

# **Riesgos de Transmisión de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) y la Nueva Variante de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (NvECJ) a través de la Sangre y Productos Sanguíneos**

Evidencia para la Formulación de Recomendaciones

Informe Breve

**Enero 2001**

## **Ministerio de Salud**

División de Inversiones y Desarrollo de la Red Asistencial  
Departamento Calidad en la Red

Informe Preparado por: Dr. Miguel Araujo  
Unidad de Evaluación de Tecnologías de Salud - Etesa

## INDICE

I.- Objetivo .....	3
II.- Entidades patológicas .....	3
1.- Encefalopatía Espongiforme Bovina (EEB) .....	3
2.- Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) .....	4
3.- Nueva Variante de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (NvECJ) .....	5
III.- Evidencia epidemiológica y experimental .....	6
a. Posibilidad de tamizaje .....	6
b. Estudios en animales .....	6
c. Casos de ECJ entre receptores de transfusiones .....	7
d. Casos de NvECJ entre receptores de transfusiones .....	8
e. Estudios de Casos y Controles I: ECJ .....	8
f. Estudios de Casos y Controles II: NvECJ .....	8
g. Otras consideraciones biológicas .....	9
IV.- La ECJ en Chile .....	10
V.- Políticas y recomendaciones vigentes en otros países .....	10
VI.- Conclusiones .....	11
Alternativas de Intervención .....	12
a. Tamizaje de sangre de donantes .....	12
b. Rechazo de donantes de riesgo .....	12
c. Identificación de receptores susceptibles .....	13
d. Leucorreducción .....	13
VII.- Referencias .....	14

## I.- Objetivo

---

La presente monografía tiene por objetivo resumir la evidencia epidemiológica y experimental disponible sobre la posibilidad de transmisión de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ), y de la Nueva Variante de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (NvECJ), a través de la sangre y derivados sanguíneos, para apoyar la toma de decisiones en torno a este tema por parte del Ministerio de Salud.

## II.- Entidades patológicas

---

Las encefalopatías espongiformes transmisibles pertenecen a la categoría de las “enfermedades por priones”, que ocurren en cerca de 20 especies animales, y se caracterizan por un compromiso progresivo del Sistema Nervioso Central (SNC) que lleva invariablemente a la muerte. Su período de incubación puede ser muy largo (se han descrito casos en los que la enfermedad se ha expresado 30 años después del posible contagio) [1][7]. En el caso del ser humano, la muerte se produce a los pocos meses de iniciados los síntomas de enfermedad, y no se dispone de tratamiento conocido. Las entidades que debemos distinguir son las siguientes:

### 1.- Encefalopatía Espongiforme Bovina (EEB)

A mediados de los años ochenta se reconocen los primeros casos de EEB en ganado vacuno en el Reino Unido. Estos comienzan rápidamente a aumentar, generándose un brote epidémico que tuvo su peak entre 1992 y 1993 (más de 35.000 casos anuales), y que presentó un brusco descenso entre 1994 y 1996 (poco más de 8.000 casos ese último año). Posteriormente se ha producido una paulatina disminución de los casos hasta sumar alrededor de mil en 2.000 [3][4].

Existe consenso de que el brote tuvo relación con un cambio en los suplementos nutricionales utilizados en la alimentación del ganado (derivados del reciclaje de cadáveres de otros ganados, incluyendo ovejas, desde las cuales provendría el agente infectante), cuyo procesamiento se modificó permitiendo la supervivencia del patógeno. A raíz de esto, hoy existe prohibición estricta en Europa sobre el uso de proteínas de rumiantes para la alimentación de otros rumiantes [2].

Hasta 1998, el 99% de los casos de EEB había sido reportado en UK, y sólo se habían registrado casos endémicos en otros países europeos. En el año 2.000, UK registró 1.101 casos, y el resto de los países de Europa sumaron 382 casos notificados, la mayor parte de ellos en Francia (138) y Portugal (136). Estos datos deben interpretarse con cautela por las modificaciones que han ido sufriendo los sistemas de vigilancia en los distintos países [3][4].

## 2.- Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ)

La ECJ es la más conocida y frecuente de las encefalopatías espongiiformes humanas. Pese a sus relaciones biológicas con la EEB, apoyadas por estudios experimentales, no existe ningún mecanismo demostrado de transmisión de la ECJ –en sus formas clásicas- a los humanos a partir de animales. De hecho, la ocurrencia de la EEB no ha modificado la epidemiología de la ECJ, cuya incidencia se mantiene más o menos constante en el mundo en torno a 1 caso por millón de habitantes/año [8]. Las formas clásicas de ECJ son:

- *latrogénica*: por exposición a material exógeno contaminado; se han descrito casos por transplante de córnea, preparados de hormonas de crecimiento de origen humano, injertos de duramadre, y uso de instrumental en operaciones neuroquirúrgicas. Estos casos se han hecho evidentes tras prolongados períodos de incubación [1][10].
- *Esporádica*: sin mecanismo desencadenante conocido (85% de los casos).

- *Familiar*: causada por una mutación del gene de la proteína priónica (10-15% de los casos).

### 3.- Nueva Variante de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (NvECJ)

A mediados de los años 90 los sistemas de vigilancia implementados ante la ocurrencia de la epidemia de EEB detectaron los primeros casos de una nueva forma de ECJ que afectaba a pacientes jóvenes, de los cuales se han acumulado a Noviembre de 2000, 87 en UK, 3 en Francia, y 1 en Irlanda. [2]

En contraposición a la forma clásica de la ECJ, esta nueva variante aparecida en el Reino Unido afecta a personas menores de 50 años (mediana de edad al inicio de los síntomas: 28 años), se presenta con manifestaciones clínicas atípicas, con prominentes síntomas sensoriales o siquiátricos al comienzo, y un retardo en la aparición de las alteraciones neurológicas, las que incluyen ataxia al cabo de algunas semanas o meses, y demencia y mioclonías en forma tardía. La enfermedad dura a lo menos 6 meses, y el EEG se muestra difusamente alterado, sin carácter diagnóstico. La patología muestra los típicos cambios espongiiformes en el encéfalo, placas amiloideas rodeadas de vacuolas y una alta concentración de proteínas priónicas. [7]

Existe evidencia que apoya la existencia de una relación causal entre la NvECJ y la EEB. De hecho, no se han confirmado casos de NvECJ en áreas geográficas libres de EEB, y los estudios de laboratorio han demostrado idénticas características biológicas y moleculares entre los agentes patógenos aislados desde ganado infectado por EEB y desde pacientes con NvECJ. La transmisión en este caso se produce probablemente por la ingesta de carne “contaminada” con restos o partes de tejidos del SNC del animal. [2]

De acuerdo a la cronología con que se han presentado los casos y a evidencia obtenida de estudios experimentales, el período de incubación de la NvECJ podría

encontrarse en el rango de los 5 a 15 años. Esto abre la posibilidad de que, dado el período en el que se produjo el brote de EEB en UK, exista una cantidad importante de personas incubando silenciosamente la enfermedad, y que por lo tanto el riesgo potencial de transmisión iatrogénica humano-humano se real.

### III.- Evidencia epidemiológica y experimental

---

#### a. Posibilidad de tamizaje

Si bien existen investigaciones orientadas en tal sentido, no se ha desarrollado aún un método que permita detectar la presencia de ECJ o NvECJ en personas asintomáticas, que posea la especificidad y sensibilidad deseables, y que cumpla otras condiciones prácticas indispensables para incluirlo en un programa de tamizaje (costo, simpleza, aceptabilidad y seguridad para el paciente, etc.). A ello se suma que tampoco se dispone de un examen patrón que permita descartar exámenes falsamente positivos (la naturaleza de la enfermedad y su pronóstico hacen que etiquetar erróneamente a un paciente sea particularmente dañino). [12][13][14][15][16][17][18].

#### b. Estudios en animales

La ECJ ha sido reproducida en animales por inyección intracraneana de tejidos humanos contaminados con el patógeno. Los tejidos humanos de mayor infectividad son el Sistema Nervioso Central, incluido el líquido cefalo-raquídeo, y los globos oculares; más irregularmente también son infectantes los tejidos linfáticos, los órganos ricos en tejido linfático y los linfocitos. Estos últimos se consideran los más probables responsables de la infectividad de la sangre.

La sangre de los animales infectados experimentalmente con ECJ puede a su vez transmitir la enfermedad al ser inoculada por vía intracraneana en otros animales.

Finalmente, en los experimentos en los que se ha intentado probar la infectividad de la sangre de pacientes con ECJ esporádica (además de 1 caso transmitido iatrogénicamente por hormona de crecimiento), el contagio sólo se ha producido – nuevamente- con la inoculación intracerebral, y no al administrarla por vía intravascular o intraperitoneal. [1]

### c. Casos de ECJ entre receptores de transfusiones

No existe evidencia epidemiológica de que la ECJ se haya transmitido alguna vez a través de sangre. No se han producido casos de ECJ en receptores de sangre donada por personas a las cuales subsecuentemente se les diagnosticó la enfermedad (existen al menos dos estudios al respecto), y tampoco hay casos confirmados de ECJ entre receptores de factores de coagulación (hemofílicos) ni en otras poblaciones de pacientes más expuestos a las transfusiones (talasemia, anemia de células falciformes). [1][7]

En Alemania se logró seguir 35 receptores de sangre de pacientes que murieron de ECJ. De estos 35 receptores, 21 fallecieron por otras causas más de 22 años después de la transfusión, y los restantes se encontraban vivos y sin evidencia de enfermedad 12 (media) años más tarde. [1]

De los únicos dos reportes publicados sobre una posible transmisión, uno de ellos carece de datos suficientes para interpretarlo, y los que entrega nunca fueron confirmados por las autoridades sanitarias del país (Australia); el otro se refiere a un solo caso, que bien pudiera haber sido una asociación aleatoria, y que además ofrece dudas por lo corto del período de latencia entre la transfusión y la aparición de la enfermedad, y porque tampoco hubo confirmación definitiva de la enfermedad en el donante. [1]

#### d. Casos de NvECJ entre receptores de transfusiones

A la fecha no se han notificado casos de NvECJ asociados a la administración de sangre o productos sanguíneos.

#### e. Estudios de Casos y Controles I: ECJ

Una reciente revisión de Wilson K [5] recopiló los 5 estudios de casos y controles publicados hasta comienzos de 1.999, en los que se analizó la posible asociación entre ECJ esporádica y frecuencia de transfusiones sanguíneas. Estos estudios reúnen un total de 793 casos y 1.686 controles. En todos ellos la asociación fue negativa o “protectora”, con una tendencia a una menor exposición a transfusiones en los pacientes con ECJ (OR entre 0,54 y 0,89), pero en la mayoría estos resultados no fueron estadísticamente significativos (4/5).

Esta asociación aparentemente paradójica fue independiente del tipo de controles utilizados, y por lo tanto la explicación para la dirección de los hallazgos no parece encontrarse allí (3 de los estudios utilizaron como controles pacientes hospitalarios y en 2 fueron extraídos de la comunidad). Tampoco el sesgo de recuerdo parece constituir una explicación plausible para los resultados.

En definitiva, pese a las limitaciones de los estudios analizados, parece poco probable que las transfusiones jueguen un rol en el desarrollo de ECJ esporádica. Por cierto, estos resultados no deben extrapolarse a los casos de NvECJ, los cuales poseen características biológicas y epidemiológicas distintas.

#### f. Estudios de Casos y Controles II: NvECJ

Un solo estudio de casos y controles sobre factores de riesgo de NvECJ se encuentra disponible en la literatura. Sobre los datos de 35 casos y 25 controles

no se encontraron asociaciones significativas para factores iatrogénicos (transfusiones y cirugías), ocupacionales ni dietarios. En ambos grupos hubo 3 pacientes transfundidos, pero entre los casos dos de las transfusiones ocurrieron 18 y 24 años antes del inicio de la enfermedad, lo que aleja la posibilidad de asociarlas a la NvECJ. [6]

Las limitaciones principales de este estudio tienen que ver con su bajo poder estadístico, y con que la selección de los controles se hizo entre pacientes hospitalizados, cuya prevalencia de factores de riesgo es esperable que sea distinta de la población general, ej., en la exposición a las transfusiones.

#### g. Otras consideraciones biológicas

Se ha visto que, a diferencia de la ECJ, la proteína priónica puede ser detectada por inmunohistoquímica en el sistema linfático de pacientes con NvECJ (de hecho ha sido aislada de tejido amigdalino), lo que lleva a suponer que la sangre podría ser un potencial vector para su transmisión en estos pacientes.

En virtud de la infectividad de los tejidos linfáticos y leucocitos demostrada a través de experimentos en animales, en 1997 el Department of Health de UK adoptó como medida precautoria la leucorreducción de todos los suministros sanguíneos. Esto se apoyó además en algunos beneficios adicionales del procedimiento, tales como prevenir reacciones febriles no hemolíticas, inmunización HLA y transmisión de agentes virales. Este criterio sin embargo ha sido sometido a cuestionamientos: según los resultados de la investigación en animales, no se ha detectado infectividad en el plasma durante la fase pre-clínica de la infección; por otro lado, la infectividad tampoco ha sido reducida por leucorreducción ni ultracentrifugación del plasma de animales enfermos, y además, ésta es 5 a 10 veces más baja por la vía intravenosa que por la ruta intracerebral. Desde un punto de vista teórico, tampoco se puede establecer cuál es el grado de leucorreducción necesario, porque los niveles infectantes de NvECJ

en la sangre, si es que existen, no se conocen; tampoco se ha determinado cuáles podrían ser los subtipos celulares que podrían transmitir el agente, y menos aún si los filtros utilizados para leucorreducción son eficaces para remover esos subgrupos [12][18][19][20].

Finalmente, existe evidencia también de una susceptibilidad genética a la NvECJ, que reside en el gen PRNP. Esta característica se ha encontrado presente en todos los casos de NvECJ (genotipo met/met homocigoto en el codon 129 del gen), mientras que en la población general europea sólo existe en un 40% de las personas [1][2][12]

#### IV.- La ECJ en Chile

---

En Chile la incidencia de la ECJ podría ascender a 1 a 2 casos por millón de habitantes/año (aproximadamente 30 muertes por año), no obstante, los casos registrados sólo han sido certificados clínicamente y no por anatomopatología. De éstos, alrededor de un 20% corresponden a la forma familiar de la enfermedad. El bajo número de casos no ha permitido extraer diferencias estadísticamente significativas entre regiones, pese a lo cual se observa un exceso de riesgo en el sur del país [8]. A la fecha no se ha notificado ningún caso de EEB ni de NvECJ en Chile.

#### V.- Políticas y recomendaciones vigentes en otros países

---

En UK todo el plasma es importado y toda la sangre de donantes locales es filtrada para la eliminación de leucocitos (leucorreducción universal previo al almacenamiento de hemoderivados). La leucorreducción también ha sido introducida recientemente como medida precautoria en Irlanda, Luxemburgo y Portugal.

En USA, la FDA recomienda excluir como donantes a todas las personas que residieron o visitaron UK por 6 o más meses acumulados entre 1980 y 1996 (este período de 6 meses se basó en el hecho de que con él se excluiría más del 80% del total de años-persona de norteamericanos en UK, y que el 2-3% de déficit de donantes podría ser abordado sin problemas por la industria de bancos de sangre local).

La mayoría de los países desarrollados ha formulado políticas similares en esta materia. Canadá agregó recientemente igual restricción para quienes hayan acumulado 6 meses de estadía en Francia durante el período 1980-1996 [1][2][7][9].

Finalmente, para la interpretación de estas medidas es importante tener presente que, a diferencia de la situación chilena, el flujo anual de personas hacia UK desde países como USA y Canadá es considerablemente alto (aproximadamente 600.000 en el caso de Canadá) [11].

## VI.- Conclusiones

---

1.- Pese a que no se ha podido descartar en forma definitiva la posibilidad de transmisión de la ECJ humano a humano por la transfusión de sangre o hemoderivados, toda la evidencia científica disponible a la fecha indica que la infectividad de la sangre inoculada por vía intravascular no existe, y de existir, sería extremadamente baja.

2.- La evidencia en torno a la NvECJ es aún muy escasa. Esto tiene relación con la baja cantidad de casos diagnosticados hasta ahora, y su proximidad temporal. Existen antecedentes experimentales que hacen sospechar que el potencial infectante de la sangre de estos pacientes podría ser mayor, por lo que las precauciones para que los donantes no sean eventuales portadores asintomáticos

de la enfermedad tienen por ahora una mayor base racional que en el caso de la ECJ.

3.- Respecto a la ECJ, los factores de riesgo a tener presentes son:

- Historia familiar de ECJ
- Historia de exposición a tejidos intracraniales potencialmente contaminados (la ocurrencia de casos de ECJ asociados a este tipo de exposición ha sido de todas formas extremadamente rara):
  - Historia de tratamiento con hormona de crecimiento derivada de pituitaria humana
  - Historia de implante intracranial de duramadre

4.- En cuanto a la NvECJ, el factor de riesgo principal es el antecedente de ingesta de carnes en UK durante el período de ventana epidémica de EEB, y en mucho menor grado, en Francia.

### ***Alternativas de Intervención***

a). Tamizaje de sangre de donantes: No existe una técnica disponible para ello a la fecha.

b). Rechazo de donantes de riesgo: Como hemos visto, los únicos donantes con algún riesgo –teórico todavía- de transmisión de la NvECJ serían los individuos que hayan estado expuestos a la ingesta de carne y derivados en áreas endémicas de EEB. Dentro de éstos, el mayor riesgo está representado por el período del brote epidémico en UK (1980-1996). Los pocos casos de enfermedad descritos hasta ahora en el mundo (no más de 100, con una incidencia anual aproximada en UK de 3 casos por cada 10 millones de habitantes), su lento crecimiento en estos 6 primeros años, su limitación geográfica, el mínimo nivel de exposición de los habitantes nacionales, y los restantes factores biológicos conocidos hasta hoy sobre la transmisión de la enfermedad hacen suponer que, cualquier medida de precaución activa para una eventual reducción del riesgo de

contagio de NvECJ en Chile a través de una transfusión, sería inconducente. En tal sentido, más importante parece ser por ahora asegurar que operen mecanismos de vigilancia, que permitan detectar lo más precozmente posible la aparición de casos de EEB en Chile, y monitorizar el avance del conocimiento científico sobre el diagnóstico precoz y los mecanismos de transmisión de la enfermedad.

En cuanto a los individuos con riesgo de ser portadores de ECJ, a las dificultades para obtener información confiable de parte de los potenciales donantes, sumado a la casi nula evidencia que apoye la posibilidad de contagio transfusional, debe agregarse el eventual efecto negativo que la inclusión de algún criterio de rechazo de este tipo podría tener sobre la disponibilidad de donantes a nivel nacional, y los efectos psicológicos que la exclusión podría acarrear sobre esos individuos. En ese contexto, la efectividad de una medida precautoria destinada a excluir posibles parientes consanguíneos de casos de ECJ, y de receptores de injertos de duramadre o de hormona de crecimiento es incierta. La decisión en esta materia parece depender más de consideraciones de orden práctico y de la opinión de expertos que puedan ponderar adecuadamente los potenciales beneficios y riesgos de la medida.

c). Identificación de receptores de riesgo: La posibilidad de identificar receptores susceptibles y a partir de ello establecer alguna medida adicional de protección permanece todavía en el plano teórico.

d). Leucorreducción: La implementación de una estrategia de leucorreducción universal en nuestro país tendría un sustento extremadamente débil, dada la falta de evidencia concreta sobre la efectividad del procedimiento. Los mismo argumentos esgrimidos en b) en torno al riesgo de contagio transfusional son válidos también en este caso. Dada la ausencia de enfermedad (NvECJ) en Chile hasta la fecha, un programa de este tipo se expresaría exclusivamente a través de su alto costo, sin un beneficio perceptible.

## VII.- Referencias

---

1. Conseil d'Évaluation des Technologies de la Santé du Québec: The reuse of single-use catheters and the risk of transmission of Creutzfeldt-Jacob Disease: Update. Report – September 1997 (CETS 97-4 RE)
2. Brown P., et al. Bovine Spongiform Encephalopathy and Variant Creutzfeldt-Jakob disease: Background, Evolution and Current Concerns. *Emerging Infectious Diseases*, Vol.7, N° 1, 2001. CDC.
3. Bovine Spongiform Encephalopathy ("Mad Cow Disease") and New Variant Creutzfeldt-Jakob Disease (nvCJD). Health Information for International Travel, 1999–2000 Centers for Disease Control and prevention
4. OFFICE INTERNATIONAL DES EPIZOOTIES. Número de casos de encefalopatía espongiforme bovina señalados en el Reino Unido. Número de casos de encefalopatía espongiforme bovina señalados en el mundo (con excepción del Reino Unido) [http://www.oie.int/esp/info/es\\_esb.htm](http://www.oie.int/esp/info/es_esb.htm)
5. Wilson K. Code C. Ricketts MN. Risk of acquiring Creutzfeldt-Jakob disease from blood transfusions: systematic review of case-control studies. *BMJ*. 321(7252):17-9, 2000 Jul 1.
6. Seventh Annual Report 1998. Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance in the UK. The National CJD Surveillance Unit; Western General Hospital Edinburgh Dept of Infectious and Tropical Diseases, London School of Hygiene and Tropical Medicine. <http://www.cjd.ed.ac.uk/rep98.html#casecontrol>
7. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Revised precautionary measures to reduce the possible risk of

transmission of Creutzfeldt-Jacob Disease and New variant Creutzfeldt-Jacob Disease by blood and blood products. November 1999

8. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en Chile, 1985-1998. El Vigía, Boletín de Vigilancia Epidemiológica de Chile, Vol.2 N°10, Octubre-Diciembre 1999.
9. Variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD) Precautionary measures against the risk of transmission of the agent of vCJD by blood transfusion. Weekly epidemiological record. WHO. N°47, 2000, 75.
10. Brown P., et al. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease at the millenium. Neurology 2000 Oct 24;55(8):1075-81
11. Hoey, J. New variant Creutzfeldt-Jakob disease and the blood supply: Is it time to face the music? [Editorial] CMAJ 159(6); 669-670, 1998.
12. Budka H. Prions and Transfusion Medicine. Vox Sanguinis 2000;78(suppl 2):231-238
13. Dorothy B. Future uncertain for reliable vCJD screening tests. The Lnacet 2000. 356(9225):228
14. BMJ Editorials. Early identification of variant Creutzfeldt-Jakob disease. Some promising approaches but no clear answers yet. BMJ 1998;316:563-564.
15. Gottlieb S. US scientists develop a possible test for BSE. BMJ 1999;319:1312
16. Lee DC, et al. Monitoring plasma processing steps with a sensitive Western blot assasy for the detection of the prion protein. Journal of Virological Methods. 84(1):77-89, 2000

17. Otto M, et al. Diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease by measurement of S100 protein in serum: prospective case-control study. *BMJ* 1998, 316:577-589
18. Department of Health. Government accepts advice on leucodepletion from Spongiform Encephalopathy Advisory Committee. DH Press release. Friday 17<sup>th</sup> July 1998 – 98/295
19. Brown P. The risk of blood-borne Creutzfeldt-Jakob disease. *Developments in Biological Standardization*. 102:53-9, 2000.
20. Van Aken WG et al. Leukodepletion of blood products: a requirement for improvement of quality and safety. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*. 144(22):1033-6, 2000.