

LA SEGURIDAD DE LOS DERIVADOS DE PLASMA EN COMPARACIÓN CON LOS CONCENTRADOS RECOMBINANTES

P.M. Mannucci

Angelo Bianchi Bonomi
Centro de Hemofilia y Trombosis
Milán, Italia

Publicado por la Federación Mundial de Hemofilia

© World Federation of Hemophilia, 2004

La FMH alienta la redistribución de sus publicaciones por organizaciones de hemofilia sin fines de lucro con propósitos educativos. Para obtener la autorización de reimprimir, redistribuir o traducir esta publicación, por favor comuníquese con el Departamento de Comunicación a la dirección indicada abajo.

Esta publicación está disponible en la página Internet de la Federación Mundial de Hemofilia, en **www.wfh.org**. Puede solicitar copias adicionales a la FMH a:

Federación Mundial de Hemofilia
1425 René Lévesque Boulevard West, Suite 1010
Montréal, Québec H3G 1T7
CANADÁ
Tel.: (514) 875-7944
Fax: (514) 875-8916
Correo electrónico: wfh@wfh.org
Página Internet: www.wfh.org

La serie *Artículos ocasionales* tiene la intención de ofrecer un foro a fin de examinar una amplia gama de temas de interés para la comunidad de hemofilia. La Federación Mundial de Hemofilia no se involucra en el ejercicio de la medicina y bajo ninguna circunstancia recomienda un tratamiento en particular para individuos específicos. Las dosis recomendadas y otros regímenes de tratamiento son revisados continuamente, conforme se reconocen nuevos efectos secundarios. La FMH no reconoce, de modo explícito o implícito alguno, que las dosis de medicamentos u otras recomendaciones de tratamiento en esta publicación sean las adecuadas. Debido a lo anterior, se recomienda enfáticamente al lector buscar la asesoría de un consejero médico y/o consultar las instrucciones impresas que proporciona la compañía farmacéutica, antes de administrar cualquiera de los medicamentos a los que se hace referencia en esta monografía.

Las afirmaciones y las opiniones aquí expresadas no necesariamente representan las opiniones, políticas o recomendaciones de la Federación Mundial de Hemofilia, de su Comité Ejecutivo, o de su personal.

Índice

Introducción	1
Seguridad de los productos recombinantes	1
Seguridad de los productos derivados de plasma	2
Comentarios finales	3
Referencias.....	3

La seguridad de los derivados de plasma en comparación con los concentrados recombinantes

P.M. Mannucci

Introducción

Durante el Foro Mundial sobre Seguridad y Abastecimiento de Productos para el Tratamiento de la Hemofilia, organizado en el 2003 por la Federación Mundial de Hemofilia en Budapest [1], se solicitó el voto de los participantes sobre la siguiente cuestión: ¿Cuál es el problema más crítico que enfrenta la comunidad de hemofilia? La disponibilidad de productos de tratamiento fue la respuesta de 48% de los participantes; 26% respondió que el abastecimiento y otro 26% dijo que la seguridad. El resultado de este ejercicio fue impresionante, pero no sorprendente, tomando en cuenta que en el mundo, cuatro quintas partes de la cifra estimada de 400 mil personas con hemofilia no reciben tratamiento alguno. La proporción de quienes votaron por la seguridad seguramente habría sido mayor si la votación se hubiera restringido a participantes de países en los que los productos de tratamiento son asequibles y se abastecen en cantidades suficientes.

Al señalar lo anterior, no quiero decir que la seguridad sea un lujo desechable. ¡El drama y la agonía del SIDA y la hepatitis todavía sobrecogen en demasía mi memoria y mi mente como para subestimarlos! [2]. La seguridad del tratamiento para personas con hemofilia se relaciona con dos aspectos principales: infecciones e inhibidores. Otros efectos adversos, tales como reacciones alérgicas, afortunadamente son muy poco comunes como para constituir un problema serio, aunque todavía no comprendemos el mecanismo de las reacciones anafilácticas que ocurren, si bien muy raramente, en pacientes con hemofilia B que reciben tratamiento con factor IX derivado de plasma o recombinante. Los inhibidores siguen siendo un enorme problema, aunque han tenido lugar muchos avances en el tratamiento de episodios hemorrágicos desde que empecé a atender personas con hemofilia a finales de los 60 y principios de los 70.

Para ayudar a erradicar esta complicación del tratamiento de la hemofilia, todavía son necesarios considerables avances en la comprensión de la forma en la que se activa el mecanismo de los inhibidores; avances que conducirán a la disponibilidad de herramientas para la prevención primaria, esperemos que en un futuro no muy distante.

Con estos antecedentes, me limitaré a abordar aquí mis perspectivas sobre la seguridad para evitar infecciones, primero de los productos recombinantes y enseguida de los productos derivados de plasma, que sospecho seguirán siendo la única opción realista disponible para pacientes de países en vías de desarrollo, durante muchos años por venir.

Seguridad de los productos recombinantes

¿Cuál es la evidencia de la seguridad de los productos recombinantes? No puedo sino declarar que, durante más de 15 años de experiencia clínica, en la literatura científica de las agencias encargadas de la vigilancia de medicamentos nunca se ha informado sobre complicaciones infecciosas y, que yo sepa, tampoco se han dado informes de boca a boca entre la comunidad de personas con hemofilia y sus proveedores de cuidados. Esto es plausible desde el punto de vista biológico. Progresivamente se están eliminando materiales de origen humano y animal, no sólo de las fórmulas de estos productos, sino de su proceso de fabricación. El epítome del prototipo actual de esta mejora en la percepción de la seguridad de los productos de factor VIII (la seguridad era, de hecho, impecable aun con los productos anteriores) es la reciente aprobación, tanto en Estados Unidos como en Europa, de una preparación de factor VIII llamada de tercera generación, caracterizada por la ausencia de cualquier contacto con proteínas humanas o animales durante el proceso de purificación [3],

excepto por las proteínas de hámsters en los cultivos celulares y las inmunoglobulinas monoclonales de ratones. Un producto de factor VIII recombinante actualmente sometido a pruebas clínicas, pero todavía no aprobado, estará todavía más mejorado ya que se evita la inmunoglobulina de ratón. Estas mismas características ya aplican al factor IX recombinante, disponible y aprobado para uso en pacientes [4].

¿Hemos logrado la seguridad absoluta? Racionalmente diría que sí, si en el pasado no me hubiera dejado perplejo el inesperado surgimiento de sucesos como el SIDA o los menos trágicos brotes de hepatitis. ¿Queda algún riesgo residual? Estrictamente hablando, cualquier riesgo teórico (hasta que contemos con factores verdaderamente sintéticos lo cual es poco realista, pero no imposible) está relacionado con la posibilidad de que virus patógenos puedan ser albergados o puedan crecer en los cultivos celulares de hámster que todavía se utilizan para producir factores recombinantes. No obstante, debe tenerse en mente que en la mayoría de los productos recombinantes de segunda y tercera generación, la adopción de los métodos virucidas que han probado ser tan eficaces para hacer seguros los factores derivados de plasma (véanse los párrafos siguientes), representan una red de seguridad adicional.

Seguridad de los productos derivados de plasma

Hace un cuarto de siglo de la era de la hepatitis y el SIDA. No obstante, las consecuencias reales y percibidas todavía están vivas entre la comunidad de hemofilia, a pesar de que la última década del segundo milenio ha sido testigo de la producción de concentrados de factor de coagulación derivados de plasma más seguros.

En la actualidad, la seguridad de estos productos se basa en la adopción de medidas para disminuir la carga viral del plasma fuente y para inactivar y/o eliminar agentes infecciosos que pudieran haber escapado a las pruebas de detección realizadas al plasma. Estas medidas se adoptaron progresivamente en 1984-85 (calentamiento 'seco' moderado que minimizaba

el riesgo de infección por VIH, pero no el de infección por virus de la hepatitis C [VHC]); en 1988-86 (mayor calentamiento 'seco' y 'húmedo' o solvente detergente que minimizaba el riesgo de transmisión del VHC); 1996-97 (adopción de más de un método virucida para inactivar virus no envueltos como el virus de la hepatitis A) y 1999-2000 (adopción de pruebas de RCP y cuarentena del plasma fuente). Como consecuencia de estas medidas, la seguridad de los factores derivados de plasma ha mejorado considerablemente, de manera que, desde la adopción progresiva de dichos procesos, no se ha documentado de manera inequívoca ninguna transmisión importante de los virus antes mencionados, como emana de recientes sondeos [5, 6]. Sin embargo, el parvovirus B19, altamente resistente al calor, sigue siendo transmitido a través de concentrados de plasma [7]. Si bien las infecciones por B19 normalmente tienen consecuencias menores en personas con hemofilia, se han reportado algunos sucesos clínicamente importantes [8]. La infección por B19 también debe tomarse como evidencia de que todavía es posible la transmisión a través de la sangre de otros virus particularmente resistentes, además de los de la hepatitis y el VIH. Otro riesgo percibido es la nueva enfermedad Creutzfeldt-Jakob variante, con el temor de que los factores de coagulación derivados de plasma puedan contener y transmitir proteína priónica anormal. Si bien varios estudios, realizados también en pacientes que recibieron múltiples transfusiones sanguíneas, han demostrado definitivamente que la enfermedad Creutzfeldt-Jakob esporádica no es transmitida por la sangre o sus derivados, dicha información no necesariamente puede extrapolarse a la variante de la enfermedad. Ésta última tiene un periodo de incubación diferente y, al menos en el Reino Unido, el número de donantes de sangre que potencialmente pudieran estar incubando el agente transmisor podría ser muy alto. Un motivo de preocupación real es la reciente demostración de la posible transmisión del prión anormal a través de transfusiones de sangre entera y los casos conexos de esta mortal enfermedad en el hombre [9, 10]. Por otro lado, el proceso de fraccionamiento utilizado para purificar las proteínas del plasma, incluyendo factores de coagulación, contribuye de manera importante a la eliminación de priones anormales (más de seis logos de infectividad), haciendo poco probable que estos agentes, aun

si estuvieran presentes en el plasma, pudieran ser transmitidos a los concentrados de factor en concentraciones capaces de causar síntomas clínicos de la enfermedad [11, 12].

¿Representan otros agentes infecciosos nuevos una posible amenaza? La dramática experiencia con el VIH nos dice que esta posibilidad no debe descartarse. Por ejemplo, la recientemente documentada transmisión del virus del Nilo a través de transfusión sanguínea y transplante de órganos instiga vigilancia específica, aun cuando sea probable que este flavivirus envuelto sea inactivado por los métodos virucidas usados actualmente. También es poco probable que el coronavirus que causa el síndrome respiratorio agudo severo (SARS por sus siglas en inglés) o el agente causante de la influenza aviar puedan ser transmitidos a través de transfusiones o de concentrados de factor de coagulación.

Comentarios finales

Para responder a la pregunta implícita en el título de este ensayo; es decir, si los productos recombinantes para el tratamiento de la hemofilia son más seguros que los productos de plasma, mi punto de vista es que no hay evidencias de que los factores recombinantes sean más seguros, sencillamente porque ambos tipos de tratamiento de la hemofilia son muy seguros. Es comprensible que, aun si la evidencia científica nos permite hacer la afirmación anterior, sea inevitable que nuestra comunidad perciba a los productos recombinantes como más seguros. No obstante, uno debe asegurarse de tranquilizar a la gran cantidad de personas con hemofilia que usan y seguirán usando factores derivados de plasma, ya que éstos constituyen la única opción posible para cuatro quintas partes de las personas con hemofilia en todo el mundo, quienes hasta ahora tienen acceso nulo o limitado a cualquier material de reemplazo. El riesgo de transmisión de infecciones transmitidas por la sangre a través de factores derivados de plasma es más teórico que real, y pacientes y encargados de políticas deber ser instruidos para distinguir los riesgos reales de los riesgos percibidos. Uno esperaría mayor disponibilidad y menor precio para estos productos, aunque esto no ha ocurrido, posiblemente debido a que las medidas precautorias sumamente exigentes que

actualmente aplican las autoridades encargadas de la reglamentación hacen que el plasma fuente sea cada vez más escaso y costoso. Los avances en la calidad de las tecnologías de fraccionamiento de plasma están garantizados. El rendimiento de factor VIII del plasma fuente todavía es de sólo 5-10%, ¡una pérdida difícil de aceptar en una era de alta tecnología!

Para terminar, debe reiterarse que la desmopresina (DDAVP) es el tratamiento preferido en pacientes con hemofilia A leve (y enfermedad von Willebrand). Su temprana adopción en Italia, a finales de los 70 y principios de los 80, al mismo tiempo en que se desencadenaba la epidemia de VIH, redujo al mínimo la proporción de pacientes con hemofilia A leve que resultaron infectados; este grupo fue mucho más pequeño en comparación con el grupo de pacientes italianos con hemofilia B, quienes, al no responder al tratamiento con desmopresina, sólo podían recibir tratamiento con factor IX derivado de plasma no calentado [13].

Referencias

1. Brooker M. The World Federation of Hemophilia's third global forum on the Safety and Supply of Hemophilia Treatment Products, 22-23 September 2003, Budapest, Hungary. *Haemophilia*. 2004; 10:290-294.
2. Mannucci PM. AIDS, hepatitis and hemophilia in the 1980s: memoirs from an insider. *J Thromb Haemost*. 2003; 1:2065-2069.
3. Tarantino MD, Navale LM, Bray GL, Ewenstain BM. Clinical evaluation of a new generation recombinant FVIII, plasma/albumin-free method (rAHF-PFM). *Blood*. 2002; 100: 493a.
4. White G, Shapiro A, Ragni M, Garzone P, Goodfellow J, Tubridy K, Courter S. Clinical evaluation of recombinant factor IX. *Semin Hematol*. 1998; 35:33-38.
5. Tabor E. The epidemiology of virus transmission by plasma derivatives: clinical studies verifying the lack of transmission of hepatitis B and C viruses and HIV type 1. *Transfusion*. 1999; 39:1160-1168.
6. From the Centers for Disease Control and Prevention. Blood safety monitoring among persons with bleeding disorders. United States, May 1998-June 2002. *JAMA* 2003; 289:541-544.
7. Azzi A, Morfini M, Mannucci PM. The transfusion-associated transmission of parvovirus B19. *Transfus Med Rev*. 1999; 13:194-204.
8. Young NS, Brown KE. Parvovirus B19. *N Engl J Med*. 2004; 350:586-597.
9. Peden AH, Head MW, Ritchie DL, Bell JE, Ironside JW. Preclinical VCJD after blood transfusion in a PRNP codon 29 heterozygous patient. *Lancet* 2004; 364: 527-29.
10. Llewelyn CA, Hewitt PE, Knight RS, Amar K, Cousens S, Mackenzie J, Will RG. Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. *Lancet*. 2004; 363:417-421.
11. Foster PR, McLean C, Welch AG, Griffin BD, Hardy JC, Bartley A, MacDonald S, Bailey A. Removal of abnormal prion protein by plasma fractionation. *Transfus Sci*. 2000; 22:53-56.
12. Stenland CJ, Lee DC, Brown P, Petteway SR, Jr., Rubenstein R. Partitioning of human and sheep forms of the pathogenic prion protein during the purification of therapeutic proteins from human plasma. *Transfusion*. 2002; 42:1497-1500.
13. Mannucci PM, Ghirardini A. Desmopressin: twenty years after. *Thromb Haemost*. 1997; 78:958.