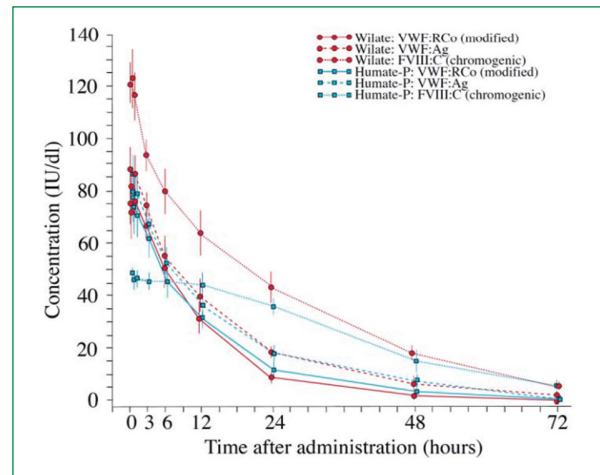


Figura 1. Concentraciones plasmáticas medias para FVW y FVIII en sujetos con EVW tipo 3 después de la administración de Wilate® y un CFVW rico en FVW (adaptada de Kessler et al.⁵). Las curvas de decaimiento observadas para FVW: RCo son similares entre Wilate® y HumateP® para sujetos con EVW tipo 3; las curvas de FVIII: C son marcadamente diferentes. Para Wilate® se observa una disminución casi en paralelo, con el tiempo, del FVW: RCo y del FVIII. Para Humate-P® la curva de FVIII, tras alcanzar el pico, muestra una meseta de aproximadamente 12 horas. FVW: factor von Willebrand; FVIII: factor VIII; EVW: enfermedad von Willebrand; CFVW: concentrado de von Willebrand; RCo: actividad cofactor de ristocetina; C: actividad coagulante.

consumo semanal en UI de FVW: RCo difiere significativamente, siendo menor para Wilate®¹⁻³. ¿Por qué? En primer lugar, podría ser por la presencia de FVIII que conduce a mayores picos de trombina. De hecho, Rugeri et al.¹² ya reportaron que un pico bajo de trombina se asociaba con un mayor riesgo de hemorragia en pacientes con EVW, y sus resultados sugieren que el retraso y la disminución en la generación de trombina en la EVW probablemente puedan atribuirse principalmente a una disminución de la concentración plasmática de FVIII en los pacientes con este trastorno (Figs. 2 y 3). Berger et al.¹³ reportaron una reducción de la TAS total (de 7,5 a 2) tras el cambio a Wilate® en una paciente con EVW de tipo 3 que previamente estaba en profilaxis con Wilfact® tres veces por semana (dosis de 42 UI/kg), manteniendo un régimen de profilaxis similar.

En segundo lugar, la diferencia en los picos de trombina generados con Veyvondi® y Wilate® podría deberse, al igual que la acumulación de FVIII, a la propia interacción y farmacocinética del FVW y del FVIII. En el caso del rFVW, mientras que el FVW exógeno infundido

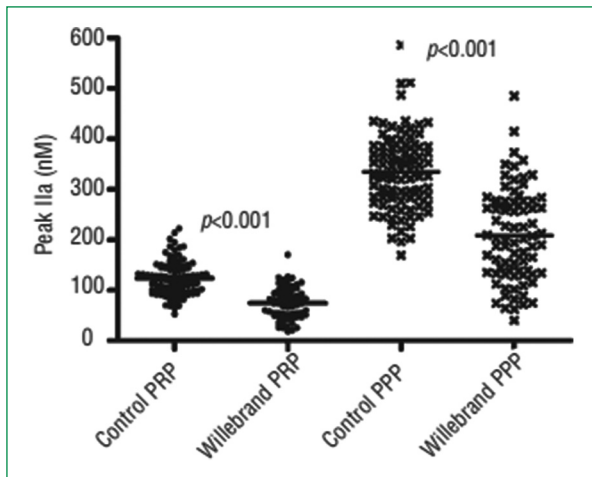


Figura 2. Valores máximos de generación de trombina en pacientes con EvW y controles (*adaptada de Rugeri et al.¹²*). Peak (pico) IIa: pico de trombina; PPP: plasma pobre en plaquetas; PRP: plasma rico en plaquetas.

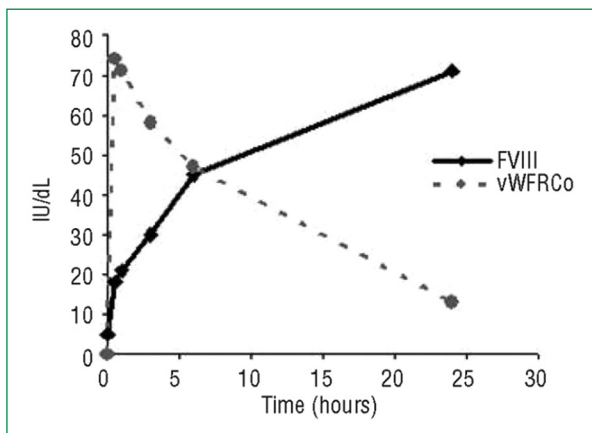


Figura 3. Evolución de los niveles de FVIII y FVW tras la administración de CFVW pobre en FVIII (*adaptada de Rugeri et al.¹²*). CFVW: concentrado de factor von Willebrand; FVIII: factor VIII; FVW: factor von Willebrand; vWF:RCO (FVW:RCO): actividad cofactor de ristocetina del factor von Willebrand.

se va eliminando (semivida aproximada de 12-15 horas), el FVIII endógeno tarda en normalizarse y no alcanza su pico hasta las 12-24 horas (Fig. 3)^{7,13}, cuando la cantidad de FVW es menor. Con Wilate®, el pico de FVIII obtenido es mayor y se alcanza nada más administrar la infusión, coincidiendo con el pico de FVW y favoreciendo la formación de un pico de trombina mayor¹³.

De hecho, es probable que esto impacte en la eficacia de los productos; el propio Leebeek¹ afirma que «la profilaxis con rFVW mantuvo un nivel similar de control

hemostático en pacientes que cambiaron de profilaxis con CFVW plasmático a profilaxis con rFVW», que no superior.

Finalmente, en cuanto a la eficiencia, en el análisis realizado no se ha considerado, por un lado, el coste unitario de los productos (Veyvondi® está pendiente de precio de reembolso en España) ni el hecho de que, en según qué situaciones, para Veyvondi® puede ser necesaria la coadministración en las primeras 24 horas de concentrado de FVIII², aspecto que obviamente debería de impactar de manera negativa en la eficiencia del producto.

Conclusiones

Reconociendo las limitaciones que esta aproximación puede presentar, este análisis parece apoyar la idea de que el equilibrio entre el FVIII y el FVW en el contenido de los CFVW puede ser clave en términos de eficacia, eficiencia y seguridad en el tratamiento y la profilaxis a largo plazo de la EVW, además de las implicaciones que puede comportar para el coste económico del tratamiento. Con todo, se necesitan más ensayos clínicos controlados, y con un número suficiente de pacientes, para confirmar estas observaciones y ayudar a los clínicos en el proceso de selección del CFVW más adecuado para el tratamiento y la profilaxis frente al sangrado de los pacientes.

Financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Consideraciones 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. El estudio no involucra datos personales, historias clínicas ni muestras biológicas humanas, por lo que no requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que se utilizó ChatGPT 4 para el análisis de la eficiencia de los tres tratamientos, a través del análisis de los resultados reportados en los diferentes estudios.

Referencias

1. Leebeek FWG, 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.
2. Sidonio RF Jr, Boban A, Dubey L, Inati A, Kiss C, Boda Z, et al. von Willebrand factor/factor VIII concentrate (Wilate) prophylaxis in children and adults with von Willebrand disease. *Blood Adv.* 2024;8:1405-14.
3. 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.
4. Berntorp E. von Willebrand factor containing factor VIII concentrates. *Haemophilia.* 1999;5(Suppl 2):60-3.
5. Kessler CM, Friedman K, Schwartz BA, Gill JC, Powell JS; Wilate PK Study Investigators. The pharmacokinetic diversity of two von Willebrand factor (VWF)/factor VIII (FVIII) concentrates in subjects with congenital von Willebrand disease. Results from a prospective, randomised crossover study. *Thromb Haemost.* 2011;106:279-88.
6. Srivastava A, Serban M, Werner S, Schwartz BA, Kessler CM; WondersStudy Investigators. Efficacy and safety of a VWF/FVIII concentrate (Wilate®) in inherited von Willebrand disease patients undergoing surgical procedures. *Haemophilia.* 2017;23:264-72.
7. Windyga J, von Depka-Prondzinski M; European Wilate® Study Group. Efficacy and safety of a new generation VWF concentrate (Wilate®) in the management of perioperative hemostasis in VWD. *Thromb Haemost.* 2011;105:1072-9.
8. Peyvandi F, Mamaev A, Wang D, Stasyshyn O, Timofeeva M, Curry N, et al Phase 3 study of recombinant von Willebrand factor in patients with severe von Willebrand disease who are undergoing elective surgery. *J Thromb Haemost.* 2019;17:52-62.
9. Koster T, Blann AD, Briet E, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. *Lancet.* 1995;345: 152-5.
10. Lethagen S, Kyrle PA, Castaman G, Haertel S, Mannucci PM; Haemate-P Surgical Study Group. von Willebrand factor/factor VIII concentrate (Haemate-P) dosing based on pharmacokinetics: a prospective multicenter trial in elective surgery. *J. Thromb Haemost.* 2007;5:1420-30.
11. Mannucci PM, Chediak J, Hanna W, Byrnes J, Ledford M, Ewenstein BM, et al.; Alphanate Study Group. Treatment of von Willebrand disease with a high-purity factor VIII/von Willebrand factor concentrate: a prospective, multicenter study. *Blood.* 2002;99:450-6.
12. Rugeri L, Beguin S, Hemker C, Bordet JC, Fleury R, Chatard B, et al. Thrombin-generating capacity in patients with von Willebrand's disease. *Haematologica.* 2007;92:1639-46.
13. Berger C, Thouvenin S, Montmartin A, Noyel P, Legendre C, Tardy-Poncet B. Switch to pdVWF: pdFVIII concentrate for prophylaxis in a paediatric patient with type 3 von Willebrand disease: a case report. *Hematology.* 2023;28:2186332.