
Los agentes transmisibles y la seguridad de los concentrados de factores de la coagulación¹

Jerome Teitel, MD, FRCPC

Transmisión viral en los concentrados de factores de la coagulación

El principal problema de la transfusión de componentes de la sangre es el riesgo de transmisión de microorganismos patógenos. Desde el punto de vista de la terapia sustitutiva en la hemofilia y trastornos similares, los virus son la principal preocupación. La eliminación o inactivación de cada partícula viral en los concentrados de los factores de la coagulación es un objetivo teóricamente válido, aunque en la práctica puede ser innecesario e incluso resultar imposible. En cualquier caso, la eliminación absoluta de un virus no suele ser posible, pues sólo una muestra del producto completo se somete a pruebas. Desde una perspectiva práctica, el objetivo es reducir la contaminación patógena a niveles bajos, en los que el virus deje de ser infeccioso.

Es difícil separar los virus de los componentes de la sangre debido a su tamaño. Las partículas víricas son más pequeñas que otros gérmenes patógenos. Además, algunos virus son relativamente resistentes a las técnicas de inactivación. Por otro lado hay nuevos virus, que periódicamente atraviesan la barrera de las especies sin ser detectados, y pueden penetrar en el abastecimiento de sangre humana. Una vez que esto sucede, es probable que se distribuya por todo el mundo, dado el grado de la movilidad humana en la época actual. Los nuevos virus causantes de enfermedades no son identificados mediante pruebas mono-específicas de análisis, e incluso

pueden ser resistentes a las actuales estrategias de reducción viral.

Principales virus transmisibles en los concentrados de factores de la coagulación

Los principales virus transmisibles que se encuentran en el plasma y que causan enfermedades graves y/o crónicas son el VIH, el de la hepatitis B (HBV), y el de la hepatitis C (HCV).

Otros virus transmisibles a través de los concentrados de factores de la coagulación son menos preocupantes. El parvovirus B19 se transmite por concentrados de factores derivados del plasma, y causa una enfermedad leve, normalmente asintomática e incluso irreconocible en los adultos. Los concentrados de factor VIII han sido implicados en varios brotes limitados de infección del virus de la hepatitis A (HAV). Generalmente el HAV también provoca una enfermedad leve o subclínica, y no está asociado a hepatitis crónica o a un estado persistente de portador. Además, existen vacunas eficaces que protegen a los individuos susceptibles. Tanto el parvovirus B19 como el HAV son pequeños y carecen de envoltura lipídica, características que hacen difícil su eliminación de los derivados plasmáticos. También son resistentes a la inactivación química de reactivos con solvente-detergente. Pueden, por lo tanto, ser considerados “virus centinelas,” lo que podría indicar la

¹ Esta monografía es una edición actualizada de Teitel J. *Viral Safety of Coagulation Factor Concentrates*. Serie Hechos y Cifras, número 4. Federación Mundial de Hemofilia, 1997.

Tabla 1
Principales virus transmitidos en los concentrados de factores de la coagulación

VIRUS	TAMAÑO (nm)	GENOMA	ENVOLTURA
VIH-1	90-100	RNA	SI
HBV	40-45	DNA	SI
HCV	40-60	RNA	SI
HAV	25-30	RNA	NO
B 19	18-20	DNA	NO

presencia de otros virus peligrosos con propiedades físicas similares.

Algunos virus transmitidos en las transfusiones, como son el citomegalovirus y el HTLV-I, no se encuentran en el plasma, sino solamente en la sustancia celular de la sangre, y por lo tanto no son importantes con respecto a los concentrados de factores de la coagulación.

Algunas características de los virus transmitidos por los concentrados de factores se muestran en la Tabla 1.

Nuevas amenazas víricas en los concentrados de factores

La infección de la hepatitis C es responsable de la mayoría, pero no de todos los casos de hepatitis no A, no B post-transfusional. Naturalmente, esto ha incitado a una búsqueda de las causas de los casos restantes. El primer candidato creíble fue el virus de la hepatitis G (HGV). Probablemente este virus ha sido transmitido a través de los concentrados de factores. Es posible que el HGV pueda ser inactivado mediante estrategias que son eficaces en otros virus con envoltura, afirmación que todavía tiene que ser demostrada. Aún si se confirma, la eficacia de estos procedimientos podría estar en entredicho si inicialmente existen altos niveles víricos en los "pools" de plasma sin analizar. En cualquier caso, es incierto que el HGV pueda causar enfermedad y también su

trofismo hacia las células hepáticas. Actualmente se considera poco probable que el HGV sea el causante de la hepatitis no A, no B post-transfusional.

El llamado virus transmitido por transfusión (TTV) es un virus del DNA sin envoltura. Fue identificado recientemente como un posible agente causal de algunos casos de hepatitis aguda y crónica post-transfusional en Japón. El TTV suele ser habitual en el mundo, y, aunque parece claro que es un contaminante frecuente de los hemoderivados, su concentración en la sangre suele ser baja. Esto podría explicar el porcentaje mucho menor de positividad del TTV que del HCV en los estudios que analizan los receptores de concentrados de factor VIII sin inactivación vírica. Además, el tratamiento con solvente detergente parece inactivar este virus sin envoltura en los concentrados de factores, gracias posiblemente a su baja concentración. No se ha establecido todavía la capacidad del TTV de causar enfermedad hepática de importancia clínica. Como el HGV, el TTV podría no estar claramente asociado con la enfermedad hepática.

Recientemente se identificó otro virus candidato de la hepatitis no A, no B, no C, llamado SEN-V. Es necesario verificar las implicaciones de este virus en las personas receptoras de transfusiones en general, y en las personas con hemofilia en particular.

Otra preocupación es la de los virus no humanos, aunque su capacidad de causar enfermedades en los seres humanos no está clara. Por ejemplo, recientemente se encontró que los concentrados de factor VIII porcino estaban contaminados con el parvovirus porcino (PPV). El PPV es muy endémico en los rebaños de cerdos, pero no se transmite a los seres humanos. Los datos clínicos y de laboratorio referidos a los receptores de factor VIII porcino no han podido demostrar que plantee un riesgo de salud para los seres humanos. Los intentos de excluir o inactivar el PPV se ven complicados por su pequeño tamaño, y por el hecho de que el factor VIII porcino es una molécula frágil que no resiste los procedimientos agresivos necesarios para la inactivación del PPV. Por lo tanto, los análisis de pequeños “pools” de plasma han llegado a ser la conducta práctica para la prevención de la contaminación de PPV en los concentrados de factores de factor VIII porcino.

Principios generales de optimización de la seguridad vírica

Es necesario un enfoque múltiple que incluya medidas de seguridad en cada etapa de producción, con el fin de minimizar el riesgo de transmisión por los productos sustitutivos de factores de la coagulación. Este enfoque debería incluir el análisis de donantes, el análisis de la sangre donada, la eliminación de virus de los componentes terapéuticos, y la inactivación vírica. La incorporación de medidas de seguridad complementarias reducirá aún más la carga viral que penetra al “pool” de plasma, y proporcionará protección contra errores en la elaboración o descuidos en cualquiera de los pasos. Los fabricantes tienen la responsabilidad de hacer cumplir estos requisitos. Los reguladores son responsables de promulgar las normas para la seguridad vírica (tales como las del Instituto Paul Ehrlich o las del Comité para Productos Médicos Patentados) y para la autorización de los productos para su distribución. Los médicos y los consumidores tienen la responsabilidad conjunta de asegurarse que los individuos susceptibles sean inmunizados contra el HBV y el HAV, y que los productos sustitutivos derivados del plasma sean usados de forma adecuada.

Como limitar la exposición a productos potencialmente contaminados

El riesgo de transmisión se puede limitar mediante la utilización de productos que no sean derivados del plasma humano, en aquellas situaciones en las que hacerlo sea seguro y efectivo.

Desafortunadamente, la mayoría de los médicos encargados del tratamiento de la hemofilia pueden citar anécdotas en las que el tratamiento se basó en un mal diagnóstico de un trastorno de la coagulación, o en la administraron demasiado agresiva de concentrados, o en indicaciones discutibles, o se utilizaron productos sustitutivos anticuados y relativamente inseguros. Es también frecuente el uso de la terapia sustitutiva de factores de la coagulación en casos en que otros fármacos, como la desmopresina o los agentes antifibrinolíticos, hubieran podido ser eficaces.

El uso de concentrados de factores de la coagulación recombinantes no eliminan completamente el riesgo de infección viral. Algunos productos recombinantes están formulados con albúmina plasmática humana. La albúmina se produce usando separación por etanol, y pasteurización. La amplia experiencia con la albúmina como expansor de volumen da fe de su seguridad, aunque no se le ha sometido a tanto escrutinio como a los concentrados de factores de la coagulación. Más recientemente, los concentrados recombinantes de factor VIII y factor IX están siendo formulados con estabilizadores de sacáridos (azúcar), eliminando el riesgo teórico de la albúmina. No obstante, aún sin albúmina en la formulación final, estos productos podrían teóricamente transmitir virus humanos o de mamíferos no humanos. Estos podrían ser introducidos a través de las líneas celulares madre, o por proteínas humanas o animales contenidas en el medio líquido utilizado para la congelación o el cultivo de las células.

Reducción de la carga vírica inicial

La carga vírica que penetra en el “pool” de plasma puede ser limitada a través de una cuidadosa selección de donantes y mediante pruebas de las donaciones individuales contra anticuerpos

antivíricos o antígenos víricos (Tabla 2). Existe la impresión generalizada de que el “pool” de donantes más seguro es el que está compuesto por voluntarios altruistas. De hecho, la evidencia muestra que es menos probable que la sangre de donantes selectos remunerados y repetidos esté contaminada. Esto demuestra que la salud de la población de donantes es la fuente del problema vírico, y no tanto el pago de donantes por su sangre. El proceso de selección debe estar acompañado de estrictos criterios para el reingreso de donantes diferidos en el “pool”, y por un registro que garantice que el plasma de los donantes diferidos no se distribuya por descuido.

Tabla 2
Prevención de entrada de virus en el “pool” de plasma

Selección de donantes

- De forma diferida personal
- De forma diferida por el Centro

Análisis de unidades individuales de donantes

- Ensayo sucedáneo
- Positividad de anticuerpos
- Antígeno viral

Análisis del “pool”

- Acido nucleico viral

Nuevos análisis al donante

- Unidad donada puesta en cuarentena pendiente del resultado

Es necesario realizar pruebas víricas específicas en la producción de los concentrados derivados del plasma, porque los procedimientos posteriores de eliminación o inactivación viral pueden fallar en presencia de un “pool” muy contaminado. No obstante, y dadas las limitaciones que discutiremos

a continuación, es evidente que las pruebas de análisis no son suficientes para garantizar una seguridad vírica óptima.

Tradicionalmente, las herramientas más efectivas de análisis han sido los anticuerpos mono-específicos o las pruebas de detección de antígenos para virus objetivos individuales preseleccionados. Conforme progresa la tecnología, se deberían actualizar periódicamente estas pruebas. La prioridad de tales pruebas es la sensibilidad, de forma que el cociente de resultados verdaderos positivos y falsos positivos sea bajo en poblaciones seleccionadas de donantes (es decir baja prevalencia). Para poder excluir falsos positivos todo el suero reactivo deberá ser sujeto a una prueba de análisis repetida, seguida de una prueba de confirmación. Sin embargo, la significación clínica de una positividad verdadera de anticuerpos puede ser problemática, pues los anticuerpos son protectores en algunos casos. Este principio retrasó la introducción del análisis anti-HCV en los Estados Unidos hasta 1991. Existía una auténtica preocupación de que la eliminación de unidades reactivas anti-HCV podría comprometer la seguridad, al eliminar anticuerpos protectores.

Disponemos de pruebas de antígeno vírico para el HBV y el H. Las pruebas analíticas para antígeno de superficie del HBV (HBSAg) son muy sensibles porque al inicio de la infección del HBV se sintetizan grandes cantidades de proteínas víricas. Aún así, el HBV puede ser infeccioso a niveles inferiores del límite de detección de las pruebas HBSAg. Además, la sensibilidad de la prueba podría estar reducida en presencia de anticuerpos. En contraste con el HBV, en las fases iniciales de la infección con VIH y HCV sólo circulan pequeñas concentraciones de antígenos, reduciendo su valor potencial como pruebas analíticas. En un estudio americano prospectivo, no se encontraron resultados positivos del antígeno VIH P24 en las unidades donadas cuyas pruebas fueron negativas para anticuerpos VIH. No obstante, es posible que en países en los que exista una alta tasa de infección VIH de nueva adquisición, las pruebas de antígenos podrían ser útiles para identificar algunos pacientes en el “período de ventana,” la primera fase de la

infección antes que el VIH pueda ser detectado por las pruebas.

En ausencia de errores en el control de calidad, los resultados falsos negativos son causados por la contaminación vírica subumbral. Esto puede ocurrir durante el período de incubación al inicio de la infección, o en una etapa tardía de portador, cuando la presencia del virus en el torrente sanguíneo o la respuesta serológica del huésped ha disminuido. Aunque los resultados falsos negativos son poco frecuentes, su significación podría verse magnificada, pues una unidad positiva con virus puede contaminar un “pool” utilizado en la producción un gran lote de factores concentrados.

Una forma de reducir el riesgo de contaminación durante el período de incubación es “reanalizar al donante”: el plasma congelado se almacena durante suficiente tiempo (por ejemplo, tres meses) para permitir realizar nuevas pruebas a los donantes que inicialmente resultaron negativos. Otra forma es la detección de material genético viral mediante pruebas del ácido nucleico (NAT), que utilizan técnicas de amplificación tales como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). En años recientes, los fabricantes de factores concentrados de la coagulación han introducido la NAT. El poder de la NAT se demuestra por la sensibilidad de la prueba de PCR para el HBV, que es aproximadamente un millón de veces mayor que la prueba del antígeno. No obstante, la NAT no se aplica a unidades individuales sino al “pool” final, de manera que el genoma vírico podría ser diluido aún debajo del límite de detección de esta técnica.

En principio, la utilidad potencial de las técnicas de amplificación ha sido demostrada en áreas de alta prevalencia del HBV, en las que las pruebas de PCR han podido identificar donantes individuales positivos (potencialmente infecciosos), o aquellos que son negativos al HBSAg o que tienen anticuerpos positivos. Con respecto al VIH, los datos del PCR han sido alentadores hasta la fecha. Sugieren que es poco probable que los donantes con resultados indeterminados de anticuerpos, y los donantes con alto riesgo pero seronegativos, sean infecciosos.

En la práctica, el beneficio de incorporar la NAT para el VIH en los factores concentrados será difícil de demostrar. En los Estados Unidos se publicaron menos de 30 casos de transmisión del VIH por unidades de donantes con anticuerpos negativos, en la primera década tras la introducción de la prueba. Aunque es probable que esta cifra no sea exacta, el denominador se aproxima a las 150.000.000 unidades transfundidas. En los factores concentrados, este pequeño riesgo residual se elimina prácticamente a través de los pasos de inactivación vírica. Por lo tanto, la ventaja incremental de la NAT podría parecer insignificante.

Las pruebas de transcriptasa inversa-PCR podrían ser beneficiosas para la detección del HCV, en ausencia de un ensayo de antígenos. El parvovirus B19 también es un objetivo realista para la NAT, dada su relativa resistencia a las metodologías de inactivación viral.

La cuestión del tamaño del “pool” generalmente genera controversias, pues está dictada por consideraciones comerciales de precio/eficacia. A través del tiempo, la mayoría de las personas con hemofilia grave estarán expuestas a factores concentrados elaborados de muchos “pools” diferentes. Por una parte, la probabilidad de contaminación vírica en un “pool” es directamente proporcional a la cantidad de donantes que contiene. Por la otra, la concentración de virus introducidos por una donación contaminada es inversamente proporcional al tamaño del “pool”. La dilución a un título vírico más bajo podría reducir el riesgo de transmisión, y también podría acentuar la eficacia de la inactivación vírica.

Eliminación o inactivación vírica

Las técnicas para la eliminación o inactivación vírica no son específicas para los agentes individuales, aunque su eficacia podría ser parcial o completamente específica para ciertas clases de virus. Por lo tanto, en contraste a las pruebas analíticas descritas anteriormente, no es necesario realizar pasos específicos de reducción vírica para poder eliminar cada virus conocido. Además, las técnicas de eliminación o inactivación viral

pueden reducir el riesgo de transmitir virus cuya presencia en el “pool” de donantes podría ser desconocida o insospechada. No obstante, la eficacia de la eliminación o inactivación viral tiene un límite, puesto que se debe evitar la alteración excesiva de la proteína del factor de la coagulación. Por lo tanto, estas técnicas complementan a las de selección de donantes y a las pruebas analíticas, pero no pueden sustituirlas. En la Tabla 3 se resumen los enfoques para la exclusión e inactivación víricas en los concentrados de factor.

La separación física del virus en los factores concentrados de la coagulación ocurre durante su purificación y formulación. La crioprecipitación, la separación cromatográfica (en particular la cromatografía de inmunoafinidad), y la liofilización eliminan importantes cantidades de virus.

Se ha reanudado el interés en la aplicación de técnicas de filtración para la exclusión deliberada de virus. La molécula del factor IX es suficientemente pequeña para que pase a través de las membranas de ultrafiltración y nanofiltración, que retienen aún el HAV y el parvovirus B19, los

virus más pequeños causantes de enfermedades. Ahora se usan estos filtros en la producción de algunos concentrados de factor IX, y están siendo investigados para los concentrados de factor VIII. A todos los factores concentrados de la coagulación derivados del plasma se les aplican procedimientos específicos de inactivación vírica. El tratamiento por calor es un método muy utilizado, pues los virus tienen una sensibilidad variable al calor. Por desgracia, también las proteínas, muchas de las cuales (especialmente el factor VIII) se alteran fácilmente en solución a 60°C, temperatura que se usa en los protocolos de pasteurización. Las proteínas inestables se protegen parcialmente cuando se les añaden estabilizadores químicos, como aminoácidos, citratos o azúcares, pero es habitual una pérdida del 10% al 15% de la actividad del factor VIII. La eficacia del calor como tratamiento de inactivación vírica depende de muchos factores, como son el tiempo, la temperatura, el estado físico (seco o en solución), el contenido salino, la razón del cambio de temperatura, y la naturaleza y concentración de los estabilizadores. Además de la pasteurización se suele aplicar calor a los concentrados liofilizados a temperaturas mayores (80°C a 100°C) durante 0,5 a 72 horas. El calentamiento de tales productos a 60°C en vapor caliente en un ambiente inerte de vapor tiene un récord establecido de seguridad. Con la excepción de este proceso, temperaturas menores de 80°C son relativamente ineficaces en la inactivación de algunos modelos de virus en productos liofilizados.

Los virus que tienen envolturas lipídicas (como el VIH, HBV, y HCV) pueden ser inactivados eficazmente al exponerlos a un solvente orgánico, generalmente tri-(n-butilo)fosfato (TNBP), en presencia de un detergente, ya sea Tween 80, colato de sodio, o Triton X-100. Como en el tratamiento con calor, la eficacia de los protocolos con solvente detergente (S/D) depende del tiempo y de la temperatura. El S/D provoca una rápida y completa inactivación de los virus con envoltura lipídica y la seguridad de los productos fraccionados del plasma tratados con S/D con respecto a estos virus es excelente. Recientemente disponemos de “pools” de plasma tratado con S/D, que es una alternativa al plasma congelado fresco

Tabla 3
Eliminación o inactivación vírica en el “pool” de plasma

- Eliminación incidental durante la purificación de la proteína de interés
- Eliminación vírica específica por filtración
- Inactivación por calor
 - 80-100°C x 0.5-72 horas
 - Pasteurización, 60°C x 10 horas
 - Calor bajo vapor presurizado (60-80°C x 30-72 horas: OBSOLETO)
- Inactivación química
 - Solvente-detergente
 - Tiocianato de sodio
- Inactivación fotoquímica
 - Propiolactona-Beta/UV
 - Ultravioleta-C

de un donante único para los trastornos de la coagulación cuando no disponemos de concentrados inactivados víricamente. Se deben considerar en cada caso las ventajas relativas del plasma tratado con S/D frente al plasma producido de grandes “pools”. Debe recordarse que el plasma tratado con S/D carece de los multímeros más grandes y activos del factor von Willebrand.

Recientemente, se han aplicado procesos de doble inactivación vírica a los factores concentrados, al añadir un paso de tratamiento con calor terminal a los productos tratados con S/D. Esto amplía el espectro de la inactivación vírica al incluir a virus sin envoltura, manteniendo la ventaja de la actividad potente del tratamiento con S/D. La experiencia hasta la fecha con estos productos doblemente tratados ha sido buena, sin evidencia de que la manipulación adicional haya aumentado sus posibilidades de provocar una respuesta inmune. Al menos un fabricante está realizando pruebas para evaluar un protocolo de triple reducción vírica, incorporando filtración con S/D y tratamiento con calor.

Otros enfoques a la inactivación vírica están basados en métodos químicos o fotoquímicos. El tiocianato de sodio, un agente llamado caotrópico, se ha aplicado con éxito a los concentrados del factor IX, que es suficientemente estable para soportar el tratamiento. El tratamiento fotoquímico con azul de metileno más luz visible se ha usado durante muchos años en Europa para la inactivación vírica del plasma. A los concentrados de factor IX se les han aplicado técnicas similares, usando irradiación ultravioleta con varias longitudes de ondas con o sin la adición de agentes químicos sensibilizadores. La mayoría de estos procedimientos no pueden ser aplicados a las proteínas inestables, como la del factor VIII. La exposición a la luz ultravioleta-C es una excepción, que podría ser útil para apoyar a las técnicas de inactivación vírica.

Costes de la inactivación vírica

La aplicación de estrategias de reducción vírica agrega costos a los factores concentrados de la coagulación, y no sólo financieros. Estos

procedimientos aumentan la complejidad del proceso de fabricación y reducen el rendimiento del factor coagulante, llevando a un aumento del coste económico. Los agentes químicos que se agregan a los concentrados en procedimientos tales como el tratamiento con S/D son potencialmente tóxicos. Es importante garantizar su eliminación del producto final. Estos procedimientos también pueden alterar las proteínas de los factores de la coagulación, de forma que les vuelvan menos eficaces y/o más propensos a provocar una respuesta inmune. Esto no es una preocupación solamente teórica. La revisión de un proceso de inactivación vírica aplicada a un producto de factor VIII derivado del plasma en Holanda provocó una epidemia de inhibidores del factor VIII, la mayoría de los cuales fueron afortunadamente de bajo nivel y transitorios.

Interpretación de los datos de seguridad vírica

Los médicos encargados del tratamiento de la hemofilia deben interpretar en tono crítico los datos de reducción viral. No se debe asumir que las reducciones víricas en el log, logradas por el fraccionamiento individual y los pasos de inactivación son necesariamente aditivas. En la práctica, cada paso se evalúa individualmente por su capacidad de eliminar o inactivar virus “proyectados” en el material inicial. Este diseño experimental es necesario, pues debe haber suficientes virus en cada paso para que su capacidad de reducción vírica pueda ser mensurable. No obstante, como resultado, las interacciones que pueden ocurrir entre las diferentes metodologías no están esclarecidas. Por ejemplo, los diferentes pasos podrían no proporcionar un beneficio adicional inactivan el mismo subconjunto de partículas virales. Además, algunos estudios de proyección usan “virus modelo,” que pueden diferir en formas sutiles pero importantes de los patógenos, que están supuestos a simular. Aún cuando se usan los patógenos auténticos, las cadenas de virus cultivados podrían comportarse de forma diferente a sus contrapartes originales. Finalmente, los datos publicados de reducción vírica se derivan de experimentos a

pequeña escala, y los resultados no siempre podrían aplicarse a la escala de mayor producción.

Vigilancia de las enfermedades víricas transmitidas a través de transfusiones

No se debe permitir que el impresionante progreso reciente en la producción de factores concentrados seguros de la coagulación produzca un sentimiento de complacencia en la hemofilia clínica. La última prueba de seguridad vírica no son datos *in vitro* de reducción vírica, sino demostrar que estos concentrados no transmiten virus a individuos susceptibles. Por lo tanto, es importante una vigilancia continua, clínica y de laboratorio, de la población que recibe los concentrados. Esto se aplica no sólo a los principales virus conocidos sino también a los virus menos amenazantes transmitidos por la sangre, y a aquellos de dudosa significación. Una cuidadosa vigilancia y un alto grado de sospecha permitirá el reconocimiento oportuno de casos clínicos que podrían señalar la entrada de nuevos virus en el abastecimiento de sangre.

Patógenos no víricos: Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y otras similares

Las encefalopatías espongiiformes transmisibles (TSEs) son enfermedades neurológicas degenerativas progresivas y fatales que ocurren en muchas especies. La forma humana de las TSE se llama enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD). El consenso es que las TSE son causadas por partículas infecciosas llamadas priones, que son formas anormales de las proteínas normales. Aunque la teoría del prión fue promulgada relativamente hace poco, las enfermedades no son nuevas; algunas de ellas han sido conocidas durante siglos. La CJD fue descrita por primera vez en 1920, antes de que las transfusiones de sangre fueran una cosa tan común.

Los priones humanos han sido transmitidos por el consumo ritual del cerebro humano, por la inyección muscular de una hormona cerebral, por el transplante de córneas humanas o duramadre (la membrana que recubre el cerebro), y por el implante en el cerebro de agujas o electrodos

contaminados. Todas estas vías tienen una cosa en común: implican la inoculación o implantación de tejido cerebral o de estructuras similares. El cerebro y sus tejidos y órganos relacionados son de hecho los lugares principales en los que se encuentran los priones. No obstante, también pueden aparecer concentraciones menores en la sangre completa y sus fracciones.

Aunque teóricamente es posible que la CJD pueda ser transmitida por la sangre, la evidencia disponible sugiere que esto no sucede, o que es tan poco común que no se ha detectado todavía. Si la CJD fuera una enfermedad transmitida por la sangre, esperaríamos ver casos de la enfermedad en personas muy transfundidas, como es el caso de la hemofilia o la talasemia. De hecho, no se ha descrito un sólo caso de CJD en estos grupos. Esto es muy importante, porque la prevalencia estimada de "prionemia" asintomática (la presencia de priones en el torrente sanguíneo) es hasta 1 en 60.000, dado el período de incubación aparentemente prolongado de la CJD. Puesto que los "pools" de los que se fraccionan los factores VIII y IX pueden contener más de 60.000 donaciones, es posible que la mayoría de las personas con hemofilia, que han recibido muchos tratamientos con concentrados derivados del plasma hayan sido expuestos a derivados de la sangre de donantes afectados. Posiblemente, muchas personas de la población general también han sido expuestas a tales donantes, a través de fuentes de albúmina en las vacunas. Sin embargo la incidencia de la CJD esporádica no ha aumentado durante el siglo veinte.

Estas consideraciones epidemiológicas están basadas en datos de vigilancia (exámenes de tejido cerebral de personas con hemofilia que murieron de enfermedades neurológicas), estudios de cohorte, y estudios de control de casos, ninguno de los cuales apoya la posibilidad teórica de transmisión por la sangre de la CJD. Los modelos animales ofrecen apoyo adicional. La sangre completa y las fracciones de sangre de pacientes con CJD han fallado en transmitir la enfermedad cuando se han inyectado, ya sea en el torrente sanguíneo o directamente en los cerebros de primates no humanos (monos y chimpancés).

Generalmente, las enfermedades priónicas son difíciles de transmitir entre las especies. Una excepción a esta regla es la BSE, la TSE bovina que popularmente se conoce como la enfermedad de las vacas locas. El agente de la BSE ha penetrado a la cadena alimenticia humana, y pareciera que de hecho ha sido la causa de una nueva enfermedad en los seres humanos, referida como la “variante CJD” (vCJD). Hasta el momento, se ha identificado esta enfermedad en menos de 30 personas, casi todas de ellas en el Reino Unido. No han ocurrido casos en América del Norte. Los casos publicados de la vCJD se han diferenciado de la CJD esporádica tanto por características clínicas como patológicas.

Se sabe que la variante CJD se transmite por vía oral. La posibilidad de su transmisión a través de transfusiones sanguíneas es hipotética. Aún experimentalmente, la mayoría de la infectividad de la sangre radica en los componentes celulares, no en el plasma. No obstante, el agente de la BSE que dio lugar a la vCJD podría ser más transmisible que otros priones; cruzó la barrera de las especies a través de la cadena alimenticia para infectar no sólo a los seres humanos, sino también a una variedad de otros animales domésticos y salvajes. Además, puesto que la vCJD es una enfermedad nueva en los seres humanos, no se le ha observado durante suficiente tiempo como para asegurarnos que no aparezca en receptores de transfusiones, como en la CJD esporádica. Finalmente, aunque los expertos tienen la confianza de poder distinguir casos de CJD esporádica de vCJD, es posible que si salen a la luz más casos, nos encontraremos con que la vCJD es una enfermedad más variable que lo que pensamos ahora, y que la distinción entre las dos TSE no será siempre tan segura como parece ahora.

Las TSE siempre son fatales, y actualmente no existen métodos para analizar a los donantes asintomáticos, o para detectar o inactivar los agentes que las causan. Por lo tanto, aunque el riesgo todavía solamente es hipotético, es importante mantener un alto grado de sospecha y una estrecha vigilancia para proteger el abastecimiento de sangre de posibles

enfermedades priónicas transmitidas a través de transfusiones.