

LOS AGENTES TRANSMISIBLES Y LA SEGURIDAD DE LOS CONCENTRADOS DE FACTOR DE COAGULACIÓN

Edición revisada

Jerome Teitel

Hospital St. Michael's
Toronto, Canadá

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

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.

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
Página Internet: www.wfh.org

El propósito de la serie *Hechos y cifras* es brindar información general sobre productos sustitutivos de factor y la administración de la atención para 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.

Índice

Transmisión viral a través de concentrados de factor	1
Principales virus patógenos potencialmente transmisibles a través de concentrados de factor	1
Cuadro 1: Principales virus transmitidos a través de los concentrados de factor de coagulación...	2
Amenazas virales nuevas, emergentes o potenciales para la seguridad de la sangre	2
Principios generales para la optimización de la seguridad viral	2
Cómo limitar la exposición a productos con potencial de contaminación viral	3
Reducción de la carga viral inicial.....	3
Cuadro 2: Prevención de la entrada del virus al lote de plasma.....	4
Eliminación o inactivación viral	5
Cuadro 3: Eliminación o inactivación viral en el lote de plasma	6
Costos de la inactivación viral	7
Interpretación de los datos sobre seguridad viral.....	7
Vigilancia de enfermedades virales transmitidas a través de transfusiones	8
Patógenos no virales: Enfermedad Creutzfeldt-Jakob y otras similares	8

Los agentes transmisibles y la seguridad de los concentrados de factor de coagulación

Jerome Teitel

Transmisión viral a través de concentrados de factor

La transmisión de organismos patogénicos sigue siendo un serio riesgo relacionado con la transfusión de componentes sanguíneos, aunque éste ha disminuido. Desde el punto de vista de la terapia de reemplazo para la hemofilia y trastornos similares, los virus han sido la principal preocupación. La eliminación o inactivación de cada partícula viral en los concentrados de factor de 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 puede probarse, ya que sólo una muestra del producto completo se somete a pruebas. Desde una perspectiva práctica, el objetivo es reducir la contaminación viral patogénica a niveles residuales, en los que el virus no sea infeccioso.

Es difícil separar los virus de los componentes de la sangre debido a su tamaño. Las partículas virales son más pequeñas que otros patógenos (agentes que causan enfermedades). 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 podrían penetrar en el abastecimiento de sangre humana. Los virus causantes de nuevas enfermedades no serían identificados por las pruebas de detección monoespecíficas y podrían ser resistentes a las estrategias de eliminación viral utilizadas.

Principales virus patógenos potencialmente transmisibles a través de concentrados de factor

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 (VHB) y el de la hepatitis C (VHC).

Otros patógenos virales que pueden transmitirse a través de los concentrados de factor son menos preocupantes. El parvovirus B19 comúnmente se transmite a través de concentrados de factor derivados de plasma y causa una enfermedad leve, normalmente asintomática y que no es considerada clínicamente reconocible, por lo menos en adultos. Al concentrado de factor VIII se le ha implicado como fuente de varios brotes limitados de infección con el virus de la hepatitis A (VHA). Generalmente el VHA también provoca una enfermedad leve o subclínica y no está relacionado con la hepatitis crónica o con una condición de portador persistente. Además, existen vacunas eficaces que protegen a los individuos susceptibles. Tanto el parvovirus B19 como el VHA son pequeños y carecen de envoltura lipídica, características que hacen difícil su eliminación de los productos derivados de plasma. También son resistentes a la inactivación química mediante reactivos solvente-detergente. Pueden, por lo tanto, ser considerados "virus centinelas", que podrían indicar la presencia de otros virus potencialmente peligrosos con propiedades físicas similares.

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

En el cuadro 1 se muestran algunas características de los virus transmitidos a través de concentrados de factor.

Cuadro 1:
Principales virus transmitidos a través de los concentrados de factor de coagulación

VIRUS	TAMAÑO (Nm)	GENOMA	ENVOLTURA
VIH-1	90-100	ARN	SI
VHB	40-45	ADN	SI
VHC	40-60	ARN	SI
VHA	25-30	ARN	NO
B 19	18-20	ADN	NO

Amenazas virales nuevas, emergentes o potenciales para la seguridad de la sangre

La infección por hepatitis C es responsable de la mayoría, aunque no de todos los casos de hepatitis no A y no B, posteriores a transfusiones. Naturalmente, esto ha propiciado una investigación de las causas de los casos restantes. El primer candidato creíble fue el virus de la hepatitis G (VHG). Este virus probablemente ha sido transmitido a través de concentrados de factor. Es posible que el VHG sea susceptible a estrategias de inactivación eficaces en otros virus con envoltura, aunque esto todavía tiene que demostrarse. Aún si se confirmara, la eficacia de estos procedimientos podría estar en entredicho si inicialmente hay altos niveles virales en los lotes de plasma sin analizar. En cualquier caso, todavía no se confirma la capacidad del VHG para causar enfermedad, así como tampoco su tropismo hacia las células hepáticas. Actualmente se considera poco probable que el VHG sea el causante de hepatitis no A y no B, posteriores a transfusiones.

En años recientes se han identificado otros virus transmitidos a través de la sangre pero, como en el caso del VHG, no ha podido demostrarse que causen enfermedad en los seres humanos. Éstos incluyen el llamado virus transmitido por transfusiones (VTT), un virus con ADN no envuelto, y el virus SEN-V.

Recientemente, el Virus del Nilo también se ha establecido en América del Norte y existe la certeza de que ha sido transmitido a través del abastecimiento de sangre. Como virus con envoltura lipídica, es sensible a los procedimientos de inactivación viral aplicados

a los concentrados de factor y descritos a continuación. Además, la prueba de ácido nucleico para este virus ya se está aplicando como prueba de detección a pequeños lotes de donantes.

Los virus no humanos constituyen una preocupación potencial, aunque su capacidad para producir enfermedades en seres humanos es con frecuencia poco clara. Por ejemplo, recientemente se descubrió que el concentrado de factor VIII porcino estaba contaminado con el parvovirus porcino (PVP). El PVP es altamente endémico en las manadas de cerdos, pero no se ha constatado su transmisión a seres humanos. Los datos clínicos y de laboratorio sobre receptores de factor VIII porcino no han podido demostrar que represente un riesgo para la salud de los seres humanos. Los intentos de excluir o inactivar el PVP 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 PVP. Por lo tanto, las pruebas de detección a pequeños lotes de plasma se convirtieron en el enfoque práctico para prevenir la contaminación de los concentrados de factor VIII porcino con el PVP.

Principios generales para la optimización de la seguridad viral

Para minimizar el riesgo de transmisión viral a través de los productos de reemplazo de factor de coagulación, es necesario un enfoque múltiple que incluya medidas de seguridad en cada etapa de su producción. Este enfoque debe incluir pruebas de detección a donantes, análisis de la sangre donada, eliminación de

virus de los componentes terapéuticos, e inactivación de los virus. La incorporación de medidas de seguridad complementarias reducirá aún más la carga viral que penetra al lote de plasma y brindará protección contra errores en la producción o descuidos en cualquiera de las etapas. Los fabricantes tienen la responsabilidad de cumplir con estos requisitos. Los encargados de la reglamentación son responsables de promulgar normas para la seguridad viral (como las del Instituto Paul Ehrlich o las del Comité para Productos Médicos Patentados) y autorizar la distribución de los productos. Los médicos y los consumidores tienen la responsabilidad conjunta de asegurarse que las personas susceptibles sean inmunizadas contra el VHB y el VHA y que los productos de reemplazo derivados del plasma sean usados de forma adecuada.

Cómo limitar la exposición a productos con potencial de contaminación viral

El riesgo de transmisión puede limitarse mediante el uso de productos que no sean derivados de plasma humano, en situaciones en las que hacerlo sea seguro y eficaz. 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 administración demasiado radical de concentrados, o en indicaciones discutibles, o en las que se usaron productos de reemplazo anticuados y relativamente inseguros. También es frecuente el uso de la terapia de reemplazo de factor 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 factor de coagulación recombinantes no elimina completamente el riesgo de infección viral. Algunos productos recombinantes están formulados con albúmina derivada de plasma humano. 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 factor de coagulación. Más recientemente, los concentrados de factor VIII y factor IX recombinantes introducidos al mercado son formulados con estabilizadores sacáridos (azúcar), eliminando el riesgo teórico de la albúmina. No obstante, aún sin albúmina en la formulación final, teóricamente estos productos podrían transmitir virus de mamíferos humanos o no humanos. Éstos podrían introducirse a través de las líneas celulares madre, o de proteínas humanas o animales contenidas en el medio líquido utilizado para la congelación o el cultivo de las células.

Reducción de la carga viral inicial

La carga viral que penetra al lote de plasma puede limitarse mediante una cuidadosa selección de donantes y pruebas a las donaciones individuales para la detección de anticuerpos antivirales o de antígenos virales (Cuadro 2). Existe una percepción generalizada de que el lote 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 viral y no tanto la remuneración a donantes por su sangre. El proceso de selección debe estar acompañado de estrictos criterios para el reingreso de donantes aplazados al lote, así como por un padrón que garantice que el plasma de los donantes aplazados no se distribuya por descuido.

Es necesario realizar pruebas virales específicas en la producción de concentrados derivados de plasma, ya que los procedimientos posteriores de eliminación o inactivación viral pueden fallar en presencia de un lote muy contaminado. No obstante, y dadas las limitaciones que se discutirán a continuación, es evidente que las pruebas de detección no son suficientes para garantizar la seguridad viral óptima.

**Cuadro 2:
Prevención de la entrada del virus al
lote de plasma**

Selección de donantes

- Por aplazamiento propio
- Aplazados por el Centro

Análisis de unidades individuales de donantes

- Pruebas indirectas
- Positividad de anticuerpos
- Antígeno viral

Análisis del lote

- Ácido nucleico viral

Nuevos análisis al donante

- Unidad donada puesta en cuarentena hasta obtener resultados de pruebas

Tradicionalmente, las herramientas de selección más eficaces han sido las pruebas de detección de anticuerpos mono-específicos o de antígenos para virus objetivos individuales preseleccionados. Estas pruebas deben actualizarse periódicamente, conforme progresa la tecnología. La prioridad de tales pruebas es la sensibilidad, de modo que el porcentaje de resultados positivos verdaderos y de falsos positivos sea bajo en poblaciones de donantes seleccionadas (es decir baja prevalencia). Para poder excluir falsos positivos, todo suero reactivo debe sujetarse a una prueba de detección repetida, seguida de una prueba de confirmación. Sin embargo, la significación clínica de una verdadera positividad de anticuerpos puede ser problemática ya que los anticuerpos son protectores en algunos casos. Este principio retrasó la introducción de la prueba anti-VHC en Estados Unidos hasta 1991. Existía una auténtica preocupación de que la eliminación de unidades reactivas anti-VHC podría comprometer la seguridad, al eliminar anticuerpos protectores.

Existen pruebas de antígeno viral para el VHB y el VIH. La detección del antígeno de superficie del VHB (HBSAg) es sumamente sensible porque al inicio de la infección por VHB se sintetizan grandes cantidades de proteína viral. Aún así, el VHB puede ser infeccioso a niveles inferiores al límite de detección de las pruebas HBSAg. Además, la sensibilidad de la prueba podría reducirse en presencia de anticuerpos. En contraste con el VHB, en las fases iniciales de la infección por VIH y VHC sólo circulan pequeñas concentraciones de antígenos, reduciendo su valor potencial como pruebas de detección. En un amplio estudio prospectivo estadounidense no se encontraron resultados positivos del antígeno VIH P24 en unidades de donantes cuyas pruebas de detección de anticuerpos del VIH resultaron negativas. No obstante, es posible que en países en los que exista una alta tasa de infección por VIH recientemente adquirida, las pruebas de antígenos puedan ser útiles para identificar a algunos pacientes durante el “período de ventana”, la fase temprana de la infección, antes de que el VIH pueda ser detectado por las pruebas. Con la introducción de las pruebas de detección de ARN del VIH, el valor de la prueba P24 es dudoso y está siendo eliminada en algunas jurisdicciones.

En ausencia de errores clericales o fallas en el control de calidad, los resultados falsos negativos son causados por la contaminación viral subumbral. Esto puede ocurrir durante el período de ventana (incubación) al inicio de la infección, o bien en una etapa tardía crónica 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 ya que una sola unidad positiva al virus potencialmente puede contaminar un lote utilizado en la producción de una gran cantidad de concentrados de factor.

Una forma de reducir el riesgo de contaminación durante el período de ventana es “reanalizar al donante”: el plasma congelado se almacena durante suficiente tiempo (por ejemplo, tres meses) para poder realizar nuevas pruebas a los donantes que inicialmente resultaron negativos. Otra forma

es la detección de material genético viral mediante pruebas de ácido nucleico (NAT), que utilizan técnicas de amplificación como la reacción en cadena de la polimerasa (RCP). En años recientes, los fabricantes de concentrados de factor de coagulación han incorporado la NAT. El poder de la NAT se ejemplifica con la sensibilidad de la prueba de RCP para el VHB, cuya magnitud es seis órdenes mayor (es decir, cerca de un millón de veces) que la prueba del antígeno. No obstante, la NAT no se aplica a unidades individuales sino a lotes de varios tamaños, por lo que el genoma viral podría haberse diluido por debajo del límite de detección de esta técnica.

En principio, la utilidad potencial de las técnicas de amplificación se ha demostrado en áreas de alta prevalencia del VHB, donde las pruebas de RCP han podido identificar donantes individuales positivos (potencialmente infecciosos) con resultados negativos al HBSAg o positivos a anticuerpos. Con respecto al VIH, los datos de la RCP han sido alentadores hasta la fecha. Sugieren que es poco probable que los donantes con resultados de anticuerpos indeterminados y los donantes de alto riesgo, pero seronegativos, sean infecciosos. En la práctica, el beneficio de incorporar la NAT para el VIH en los concentrados de factor será difícil de demostrar. Durante la primera década tras la introducción de la prueba en Estados Unidos se informó sobre menos de 30 casos de transmisión del VIH por unidades de donantes con anticuerpos negativos. Aunque es probable que esta cifra sea una subestimación, el denominador se aproximó a las 150,000,000 unidades transfundidas. Los actuales estimados de riesgo para la transmisión viral a través de hemoderivados son de menos de 1 por 100,000 para VHB y VHC, y de menos de 1 por millón para el VIH. En los concentrados de factor de coagulación, este pequeño riesgo residual se elimina virtualmente mediante los pasos de inactivación viral. Por lo tanto, la ventaja incremental de la NAT es muy pequeña.

No obstante, las pruebas NAT para el VHC y el VIH han sido generalmente aceptadas como útiles, aún cuando podría esperarse que fueran poco útiles para el VHB, dadas las nuevas pruebas HBSAg y de anticuerpos del VHB. 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 lote a menudo genera controversia debido a que está dictada por consideraciones comerciales de precio/eficacia. Con el transcurso del tiempo, la mayoría de las personas con hemofilia severa estarán expuestas a concentrados de factor elaborados a partir de muchos lotes diferentes. Por una parte, la probabilidad de contaminación viral en un lote es directamente proporcional a la cantidad de donantes que incluye. Por la otra, la concentración de virus introducidos por una donación contaminada es inversamente proporcional al tamaño del lote. La dilución a un título viral más bajo podría reducir el riesgo de transmisión y también acentuar la eficacia de la inactivación viral.

Eliminación o inactivación viral

Las técnicas para la eliminación o inactivación viral no son específicas para agentes individuales, aunque su eficacia podría estar parcial o completamente restringida a ciertas clases de virus. Por lo tanto, en contraste con las pruebas de detección descritas anteriormente, no es necesario realizar etapas específicas de reducción viral para poder eliminar cada patógeno conocido. Además, las técnicas de eliminación o inactivación viral pueden reducir potencialmente el riesgo de transmisión de virus cuya presencia en el lote de donantes podría ser desconocida o insospechada. No obstante, la eficacia de la eliminación o inactivación viral tiene un límite, puesto que debe evitarse la alteración excesiva de la proteína del factor de coagulación. Por lo tanto, estas técnicas complementan a las de selección de donantes y pruebas de detección, pero no pueden sustituirlas. En el cuadro 3 se resumen los enfoques para la exclusión e inactivación virales en los concentrados de factor.

La separación física de los virus de los concentrados de factor de coagulación ocurre incidentalmente durante su purificación y formulación. Pasos tales como la crioprecipitación, la separación cromatográfica (incluyendo la cromatografía de inmutafinidad)

**Cuadro 3:
Eliminación o inactivación viral en
el lote de plasma**

- Eliminación incidental durante la purificación de la proteína de interés
- Eliminación viral 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

y la liofilización eliminan importantes cantidades de virus.

Se ha renovado el interés en la aplicación de técnicas de filtración para la exclusión deliberada de virus. En particular, la molécula del factor IX es suficientemente pequeña para pasar a través de membranas de ultrafiltración y nanofiltración, capaces de retener hasta el VHA y el parvovirus B19, los virus causantes de enfermedades más pequeños, con poca pérdida de producto. Estos filtros actualmente se usan en la producción de algunos concentrados de factor IX. Si bien el mayor tamaño de la molécula de factor VIII presenta limitaciones técnicas, por lo menos un concentrado de factor VIII derivado de plasma fabricado en Japón incorpora una etapa de nanofiltración.

A todos los concentrados de factor de coagulación derivados de plasma se les aplican procedimientos específicos de inactivación viral. En la actualidad, algunos fabricantes también están aplicando estas técnicas a concentrados recombinantes a fin de reducir todavía más el remoto riesgo de transmisión viral. El tratamiento por calor es un proceso muy utilizado, dado que los virus tienen una sensibilidad variable al calor. Por desgracia, ocurre lo mismo con las proteínas, muchas de las cuales (especialmente el factor

VIII) se alteran fácilmente en solución a 60°C, la temperatura usada en los protocolos de pasteurización. Las proteínas inestables se protegen parcialmente con la adición de estabilizadores químicos, como aminoácidos, citratos o azúcares, pero es común una pérdida del 10% al 15% de la actividad del factor VIII. La eficacia del calor como tratamiento de inactivación viral depende de muchos factores incluyendo tiempo, temperatura, estado físico (seco o en solución), contenido salino, tasa de cambio de temperatura, y naturaleza y concentración de los estabilizadores. Además de la pasteurización, suele aplicarse calor a los concentrados liofilizados a temperaturas mayores (80 a 100°C) durante 0.5 a 72 horas. El calentamiento de tales productos a 60°C en vapor caliente en un ambiente de vapor inerte tiene un récord de seguridad establecido. A excepción de este proceso, las temperaturas menores de 80°C son relativamente ineficaces para la inactivación de algunos modelos de virus en productos liofilizados.

Los virus con envolturas lipídicas (incluyendo VIH, VHB y VHC) 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 caso del 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 de plasma tratados con S/D con respecto a estos virus es excelente. Los lotes de plasma tratados con S/D se han comercializado recientemente como alternativa al plasma fresco congelado de un donante único para los trastornos de la coagulación en los casos en los que no se dispone de concentrados inactivados viralmente. El producto de plasma tratado con S/D que se usaba en América del Norte ya no está disponible, aunque un producto diferente todavía cuenta con autorización en Europa. De cualquier forma, para cada caso particular deben considerarse las ventajas relativas del plasma tratado con S/D frente al plasma producido a partir de grandes lotes. Esto es parcialmente debido al hecho de que la

concentración de diversas proteínas relacionadas con la coagulación es diferente en el plasma tratado con S/D que en el plasma normal.

Recientemente se han aplicado procesos de inactivación viral dobles a los concentrados de factor, generalmente mediante la adición de una etapa terminal de tratamiento con calor a los productos tratados con S/D. Esto amplía el espectro de inactivación viral para incluir virus sin envoltura, al tiempo que se mantiene la ventaja de la potente actividad del tratamiento con S/D. Hasta ahora, la experiencia con estos productos doblemente tratados ha sido buena, sin evidencia de que la manipulación adicional haya aumentado sus posibilidades de provocar una respuesta inmune. También se han investigado protocolos de inactivación viral triple, incorporando la filtración a los tratamientos con S/D y calor.

Otros enfoques de inactivación viral 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 viral del plasma. A los concentrados de factor IX se les han aplicado técnicas similares, usando radiación ultravioleta con varias longitudes de onda con o sin la adición de agentes químicos sensibilizadores. La mayoría de estos procedimientos no pueden aplicarse a las proteínas inestables como la del factor VIII. La exposición a rayos ultravioleta-C es una excepción que podría convertirse en una útil técnica de apoyo para la inactivación viral.

Costos de la inactivación viral

La aplicación de estrategias de reducción viral agrega costos a los concentrados de factor de coagulación, tanto financieros como de otro tipo. Estos procedimientos incrementan la complejidad del proceso de fabricación y reducen el rendimiento del factor de coagulación, lo que ocasiona un aumento del

costo 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 coagulación, de modo que se tornen menos eficaces y/o más propensos a provocar una respuesta inmune. Esto no constituye una inquietud puramente teórica. La revisión de un proceso de inactivación viral aplicado a un producto de factor VIII derivado del plasma en Holanda provocó una bien documentada epidemia de inhibidores del factor VIII, la mayoría de los cuales afortunadamente fueron de bajo nivel y transitorios.

Interpretación de los datos sobre seguridad viral

Los médicos encargados del tratamiento de la hemofilia deben interpretar los datos de reducción viral con sentido crítico. No debe suponerse que las reducciones en los registros logrados mediante el fraccionamiento individual y las etapas de inactivación, son necesariamente aditivas, aunque a menudo los datos se presentan de manera tal que sugieren lo anterior. En la práctica, cada etapa se evalúa individualmente por su capacidad de eliminar o inactivar virus "adicionados" al material inicial. Este diseño experimental es necesario, ya que debe haber suficientes virus en cada etapa para que la capacidad de reducción viral pueda ser mensurable. No obstante, como resultado, las interacciones que pueden ocurrir entre las diferentes metodologías no se esclarecen. Por ejemplo, las diferentes etapas podrían no proporcionar un beneficio adicional si preferencialmente inactivan al mismo subconjunto de partículas virales. Además, algunos estudios de adición usan "virus modelo" que pueden diferir en formas sutiles, pero importantes, de los patógenos que supuestamente deben imitar. Aún cuando se usen patógenos auténticos, las cepas de virus cultivados podrían comportarse de manera diferente a sus contrapartes silvestres. Finalmente, los datos publicados sobre reducción viral se derivan de experimentos a pequeña escala y los resultados podrían no

siempre ser aplicables a una escala de mayor producción.

Vigilancia de enfermedades virales transmitidas a través de transfusiones

No debe permitirse que los impresionantes avances recientes en la producción de concentrados de factor de coagulación seguros produzcan un exceso de confianza en la clínica de hemofilia. La prueba más evidente de seguridad viral no son los datos de reducción viral *in vitro*, sino la demostración de que estos concentrados no transmiten virus causantes de enfermedades a personas susceptibles. Por lo tanto, es indispensable la 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 a través de la sangre y a aquéllos de dudosa importancia. Una cuidadosa vigilancia y un alto grado de suspicacia también permitirán el reconocimiento oportuno de sucesos clínicos que podrían señalar la entrada de nuevos virus al abastecimiento de sangre.

Patógenos no virales: Enfermedad Creutzfeldt-Jakob y otras similares

Las encefalopatías espongiiformes transmisibles (EET) son enfermedades neurológicas degenerativas progresivas y mortales que ocurren en muchas especies. La forma humana de la EET se conoce como enfermedad Creutzfeldt-Jakob (ECJ). El consenso es que las EET son causadas por partículas infecciosas llamadas priones, que son formas anormales de proteínas normales. Aunque la teoría del prión es relativamente reciente, las enfermedades no son nuevas; algunas de ellas han sido reconocidas durante siglos. La ECJ fue descrita por primera vez en 1920, antes de que las transfusiones de sangre fueran comunes.

Los priones humanos han sido transmitidos mediante el consumo ritual de cerebro humano, por la inyección muscular de una hormona cerebral, por el trasplante de duramadre (la membrana que recubre al

cerebro) o córneas humanas, 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 anexas a él. El cerebro y sus tejidos y órganos relacionados son de hecho los principales lugares en los que se encuentran los priones. No obstante, también pueden aparecer concentraciones menores en la sangre completa y sus fracciones.

Se han transmitido priones a través de la sangre en modelos animales experimentales, dando lugar a la posibilidad teórica de que la ECJ pueda ser transmitida a través de la sangre. No obstante, no existen datos epidemiológicos o testimoniales que sugieran que, de hecho, esto ha ocurrido. Si la ECJ fuera una enfermedad transmitida a través de la sangre, esperaríamos observar casos de la enfermedad en personas que reciben múltiples transfusiones, como en quienes padecen hemofilia o talasemia. De hecho, no se ha descrito un sólo caso de ECJ en estos grupos. Esto es particularmente importante porque la prevalencia estimada de "prionemia" asintomática (la presencia de priones en el torrente sanguíneo) es hasta de 1 en 60,000, dado el período de incubación aparentemente prolongado de la ECJ. Puesto que los lotes de los cuales 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 más que unos cuantos tratamientos con concentrados derivados de plasma hayan estado expuestas a hemoderivados de donantes afectados. Es muy probable que muchas personas de la población general también hayan estado expuestas a dichos donantes, a través de fuentes tales como la albúmina de las vacunas. Sin embargo, la frecuencia de la ECJ esporádica no ha aumentado durante el siglo veinte.

En general, es difícil que las enfermedades priónicas se transmitan de una especie a otra. Una excepción a esta regla es la EET bovina (EEB), popularmente conocida como enfermedad de la vaca loca. El agente de la EEB ha entrado a la cadena alimenticia de los seres humanos y ha causado una nueva enfermedad conocida como "ECJ variante"

(ECJv). Hasta el momento, esta enfermedad ha afectado a más de 140 personas en el Reino Unido y se ha informado sobre un pequeño número de casos en otros lugares. Se cree que no ha habido casos en América del Norte. Los casos reportados de la ECJv se diferencian de ECJ esporádica por sus características tanto clínicas como patológicas.

Se sabe que la ECJv sólo se transmite por vía oral. La posibilidad de su transmisión a través de transfusiones sanguíneas es hipotética. Aún experimentalmente, gran parte de la infectividad de la sangre radica en sus componentes celulares, no en el plasma.

No obstante, el agente de la EEB que dio lugar a la ECJv podría ser más transmisible que otros priones; cruzó la barrera de las especies a través de la cadena alimenticia para infectar no sólo a seres humanos, sino también a una variedad de otros animales domésticos y salvajes. Además, puesto que la ECJv es una enfermedad nueva en los seres humanos, no se ha estudiado durante suficiente tiempo como para asegurarnos de que no aparezca en receptores de transfusiones, como en el caso de la ECJ esporádica.

Las EET siempre son mortales y actualmente no existen métodos para detectar a los donantes asintomáticos, o para detectar o inactivar los agentes que las causan. Por lo tanto, aunque el riesgo sigue siendo sólo hipotético, es importante mantener un alto grado de suspicacia y una estrecha vigilancia para proteger el abastecimiento de sangre de posibles enfermedades priónicas transmitidas a través de transfusiones.