

# LA ENFERMEDAD CREUTZFELDT- JAKOB Y LA HEMOFILIA: EVALUACIÓN DEL RIESGO

**Edición revisada**

**Bruce Evatt**

Centro Nacional para Enfermedades Infecciosas  
Centros para el Control y Prevención de Enfermedades  
Georgia, Estados Unidos

Publicado por la Federación Mundial de Hemofilia, 1999; revisado 2000, 2004.

© 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 se encuentra disponible en la página Internet de la Federación Mundial de Hemofilia, **www.wfh.org**. También pueden solicitarse copias adicionales a:

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

El objetivo de la serie *Tratamiento de la hemofilia* es proporcionar información general sobre el tratamiento y manejo de la 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 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.

Editor de la serie:  
Dr. Sam Schulman

## Índice

Introducción .....	1
Vía de infección.....	2
Cuadro 1: Influencia de la vía de infección en el periodo de incubación .....	2
Concentración del agente infeccioso en diferentes tipos de tejidos.....	3
Cuadro 2: Infectividad de los componentes de la sangre humana y animal .....	3
Factores genéticos.....	4
Estudio sobre la transmisión de la ECJ a través de la sangre .....	4
Encefalopatía espongiforme bovina y variante de la enfermedad Creutzfeldt-Jakob .....	5
Figura 1: EEB y ECJv en el Reino Unido .....	6
Discusión.....	7
Riesgo para pacientes que reciben otros hemoderivados .....	7
Localización geográfica del riesgo .....	8
Exposición a la ECJv de pacientes con hemofilia en el Reino Unido .....	8
Resumen.....	8
Referencias.....	9



---

# La Enfermedad Creutzfeldt-Jakob y la hemofilia: Evaluación del riesgo

---

Bruce Evatt

---

## Introducción

Para las personas con hemofilia, el acceso a los hemoderivados es la clave de una vida normal y activa. Sin ellos, se enfrentarían a una vida de dolor crónico y discapacidades cada vez mayores. Desafortunadamente, aunque estos productos mantienen a la gente con vida, no están exentos de riesgo. Esto quedó demostrado durante la década de los 80, cuando muchas personas fueron infectadas con el VIH a causa de los hemoderivados. Debido a la epidemia del SIDA, durante los últimos 10 años los gobiernos del mundo, las compañías que fabrican los hemoderivados y las personas con hemofilia han trabajado arduamente para mejorar la seguridad de los mismos. En muchos países, la sangre es ahora sometida a pruebas de detección y tratamientos para eliminar los virus.

A pesar de los avances para preservar la seguridad del abasto de sangre, todavía existe la remota posibilidad de que la sangre y los hemoderivados contengan sustancias infecciosas. Esto constituye una inquietud importante para las personas con hemofilia, a quienes les preocupa enfermarse si continúan usando hemoderivados. Los tipos de infecciones que preocupan a la gente se pueden clasificar en tres grupos: infecciones causadas por sustancias que pueden detectarse e inactivarse; infecciones que pueden detectarse pero no inactivarse completamente; e infecciones que no pueden ser ni detectadas ni inactivadas. Los primeros dos grupos no causan mucha preocupación porque la sangre infectada puede descartarse. No obstante, el tercer grupo alarma a las personas que reciben hemoderivados porque no existe suficiente información para saber si los hemoderivados pueden causar serios problemas de salud.

Afecciones tales como la enfermedad Creutzfeldt-Jakob (ECJ) y variante de la ECJ (ECJv) están clasificadas en el tercer grupo. La ECJ y la ECJv son formas de encefalopatías

espongiformes transmisibles (EET). Éstas destruyen el sistema nervioso central y eventualmente provocan la muerte. Las EET tienen períodos de incubación prolongados, lo que significa que los síntomas se presentan muchos años después de haberse contraído la infección. No obstante, una vez que aparecen, es demasiado tarde para tratar la enfermedad y el deterioro es rápido. Se cree que las EET son causadas por una sustancia conocida como prión, que es una proteína que se encuentra en las células. Se considera que el agente infeccioso de las EET es una variación anormal de un prión normal. Los priones normales se encuentran en muchas partes del cuerpo, pero generalmente están localizados en el cerebro y en el sistema nervioso.

Las EET afectan tanto a los animales como al hombre; se considera que la ECJv es la forma humana de la encefalopatía espongiforme bovina (EEB) o enfermedad de la "vaca loca" [1-4]. Los científicos opinan que la EEB está relacionada con otra EET, conocida como *scrapie*, que afecta a las ovejas. Las EET tales como la EEB, que infectan a otras especies animales y al hombre, podrían ser más infecciosas que el agente EET vinculado a la ECJ clásica. Esta posibilidad ha causado la preocupación de los funcionarios de salud pública del Reino Unido respecto a la ECJv y su influencia en el abastecimiento de sangre [5].

Las personas con hemofilia y los médicos confrontan diariamente artículos y boletines de prensa acerca de la ECJ y la ECJv que contienen frases tales como "agente desconocido", "encontrada en la sangre", "largo período de incubación", y "riesgo desconocido para los receptores de sangre". Debido a la epidemia del SIDA, estas frases engendran ansiedad, así como exigencias de que se determinen los riesgos. Para todos los grupos relacionados con la hemofilia, la pregunta que debe responderse es ¿La ECJ y la ECJv en el hombre representan un riesgo para las personas que reciben sangre o

hemoderivados? y, de ser así, ¿cuál es el grado del mismo?”. Este artículo examina algunos de los factores principales que determinan el grado de riesgo y trata de ponerlos en perspectiva, con base en los conocimientos actuales.

### Vía de infección

Un factor para determinar el grado de riesgo es la vía de infección, o cómo se transmitió el agente infeccioso. El tipo más común de transmisión es mediante la ingesta de tejidos infectados. El Kuru, una EET que afecta al hombre, se transmitió entre los miembros de una tribu caníbal de Nueva Guinea que ingirió sesos de parientes muertos, y el *scrapie* puede transmitirse entre ovejas que se comen la placenta infectada [6-8]. La EEB fue transmitida a los rebaños de ganado a través de alimentos que contenían carne u órganos de ovejas y ganado infectados con EET [9-10]. Es muy probable que los casos de ECJv que posteriormente se observaron en humanos se hayan debido a que la gente ingirió productos de este ganado infectado con EEB [11-14]. Las personas pueden estar expuestas a las EET si se introducen tejidos infectados directamente al cerebro por medio de transplantes de órganos o de tejidos cercanos al mismo, o a causa de instrumentos quirúrgicos contaminados. El material infectado también puede ser inyectado

directamente en un músculo. No obstante, en el resto del mundo sólo se han encontrado aproximadamente 100 casos de EET en humanos, que han sido transmitidos de maneras diferentes a la ingestión [15].

Para determinar cuál es la vía de infección más peligrosa, necesitamos examinar el efecto de la misma en el período de incubación de la enfermedad; es decir, el lapso que transcurre entre la infección y los síntomas visibles de la enfermedad. La introducción de tejidos infectados directamente al cerebro produce el período más corto de incubación, que varía entre 15 y 20 meses. La inyección muscular de material infectado produce períodos de incubación que varían entre 5 y 30 años, quizá aún más. El cuadro 1 muestra los diferentes tipos de exposición y el período antes de que la enfermedad presente síntomas

Los experimentos en animales apoyan lo que se ha descubierto acerca de la enfermedad en el hombre. En animales, las inyecciones de material infectado en el cerebro provocan la enfermedad de 10 a 100 veces más frecuentemente que las inyecciones del mismo tipo de material en el flujo sanguíneo [16].

**Cuadro 1: Influencia de la vía de infección en el período de incubación**

Vía de infección	Cantidad de casos	Período de incubación (rango)
Introducción directa al cerebro por		
1. instrumentos quirúrgicos contaminados	4	20 meses (15 - 28 meses)
2. sondas para EEG contaminadas	2	18 meses (16 - 20 meses)
Tejidos transplantados cerca del cerebro		
1. transplantes de córnea	2	17 meses (16 - 18 meses)
2. transplantes de dura madre	25	5.5 años (1.5 - 12 años)
Introducción muscular		
1. hormona de crecimiento humana	76	12 años (5 - 30 años)
2. gonadotropina	4	13 años (12 - 16 años)

### Concentración del agente infeccioso en diferentes tipos de tejidos

Otro factor que debe tomarse en cuenta para determinar el riesgo, es el tipo de material infeccioso al cual está expuesta una persona. Estudios en animales indican que algunos tipos de tejidos son más infecciosos que otros. Por ejemplo, se ha demostrado que el tejido infectado del sistema nervioso es más infeccioso que la sangre o los hemoderivados infectados. El cuadro 2 muestra los resultados de algunos de estos estudios [16-22]. (Sírvese notar que, si bien los resultados son positivos, un número igual o mayor de estudios no pudo demostrar estos efectos).

En octubre de 1997, durante una reunión de la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos, los investigadores presentaron algunos trabajos importantes. En estos estudios, los científicos examinaron la capacidad que la sangre de ratas infectadas con ECJ tenía para producir ECJ en ratas saludables. También introdujeron sangre de ratas infectadas en los productos usados para el tratamiento de la hemofilia, los cuales inyectaron a ratas saludables para observar si se desarrollaba la ECJ [23]. Los científicos descubrieron que el agente de la ECJ

parecía estar presente en bajas cantidades en la sangre y en algunos de los hemoderivados. Descubrieron que el crioprecipitado (la materia prima para producir factor VIII) y las fracciones de Cohn I, II (fracciones básicas para las inmunoglobulinas) y III podían transmitir la infección a las ratas saludables. Las fracciones IV y V (la materia prima para el factor IX y la albúmina) no transmitieron la infección en estos experimentos. De las fracciones del plasma, el crioprecipitado obtuvo el nivel más alto de agentes de la ECJ. Entre los diferentes componentes de la sangre, los glóbulos rojos y blancos obtuvieron el nivel más alto del agente de la ECJ, de 10 a 100 veces más alto que el nivel en el plasma u otras fracciones de la sangre.

Si bien los resultados de estos estudios necesitan ser confirmados, sí sugieren que la materia prima para la elaboración de los concentrados de factor VIII puede contener bajas cantidades del agente de la ECJ. Cada lote de concentrados se elabora a partir de la sangre de 20,000 a 60,000 donantes. Aunque la ECJ es poco común, los científicos estiman que uno en cada 60,000 donantes podría estar infectado y no saberlo, debido al largo período de incubación. Si esto es cierto, entonces es probable que la mayoría de las personas que

**Cuadro 2: Infektividad de los componentes de sangre humana y animal**

Material	Procedencia de la inoculación	Animal usado en la prueba	Ruta de infección	# Positivo/ # Donantes
<b>Material humano</b>				
ECJ esporádica	capa leucocítica	conejiillo de indias/ hámster	cerebro	2/2
ECJ esporádica	sangre entera	ratón	cerebro	1/3
ECJ esporádica	plasma (3x conc.)	ratón	cerebro	1/1
<b>Material animal</b>				
Scrapie	suero de ovejas	rata	cerebro	1/1
Scrapie	suero de ratas	ratón	cerebro	1/1 (lote)
Scrapie	suero de ratones	ratón	cerebro	1/1 (lote)
Scrapie	sangre entera de ratón	ratón	cerebro	3/13
ECJ	capa leucocítica de conejiillo de indias	conejiillo de indias	cerebro, bajo la piel, muscular, peritoneo	10/28 (pares)
ECJ	capa leucocítica de ratón	ratón	peritoneo	4/7 (lotes)

recibe tratamiento a largo plazo con concentrados de factor VIII haya estado expuesta a la enfermedad [24].

Estos resultados son alarmantes, pero es importante recordar que los experimentos en animales han demostrado que la sangre es una sustancia con un bajo nivel de infectividad para la ECJ, y la inyección de material infeccioso en el torrente sanguíneo es una vía de transmisión menos eficaz, lo que hace poco probable que ocurra una infección. También es posible que haya un nivel del agente de la ECJ por debajo del cual no ocurran infecciones. Es posible que un procesamiento adicional del crioprecipitado en concentrados de factor VIII reduzca aún más el nivel de infectividad y el riesgo de transmisión.

### Factores genéticos

Los genes de las personas también afectan su predisposición a la infección con EET. Los genes controlan la forma en la que un animal o ser humano se desarrolla. La información genética se encuentra en los cromosomas, que existen en pares. Los estudios indican que las personas cuya información genética para la proteína priónica normal es idéntica en ambos cromosomas tienen más posibilidades de desarrollar la ECJ y la ECJv [25-27]. Las diferencias genéticas podrían estar relacionadas con la susceptibilidad y el período de incubación de la enfermedad.

### Estudios sobre la transmisión de la ECJ a través de la sangre

Los estudios sobre la transmisión de la ECJ a través de transfusiones de sangre o hemoderivados en el hombre se han visto limitados debido al largo período de incubación de la enfermedad. Existen cuatro tipos de información disponible sobre transfusiones y donantes con ECJ: informes de casos, programas de vigilancia, estudios controlados de casos y estudios conjuntos. Hasta la fecha, no se ha descubierto ningún caso de ECJ causada por transfusiones sanguíneas. No obstante, es importante comprender los puntos fuertes y débiles de cada tipo de información.

Los informes de casos, que son descripciones del caso médico de un paciente, han vinculado la ECJ tanto a la hormona de crecimiento como a los trasplantes de dura madre, que cubren la columna vertebral y el cerebro. La gran cantidad de casos y el hecho que este tratamiento sea poco común contribuyeron al descubrimiento de este vínculo. Las transfusiones de sangre, por otra parte, son muy comunes, lo que hace mucho más difícil establecer un vínculo con la ECJ. Sólo se han identificado tres informes de posibles casos de ECJ posteriores a transfusiones. Un paciente desarrolló la ECJ después de haber recibido un trasplante de hígado; cuatro personas en Australia desarrollaron la ECJ después de haber recibido transfusiones de sangre; y una persona en Canadá desarrolló la ECJ ocho meses después de haber recibido albúmina preparada con un lote de plasma que incluía a un donante con ECJ [28-31]. En ninguno de estos casos se obtuvo suficiente información para relacionar a la enfermedad con la sangre o el hemoderivado. Es de esperarse que haya un cierto número de casos de ECJ en personas que reciben transfusiones de sangre debido a la gran cantidad de transfusiones que se administran. Sin más información, los científicos no pueden establecer un vínculo entre el uso de hemoderivados y la ECJ.

Los programas de vigilancia rastrean casos de ECJ entre la población utilizando información obtenida de certificados de defunción y examinando tejidos durante las autopsias de personas que han usado hemoderivados durante varios años. Los informes de vigilancia han proporcionado alguna información sobre la transmisión de la ECJ a través de la sangre o hemoderivados. El uso de sangre y hemoderivados ha aumentado sustancialmente en los últimos 40 años. Si la transmisión sanguínea fuera una causa principal de ECJ, sería de esperarse un incremento en la cantidad de casos de ECJ en países donde existen programas de vigilancia. No obstante, la cantidad de casos ha permanecido constante en el mundo. La mayoría de los programas de vigilancia de la ECJ se inició hace sólo 10 a 20 años. Esto significa que un pequeño cambio en el número de casos de ECJ desde hace 40 años no puede ser fácilmente detectado. Además, los certificados de defunción sólo son eficaces entre

80 y 85% para identificar casos de ECJ [32]. A menos que los pacientes tengan características clínicas inusuales, tales como el comienzo a una edad temprana o síntomas neurológicos poco comunes, podría ser muy difícil encontrar un vínculo. Desde mediados de la década de los 80, muchas personas con hemofilia han muerto con problemas en el sistema nervioso central, que se creyó eran secundarios al VIH. Si los médicos confunden la ECJ con problemas relativos al SIDA, podría errarse en la detección de casos de ECJ.

Uno de los programas de vigilancia más grandes se encuentra en Estados Unidos. De 1979 a 1994 el número total de casos de ECJ y el número de personas jóvenes con el padecimiento no han aumentado y no existen informes de casos en personas con hemofilia u otros trastornos de la coagulación [33]. Desde 1983, los Centros para el Control de Enfermedades (CDC por sus siglas en inglés) han examinado los cuerpos de 30 personas que murieron con síntomas de enfermedad del sistema nervioso. La mayoría de ellos tenía hemofilia severa y había recibido hemoderivados durante más de 15 años [34]. No se descubrió ningún caso de ECJ. Hallazgos similares fueron reportados por investigadores del Reino Unido [35]. Los números son todavía muy bajos para derivar una conclusión final. No obstante, la información sugiere que si la ECJ se transmite a través de los hemoderivados, es poco común y/o tiene un período de incubación sumamente prolongado.

En los estudios de control de casos, las personas que recibieron hemoderivados y desarrollaron la ECJ se comparan con personas que recibieron hemoderivados pero que no la desarrollaron. Se han realizado seis estudios de este tipo y ninguno ha detectado un vínculo entre las transfusiones de sangre, los hemoderivados y la ECJ [36-41]. Estos estudios sugieren que la transmisión a través de transfusiones, si sucede, no es común. Un grupo de investigadores combinó información de tres de los estudios, consistente en 178 casos con ECJ y 333 casos en los cuales la ECJ no se había desarrollado, y no encontró ningún vínculo entre la ECJ y las transfusiones de sangre [42]. La debilidad principal de estos estudios es que la ECJ es muy poco común en la población de donantes; sólo el

0.0016% de unidades de sangre transfundida podría transportar el agente de la ECJ. La falta de cualquier vínculo entre las transfusiones de sangre y la ECJ podría deberse al hecho de que muy pocas personas que reciben transfusiones de sangre están expuestas al agente infeccioso.

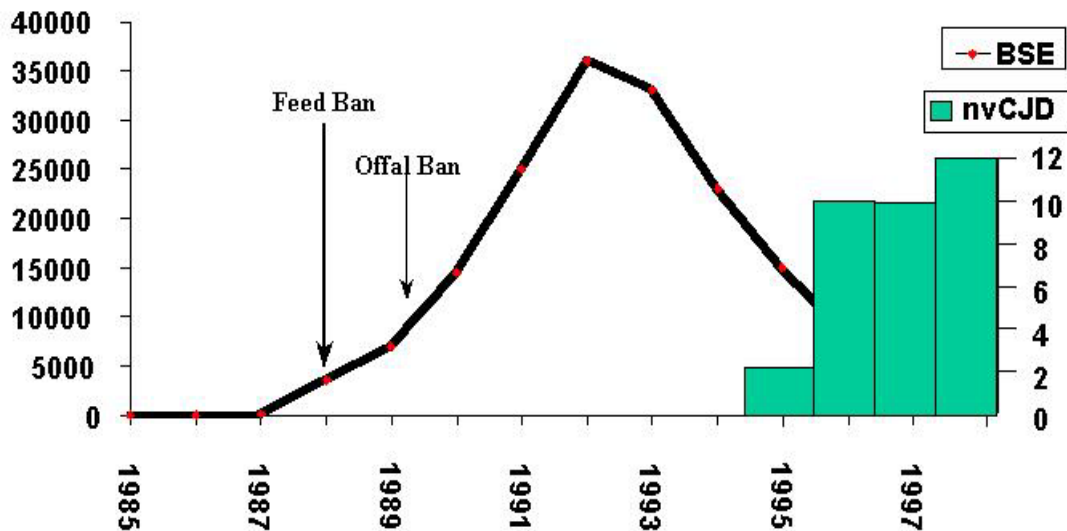
Los estudios de cohorte examinan el número de pacientes que desarrollan ECJ después de recibir sangre de donantes infectados. Hasta la fecha no se han descubierto casos de ECJ, pero destacan algunos resultados. En dos estudios, ningún receptor desarrolló la ECJ, pero menos del 30% sobrevivió más de cinco años después de la transfusión [43]. Estos estudios apoyan la teoría de que la transmisión por transfusiones de sangre es poco común. No obstante, los períodos de incubación no son suficientemente largos para hacer definitivos los descubrimientos [31, 44]. En otro estudio, 76 de 101 personas que recibieron crioprecipitado entre 1979 y 1985 han sobrevivido al menos de 11 a 17 años después de haber recibido hemoderivados infectados y ninguno ha desarrollado la ECJ [44].

Todos estos estudios apoyan la idea de que la transmisión de la ECJ a través de transfusiones sanguíneas o hemoderivados es muy rara, si es que existe. No obstante, debido a los cortos períodos de incubación observados en los estudios y la cantidad limitada de casos, nadie puede afirmar definitivamente que la transmisión no existe.

### **Encefalopatía espongiiforme bovina y variante de la enfermedad Creutzfeldt-Jakob**

En 1985, varias vacas lecheras en el Reino Unido desarrollaron una enfermedad mortal caracterizada por síntomas usuales de comportamiento anormal y agresivo y ataxia. Las autopsias de estas vacas descubrieron manifestaciones parecidas al *scrapie* en ovejas, y a la enfermedad se le denominó encefalopatía espongiiforme bovina [9-10]. La epidemia subsiguiente afectó a más de 170,000 vacas de más de 34,000 rebaños (Figura 1). Toda la evidencia epidemiológica apuntaba a una causa común, posiblemente un suplemento alimenticio elaborado a base de carne y huesos molidos y fabricado por plantas comerciales.

Figura 1: EEB y ECJv en el Reino Unido



El ganado que había muerto debido a infecciones iniciales fue usado por las plantas en los suplementos alimenticios y así se propagó rápidamente la enfermedad. De manera experimental, la enfermedad se ha transmitido por diversas vías a una variedad de animales diferentes, incluyendo primates no humanos y roedores de laboratorio. La cantidad de ganado afectado comenzó a declinar después de una proscripción sobre la alimentación con suplementos alimenticios derivados de rumiantes impuesta en 1998. En 1990 se estableció en el Reino Unido un programa de vigilancia para la ECJ, en parte debido a la preocupación por la transmisión de la EEB a otras especies. Gracias a este programa, entre 1994 y el presente se han detectado 38 casos de lo que ahora se conoce como ECJv. Estos pacientes son más jóvenes que aquellos con ECJ clásica, desarrollan cambios psiquiátricos y de comportamiento tempranos, y presentan parestesia y disestesia permanentes, seguidas de ataxia [45]. Todos habían comido carne antes de 1991 y se sugirió que la enfermedad era el resultado de la transmisión de la EEB a otras especies. Apoyando esta hipótesis se encontraban las observaciones de que ningún caso había aparecido antes de 1993; sólo un caso había aparecido fuera del Reino Unido; los casos ocurrieron después de la epidemia de EEB; el prión de la ECJv se parece al prión de la EEB; y los patrones patológicos vistos en la ECJv y los ratones infectados con EEB son similares uno al otro, pero distintos de los de la ECJ clásica [10-13].

La sospecha de transmisiones a seres humanos suscitó la posibilidad de que la ECJv pudiera ser transmitida más fácilmente que la ECJ clásica o que pudiera encontrarse en los tejidos en títulos mayores. Esta posibilidad ha provocado inquietud acerca de la transmisión de la ECJv a través de sangre o hemoderivados. Subsecuentemente se descubrió que las amígdalas y el bazo de animales infectados con EEB, adaptados a varias especies de individuos infectados con ECJv (pero no con ECJ esporádica), contenían proteína priónica en concentraciones tan elevadas como 10% de aquéllas que se encuentran en el cerebro [46]. Además, varios estudios han demostrado que la ECJv puede transmitirse a través de transfusiones sanguíneas en diferentes animales experimentales. La transmisión más notable se reportó en 2002 cuando, de manera experimental, sangre obtenida de ovejas se infectó con EEB y con sangre obtenida de ovejas que habían contraído *scrapie* de manera natural, y se transfundió a ovejas saludables que no habían sido previamente expuestas a estos agentes. Dos de 24 (8%) de las ovejas saludables que recibieron la sangre contraerón EEB y cuatro de 21 (20%) desarrollaron *scrapie*. [47]

Recientemente se informó sobre un caso de ECJv en seres humanos, que se sospechaba había sido contraído a través de una transfusión sanguínea [48]. El paciente era uno de 48 pacientes que recibieron varios componentes sanguíneos de 15 donantes que posteriormente desarrollaron ECJv en el Reino Unido. Este paciente, mayor de 60 años, desarrolló síntomas de la ECJv 6.5 años

después de recibir cinco unidades de células rojas, una de ellas proveniente de una persona que la había donado 3.5 años antes de desarrollar síntomas de la ECJv. Aunque es posible que esta infección se hubiera contraído por ingerir carne de res contaminada en Inglaterra, diversas observaciones apoyan la hipótesis de que se trata de un caso contraído a través de una transfusión.

- El análisis estadístico de casos en Inglaterra sugiere que la posibilidad de contraer un caso en ausencia de transfusión es de 1 en 15,000 a 1 en 30,000.
- Los componentes celulares de la sangre contienen la concentración más alta del agente infeccioso sospechoso de causar la ECJv y, por ende, es más probable que transmitan la enfermedad, en comparación con los otros componentes o derivados.
- El periodo de incubación probable, 6 años, era adecuado para la transmisión de la ECJv a través de una ruta periférica de infección (sangre).
- Casi todos los casos de ECJv han ocurrido en personas considerablemente menores de 55 años (15-40 años).
- A la luz de la información acumulada sobre animales experimentales, no sería irrazonable que hubiera ocurrido la transmisión.

## Discusión

Con base en la información recopilada hasta la fecha, todavía es difícil juzgar absolutamente el riesgo de contraer ECJ a través de transfusiones sanguíneas. Es razonable concluir que un agente transmisible provoca la ECJ y que tal agente está presente en la sangre de personas o animales infectados, en títulos bajos. El agente posiblemente se divide en el crioprecipitado y en fracciones plasmáticas de inmunoglobulina durante los procedimientos de fraccionamiento de Cohn, pero poco o nada se encuentra en las fracciones que eventualmente se utilizan para elaborar albúmina y concentrados de factor IX. Como se ha podido observar con otros agentes infecciosos, las pérdidas de títulos infecciosos obtenidas con los procedimientos iniciales de fraccionamiento posiblemente se duplican con los procedimientos de fraccionamiento adicionales utilizados en la fabricación. Las transfusiones o inyecciones intravenosas pueden

ser una vía tan ineficaz para la transmisión de la ECJ que el bajo título de cualquier material infeccioso que se encuentre en la sangre o hemoderivados puede estar por debajo del umbral para causar la enfermedad en los seres humanos. Las vías ineficaces de inoculación y el bajo título del material infeccioso posiblemente provocan mayores periodos de incubación antes de presentarse síntomas clínicos; de manera que con cualquier transmisión a través de sangre o hemoderivados, tiempos de incubación mayores de 30 años podrían ser una posibilidad. A partir de los estudios clínicos y epidemiológicos actuales, la transmisión a través de sangre o hemoderivados pareciera ser una causa poco común o inexistente de casos actuales y pasados de la ECJ clásica en los seres humanos. Por otro lado, la ECJv, debe considerarse diferente. Aunque no se ha probado, es razonable suponer que la transmisión de la ECJv a través de transfusiones sanguíneas es posible. En el caso de pacientes con hemofilia, deben tomarse en consideración dos aspectos importantes para determinar el riesgo:

- el riesgo de los diversos hemoderivados; y
- la localización geográfica del riesgo.

## Riesgo para pacientes que reciben otros hemoderivados

Se ha demostrado que el agente causante de la ECJv se encuentra presente en bajas concentraciones en la sangre de modelos animales experimentales para la enfermedad. Las células blancas (presentes en los paquetes de células rojas para transfusiones) tienen una concentración de infectividad mucho mayor que el plasma. Los derivados de plasma, como los concentrados de factor de coagulación, son fabricados a partir de lotes de plasma. El bajo riesgo de infección de dichos concentrados se debe parcialmente a dos factores: 1) la dilución de una donación contaminada con miles de donaciones no contaminadas en el mismo lote de plasma, y 2) el proceso de fabricación, que incluye pasos para eliminar el agente infeccioso, reconocidos por extensos estudios de laboratorio (e.g., precipitación, filtración y cromatografía de columna). Con base en experimentos animales, se ha calculado que la cantidad total de material infeccioso en plasma contaminado se reduce en más de millones de veces. Como resultado, las autoridades de salud han considerado que los derivados de plasma se cuentan entre los

hemoderivados de menor riesgo para la transmisión de la ECJv.

### **Localización geográfica del riesgo**

Para fines prácticos, el riesgo de transmisión de la ECJv a través de la sangre está restringido al Reino Unido, en donde 145 personas han muerto de la enfermedad y donde se encuentra el mayor número de personas que potencialmente han sido expuestas a la "enfermedad de la vaca loca", causa del brote de la ECJv. Fuera del Reino Unido, sólo Europa y Japón han tenido casos de EEB y el número de ganado afectado es extremadamente pequeño en comparación con el Reino Unido. Actualmente no se utiliza plasma de donantes del Reino Unido en la fabricación de concentrados de factor de coagulación derivados de plasma. Además, los procedimientos de selección de donantes de sangre usados en todo el mundo tienen restricciones para donantes que han residido en el Reino Unido y otros países donde la ECJv ha sido identificada.

### **Exposición a la ECJv de pacientes con hemofilia en el Reino Unido**

El plasma de varios donantes que incubaron la ECJv se utilizó en el Reino Unido para la fabricación de productos sanguíneos derivados de plasma, antes de que se instauraran los cambios de política relacionados con el plasma del Reino Unido. En consecuencia, varios cientos de pacientes con hemofilia han utilizado estos productos. Estos pacientes han recibido asesoría y se encuentran bajo supervisión médica, en busca de síntomas de desarrollo de la ECJv. Los informes indican que actualmente aparentemente ninguno ha desarrollado la ECJv.

### **Resumen**

Para concluir, la evaluación del riesgo más razonable en estos momentos sería aceptar la posible transmisión de la ECJv a través de la sangre como una realidad.

- El riesgo de tal ocurrencia parece ser un riesgo predominante para receptores de hemoderivados recolectados en el Reino Unido.
- Los procedimientos de selección de donantes y las políticas de bancos de sangre iniciados en países de todo el mundo parecen ser adecuados para reducir al mínimo tales transmisiones.
- Actualmente, los concentrados de factor de coagulación fabricados de plasma obtenido fuera del Reino Unido parecen conllevar un riesgo muy bajo de transmisión de la ECJv debido a la exclusión de donantes que potencialmente incubaran la ECJv y a la reducción de agentes potenciales mediante los procesos de fabricación. La vigilancia continua es importante a fin de identificar cualquier cambio en el grado de riesgo sospechado.

La FMH continua comprobando esta situación y se mantendrá informada a la comunidad de hemofilia.

## Referencias

1. Masters CL, Harris JO, Gajdusek C, Gibbs CJ, Bernoulli C, Asher DM. Creutzfeldt-Jakob disease: patterns of worldwide occurrence and the significance of familial and sporadic clustering. *Ann Neurol* 1979; **5**: 177-88.
2. Brown P, Cathala F, Raubertas RF, Gajdusek DC, Castaigne P. The epidemiology of Creutzfeldt-Jakob disease: conclusion of a 15 year investigation in France and review of the world literature. *Neurology* 1987; **37**: 895-904.
3. Will, RG. Incidence of Creutzfeldt-Jakob disease in the European Community. In: *Bovine Spongiform Encephalopathy: The EEB Dilemma*. Gibbs CJ Jr, ed. New York: Springer-Verlag, 1996; 364-74.
4. World Health Organization. Consultation on clinical and neuropathological characteristics of the new variant of CJD and other human and animal EETs. Geneva: WHO, 1996.
5. Cousens SN, Bynnycky E, Zeidler M, Will RG, Smith PG. Predicting the CJD epidemic in humans. *Nature* 1997; **385(6613)**: 197-8.
6. Gajdusek DC. Unconventional viruses and the origin and disappearance of kuru. *Science* 1977; **197(307)**: 943-60.
7. Gibbs CJ Jr, Amyx HL, Bacote A, Masters CL, Gajdusek DC. Oral transmission of kuru, Creutzfeldt-Jakob disease, and scrapie to nonhuman primates. *J Infectious Dis* 1980; **142(2)**: 205-8.
8. Hunter N. *Natural Transmission and Genetic Control of Susceptibility of Sheep to Scrapie*. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, Vol 172. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag, 1991.
9. Wilesmith JW, Hoinville LJ, Ryan JB, Sayers AR. Bovine spongiform encephalopathy: aspects of the clinical picture and analyses of possible changes 1986-1990. *Veterinary Record* 1992; **130(10)**: 197-201.
10. Anderson RM, Donnelly CA, Ferguson NM, Woolhouse ME, Watt CJ, Udy HJ, *et al*. Transmission dynamics and epidemiology of EEB in British cattle. *Nature* 1996; **382(6594)**: 779-88.
11. Bruce MR, Will RG, Ironside JW, McConnell I, Drummond D, Suttie A, *et al*. Transmission to mice indicate that "new variant" CJD is caused by the EEB agent. *Nature* 1997; **389**: 498-501.
12. Hill AF, Desbruslais M, Joiner S, Sidle KCL, Gowland I, Collinge J. The same prion strain causes vCJD and EEB. *Nature* 1997; **389**: 448-50.
13. Wilesmith JW, Wells GAH, Cranwell MP, Ryan JBM. Bovine spongiform encephalopathy; epidemiologic studies. *Vet Rec* 1988; **123**: 638-44.
14. Collinge J, Sidle KC, Meads J, Ironside J, Hill AF. Molecular analysis of prion strain variation and the aetiology of 'new variant' CJD. *Nature* 1996; **383(6602)**: 685-90.
15. Brown P, Gajdusek DC. *The Human Spongiform Encephalopathies: Kuru, Creutzfeldt-Jakob Disease, and the Gerstmann-Straussler-Scheinker Syndrome*. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, Vol. 172. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag, 1991.
16. Kuroda Y, Gibbs CJ Jr, Amyx HL, Gajdusek DC. Creutzfeldt-Jakob disease in mice: persistent viremia and preferential replication of virus in low-density lymphocytes. *Infection Immunity* 1983; **41(1)**: 154-61.
17. Manuelidis EE, Kim JH, Mericangas JR, Manuelidis L. Transmission to animals of Creutzfeldt-Jakob disease from human blood. *Lancet* 1985; **2(8460)**: 896-97.
18. Tateishi J. Transmission of Creutzfeldt-Jakob disease from human blood and urine into mice. *Lancet* 1985; **2(8463)**: 1074.
19. Tamai Y, Kojima H, Kitajima R, Taguchi F, Ohtani Y, Kawaguchi T, Miura S, Sato M, Ishihara Y. Demonstration of the transmissible agent in tissues from a pregnant woman with Creutzfeldt-Jakob disease [letter]. *N Engl J Med* 1992; **327(9)**: 649.
20. Clarke MC, Haig DA. Presence of the transmissible agent of scrapie in the serum of affected mice and rats. *Vet Rec* 1967; **80(16)**: 504.

21. Dickinson AG, Fraser H. Modification of the pathogenesis of scrapie in mice in treatment of the agent. *Nature* 1969; **222(196)**: 892-3.
22. Manuelidis EE, Gorgacs EJ, Manuelidis L. Viremia in experimental Creutzfeldt-Jakob disease. *Science* 1978; **200(4345)**: 1069-71.
23. Meeting of the Transmissible Spongiform Encephalopathies (EET) Advisory Committee of the Federal Food and Drug Administration, Washington, DC, October 7, 1997. (Presentation of Robert F. Rohwer, Ph.D., University of Baltimore VA Medical Center, Baltimore, MD, and Paul Brown, M.D., National Institutes of Health, Bethesda, MD.)
24. Lynch TJ, Weistein MJ, Tankersley DL, Fratantoni JC, Finlayson JS. Considerations of pool size in the manufacture of plasma derivatives. *Transfusion* 1996; **36(9)**: 770-5.
25. Parchi P, Castellani R, Capellari S, Ghetti B, Young K, Chen SG, *et al.* Molecular bias of phenotypic variability in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 1996; **39(6)**: 767-78.
26. Brown P, Cervenakova L, Goldfarb LG, McCombie WR, Rubenstein R, Will RG, *et al.* Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease: an example of the interplay between ancient genes and modern medicine. *Neurology* 1994; **44(2)**: 291-3.
27. Collinge J, Palmer MS, Dryden AJ. Genetic predisposition to iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 1991; **337**: 1441-2.
28. Creange A, Gary F, Cesaro, Adle-Biasette H, Duvoux C, Cherqui D, *et al.* Creutzfeldt-Jakob disease after liver transplantation. *Ann Neurol* 1995; **38**: 269-72.
29. Klein R, Dumble LF. Transmission of Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. *Lancet* 1993; **341**: 768.
30. Collins S, Master CL. Iatrogenic and zoonotic Creutzfeldt-Jakob disease: The Australian perspective. *Med J Aust* 1996; **164**: 598-602.
31. Ricketts MN, Cahsman NR, Stratton EE, Eisaadany S. Is Creutzfeldt-Jakob disease transmitted in blood? *Emerging Infectious Diseases* 1997; **3**: 155-63.
32. Davanipour Z, Smoak C, Bohr T, Sobel E, Liwnicz B, Chang S. Death Certificates: An efficient source of ascertainment of Creutzfeldt-Jakob disease cases. *Neuroepidemiology* 1995; **14**: 1-6.
33. Holman RC, Kahn AS, Kent J, Strine TW, Schonberger LB. Epidemiology of Creutzfeldt-Jakob disease in the United States, 1979-1990: analysis of national mortality data. *Neuroepidemiology* 1995; **14**: 174-81.
34. Evatt B, Austin H, Barhart E. *et al.* Surveillance of Creutzfeldt-Jakob disease among persons with hemophilia. *Transfusion* 1998; **38**: 817-20.
35. Lee CA, Ironside JW, Bell JE, *et al.* Retrospective neuropathological review of prion disease in UK haemophilic patients. *Thrombos Haemost* 1998. **80**: 909-11.
36. Davanipour Z, Alter M, Sobel E, Asher D, Gajdusek DC. Creutzfeldt-Jakob disease: possible medical risk factors. *Neurology* 1985; **35**: 1483-86.
37. Will RG. Epidemiological surveillance of Creutzfeldt-Jakob disease in the United Kingdom. *Eur J Epidemiol* 1991; **7**: 460-65.
38. Esmonde TFG, Will RG, Slattery JM, Knight R, Harries-Jones R, de Silva R, *et al.* Creutzfeldt-Jakob disease and blood transfusion. *Lancet* 1993; **341**: 205-7.
39. Harries-Jones R, Knight R, Will RG, Cousens S, Smith PG, Matthews WB. Creutzfeldt-Jakob disease in England and Wales, 1980-1984: a case-control study of potential risk factors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; **51**: 1113-19.
40. Esmonde TFG, Ireland BN, Will RG, Ironside J. Creutzfeldt-Jakob disease: A case-control study. *Neurology* 1994; **44**: A193.
41. Kondo K, Kuroiwa Y. A case control study of Creutzfeldt-Jakob disease: association with physical injuries. *Ann Neurol* 1982; **11**: 37-81.
42. Wientjens DPWM, Davanipour Z, Hofman A, Kondo K, Matthews WB, Will RG, Vanduijn CM. Risk factors for Creutzfeldt-Jakob disease - a reanalysis of case-control studies. *Neurology* 1996; **46**: 1287-91.

43. Heye N, Hensen S, Muller N. Creutzfeldt-Jakob disease and blood transfusion. *Lancet* 1994; **343**: 298-9.
44. Hearing Before the House Committee on Government Reform and Oversight, Subcommittee on Human Resources, 105<sup>th</sup> Congress, July 31, 1997. (Testimony of David Satcher, M.D., Ph.D., Director, The Centers for Disease Control and Prevention.)
45. Cousens SN, Zeidler M, Esmonde TF, De Silva R, Wilesmith JW, Smith PG, Will RG. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in the United Kingdom: analysis of epidemiological surveillance data for 1970-96. *BMJ*. 1997; 315(7105); 389-395.
46. Herzog C, Sales N, Etchegaray N, Charbonnier A, Freire S, Dormont D, Deslys JP, *et al*. Tissue distribution of bovine spongiform encephalopathy agent in primates after intravenous or oral infection. *Lancet* 2004; 363(9407):422-28.
47. Hunter N, Foster J, Chong A, McCutcheon S, Parnham D, Eaton S, MacKenzie C, *et al*. Transmission of prion diseases by blood transfusion. *J Gen Virol* 2002; 83(Pt 11):2897-905.
48. 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(9407):417-21.