

La enfermedad Creutzfeldt-Jakob variante y la hemofilia – Más directrices a fin de evaluar los riesgos de productos derivados de plasma para el tratamiento de la hemofilia

Preparado por Albert Farrugia, BSc, PhD, a nombre del Grupo de Trabajo de la FMH sobre EET

Introducción

En el 2001, el Grupo de Trabajo de la FMH sobre Encefalopatías Espongiformes Transmisibles (EET) publicó una evaluación del riesgo de productos derivados de plasma (http://www.wfh.org/Content_Documents/Blood_Safety/vCJD_Bulletin2_revised.pdf). Desde entonces, ha tenido lugar una serie de acontecimientos que ha incrementado nuestro conocimiento y comprensión de las implicaciones de las EET para la seguridad de la sangre. El siguiente documento repasa dichos acontecimientos y debe ser leído junto con el documento del 2001 y los boletines recientes (<http://www.wfh.org/ShowDoc.asp?Rubrique=30&Document=37>) emitidos por el Grupo de Trabajo de la FMH.

Seguridad de la sangre y EET

Los experimentos en animales han seguido demostrando que la transfusión de sangre constituye un mecanismo eficaz para la transmisión de EET. El tipo de cepa de EET no parece afectar la infectividad de la sangre. En estudios con ratones, tanto la forma clásica como la variante de la enfermedad Creutzfeldt-Jakob (ECJ) se transmitieron con la misma frecuencia¹. En ovinos, transfusiones de sangre entera transmitieron tanto EEB como *scrapie*² con frecuencias que indican un alto porcentaje de infectividad. En humanos, la ECJ clásica (ECJc) no se ha relacionado con transfusiones sanguíneas. Sin embargo, la descripción inicial de la ECJ variante (ECJv) demostró que difería de la forma clásica por el hecho de que grandes porciones del sistema linforreticular (SLR) –consistentes en tejido linfático como el de glándulas linfáticas, bazo, amígdalas, etc.– mostraban una extensa infiltración de la proteína priónica anormal, que se piensa es el agente infeccioso³. Dado que el SLR cuenta con un amplio abastecimiento de sangre, la posibilidad de que el nivel de priones infecciosos en la sangre de individuos infectados con ECJv puede ser mayor que en el caso de la ECJc.

Por ende, el primer informe de un caso de transmisión de la ECJv a través de una transfusión sanguínea, a fines del 2003⁴ no resultó sorprendente. Subsecuentemente se describió un segundo caso en el que, luego de la autopsia de un paciente que no presentaba síntomas de ECJv, se descubrió que tenía priones de la ECJv en el tejido linfático; el historial de transfusiones de este paciente, que recibió sangre de otro que posteriormente desarrolló la ECJv, proporcionó el vínculo causal⁵.

En contraste, nunca se ha demostrado que la ECJc se transmita a través de la sangre en humanos, a pesar de indicios de que esto sí ocurre en animales. Después de analizar una serie de cinco estudios y 2 mil 479 pacientes, en el año 2000 los autores llegaron a la conclusión de que los estudios de control de casos no señalan un riesgo de desarrollar la ECJ a partir de transfusiones sanguíneas⁶. No obstante, sabiamente subrayaron las limitaciones surgidas a partir de la elección de la población de control y de la dificultad para recordar con precisión transfusiones pasadas. Dado el historial más largo de la ECJc (descrita por primera vez en 1920), en comparación con el de la ECJv (descrita por primera vez en 1995), su presencia como riesgo para la seguridad de la sangre debería haber aparecido ya, como lo han hecho todos los agentes infecciosos, en la comunidad de hemofilia. Evatt *et al*⁷ estudiaron un pequeño conjunto de cerebros de personas con hemofilia a quienes se realizó una autopsia y que murieron a causa de padecimientos neurológicos principalmente relacionados con el SIDA, y no encontraron ninguno de los cambios espongiformes relacionados con la ECJc. Nuevamente, los autores señalan las limitaciones del pequeño tamaño de la muestra, pero, a pesar de esto, los descubrimientos son alentadores.



Sin embargo, Vamvakas señaló que, debido a las limitaciones impuestas por el bajo número de casos y los prolongados periodos de incubación, "*es imposible concluir en este momento que este riesgo (de transmisión de la ECJc a través de la sangre) no existe*"⁸. Demuestra que el número de pacientes que deben ser evaluados para excluir un riesgo de contagio de ECJc de 1 en 1,000 a partir de una transfusión sanguínea, con un 95% de confianza es de 40,000 (cuadro 1).

Cuadro 1. Riesgo aproximado de desarrollo de la enfermedad Creutzfeldt-Jakob (luego de la transfusión de un componente sanguíneo proveniente de un donante que subsecuentemente haya desarrollado la enfermedad) que no puede excluirse con 95% ó 99.9% de confianza

Pacientes en la base de datos del Centro Nacional de Recursos de Información Sanguínea	Casos de enfermedad Creutzfeldt-Jakob desarrollada entre los pacientes de la base de datos	Riesgo aproximado de desarrollo de la enfermedad Creutzfeldt-Jakob que no puede excluirse con 95% de confianza	Riesgo aproximado de desarrollo de la enfermedad Creutzfeldt-Jakob que no puede excluirse con 99.9% de confianza
250	0	1.51%	3.19%
500	0	0.74%	1.54%
1,000	0	0.37%	0.77%
2,000	0	0.18%	0.38%
4,000	0	0.09%	0.19%
20,000	0	0.02%	0.04%
40,000	0	0.01%	0.02%

Si bien es prudente adoptar un enfoque precavido respecto a la posibilidad de que las transfusiones de sangre puedan ser vehículo de transmisión de la ECJc, es poco probable que no haya surgido evidencia concreta en el transcurso de los ochenta años desde que se describió la enfermedad.

Priones y fraccionamiento de plasma

En modelos de roedores con EET, la infectividad de la sangre se encuentra tanto en los componentes celulares (principalmente leucocitos) como en el plasma⁹. La infectividad del plasma se encuentra tanto en la fase preclínica como en la fase clínica de la enfermedad, aunque el título de infectividad medido mediante inoculación intravenosa, y no intracerebral, de los indicadores animales es bajo¹. La infectividad del plasma no puede eliminarse mediante centrifugación de alta velocidad o filtración de leucocitos⁹, lo que indica que no está relacionada con las formas agregadas o ligadas a las células de la proteína priónica. Por lo tanto, la posibilidad de que esta infectividad sea recogida junto con las proteínas terapéuticas (tales como el factor VIII) durante el fraccionamiento del plasma no puede descartarse. Dado que la proteína priónica es altamente resistente a los procedimientos utilizados para eliminar la infectividad de otros agentes infecciosos, tales como solvente-detergente y tratamiento con calor, cualquier disminución de esta infectividad potencial tiene que lograrse mediante eliminación durante la purificación de las proteínas terapéuticas al momento de su fraccionamiento.

Por lo tanto, los fabricantes de productos de plasma han realizado investigaciones sobre la capacidad de sus procesos para separar priones de las proteínas terapéuticas durante el fraccionamiento. Estos estudios se han realizado de dos maneras generales. En estudios de infectividad *endógena* (o interna), la sangre de animales enfermos o con EET es fraccionada y la infectividad se rastrea inyectando las fracciones resultantes a otros animales y verificando el desarrollo de la enfermedad. En estudios de infectividad *exógena* (o externa), una fracción tisular, generalmente purificada del cerebro de un animal con EET, se introduce en una o más etapas del proceso de fraccionamiento y las fracciones resultantes se prueban de manera similar en otros animales. Para que los resultados sean de utilidad, ambos enfoques dependen en gran parte de la capacidad de los investigadores para repetir en el laboratorio el proceso de fraccionamiento de plasma del mismo modo en que se realiza a escala industrial, una tarea muy difícil.



La mayoría de los estudios realizados por fabricantes han usado enfoques *exógenos*. Esto, en sí mismo, limita el grado en el que dichos estudios pueden ofrecer datos útiles, ya que no hay garantía de que la forma de infectividad introducida o adicionada para rastrear el fraccionamiento esté relacionada con la infectividad de la sangre. Sin embargo, la infectividad *endógena* se encuentra en cantidades muy bajas, lo que dificulta la obtención de una impresión útil respecto a qué tan capaz es un proceso de fabricación para eliminar la infectividad. No obstante, se han realizado algunos estudios de este tipo y, si bien en general coinciden con los estudios *exógenos*, han llevado a la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) a declarar que *"La información preliminar presentada durante los talleres de EMA en 2002 y 2004 indica que la infectividad endógena pudiera persistir durante el proceso de fraccionamiento, más de lo que se esperaría a partir de los estudios de adición"*¹⁰. Si bien la mayoría de los estudios en los que se basa esta cautelosa afirmación provienen de un grupo y no han sido sujetos al mismo grado de revisión por parte de otros científicos que los estudios *exógenos*, la posibilidad de que las formas de infectividad utilizadas en la mayoría de los estudios de los fabricantes pueda no reflejar la situación que tiene lugar en la sangre es preocupante. Las investigaciones usando infectividad *exógena* han señalado que la forma en la que la proteína priónica es presentada al sistema de fraccionamiento afecta su distribución en las diferentes fracciones¹¹. **Estamos de acuerdo con la EMA en que *"Son necesarios más estudios en este campo a fin de investigar la separación y eliminación de la infectividad endógena y el grado en el que esto es comparable con la información obtenida de los estudios de adición"***¹⁰.

No obstante, los estudios de adición (*exógenos*) han suministrado información útil. En el caso de los principales productos del fraccionamiento de plasma –inmunoglobulina y albúmina– varias etapas de fraccionamiento ampliamente utilizadas eliminan priones de las fracciones terapéuticas en niveles considerables (revisado por Foster en 2004¹²). Además, cuando se estudian *cepas* de priones de diferentes EET, su separación durante el proceso de fraccionamiento parece ser similar y no está relacionada con el tipo de cepa del prión¹³. Este descubrimiento indica que los estudios sobre las enfermedades priónicas conocidas actualmente deben permitir predicciones razonables sobre cualquier nueva enfermedad que pudiera surgir, cuya aparición no debe darse por descontada.

Implicaciones para los concentrados de hemofilia –Evaluación de los riesgos

Varias agencias encargadas de la reglamentación han desarrollado modelos para la evaluación del riesgo de productos de plasma y han intentado incluir cierta cuantificación a fin de calcular riesgos relativos. En las referencias^{14,15,16} pueden encontrarse ejemplos del tipo de modelo. Esencialmente, todos estos enfoques se basan en una serie de parámetros para evaluar el riesgo de infección por EET para un individuo receptor de derivados de plasma:

- El número de donaciones de sangre/plasma reunidas en un lote durante el proceso de producción
- El porcentaje de infección por EET en donantes de sangre
- El volumen de la donación de sangre/plasma
- La concentración de infectividad de EET en el plasma
- El número de unidades de producto obtenidas del proceso de producción
- La cantidad de eliminación de unidades infecciosas de EET lograda durante el proceso de producción
- La cantidad de producto a la que el paciente se ve expuesto

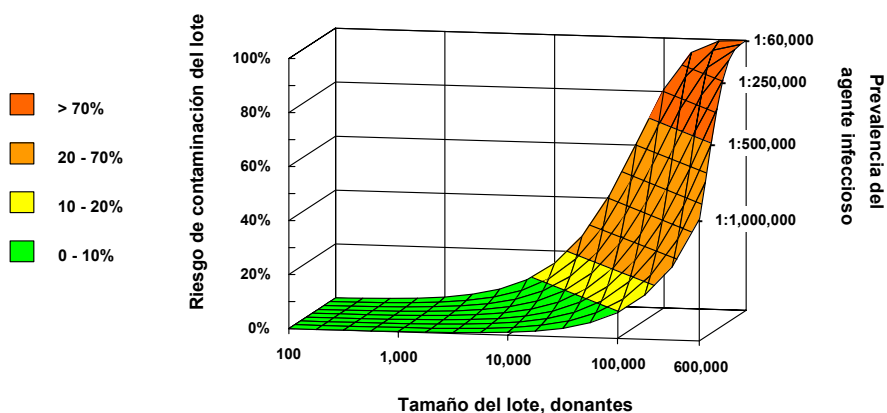
Abordaremos algunos de estos parámetros con más detalle:

Número de donaciones de sangre/plasma reunidas en un lote durante el proceso de producción. El riesgo de incluir un agente infeccioso en un lote de plasma depende de la prevalencia del agente y del tamaño del lote (figura 1). Utilizando estas consideraciones, Lynch *et al* (1996)¹⁷ llegaron a la conclusión de que la reducción del tamaño del lote reduce el riesgo de exposición a un agente infeccioso en la población de donantes. Sin embargo, esto sólo tiene relevancia cuando los agentes tienen una prevalencia baja o los lotes de plasma son más pequeños de lo que es prácticamente factible para la fabricación de



productos de plasma. Los investigadores señalaron que los pacientes transfundidos de manera crónica, tales como personas con hemofilia, terminarán por verse expuestos aún con lotes pequeños y agentes de baja prevalencia. Brown (1998)¹⁸ utilizó principios similares para demostrar el efecto en el riesgo de exposición a la ECJc, con las tasas de prevalencia que se encuentran entre la población normal. Calculó que el incremento en el tamaño de lotes de 10,000 y 100,000 unidades, respectivamente, ocasionó un incremento en la contaminación de 1% a 13%, suponiendo un año de infectividad sanguínea preclínica, y un incremento en la contaminación de 13% a 74%, suponiendo 10 años de infectividad sanguínea preclínica.

Figura 1. Gráfica de probabilidad del riesgo de contaminación de lotes de plasma de diferentes tamaños. De Lynch (2002) en http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/ac/02/slides/3868S1_6.ppt



Si bien es correcto que los individuos que reciben productos derivados de plasma de manera continua eventualmente se verán expuestos a un lote potencialmente contaminado sin importar su tamaño, permanece la posibilidad desconocida de que con lotes de gran tamaño el efecto de dilución nulificará la transmisión de la enfermedad; aunque se asume que una dosis infecciosa será por definición infecciosa sin importar cuánto se haya diluido, este punto nunca se ha examinado de manera experimental.

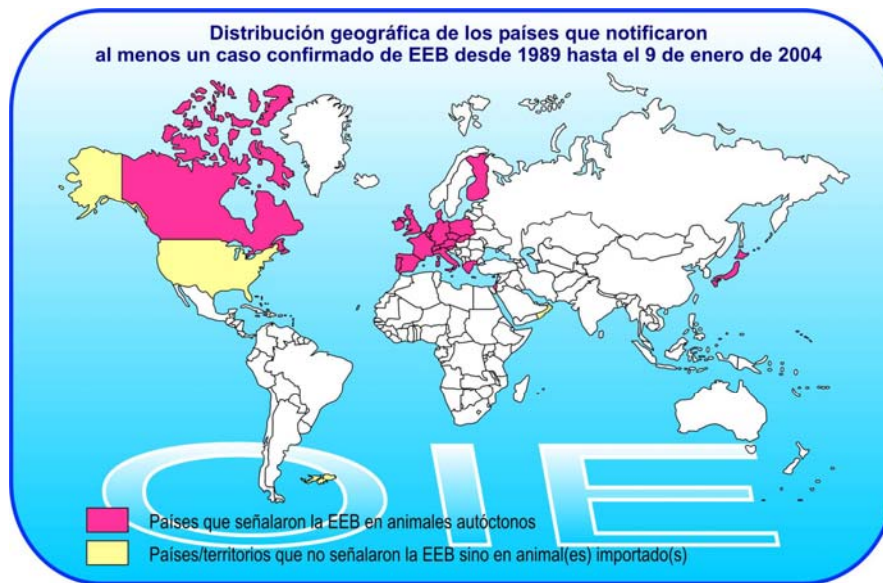
Un lote de plasma formado a partir de donantes por aféresis bien acreditados, seleccionados por su bajo riesgo de exposición a agentes específicos, brindaría una ruta práctica para minimizar la exposición a nuevos agentes para los que no pueden realizarse pruebas de detección o que no pueden eliminarse. Por ejemplo, excluir del lote de plasma para factores de coagulación a donantes potencialmente expuestos a la EEB podría reducir considerablemente, si no es que obviar, el riesgo de ECJv. Esto se debe a que el factor de riesgo específico puede ser identificado; aunque en algunas regiones la restricción de donantes en esta forma podría afectar el abastecimiento hasta niveles insostenibles, en ausencia de otras medidas tales como el reclutamiento de donantes por aféresis exclusivos y el uso de productos recombinantes siempre que sea posible.

Porcentaje de infección por EET en donantes de sangre. Debe suponerse que la prevalencia de ECJv en una población es reflejo del grado en que dicha población se ha visto expuesta a la EEB a través del consumo de productos cárnicos de reses que fueron alimentadas con carne y harina de hueso contaminadas provenientes del Reino Unido (RU). En términos de garantizar la seguridad del abastecimiento de sangre, esto se ha abordado principalmente mediante el aplazamiento de donantes de sangre que potencialmente se han visto expuestos a la EEB debido a su residencia en países con EEB. Si bien el foco de preocupación ha sido el RU, varios otros países ya han informado de EEB autóctona (figura 2). El grado hasta el cual los donantes de sangre pueden ser excluidos de un lote para la



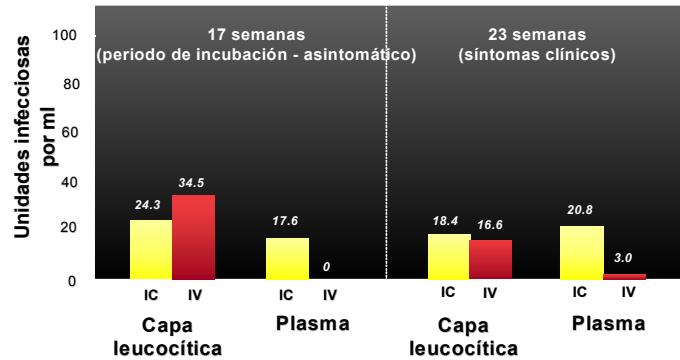
fabricación de concentrados de factor depende de otros aspectos del sistema de sangre y, en particular, del punto hasta el cual es posible conformar un conjunto de donantes, preferiblemente por aféresis, cuya sangre pueda ser utilizada exclusivamente para este fin (ver arriba). **La susceptibilidad de ciertos genotipos para desarrollar la ECJv y otras EET pudiera prestarse para cierto refinamiento de dichos procesos de selección de donantes. Sin embargo, el reciente descubrimiento de que un segundo caso (asintomático) de transmisión de la ECJv a través de la sangre ocurrió en un individuo con un genotipo anteriormente no relacionado con la ECJv suscita la posibilidad de que toda la población expuesta a la EEB podría, con periodos de incubación diversos, ser susceptible a la ECJv¹⁹.**

Figura 2. (http://www.oie.int/Cartes/BSE/a_Monde_BSE.htm)



Concentración de infectividad de EET en el plasma. Este parámetro es muy controvertido y, a falta de un método rápido y confiable para medir la infectividad endógena de la sangre, es muy probable que siga siendo incierto. Un 10^6 unidades infecciosas/ml de sangre de un animal infectado puede contener entre 1 y 100 unidades infecciosas/ml de plasma. Países que han informado sobre EEB solamente en animal(es) importado(s) no detectan la enfermedad. Esta concentración depende de la ruta de infección y del componente sanguíneo –células o plasma– que se mida. En estudios con ratones infectados con diferentes EET humanas, las medidas de infectividad en plasma mostraron infectividad en la fase presintomática sólo cuando los animales de las pruebas indicadoras recibieron inoculaciones intracraneales (figura 3). Si bien se reconoce que la ruta intravenosa es menos eficaz que la ruta intracraneal, la transmisión por transfusión en primates ocurre con periodos de incubación más cortos con la ruta intravenosa, en comparación con la ruta oral establecida para la EEB²⁰. Esto ha llevado a la EMEA a recomendar que "Para fines de evaluaciones de riesgo, es recomendable que se utilice la suposición más pesimista de que la eficacia relativa de las rutas intravenosa e intracerebral es de 1:1^{m10}". Con esta base y hasta que se cuente con más información, consideraríamos que una concentración infecciosa de aproximadamente 20 unidades infecciosas/ml en el plasma sería una suposición razonable.

Figura 3. Niveles de infectividad en capa leucocítica y plasma de Ratones infectados con ECJv Cervenakova 2003



Cantidad de eliminación de unidades infecciosas de EET lograda durante el proceso de producción. En el campo de la seguridad viral para concentrados de factor, los procedimientos de selección de donantes antes abordados han tenido, en comparación con el efecto de las etapas de eliminación viral, un efecto marginal en la seguridad para los receptores²¹. Como se comentó, tales etapas son de eficacia limitada para el caso de priones pero, de manera fortuita, las etapas de purificación para productos, incluyendo concentrados, tienen el potencial para separar priones de la proteína terapéutica. Como regla general, los estudios sobre concentrados de factor indican que entre más alta sea la pureza lograda para la proteína de coagulación, mejor será el nivel de eliminación de priones.

Por ende, se ha demostrado que las etapas cromatográficas por intercambio de iones e inmunofinidad^{22, 23} en la fabricación de factor VIII (FVIII) eliminan cantidades considerables de infectividad por EET. La precipitación de impurezas mientras el FVIII permanece flotante generalmente logra la separación útil del FVIII de la proteína priónica^{11, 13}, pero las eliminaciones logradas con las etapas individuales son relativamente pequeñas (véase el cuadro 2).

Esto claramente suscita la cuestión de "¿cuánta eliminación se requiere?" Si bien son deseables altos niveles de eliminación y éstos pueden tener, dependiendo del tipo de modelo matemático, un profundo impacto sobre la evaluación de riesgo, la evaluación de riesgo final es el resultado de una combinación de todos los parámetros abordados en este documento. Por ejemplo, para una EET bien definida como la ECJv en la que la infección está limitada a un factor conductual específico (exposición a la EEB determinada por el indicador de la residencia geográfica), el riesgo puede disminuir considerablemente mediante el tipo de medidas de selección de donantes antes mencionadas, permitiendo una mayor tolerancia para factores de baja eliminación.

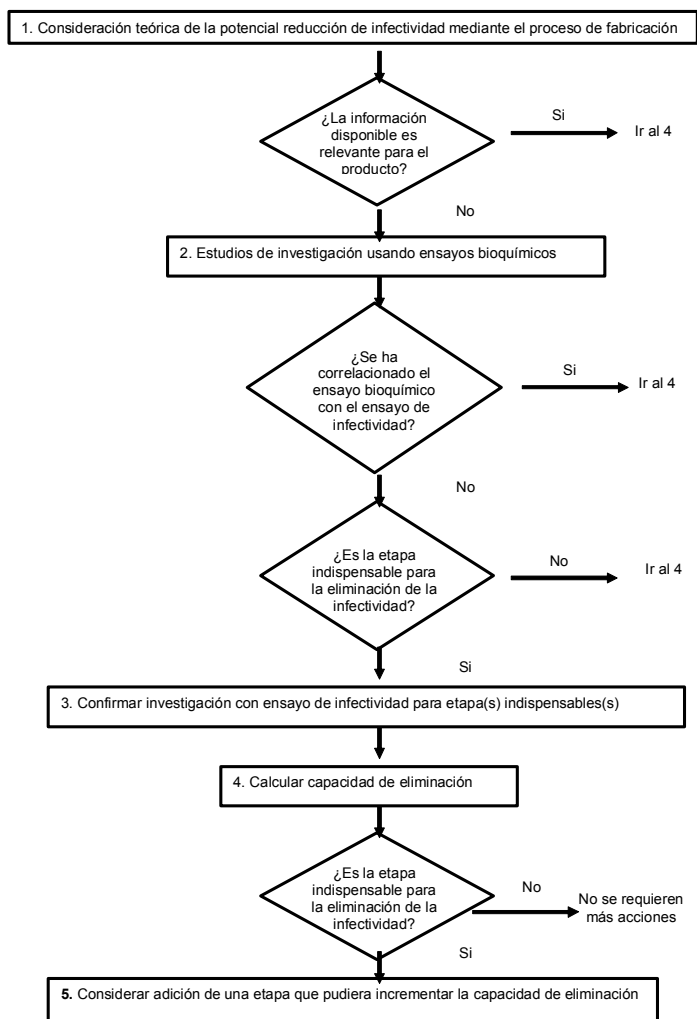
Cuadro 2

Etapas de fabricación validadas	Scrapie de hámster¹: Material adicionado	Método de detección	PrP o factor de reducción de infectividad	Compañía
Crioprecipitación, precipitación y absorción, tratamiento con solvente-detergente y cromatografía de intercambio de iones, filtración por membrana	263K: Fracción microsomal	Western blot	6.8 ³ log ₁₀	SNBTS Protein Fractionation Center
Crioprecipitación y separación por Crioprecipitado/PEG	263K: Homogeneizado cerebral	Western blot Bioensayo	2.2 ³ log ₁₀ /ml 3.0 log LD ₅₀ /ml	Bayer
Crioprecipitado Precipitación por etanol 8%	Sc237: Homogeneizado cerebral, fracción microsomal, DTC ² Sc237: PrP ^{Sc} purificado Sc237: Homogeneizado cerebral, fracción microsomal, DTC ² Sc237: PrP ^{Sc} purificado	Inmunoensayo dependiente de conformación	<1 log ₁₀ 2.4 log ₁₀ <1 log ₁₀ 3.1 log ₁₀	Aventis Behring
Columna de inmutafinidad de factor VIII Cromatografía por intercambio de iones	263K: Homogeneizado cerebral	Bioensayo	4.6 log LD ₅₀ /ml 3.5 log LD ₅₀ /ml	Cruz Roja de Estados Unidos/ Baxter

¹ Scrapie adaptado a hámster (263K ó Sc237); ² DTC: dominios tipo caveola; ³ Suma de todas las etapas probadas

Además, el comportamiento similar de las diversas cepas de priones durante el fraccionamiento indica la capacidad de un proceso para eliminar nuevos priones antes de que puedan ser reconocidos por las enfermedades que provocan, lo cual es muy importante cuando no se cuenta con una prueba de detección. Por lo tanto, apoyamos la ruta propuesta por la EMEA para fabricantes y autoridades encargadas de la reglamentación a fin de evaluar la capacidad de los procesos para eliminar priones¹⁰ (figura 4).

Figura 4. Ruta de investigación propuesta para la eliminación de EET durante la fabricación de productos derivados de plasma. De la referencia 10.



Cantidad de producto a la que el paciente se ve expuesto. Claramente, la experiencia con otras infecciones ha demostrado que entre más se exponga un paciente a un producto, más alto será el riesgo; por ejemplo, la diferencia en el porcentaje de infecciones entre hemofilia severa y hemofilia leve en algunas comunidades es bien reconocida. El nivel de exposición también tendrá un impacto en el riesgo de infección por EET; por ejemplo, el riesgo de exposición de un paciente con enfermedad von Willebrand tipo 1 relativamente leve es claramente menor que para un paciente con hemofilia. Esto es importante ya que, mientras en algunas comunidades el riesgo de EET y otros patógenos transportados por la sangre para las personas con hemofilia disminuye constantemente con el uso de productos recombinantes, esta opción no está disponible para pacientes con enfermedad von Willebrand. Por lo tanto, una evaluación del riesgo de exposición a EET será diferente para estos dos grupos de pacientes. De manera similar, el uso de concentrados de complejo de protrombina para pacientes con hemofilia B debe verse con preocupación, como lo indicamos en la evaluación del riesgo del 2001, ya que la capacidad de eliminación de EET para estos productos es inferior que la que se tiene para los concentrados que únicamente contienen factor IX. No obstante, su uso para revertir sobredosis de warfarina²⁴ asigna a estos productos un papel actual. Reconocer que el uso de estos productos será muy poco frecuente en pacientes particulares alterará la evaluación del riesgo y permitirá un resultado más tranquilizador que lo que podría apreciarse a primera vista, dados los relativamente modestos factores de eliminación de priones logrados en la fabricación de los concentrados de complejo de protrombina.



Acercamiento a la evaluación del riesgo

El uso de valoraciones estructuradas para evaluar los riesgos de transmisión de EET que conllevan los productos de plasma constituye un nuevo campo. Como se mencionó en este documento, los parámetros que contribuyen al riesgo son relativamente fáciles de identificar. Su uso en una evaluación del riesgo es también sencillo y se hace referencia a las evaluaciones publicadas mencionadas anteriormente. Si bien todavía se está desarrollando el marco reglamentario internacional para este campo, las autoridades han empezado a utilizar estas evaluaciones para incidir en las políticas. En Australia, las evaluaciones de un comité independiente que asesora al gobierno sobre EET²⁵ llevaron a éste último a concluir que

Aunque los riesgos teóricos del FAH (factor anti-hemofílico) derivado de plasma son muy pequeños, no puede afirmarse que sean totalmente insignificantes. Es prudente recomendar que, tan pronto como sea posible, se cuente con FAH recombinante disponible, o con el producto de un proceso de purificación que haya demostrado la reducción del contenido de priones en por lo menos 7 logs.²⁶

Si bien tal recomendación pudiera ameritar consideración en Australia, la FMH recomienda a autoridades, usuarios y a todos aquellos que participan en el suministro de cuidados para la hemofilia, la evaluación de cada situación con base en sus propios méritos, así como tomar nota cuidadosamente de todos los aspectos mencionados en esta evaluación del riesgo. Es perfectamente factible contrarrestar la nueva amenaza de la EET en los productos para el tratamiento de la hemofilia si se pone la debida atención en la buena ciencia y en medidas equilibradas. Es importante evitar la complacencia que anteriormente caracterizó las epidemias transmitidas por la sangre entre personas con hemofilia, pero al mismo tiempo conservar un sentido de la proporción para este aspecto en particular y mantener una vigilancia constante del equilibrio entre la seguridad y el abastecimiento.

Albert Farrugia, PhD
Agosto-septiembre 2004

Agradecimiento: Un agradecido reconocimiento al doctor Paul Brown por sus útiles y expertos comentarios.

¹ Cervenakova L et al (2003) Similar levels of infectivity in the blood of mice infected with human-derived vCJD and GSS strains of transmissible spongiform encephalopathy. *Transfusion* 43:1687-1694

² Hunter N et al (2002) Transmission of prion diseases by blood transfusion. *J Gen Virol* 83:267-71

³ Hill AF et al (1997) Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease by tonsil biopsy. *Lancet* 349:99-00

⁴ Llewelyn et al (2003) Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. *Lancet* 363:417-412

⁵ Peden A et al (2004) Preclinical vCJD after blood transfusion in a PRNP codon 129 heterozygous patient. *Lancet* 264:527-9

⁶ Wilson K et al (2000) Risk of acquiring Creutzfeldt-Jakob disease from blood transfusions: systematic review of case-control studies. *BMJ* 321:17-19

⁷ Evatt B et al (1998) Surveillance for Creutzfeldt-Jakob disease among persons with hemophilia. *Transfusion* 38:817-20



-
- ⁸ Vamvakas EC (1998) The risk of transmission of Creutzfeldt-Jakob disease by transfusion of blood, plasma and plasma derivatives. *J Clin Apheresis* 14:135-143
- ⁹ Brown P et al (1999) Further studies of blood infectivity in an experimental model of transmissible spongiform encephalopathy, with an explanation of why blood components do not transmit Creutzfeldt- Jakob disease in humans. *Transfusion* 39:1169-8
- ¹⁰ European Medicines Agency (2004) CHMP position statement on Creutzfeldt-Jakob disease and plasma-derived and urine-derived medicinal products. EMEA/CPMP/BWP/2879/02/rev 1. En <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pos/287902rev1.pdf>. Última consulta realizada el 5 de octubre de 2004
- ¹¹ Vey M et al (2002) Purity of spiking agent affects partitioning of prions in plasma protein purification. *Biologicals* 30:187-6
- ¹² Foster P (2004) Removal of TSE agents from blood products. *Vox Sanguinis* 87 (Suppl. 2), S7-10
- ¹³ Stenland CJ (2002) Partitioning of human and sheep forms of the pathogenic prion protein during the purification of therapeutic proteins from human plasma. *Transfusion* 42:1497-500
- ¹⁴ Anderson S (2003) Risk analysis for TSE and plasma products. Presentado ante el Comité Asesor sobre Encefalopatía Espongiforme Transmisible de la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos, 20 de febrero de 2003. En http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/slides/3923S1_11.ppt. Última consulta realizada el 5 de octubre de 2004
- ¹⁵ Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps) (2000) Risk analysis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease transmission by blood and blood products. En <http://agmed.sante.gouv.fr/ang/pdf/mcj02.pdf>. Última consulta realizada el 5 de octubre de 2004
- ¹⁶ Det Norske Veritas (2003) Risk Assessment of Exposure to vCJD Infectivity in Blood and Blood Products for Department of Health. En http://www.dnv.com/binaries/vCJD_Update_Report_tcm4-74414.pdf. Última consulta realizada el 5 de octubre de 2004
- ¹⁷ Lynch TJ et al (1996) Considerations of pool size in the manufacture of plasma derivatives. *Transfusion* 36:770-5
- ¹⁸ Brown P (1998) Donor pool size and the risk of blood-borne Creutzfeldt-Jakob disease. *Transfusion* 38:312-5
- ¹⁹ Peden et al (2004) Preclinical vCJD after blood transfusion in a PRNP codon 129 heterozygous patient. *Lancet* 4; 264:527-9
- ²⁰ Herzog C et al (2004) Tissue distribution of bovine spongiform encephalopathy agent in primates after intravenous or oral infection. *Lancet* 363:422-428
- ²¹ Farrugia A (2004) Plasma for fractionation: safety and quality issues. *Haemophilia* 10:334-340
- ²² Drohan WN. Transmissible spongiform encephalopathies: needs perceived by the blood fractionation industry. International Workshop on Clearance of TSE Agents from Blood Products and Implanted Tissues, Gaithersburg MD, USA, septiembre 13-14, 1999
- ²³ Foster PR (2004) Distribution of a bovine spongiform encephalopathy-derived agent over ion-exchange chromatography used in the preparation of concentrates of fibrinogen and factor VIII. *Vox Sanguinis* 86:92-99

²⁴ Yasaka M et al (2003) Effect of prothrombin complex concentrate on INR and blood coagulation system in emergency patients treated with warfarin overdose. *Ann Hematol* 82:121-3

²⁵ En <http://www.health.gov.au/nhmrc/sectse/contents.htm>

²⁶ Australian Health Ministers' Advisory Council Blood and Blood Products Committee (2003) Report of the working party on the supply and use of Factor VIII and Factor IX in Australia. En http://www.nba.gov.au/pdf/factor_VIII_IX.pdf, p. 62

