

Componentes del Grupo de Trabajo

Javier Almazán Isla.

REGISTRO NACIONAL DE ENCEFALOPATÍAS ESPONGIFORMES TRANSMISIBLES. ÁREA DE EPIDEMIOLOGÍA APLICADA. CENTRO NACIONAL DE EPIDEMIOLOGÍA. INSTITUTO DE SALUD CARLOS III.

María Álvarez-Quñones Sanz.

SECRETARÍA GENERAL DE LA CONSEJERÍA DE LA JUNTA DE CASTILLA Y LEÓN.

Fuencisla Avellanal Calzadilla.

REGISTRO NACIONAL DE ENCEFALOPATÍAS ESPONGIFORMES TRANSMISIBLES. ÁREA DE EPIDEMIOLOGÍA APLICADA. CENTRO NACIONAL DE EPIDEMIOLOGÍA. INSTITUTO DE SALUD CARLOS III.

Félix Bermejo Pareja.

SERVICIO DE NEUROLOGÍA. HOSPITAL 12 DE OCTUBRE. MADRID.

Miguel Calero Lara.

UNIDAD DE ENCEFALOPATÍAS ESPONGIFORMES. CENTRO NACIONAL DE MICROBIOLOGÍA. INSTITUTO DE SALUD CARLOS III.

Natividad Cuadrado Corrales.

UNIDAD DE ENCEFALOPATÍAS ESPONGIFORMES. CENTRO NACIONAL DE MICROBIOLOGÍA. INSTITUTO DE SALUD CARLOS III.

Juan Fernández Martín.

SERVICIO DE CALIDAD ASISTENCIAL. SESCAM. ASesor TÉCNICO. SUBDIRECCIÓN GENERAL DE ATENCIÓN ESPECIALIZADA DEL INSALUD.

Juan García Caballero.

SERVICIO DE MEDICINA PREVENTIVA. HOSPITAL LA PAZ. MADRID.

Julia González Alonso.

SUBDIRECCIÓN GENERAL DE PROMOCIÓN DE LA SALUD Y EPIDEMIOLOGÍA. MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO.

Carmen Guerrero Márquez.

LABORATORIO DE NEUROLOGÍA. FUNDACIÓN HOSPITAL ALCORCÓN. ALCORCÓN-MADRID

Armando Martínez Martínez.

SERVICIO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA. HOSPITAL CLÍNICO SAN CARLOS. MADRID.

Pablo Martínez Martín.

REGISTRO NACIONAL DE ENCEFALOPATÍAS ESPONGIFORMES TRANSMISIBLES. ÁREA DE EPIDEMIOLOGÍA APLICADA. CENTRO NACIONAL DE EPIDEMIOLOGÍA. INSTITUTO DE SALUD CARLOS III.

Jesús de Pedro Cuesta.

REGISTRO NACIONAL DE ENCEFALOPATÍAS ESPONGIFORMES TRANSMISIBLES. ÁREA DE EPIDEMIOLOGÍA APLICADA. CENTRO NACIONAL DE EPIDEMIOLOGÍA. INSTITUTO DE SALUD CARLOS III.

José Miguel Polo Esteban.

SERVICIO DE NEUROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO MARQUÉS DE VALDECILLA. SANTANDER.

Ana María Puras Gil.

PRESIDENTA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ANATOMÍA PATOLÓGICA. SERVICIO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA. HOSPITAL VIRGEN DEL CAMINO. PAMPLONA

Alberto Rábano Gutiérrez del Arroyo.

LABORATORIO DE NEUROLOGÍA. FUNDACIÓN HOSPITAL ALCORCÓN. ALCORCÓN-MADRID. BANCO DE TEJIDOS PARA LA INVESTIGACIÓN NEUROLÓGICA. MADRID.

José Ramón Ricoy Campos.

SERVICIO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA. HOSPITAL 12 DE OCTUBRE. MADRID.

Paz Rodríguez Pérez.

SERVICIO DE MEDICINA PREVENTIVA. HOSPITAL GREGORIO MARAÑÓN. MADRID.

M^a José Sierra Moros.

SERVICIO DE ENFERMEDADES TRANSMISIBLES. SUBDIRECCIÓN GENERAL DE PROMOCIÓN DE LA SALUD Y EPIDEMIOLOGÍA. MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO.

Odorina Tello Anchuela.

CENTRO NACIONAL DE EPIDEMIOLOGÍA. INSTITUTO DE SALUD CARLOS III.

Desarrollo informático y diseño gráfico

M^a Rosario Bris Coello

UNIDAD DE APOYO. SUBDIRECCIÓN GENERAL DE PROMOCIÓN DE LA SALUD Y EPIDEMIOLOGÍA. MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO

Agradecimientos:

A los profesionales que han aportado sus sugerencias para mejorar esta guía.

A la Subdirección General de Atención Especializada del extinto INSALUD

ÍNDICE

PRESENTACIÓN	9
RESUMEN DEL DOCUMENTO	11
1. INTRODUCCIÓN Y CONSIDERACIONES GENERALES.	15
1.1. Objetivos de la Guía.	15
1.2. Generalidades sobre las encefalopatías espongiformes transmisibles o enfermedades producidas por priones.	15
1.2.1. Encefalopatías espongiformes en animales.	16
1.2.2. Encefalopatías espongiformes en humanos.	17
1.2.3. Agente infeccioso y mecanismo de transmisión.	19
2. CLÍNICA, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO.	23
2.1. Clínica	23
2.1.1. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica	23
2.1.2. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob iatrogénica	23
2.1.3. Enfermedades familiares por priones	24
2.1.4. Variante de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob	24
2.2. Diagnóstico	24
2.2.1. Pruebas de rutina clínica	24
2.2.2. Neurofisiología clínica.	24
2.2.3. Determinación de la proteína 14-3-3, estudio genético y estudio molecular	25
2.2.4. Neuroimagen.	28
2.2.5. Biopsia cerebral	31
2.2.6. Biopsia de amígdala (en la vECJ).	31
2.2.7. Autopsia.	31
2.2.8. Criterios diagnósticos.	32
2.3. Estrategias terapéuticas.	33
3. VIGILANCIA DE LAS ENCEFALOPATÍAS ESPONGIFORMES TRANSMISIBLES HUMANAS EN ESPAÑA.	37
3.1. Objetivos	37
3.2. Estructura de la red de vigilancia y esquema de notificación.	37
3.3. Datos del Registro Nacional.	39
4. BIOSEGURIDAD.	45
4.1. Normas generales y evaluación del riesgo.	45
4.1.1. Identificación de personas de especial riesgo a quien se deben aplicar precauciones especiales.	45
4.1.2. Nivel de infectividad de los tejidos y fluidos.	45
4.1.3. Vía de exposición.	45
4.2. Precauciones en la atención al paciente: procedimientos médicos y quirúrgicos.	46
4.2.1. Procedimientos médicos.	47
4.2.2. Procedimientos quirúrgicos.	47

4.2.3.	Anestesia.	50
4.2.4.	Precauciones en el hogar	50
4.3.	Prevención de riesgos laborales.	50
4.3.1.	Exposición profesional.	50
4.3.2.	Actuación postexposición.	50
4.4.	Esterilización y procedimientos de desinfección.	51
4.4.1.	Consideraciones generales.	51
4.4.2.	Desinfección del instrumental.	52
4.4.3.	Desinfección de superficies de trabajo.	53
4.4.4.	Desinfección de residuos y materiales contaminados con residuos.	53
4.4.5.	Protección personal durante los procedimientos de desinfección.	53
4.4.6.	Medidas de desinfección en función del riesgo.	53
4.5.	Gestión de residuos: recogida y eliminación de residuos.	54
4.6.	Normas de Bioseguridad para el trabajo con priones en el laboratorio	55
4.6.1.	Nivel de Contención	55
4.6.2.	Normas de bioseguridad	55
4.6.3.	Muestras clínicas	56
4.7.	Transporte de muestras.	57
5.	MANIPULACIÓN DE TEJIDOS Y RECOMENDACIONES POSTMÓRTEM	61
5.1.	Logística	61
5.2.	Principios generales de la autopsia en caso de sospecha de Encefalopatía Espongiforme Transmisible Humana.	61
5.3.	Estudio histopatológico.	62
5.3.1.	Centros de la red	62
5.3.2.	Centros de referencia	62
6.	CENTROS Y DIRECCIONES DE INTERÉS	73
6.1.	Coordinadores epidemiológicos y clínicos de las CCAA	73
6.2.	Registro Nacional de EETH.	75
6.3.	Laboratorios de Referencia: determinación de la proteína 14-3-3, estudio genético y estudios neuropatológicos	76
7.	BIBLIOGRAFÍA	81

ANEXOS

ANEXO I.	CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LAS EETH. (JULIO 2002)	85
ANEXO II.	ENCUESTA EPIDEMIOLÓGICA DE EETH.	89
ANEXO III.	ORDEN MINISTERIAL DE 21 DE FEBRERO DE 2001, POR LA QUE SE REGULA LA RED NACIONAL DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA, EN RELACIÓN CON LAS ENCEFALOPATÍAS ESPONGIFORMES TRANSMISIBLES HUMANAS. (B.O.E.1 DE MARZO DE 2001)	97

ANEXO IV.	NORMAS DE ENVÍO DE MUESTRAS DE LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO Y SANGRE PARA LA REALIZACIÓN DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS.	101
ANEXO V.	MODELO DE DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL ESTUDIO GENÉTICO.	105
ANEXO VI.	RECOMENDACIONES RESPECTO A LAS EETH APROBADAS EN LA COMISIÓNNACIONAL DE HEMOTERAPIA DEL 5 DE ABRIL DE 2001	109
ANEXO VII.	MÉTODOS DE DESINFECCIÓN PARA LAS EETH	113
ANEXO VIII.	EXTRACTO DEL REAL DECRETO 664/1997, DE PROTECCIÓN DE LOS TRABAJADORES CONTRA LOS RIESGOS RELACIONADOS CON LA EXPOSICIÓN A AGENTES BIOLÓGICOS DURANTE EL TRABAJO. (NIVEL DE CONTENCIÓN 3).	117
ANEXO IX.	REAL DECRETO 18-6-1982, NÚM. 2230/1982, DE DESARROLLO DE LA LEY 21 DE JUNIO DE 1980 REGULADORA DE LAS AUTOPSIAS CLÍNICAS	121
ÍNDICE DE TABLAS		127
ÍNDICE DE FIGURAS		131
GLOSARIO DE ABREVIATURAS		135

PRESENTACIÓN

Presentación

Uno de los aspectos de mayor importancia en el funcionamiento de una sociedad es su estado de salud. De ahí, que los indicadores de salud sean, al mismo tiempo, indicadores fiables de la situación global de dicha sociedad. Nadie duda que los problemas de salud pública son potencialmente trascendentes y de gran impacto social. Por ello resulta esencial atender la dimensión de la prevención de estos problemas y la adecuada preparación para su rápida neutralización anticipándonos a situaciones de mayor complejidad de manejo.

A mediados de la década de los 90 hizo su aparición una patología emergente que implicaba la posibilidad de transmisión de esta enfermedad al hombre a través del consumo de productos alimenticios provenientes de ganado vacuno afecto de “encefalopatía espongiforme bovina”. En consecuencia y conjuntamente con algunas incertidumbres existentes en torno a las enfermedades por priones surgió la consiguiente alarma entre la opinión pública.

Afortunadamente ya existía en España un sistema de vigilancia de estas enfermedades, actualmente contrastado y considerado de alta calidad. Siguiendo estrictos criterios de prioridad, las autoridades españolas tomaron todo tipo de iniciativas para la mejor protección de la salud pública, y de ahí que nos podamos sentir satisfechos por la forma en la que se afrontó este sistema.

Los resultados hasta el momento obtenidos, indican que las medidas adoptadas fueron eficaces. Siete años después de los primeros casos descritos de variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, no se ha registrado ningún caso de esta enfermedad en España. Por otra parte, el sistema de vigilancia sobre la cabaña bovina de nuestro país, el Registro Nacional de encefalopatías espongiformes transmisibles humanas y las actuaciones llevadas a cabo en los países de nuestro entorno permiten mirar con optimismo el futuro. La fuente de transmisión ha sido básicamente suprimida. El control sobre el ganado permite

detectar y retirar de la cadena alimenticia los pocos animales esporádicamente afectados. Clínicos y epidemiólogos mantienen adecuadamente el sistema de diagnóstico y vigilancia sobre casos sospechosos de enfermedad humana por priones.

La situación de España en 2003 en este terreno se resume brevemente como la de un país que ha asimilado rápidamente los recientes avances diagnósticos, dispone de servicios de salud pública eficaces y comienza a aportar propuestas de investigación cuyo interés avala su financiación por agencias internacionales.

Esta Guía pretende ofrecer a los sanitarios españoles información abundante y práctica sobre las encefalopatías espongiformes transmisibles humanas. Muchas de las dudas que pueden surgir en cuanto a diagnóstico, atención a los pacientes, manejo de muestras, actuaciones, comunicación de caso y muchos otros aspectos están contemplados en esta publicación. Además, se facilitan los medios para contactar fácilmente con profesionales a cargo de responsabilidades clínicas, epidemiológicas y de otro tipo sobre estas enfermedades. Es, pues, un instrumento útil para mejorar el conocimiento sobre las encefalopatías espongiformes humanas y para consulta. Su elaboración constituye una prueba del alto nivel de los profesionales sanitarios españoles en este terreno y de nuestro compromiso por la protección de la salud de la población.

Madrid, julio 2003
La Ministra de Sanidad y Consumo

Ana M^a Pastor Julián

Resumen del documento

Las encefalopatías espongiformes transmisibles humanas (EETH) constituyen actualmente un importante problema de Salud Pública, especialmente desde la aparición en 1996 de la Variante de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y su relación con la Encefalopatía Espongiforme Bovina. Esta Guía está dirigida a los profesionales sanitarios y tiene como objetivo revisar aspectos fundamentales relacionados con estas enfermedades.

En España, la vigilancia de las EETH comenzó en 1995 y se reguló en febrero de 2001, integrándolas en la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica y haciendo su **declaración obligatoria**. A su vez, España está integrada en la Red de Vigilancia Europea de la enfermedad (EUROCID). Existe un **Registro Nacional**, coordinado por el Centro Nacional de Epidemiología (ISCIII), que comenzó a funcionar en 1995, aunque incluye casos diagnosticados desde 1993. En cada Comunidad Autónoma se ha designado un **Coordinador Epidemiológico** al cual deberán ser notificados los casos sospechosos y que a su vez declarará dichos casos al Registro Nacional y un **Coordinador Clínico** que proporciona al médico notificante tanto el apoyo diagnóstico como el necesario asesoramiento en todos los temas relacionados con la enfermedad. La declaración inicial corresponde al médico responsable de cada paciente.

Debido fundamentalmente a la aparición de la Variante de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (vECJ) en el Reino Unido, estas enfermedades son objeto de una especial atención

en cuanto a su detección, seguimiento, e investigación. El estudio de cada caso sospechoso habrá de ser lo más completo posible, teniendo en cuenta que son enfermedades que **requieren para su confirmación un estudio anatómopatológico de forma imprescindible**.

Respecto a las pruebas diagnósticas premortem, el estudio de **la proteína 14-3-3 en LCR y el estudio genético** no se realizan de forma rutinaria en la mayoría de los hospitales, por lo que es necesario el envío de muestras a los centros de referencia establecidos para su realización que se incluyen en este documento.

Como se ha comentado, es fundamental la **realización de autopsias** en todos los casos de pacientes fallecidos con sospecha de esta enfermedad. Cada CCAA ha designado un centro de referencia para la realización de este tipo de estudios, ya sea de dentro o fuera de la propia Comunidad. Estos centros de referencia y los procedimientos para el estudio postmortem de estos pacientes se detallan también en esta guía.

Otra parte importante de este documento es la que hace referencia a la bioseguridad, y en ella se reflejan las precauciones que deben llevarse a cabo en la atención a estos pacientes y los procedimientos de esterilización y desinfección que tienen una eficacia demostrada en la eliminación de la infectividad del prion.

La intención de esta guía es proporcionar un instrumento esencialmente práctico a los profesionales sanitarios que se enfrentan al diagnóstico y cuidado de estos enfermos.



INTRODUCCIÓN Y CONSIDERACIONES GENERALES

1. Introducción y consideraciones generales.

1.1. Objetivos de la Guía.

Esta monografía se plantea como una actualización de la guía editada por el INSALUD en 1997 titulada "Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y otras encefalopatías espongiformes transmisibles (enfermedades por priones). Guía de información y recomendaciones". Está dirigida a los profesionales sanitarios con la intención de proporcionarles información acerca de las enfermedades por priones y de las recomendaciones prácticas para su manejo.

Esta Guía tiene como objetivos principales la revisión de los siguientes aspectos de las enfermedades humanas por priones:

- El estado actual del conocimiento de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y las otras encefalopatías espongiformes transmisibles humanas y los criterios diagnósticos vigentes.
- Los circuitos de vigilancia epidemiológica de las enfermedades por priones en España y otros países.
- Las recomendaciones para la atención (diagnóstico, tratamiento y cuidado) de los enfermos con encefalopatías espongiformes transmisibles o de los pacientes sospechosos de padecerlas.
- La prevención de riesgos de los profesionales sanitarios en la atención de los enfermos y el manejo de los residuos clínicos derivados de los mismos.

Para la consecución de estos objetivos se ha llevado a cabo una amplia revisión de la literatura internacional que incluye otras guías, redactándose la Guía por consenso, sin utiliza-

ción formal de otras técnicas por parte de los expertos participantes.

Esta Guía está dedicada a la salud humana. No pretende analizar aspectos relativos a la patología animal o cuestiones sanitarias relacionadas con ella. El lector interesado en este tema puede consultar la información de la página de Internet: www.eeb.es.

Esta Guía será actualizada con la frecuencia oportuna de acuerdo con el estado del conocimiento en su versión electrónica que se puede consultar en la página de la Subdirección General de Promoción de la Salud y Epidemiología

(<http://www.msc.es/salud/epidemiologia/home.htm>) y del Centro Nacional de Epidemiología del Instituto de Salud Carlos III (<http://www.cne.isciii.es>).

1.2. Generalidades sobre las encefalopatías espongiformes transmisibles o enfermedades producidas por priones.

La encefalopatía espongiforme bovina (EEB) ha puesto de actualidad un conjunto de enfermedades que afectan a los animales y al hombre. A lo largo del tiempo estas enfermedades han recibido diferentes denominaciones que aludían al presumible agente causal, todavía hoy insuficientemente conocido: enfermedades por virus lentos, por viroides, virinos o virus no convencionales y, más recientemente, enfermedades por priones. La denominación encefalopatías espongiformes transmisibles (EET) se basa en dos de sus principales características: la espongiosis cerebral y la transmisibilidad (Brown et al., 1994). La Tabla 1 incluye la clasificación de las principales EET humanas y animales.

TABLA 1. CLASIFICACIÓN DE LAS ENFERMEDADES POR PRIONES

En el hombre
Kuru
Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (esporádica, familiar, iatrogénica, variante)
Síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinke
Insomnio familiar letal
En los animales
Scrapie (inglés), tremblante (francés), prurito lumbar o rascadera (español): ganado ovino y caprino
Encefalopatía espongiforme bovina: vacas y toros
Encefalopatía espongiforme felina: gatos domésticos y salvajes
Encefalopatía espongiforme del visón
Caquexia crónica del ciervo y el alce
Encefalopatía espongiforme de rumiantes y ungulados del zoo

1.2.1. Encefalopatías espongiformes en animales.

Scrapie

Es una epizootia extendida por todo el mundo excepto Australia y Nueva Zelanda. En algunos países es una enfermedad endémica. En España se ha detectado en algunos rebaños, sobre todo de Aragón y Navarra. Afecta a ovejas y en menor medida a cabras a partir de los dos años de edad. El cuadro clínico es insidioso y se caracteriza por excitabilidad, temblores y ataxia. Es muy típico que los animales tiendan a frotarse contra muros o árboles por el intenso prurito, este signo dio origen a la denominación inglesa de *scrapie* (to scrape: raspar). La enfermedad es invariablemente mortal y los animales mueren al cabo de 1 a 6 meses de enfermedad.

La patología predominante se halla en el sistema nervioso, aunque en la oveja infectada de forma natural es posible encontrar signos de infección en el tejido linfático e intestinos en el primer año de edad, lo que parece sugerir una puerta de entrada oral (Hoinville, 1996). La transmisión experimental del scrapie fue publicada en 1936 por veterinarios franceses. Sin embargo, persisten todavía numerosas incógnitas sobre su patogenia. Se ha descrito la transmisión horizontal entre animales que conviven en el mismo rebaño, lo que podría estar

relacionado con la ingestión de material placentario infeccioso, pero también puede observarse transmisión vertical en animales descendientes de ovejas afectadas.

Por otro lado, se conoce la existencia de un gen (PrP-i) que regula la susceptibilidad de estos animales al prión infeccioso. Es posible que haya también formas genéticas por errores en el citado gen. Es de reseñar que existen más de 20 variedades o tipos de la proteína priónica del scrapie, investigadas mediante estudios de transmisión experimental a diversos animales (ratón y hámster). No hay pruebas de que el scrapie se haya transmitido al hombre.

Encefalopatía Espongiforme Bovina

La EEB apareció con carácter epizootico en la cabaña de ganado vacuno en el Reino Unido a partir de 1985, y desde los años noventa en otros países de la Unión Europea. En España los primeros casos se detectaron al final del 2000. La enfermedad afecta a las vacas de edades entre los 20 meses y los 18 años (la mayoría entre 2-8 años) y cursa con inquietud, conducta agresiva, incapacidad progresiva para la deambulación, pérdida de peso y muerte en 2 semanas a 6 meses. La anatomía patológica es semejante a la de otras encefalopatías espongiformes transmisibles.

Por los datos epidemiológicos disponibles hasta el momento, se considera que la EEB se

originó al incorporar a la alimentación de las vacas harinas cárnicas conteniendo restos de ovejas afectadas por scrapie. Los cambios introducidos en la producción de las harinas cárnicas en torno a 1980, principalmente la reducción del tiempo de ebullición y la eliminación de los solventes de las grasas antes utilizados, permitieron la persistencia del agente etiológico e infectaron estos suplementos proteicos (Bradley y Wilesmith, 1993). Asimismo, los residuos de ganado vacuno infectados pero que no hubieran llegado a manifestar la enfermedad, pudieron pasar a su vez a la cadena de producción de harinas cárnicas, contribuyendo a extender la enfermedad. De hecho, la prohibición en 1988 de la alimentación de las vacas con estas harinas y la eliminación de más de cuatro millones y medio de vacas mayores de 30 meses ha dado lugar a una importante disminución del número de casos en el Reino Unido.

En otros países donde ha aparecido la EEB hay datos de importación de vacas o de harinas cárnicas procedentes del Reino Unido. Durante la epidemia se ha observado una encefalopatía espongiforme transmisible coetánea en algunos animales domésticos, como los gatos, o en ungulados de parques zoológicos; verosíblemente el mecanismo de transmisión ha sido análogo al de las vacas. El *British Inquiry Report* (Informe solicitado por el Parlamento británico para revisar la emergencia y la historia de la EEB y de la variante de la Enfermedad de Creutzfeldt Jakob en Reino Unido y las medidas adoptadas al respecto) sostiene, sin embargo, que la epidemia de EEB pudo ser iniciada por una mutación genética en el ganado vacuno británico y diseminada por el paso del “nuevo” prión a las harinas cárnicas. Sin embargo, como se ha sugerido (Brown et al., 2000), resulta difícil pensar que, mientras que el scrapie y la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica tienen una distribución mundial, la mutación patógena de la EEB sólo se haya producido en el Reino Unido.

No existen pruebas de que la ingesta oral de harinas cárnicas contaminadas transmita la enfermedad a los cerdos o las aves. No obstante, el uso de estas harinas cárnicas se ha prohibido para todo tipo de animales. Otras encefalopatías espongiformes transmisibles en animales tienen menor trascendencia (Tabla 1). Conviene mencionar que la caquexia crónica, encefalopatía espongiforme propia de los cérvidos, es frecuente en estos animales en EEUU (15% de algunas manadas), y aunque no hay evidencia de que se transmita al hombre, existe cierta preocupación a este respecto (Dominguez et al., 1998; Brun et al., 2000).

1.2.2. Encefalopatías espongiformes en humanos.

Kuru

El *kuru* fue descrito en 1957 en la población Fore de Papúa-Nueva Guinea (Gajdusek y Zigas, 1957). Tuvo una elevada incidencia, llegando a afectar al 1% anual de una población de 35.000 habitantes (prevalencia aproximada del 10%). Afectaba preferentemente a niños, adolescentes y mujeres adultas, y se caracterizaba por el inicio insidioso de ataxia progresiva, cefalea, artralgias, temblores, movimientos coreicos, pérdida de masa muscular, debilidad y, en el último estadio, demencia. Los pacientes no tenían fiebre y tanto el electroencefalograma como el líquido cefalorraquídeo eran normales. La muerte ocurría entre los 3 y 24 meses después del inicio.

El origen del *kuru* se ha considerado relacionado con la práctica de un canibalismo ritual que llevaba a estos individuos a ingerir partes del cuerpo de sus congéneres fallecidos. Actualmente, es una entidad prácticamente extinguida tras el abandono de estas prácticas caníbales ya a partir de 1957. Sin embargo, la aparición ocasional de algún nuevo caso corrobora la posibilidad de un prolongado periodo de incubación en estas enfermedades (Liberski y Gajdusek, 1997).

Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ)

La ECJ es la encefalopatía espongiforme transmisible humana más frecuente. Por su modo de adquisición se han descrito cuatro modalidades o tipos de esta enfermedad: *esporádico*, *iatrógeno* o *adquirido*, *familiar* y *variante*.

El 80-90% de los casos de ECJ en el mundo son esporádicos. Tiene una distribución universal y afecta a pacientes entre 16 y más de 80 años, con un 80% de los casos entre 50-70 años, sin diferencias en la incidencia por sexos.

Se han descrito casos iatrógenos de ECJ por contagio de pacientes con ECJ subclínica o desconocida en: transplantes de córnea, procedimientos neuroquirúrgicos (electrodos intracerebrales), plastias de duramadre de cadáver liofilizada (hay casos en nuestro país) y por terapia con hormona de crecimiento o gonadotrofina obtenida de hipófisis de cadáveres (más de 100 casos) (Brown et al., 2000). Las manifestaciones clínicas son semejantes a las de la ECJ esporádica. Se ha sugerido que algunos casos pudieran haber resultado de una posible contaminación durante intervenciones neuroquirúrgicas, aunque en ninguno se consiguiera una comprobación definitiva.

Entre un 5 y un 15% de los casos de las series publicadas son ECJ familiares con herencia autosómica dominante (Johnson y Gibbs, 1998). En estas familias se han descrito numerosas mutaciones en el gen de la proteína priónica, denominado PRNP y situado en el cromosoma 20. En general, el fenotipo clínico es similar al de la ECJ esporádica, aunque ocasionalmente se describen manifestaciones clínicas inhabituales como la parálisis supranuclear de la mirada o la neuropatía periférica (Mastrianni y Roos, 2000).

Variante de ECJ (vECJ)

En 1996 se identificó una variante de ECJ en Reino Unido (Will et al., 1996). Desde entonces hasta la primera mitad del 2002, se han descrito más de un centenar de casos. Así mismo, se han comunicado varios casos en Francia y algunos casos aislados en otros países (Irlanda, Italia, Estados Unidos). Parece tratarse de una enfermedad nueva, con características clínicas y anatomopatológicas propias que conocemos por las descripciones proporcionadas principalmente por la Unidad de Vigilancia de la ECJ del Reino Unido (Spencer et al., 2002). Esta variedad tiene diferencias clínicas importantes con la ECJ esporádica, aunque debemos aceptar que su nosología se está describiendo en la actualidad. Se han producido más de 100 casos en Reino Unido y se han dado casos también en otros países. Para obtener datos actualizados consultar:

www.cjd.ed.ac.uk, www.invs.sante.fr/publications,
www.iss.it/sanita/jakob/jacob.htm.

Desde la aparición de los primeros casos, la vECJ se puso en relación con la EEB teniendo en cuenta la coincidencia temporo-espacial y a pesar de que hasta ese momento se consideraba que las EET animales no afectaban al hombre aunque se ingirieran alimentos procedentes de animales infectados. En los últimos años, numerosas pruebas experimentales han demostrado que la vECJ es la manifestación humana de la EEB, lo que implica la existencia de un salto de especie, aunque no se conoce con precisión el mecanismo patogénico. Dado el momento de aparición de la vECJ en relación con la epidemia de la EEB, se sugiere un periodo de incubación mínimo de 5-10 años (semejante al del kuru).

Otras enfermedades priónicas humanas

El Síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (SGSS) y el Insomnio Familiar Letal (IFL) (Tabla 1) son enfermedades familiares muy poco frecuentes de las que existen algunos casos descritos en España. Se producen por distintas mutaciones en el PRNP: en el SGSS se han detectado mutaciones en el codón 102, y también se han descrito alteraciones en los codones 105, 145, y 117. El IFL se caracteriza por una mutación en el codón 178, aunque se han descrito otras alteraciones genéticas (Mastrianni y Roos, 2000). En la Tabla 2 se exponen los principales rasgos clinicopatológicos de estas enfermedades.

TABLA 2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS DE LAS ENFERMEDADES POR PRIONES EN EL HOMBRE.

Enfermedad	Manifestaciones Clínicas	Edad de Comienzo*	Duración media	Anatomía patológica
Kuru	Ataxia, demencia	40 a (4-60 a)	3-12 m	Placas tipo Kuru
ECJe	Demencia, piramidalismo mioclonias y EEG peculiar	60 a (17-83 a)	< 12 m	Espongiosis sustancia gris cortical y subcortical
ECJf	Demencia, ataxia, mioclonias	<60 a (20-80 a)	1-5 a	Espongiosis sustancia gris cortical y subcortical
vECJ	Alteración conductual, parestesias, demencia	28 a (14-74 a)	18 m	Espongiosis difusa, placas floridas
SGSS	Ataxia, demencia tardía	<60 a (20-60 a)	2-6 a	Placas multicéntricas y espongiosis
IFL	Insomnio, ataxia, demencia	(35-55 a)	18 m	Gliosis talámica y en olivas inferiores

* Edad de comienzo: media y (rango)

a: años; m: meses

ECJ: Enfermedad de Creutzfeldt Jakob; **IFL:** Insomnio Familiar Letal; **SGSS:** Síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker; e: esporádica, f: familiar; v: variante;

Tomada de Mastrianni y modificada.

1.2.3. Agente infeccioso y mecanismo de transmisión.

Una de las características más importantes de las EET es su carácter transmisible. Históricamente, se ha considerado que las EET estaban causadas por virus lentos (debido a los largos tiempos de incubación) o por agentes patógenos no convencionales (dada su alta resistencia a las radiaciones ionizantes y ultravioletas que destruyen virus y ácidos nucleicos). Durante los últimos años, numerosas líneas de evidencia indican que el agente patógeno de las EET es una partícula transmisible, denominada “prion” por Prusiner, y que está compuesta únicamente por la isoforma anormal (PrP^{Sc}) de una proteína celular normal (PrP^{C}). La forma normal o celular de la proteína del prion (PrP^{C}) se expresa principalmente en el sistema nervioso central, tejido linfático y uniones neuromusculares como una proteína de membrana que se encuentra anclada mediante una cadena de glicolípidos. La función exacta de la proteína normal aún se desconoce, aunque se han postulado funciones sinápticas o en procesos de oxido-reducción (Brown, 2001). La forma patológica, PrP^{Sc} , tiene una secuencia de aminoácidos idéntica a PrP^{C} . Actualmente se cree que PrP^{Sc} deriva de PrP^{C} mediante un proceso post-traducciona que involucra un cambio conformacional, que se manifiesta en el aumento del contenido en estructuras en láminas beta. Este cambio convierte a la PrP^{Sc} en susceptible de auto-asociación, formando agregados estables y resistentes a la digestión por proteasas (Jackson y Clarke, 2000), que se depositan en el cerebro afectado.

El modelo más aceptado de propagación de los priones postula que PrP^{C} se encuentra en equilibrio con una isoforma conformacional rara, PrP^{Sc} . Ésta puede ser estabilizada por la interacción con otra molécula de PrP^{Sc} o puede participar activamente en la conversión de PrP^{C} en PrP^{Sc} . A través de este proceso, se forma un núcleo de crecimiento estable, que continúa aumentando por adición, pudiendo dividirse en unidades infecciosas más pequeñas. Este sencillo mecanismo de polimerización es capaz de explicar las tres vertientes etiológicas de las EET: casos hereditarios, adquiridos y esporádicos. Los casos hereditarios serían aquellos producidos por mutaciones en la línea germinal

que desestabilizan la isoforma PrP^{C} y predisponen su conversión en PrP^{Sc} . En los casos adquiridos, se considera que la proteína PrP^{Sc} exógena inicia la conversión de la PrP^{C} endógena para formar nueva PrP^{Sc} . Finalmente, los casos esporádicos (de causa desconocida) podrían explicarse por el acontecimiento de mutaciones somáticas o por una rara conversión espontánea de PrP^{C} en la conformación PrP^{Sc} (Jackson y Clarke, 2000).

Uno de los problemas de la hipótesis “sólo proteína” de la infectividad del prion es la existencia de distintas cepas. Actualmente, un número considerable de evidencias indican que la diversidad de los priones puede estar codificada en la propia proteína PrP. Diferentes cepas de priones producen periodos de incubación y patrones neuropatológicos distintos. Recientemente, han sido descritos en humanos varios tipos de PrP^{Sc} asociados con fenotipos de ECJ definidos. Las cepas o glicotipos aparentemente quedan determinadas por la combinación de conformación y glicosilación de la PrP (Collinge, 2001). Otros factores tales como polimorfismos, unión a metales, estado de oxido-reducción y la presencia de chaperonas moleculares han sido implicados en la modulación de la propiedades y la estabilización de las cepas de PrP^{Sc} .

Un concepto importante en la transmisión de las enfermedades priónicas lo constituye la barrera interespecie, que se manifiesta en una reducción de la infectividad y un aumento en los tiempos de incubación cuando la transmisión se da entre animales de distinta especie (Aguzzi, 1997). Así, el mismo inóculo de proteína priónica de la EEB es mil veces menos efectivo en el ratón que en la vaca. Esta barrera interespecies se debilita con el paso de una especie a otra. Esto es, un inóculo de EEB infecta más fácilmente un hámster si ha pasado antes por el ratón que si se inocula directamente al hámster. La barrera interespecies parece depender esencialmente de las diferencias de estructura de la PrP del inóculo y del huésped, como demuestran evidencias experimentales con animales transgénicos. Es importante destacar que rasgos genéticos como el polimorfismo del codón 129 en PRNP humana pueden modificar la susceptibilidad a la infección priónica.

2

CLÍNICA, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

2. Clínica, Diagnóstico y Tratamiento.

2.1. Clínica

2.1.1. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica

Desde un punto de vista clínico, la ECJ esporádica se manifiesta como una encefalopatía mioclónica subaguda. En tan sólo algunas semanas, los pacientes experimentan un deterioro progresivo de la función neurológica hasta alcanzar un estado de intenso deterioro psicomotor. El inicio de este proceso es variable, pudiendo predominar síntomas mentales o déficit neurológicos de diversa naturaleza. Es muy común que en su etapa más precoz, la enfermedad esté precedida por algunos síntomas prodrómicos muy vagos, que en ocasiones pasan desapercibidos, tales como cambio del humor, cefalea, astenia o pérdida de peso.

Las mioclonías constituyen uno de los signos destacados de la enfermedad, presente en la mayoría de los pacientes. Son multifocales, asíncronas y arrítmicas, y ocurren de manera espontánea o facilitadas por estímulos sensoriales, en particular táctiles o auditivos. Aunque en algunos casos se observan desde etapas muy incipientes, pueden faltar hasta que el paciente va perdiendo otras facultades neurológicas o sencillamente pasan desapercibidas, bien por ser muy tenues, bien por su carácter focal. En algunos pacientes es un signo que debe buscarse cuando se sospeche el diagnóstico.

En la mayoría de los pacientes es posible diferenciar en la enfermedad tres etapas: inicial, de estado y final.

- **Periodo inicial:** Las manifestaciones iniciales son muy variables. Algunos pacientes presentan desde el primer momento síntomas psicológicos, retraimiento, torpeza mental y abandono de sus actividades o aficiones y apatía, o bien excitabilidad y nerviosismo; estos síntomas se siguen al cabo de poco tiempo de confusión mental, desorientación, trastorno de memoria y déficit de la atención. En general son síntomas que alcanzan una cierta intensidad en el plazo de días o pocas semanas, alertando enseguida a familiares o allegados. En otros casos el inicio viene marcado por la aparición de otros síntomas neurológicos, tales como trastorno visual cortical, parkinsonismo, déficit motor piramidal, inestabilidad y con menor

frecuencia síntomas sensitivos, parestesias o disestesias, que en alguna ocasión adquieren un carácter prominente.

- **Periodo de estado:** Al cabo de un tiempo variable, con la enfermedad ya abiertamente declarada, la progresión clínica suele acelerarse y los pacientes experimentan un deterioro global rápido. En este periodo sufren una progresiva pérdida de relación con el entorno, lo que les conduce a una dependencia absoluta para cualquier actividad.
- **Periodo final:** La fase final, que tiene una duración variable, se caracteriza en la mayoría de los casos por un estado de mutismo acinético y desconexión progresiva del medio. El fallecimiento ocurre en la mayoría de los pacientes como consecuencia de estados sépticos derivados de infecciones intercurrentes.

La **duración media** de la enfermedad es de cinco meses y al año del inicio han fallecido el 80% de los pacientes. Es excepcional una duración superior a los dos años y no se han descrito estabilizaciones o remisiones espontáneas. Sin embargo, si se han descrito algunas características o circunstancias clínicas inhabituales que pueden dificultar y retrasar el diagnóstico, tales como el inicio agudo o el inicio unilateral.

Tradicionalmente se han diferenciado variedades clínicas de la ECJ esporádica dependiendo de la clínica que predomine en los primeros estadios. En la variante de Brownell-Oppenheimer existe un predominio de sintomatología cerebelosa y en la de Heidenhain el déficit visual por afectación occipital. Recientemente se ha establecido una relación entre estas variedades clínicas y el genotipo del paciente, en particular el polimorfismo del codón 129 del gen de la proteína priónica (PRNP). A modo de ejemplo, la variante atáxica se caracteriza por una homocigosidad para la valina en el codón 129, los pacientes tienen una enfermedad con una duración ligeramente superior a la media y carecen de las anomalías electroencefalográficas características.

2.1.2. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob iatrogénica

Las variedades iatrogénicas tienen una presentación clínica similar a la descrita en la ECJ esporádica con más frecuencia de formas atáxicas, aunque la edad de comienzo suele ser inferior. En los casos en que ha podido determinarse, el periodo de incubación ha llegado a ser hasta de 30 años (Brown et al., 2000)

2.1.3. Enfermedades familiares por priónes

En general, las variedades familiares tienen una mayor diversidad clinicopatológica que la ECJ esporádica. Algunas enfermedades constituyen entidades independientes, como el Insomnio Familiar Letal o el Síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker. Cuando se han realizado investigaciones genéticas en casos aparentemente esporádicos, se ha observado un incremento de los casos familiares portadores de una determinada mutación en el gen de la proteína priónica, incluso aunque no se conozcan otros familiares afectados. Pudiera de hecho tratarse de situaciones de penetrancia incompleta de la genopatía.

2.1.4. Variante de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob

La edad media de inicio es inferior a la ECJ esporádica, alrededor de los 30 años, pero no es exclusiva de pacientes jóvenes, ya que se ha descrito un paciente de 74 años (Lorains et al., 2001). Por otro lado, la duración de la enfermedad es mayor, con una media de 14 meses. No se ha descrito predominio en uno u otro sexo (Spencer et al., 2002).

Esta vECJ se suele iniciar por síntomas psiquiátricos inespecíficos, que no permiten una distinción con otras enfermedades psíquicas más comunes. A lo largo de varios meses los pacientes experimentan síntomas depresivos y trastorno de conducta acompañados de insomnio y adelgazamiento. Son frecuentes las ilusiones y las alucinaciones auditivas o visuales (Zeidler et al., 1997).

La primera consulta suele orientarse hacia el psiquiatra. Por otro lado, parece observarse en este periodo una asociación frecuente con síntomas sensitivos persistentes, lo cual puede sugerir el diagnóstico, se describen como disestesias en las extremidades inferiores, evocando sintomatología neuropática. El resto de la sintomatología neurológica aparece meses después del inicio, en forma de inestabilidad, ataxia y deterioro mental progresivos.

Como se describe más adelante, estas diferencias clínicas se acompañan de otras en algunos estudios complementarios (electroencefalograma y resonancia magnética cerebral) que revelan en la vECJ anomalías muy distintas de la variedad esporádica. También la anatomía patológica tiene rasgos peculiares ya que, a la triada característica de las encefalopatías espongiformes transmisibles (cambios espongiformes, pérdida neuronal y gliosis), se asocia la presencia de placas floridas; esta denominación deriva de su apariencia, con un centro constituido por material amiloideo rodeado de vacuolas.

2.2. Diagnóstico

2.2.1. Pruebas de rutina clínica

Las pruebas complementarias de rutina no suelen revelar anomalías destacables en pacientes con sospecha de padecer una EET. Sin embargo son exámenes que deberán practicarse a fin de descartar otras enfermedades con las que pudieran confundirse.

2.2.2. Neurofisiología clínica.

En el curso de la enfermedad, el electroencefalograma (EEG) revela frecuentemente una actividad muy característica en forma de complejos de ondas trifásicas que se repiten de forma periódica o pseudoperiódica, con una frecuencia de 0,5-2 Hz. Esta actividad paroxística no guarda relación con las mioclonias y puede faltar o estar ausente en las primeras fases de la enfermedad. De hecho, en algunos pacientes con una ECJ esporádica falta el patrón electroencefalográfico característico; sin embargo, un EEG persistentemente normal debe hacer dudar del diagnóstico.

Es importante efectuar un seguimiento electroencefalográfico, al menos semanal, de los pacientes con un cuadro clínico sugestivo de ECJ sobre todo si se carece de una alternativa diagnóstica, dado que el patrón periódico puede aparecer en cualquier momento de la evolución. Con la progresión de la enfermedad la actividad bioeléctrica cerebral de fondo tiende a enlentecerse y el intervalo entre los complejos se alarga llegando a desaparecer en algunos pacientes, al menos en los últimos estadios.

Este patrón electroencefalográfico no es exclusivo de la ECJ y puede aparecer en otros procesos con los que puede confundirse: enfermedad de Alzheimer, demencia vascular o enfermedad de Binswanger, síndrome MELAS, encefalopatía postanóxica o metabólica (hiperamonemia, hiperparatiroidismo, hiper o hiponatremia, hipoglucemia, encefalitis de Hashimoto y encefalopatía hepática). También se ha descrito en casos de intoxicación por fármacos, tales como baclofen, litio, mianserina o metrizamida, y en estados de privación barbitúrica.

Los criterios electroencefalográficos de la ECJ esporádica no han sido adecuadamente validados y están sujetos a la interpretación subjetiva de los diversos observadores. En todo caso, estas alteraciones electroencefalográficas están ausentes en los pacientes con vECJ al igual que en algunas encefalopatías espongiformes transmisibles familiares, como Síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker o Insomnio Familiar Letal. Lo que no quiere significar que estos u otros estudios neurofisiológicos

lógicos que puedan practicarse (registros de sueño, potenciales evocados, etc.) sean normales. La disfunción que subyace en cualquiera de estas enfermedades es susceptible de originar modificaciones notorias, por poco específicas que resulten.

2.2.3. Determinación de la proteína 14-3-3, estudio genético y estudio molecular

El diagnóstico clínico de las enfermedades por priones se ha basado generalmente en la sintomatología descrita (Masters et al., 1979). Es frecuente no llegar a un diagnóstico definitivo en estas enfermedades debido a su baja incidencia, a la falta de pruebas complementarias que ayuden al diagnóstico y a que son necesarias medidas especiales de bioseguridad para su estudio anatomopatológico.

El desarrollo de nuevos marcadores diagnósticos *premortem* ayuda a un diagnósticos diferencial en pacientes con sospecha de enfermedad por priones. Estos marcadores apoyan o excluyen el diagnóstico clínico de la enfermedad ayudando a identificar las variantes no comunes con síntomas clínicos atípicos.

Ante una sospecha diagnóstica de enfermedad por priones deben de ser solicitadas al laboratorio de apoyo diagnóstico las siguientes pruebas complementarias:

- determinación de proteína 14-3-3 en LCR
- estudio genético.
- estudio molecular.

Determinación de proteína 14-3-3 en LCR

El estudio del LCR (figura 1) juega un papel importante en el diagnóstico y manejo de varias enfermedades neurológicas. La mayor parte de las proteínas del LCR proceden del plasma y sólo un 20% proceden del cerebro. Algunas proteínas del LCR procedentes del cerebro actúan como marcadores de patologías, así las enolases específicas de las neuronas son marcadores de muerte neuronal (Mokuno et al., 1983), las proteínas S100 son marcadores de activación de astrocitos (Otto et al., 1997). Se cree que la presencia de proteína 14-3-3 en LCR es también un marcador de muerte neuronal (Zerr et al., 1998)

La determinación de la proteína 14-3-3 en el LCR es una prueba diagnóstica muy sensible (94%), altamente específica (93%) y con valores predictivos positivo y negativo elevados (95% y 92%) para el diagnóstico de la ECJ esporádica (Zerr et al., 1998). La sensibilidad de esta prueba decrece en los casos de ECJ iatrogénicos (Brown et al., 2000), en los casos de origen familiar (Zerr et al., 1998) y en los casos de vECJ (Green et al., 2001). Los falsos positivos encontrados (Tabla 3) se reducen considerablemente cuando la determinación de esta proteína se realiza en un contexto clínico de sospecha diagnóstica de ECJ. En 1998, distintos estudios sobre los índices predictivos de la proteína 14-3-3 en el diagnóstico de la ECJ esporádica llevaron a la OMS a recomendar la inclusión de la prueba de la proteína 14-3-3 como criterio diagnóstico de probable ECJ (WHO/EMC/ZDI/98.9) (Anexo I).

TABLA 3. OTRAS ENFERMEDADES EN LAS QUE SE DETECTA PROTEÍNA 14-3-3 EN LCR

Encefalitis de Hashimoto
Herpes simplex y otros virus
Hemorragia subaracnoidea
Hipoxia cerebral
Encefalopatía metabólica después de intoxicación con barbitúricos
Glioblastoma
Encefalopatía paraneoplásica
Accidente cerebrovascular agudo

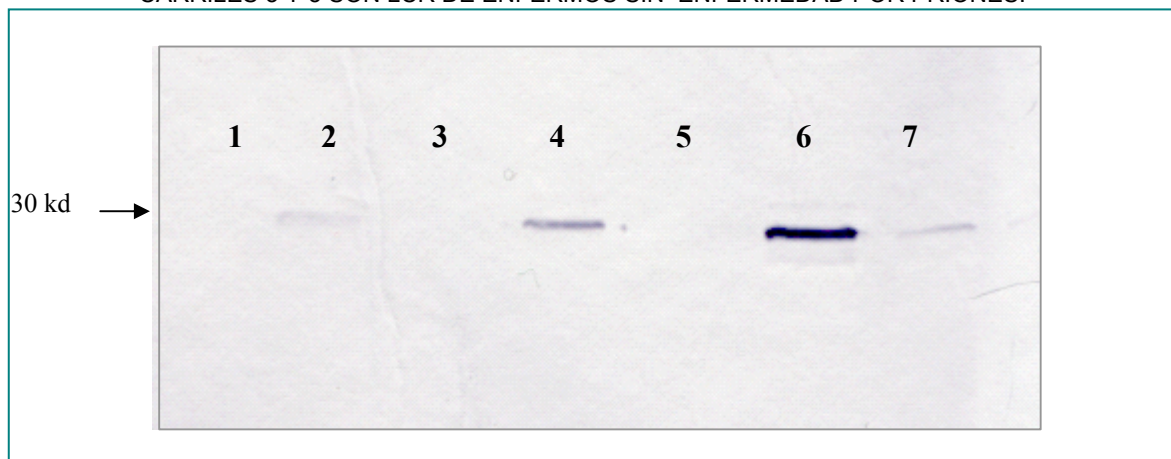
La proteína 14-3-3 se detecta en el LCR en estadios tempranos de la enfermedad, incluso la experimentación con primates revela que puede encontrarse en el LCR en una fase presintomática de la enfermedad (Hsich et al.,

1996). Esta proteína se mantiene estable en el LCR después de varios ciclos de congelación y descongelación, y también almacenada a 20°C durante varios días, facilitando esto el envío del LCR al laboratorio. Es importante que

la muestra de LCR no esté contaminada con hematíes ya que esto puede generar falsos positivos.

Las normas de envío al laboratorio tanto de LCR para la realización de esta prueba como de sangre para el estudio genético aparecen en el Anexo IV.

FIGURA 1. DETERMINACIÓN DE PROTEÍNA 14-3-3 EN LCR. CARRIL 4 CONTROL POSITIVO, CARRIL 1 CONTROL NEGATIVO. CARRILES 2, 6 Y 7 PERTENECEN A LCR DE PACIENTES CON ECJ. CARRILES 3 Y 5 SON LCR DE ENFERMOS SIN ENFERMEDAD POR PRIONES.



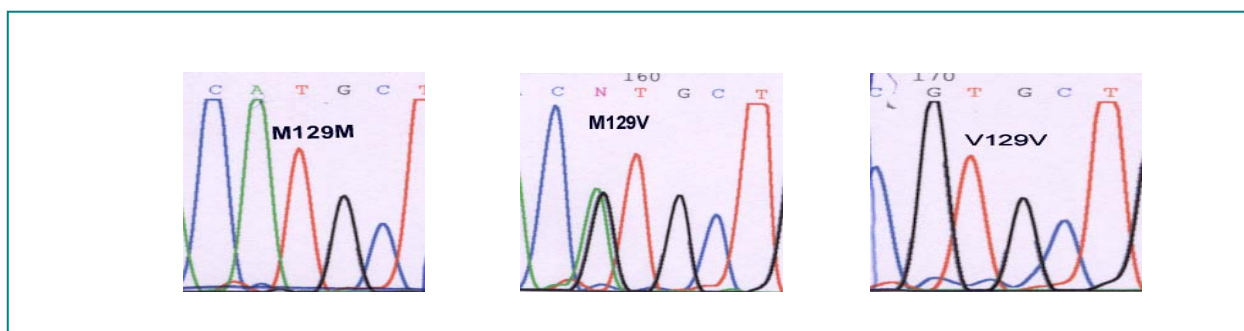
Estudio genético

Las enfermedades por priones familiares expresan una mutación germinal en *PRNP* (Mastrianni et al., 1996), y tienen una herencia autosómica dominante. Se han descrito más de 20 mutaciones que se traducen en cuadros clínicos diversos (Tabla 4). Según Gambetti y colaboradores (Gambetti et al., 1993) la expresión de una mutación patogénica en *PRNP* en un paciente con una enfermedad neurodegenerativa, permite considerar el diagnóstico como definitivo, estando esto aceptado por los criterios clínicos diagnósticos propuestos por la OMS (WHO/EMC/ZDI/98.9). Actualmente, estos criterios diagnósticos están siendo revisados y modificados, y probablemente será necesario el estudio anatomopatológico además de la presencia de una mutación en *PRNP* para

alcanzar un diagnóstico definitivo (Grupo EU-ROCJD 2001).

El polimorfismo expresado en el codón 129 (M129V) (figura 2), el más relevante de los distintos polimorfismos del *PRNP*, parece proporcionar distinto grado de susceptibilidad de padecer una enfermedad por priones (Windl et al., 1996), sobre todo en las formas esporádicas y adquiridas. Además M129V unido a la mutación D178N, actúa como un factor de variabilidad fenotípica (Palmer et al., 1991): cuando en el alelo mutado D178N se expresa el aminoácido metionina en el codón 129 el fenotipo clínico es un IFL, mientras que si en el alelo mutado se expresa el aminoácido valina en el codón 129 el paciente desarrolla una ECJ.

FIGURA 2. SECUENCIA DEL *PRNP* CON LOS TRES GENOTIPOS M129V.



La distribución de los genotipos del M129V es diferente en el grupo de ECJ esporádica que en otros grupos de enfermos o que en la población general. Mientras que en el primer grupo predomina un M129V homocigoto (129M/M

y 129V/V), en los otros dos grupos predomina el genotipo heterocigoto (129M/V). Además en la ECJ iatrogénica un porcentaje elevado de casos son homocigotos, mientras que 129M/M es el genotipo identificado en los casos iatro-

génicos por trasplante de duramadre, 129V/V se expresa en la mayoría de los casos iatrogénicos infectados por hormona de crecimiento. Todos los casos de vECJ descritos hasta el

momento son 129M/M. En resumen, la expresión de los genotipos homocigotos ,129M/M y 129V/V, se asocia con un mayor riesgo de desarrollar una ECJ.

TABLA 4. MUTACIONES Y POLIMORFISMOS DESCRITOS EN EL GEN PRNP

Mutación/Polimorfismo	Patología
D178N(Asp-Asn)	ECJ / IFL
V180I(Val-Ile)	ECJ
T183A(Thr-Ala)	ECJ
E200K(Glu-Lys)	ECJ
R208H(Arg-His)	ECJ
V210I(Val-Ile)	ECJ
M232R(Met-Arg)	ECJ
P102L(Pro-Leu)	GSS
P105L(Pro-Leu)	GSS
A117V(Ala-Val)	GSS
Y145(Tyr-stop)	GSS
F198S(Phe-Ser)	GSS
Q217R(Gln-Arg)	GSS
129Met o Val	Polimorfismo
171 Asn o Ser	Polimorfismo
219 Glu o Lys	Polimorfismo
Delección 24pb	Polimorfismo
Inserción 24pb, 48pb 96pb	ECJ
Inserción 120pb, 144pb,168pb	ECJ
Inserción 192pb, 216pb	GSS

IFL: *Insomnio familiar Letal*; SGSS: *Síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker*; ECJ: *Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob*

Modificada de Mastrianni y Roos, 2000.

La importancia del estudio genético radica en:

1. La identificación de mutaciones y a la vez en la definición de casos sin mutación como la ECJ esporádica o la ECJ adquirida, ya que muchas veces se desconocen los antecedentes genéticos.

2. Las formas atípicas de enfermedades por priones suelen estar causadas por mutaciones en PRNP y solamente se llega a un buen diagnóstico cuando se realiza estudio

genético, de lo contrario se puede clasificar como otro tipo de enfermedad neurodegenerativa.

3. El estudio genético permite la descripción de nuevas mutaciones y polimorfismos no identificados y establece la relación entre el genotipo y el fenotipo clinicopatológico.

4. El polimorfismo M129V junto a las bases moleculares de PrP da los distintos fenotipos clinicopatológicos de las enfermedades por priones.

5. El diagnóstico de la vECJ demanda el análisis de PRNP para excluir mutaciones patogénicas y para estudiar el M129V.

6. Es importante la diferenciación de enfermedades por priones genéticas de otras patologías neurodegenerativas, particularmente la enfermedad de Alzheimer.

La OMS recomienda hacer un estudio genético a todos los pacientes con una historia familiar de enfermedad por priones. Las obvias connotaciones éticas de tal determinación hacen obligatorio obtener por parte del clínico el consentimiento informado del paciente o persona responsable de dicho paciente. Normalmente, cada hospital tiene su propio modelo de consentimiento informado, el cual no obstante, puede ser proporcionado por el laboratorio de referencia (Anexo V).

Estudios moleculares

El análisis de la presencia y del patrón de glicosilación de PrP^{sc} en biopsias de amígdala y/o cerebro mediante inmunoensayo se utiliza como herramienta para el diagnóstico diferencial de posibles casos de la vECJ.

Cuando por inmunoensayo se analiza la PrP^{sc} parcialmente digerida, se revela un patrón de tres bandas o glicofomas que corresponden a tres formas de la proteína (no glicosilada, monoglicosilada y diglicosilada), las cuales se diferencian por diferencias en la movilidad electroforética y por sus respectivos porcentajes (Collinge et al., 1996).

Las diferentes glicofomas originan cuatro tipos de cepas; los tipos 1 y 2 están asociados con la ECJ esporádica y el tipo 3 con algún caso de ECJ iatrogénica y con ECJ esporádica; la cepa tipo 4 está asociada a la vECJ (Collinge, 2001).

2.2.4. Neuroimagen.

La tomografía axial computarizada craneal carece de un patrón característico en la ECJ. En la mayoría de los pacientes es normal o pone de manifiesto únicamente una atrofia encefálica, más o menos intensa pero inespecífica. La realización de exámenes seriados mediante TAC ha permitido observar en algunos pacientes una progresiva atrofia, que puede tener un carácter localizado, por ejemplo en las estructuras de la fosa posterior. En los raros casos de variante panencefálica de ECJ, muy frecuente en Japón por circunstancias no aclaradas, la TAC puede poner de manifiesto una degeneración extensa de la sustancia blanca.

Por el contrario, la resonancia magnética (RM) craneal ha demostrado tener una mayor utilidad mayor para el diagnóstico (Schröter et al., 2000). En la ECJ esporádica es frecuente encontrar, en secuencias potenciadas en T2 o en fases de densidad protónica o fases FLAIR, una hiperseñal de los ganglios basales. Este hallazgo, aunque con una sensibilidad inferior al 70%, tiene una elevada especificidad, superior al 90%. No se ha establecido la cronología de estos hallazgos y en algunos pacientes con ECJ la realización de un examen de esta naturaleza es difícil por su escasa colaboración, pudiendo precisar de sedación más o menos intensa.

Frente a ello, en la vECJ se ha descrito en la RM craneal una hiperintensidad bilateral en el tálamo posterior, correspondiente a la región del pulvinar que se encuentra en la mayoría de los casos (alrededor del 80%).

En las figuras 3 a 7 se muestran imágenes típicas de RM tanto de ECJ esporádica como de variante de ECJ. Estas imágenes han sido generosamente cedidas por el Dr. D. Collie, del Departamento de Neurorradiología del Western General Hospital de Edimburgo (UK) y la Unidad Nacional de Vigilancia de la ECJ del Reino Unido.

FIGURA 3. ECJ ESPORÁDICA. RM axial en densidad protónica. Hay hiperintensidad homogénea en cabeza del caudado y putamen (flechas).

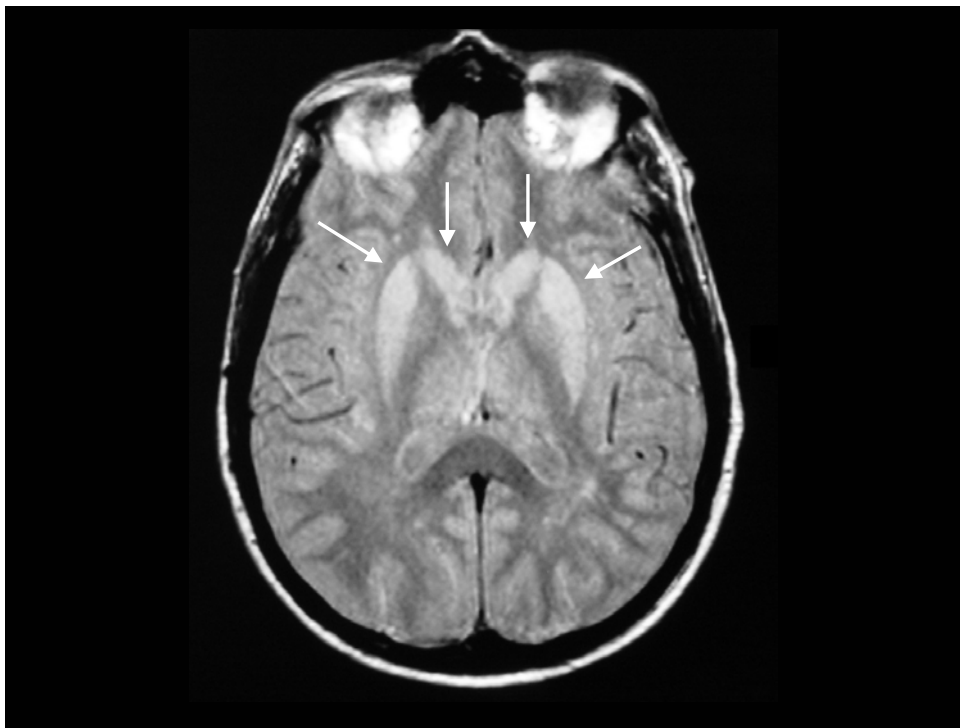


FIGURA 4. ECJ ESPORÁDICA. RM EN FLAIR. Las alteraciones en ganglios basales pueden ser más fáciles de apreciar que en otras modalidades.

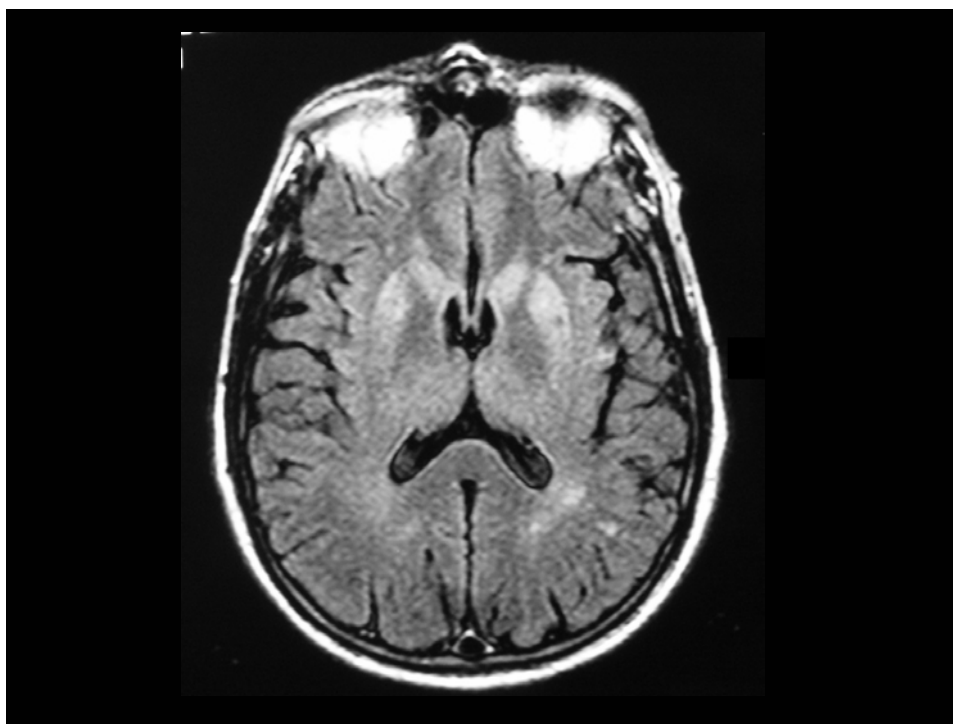


FIGURA 5. VARIANTE DE ECJ. RM AXIAL EN T2. Hiperintensidad en ganglios basales (cabeza de caudado, putamen y porciones mediales y dorsales del tálamo). La hiperintensidad es algo superior en tálamo, que muestra el denominado signo del “palo de hockey”.

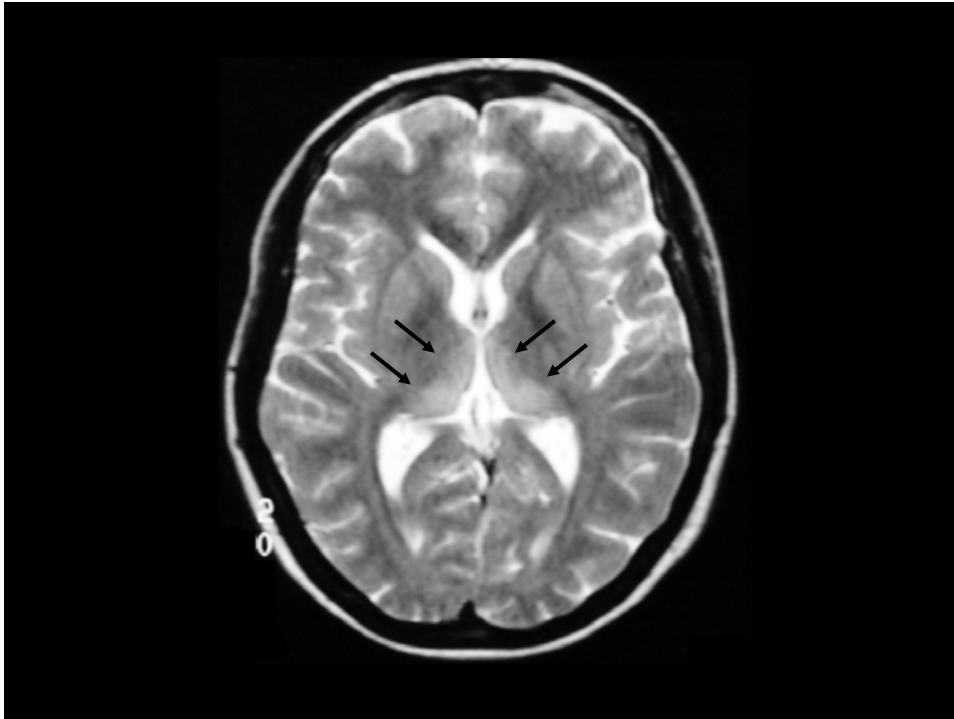


FIGURA 6. VARIANTE DE ECJ. RM en FLAIR. Hiperintensidad claramente superior en tálamo (signo del “palo de hockey”).

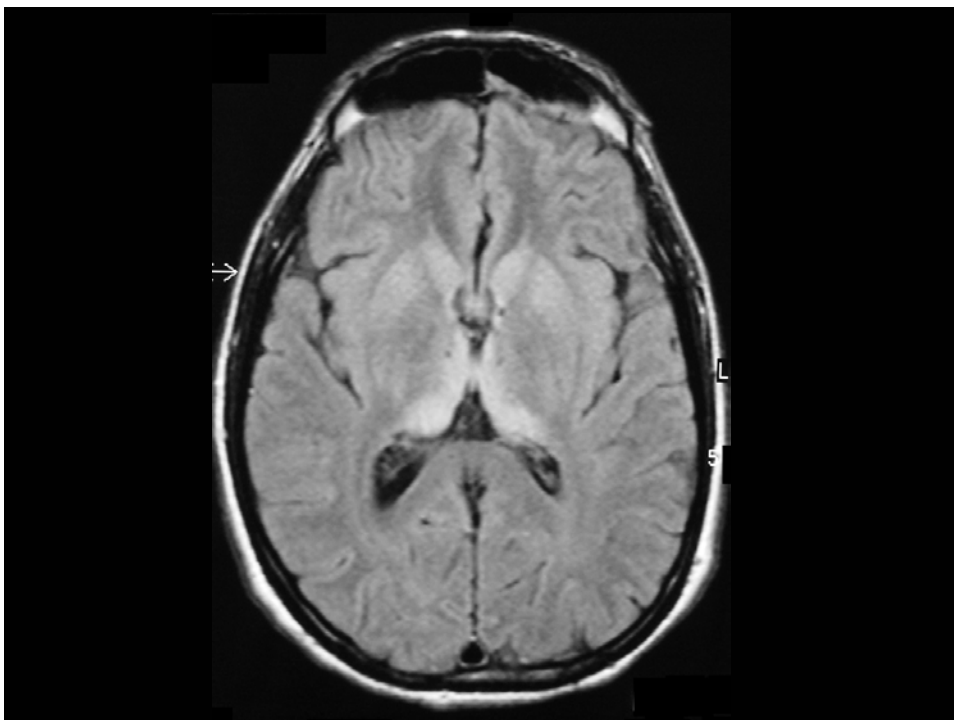
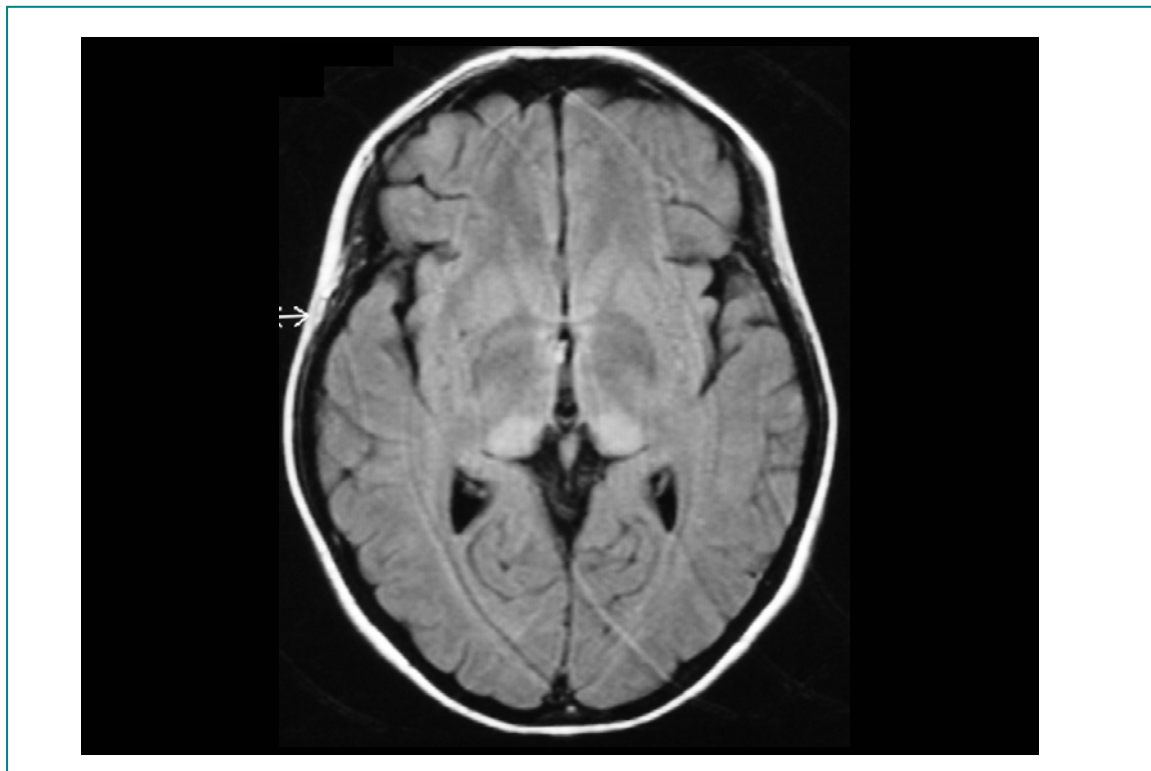


FIGURA 7. VARIANTE DE ECJ. RM AXIAL EN FLAIR. Hiperintensidad simétrica del pulvinar talámico. Signo “del pulvinar”.



2.2.5. Biopsia cerebral

La biopsia cerebral es una técnica diagnóstica que casi nunca es necesaria. Siempre cabe la posibilidad de que la zona estudiada del hemisferio no dominante resulte poco expresivo desde un punto de vista lesional, lo que podría llevar a conclusiones diagnósticas erróneas.

Por otro lado, en un paciente con una ECJ, una biopsia cerebral conlleva un elevado riesgo de contaminación del ámbito quirúrgico por lo que debe ponderarse su utilidad práctica. Posiblemente debería reservarse para las contadas ocasiones en que se considere muy importante descartar enfermedades con un tratamiento específico pero potencialmente tóxico.

2.2.6. Biopsia de amígdala (en la vECJ).

El diagnóstico de la vECJ únicamente puede confirmarse mediante el estudio anatomopatológico e inmunohistoquímico del tejido cerebral. La autopsia (o la biopsia cerebral) es, todavía hoy, imprescindible (Ironsides et al., 2000).

Algunos informes recientes parecen demostrar que el agente responsable de la vECJ se acumula en el tejido linfóide periférico (apéndice cecal y amígdala palatina), lo cual no ocurriría en otras encefalopatías espongiformes

transmisibles, incluidas las familiares. Al margen de las diferencias patogénicas que este hallazgo parece sugerir, la demostración en una biopsia de amígdala de la PrPsc a través de la técnica de inmunoensayo e inmunohistoquímica permite establecer el diagnóstico de vECJ en pacientes concretos (Hill et al., 1996; Hill et al., 1999) evitando así la realización de una biopsia cerebral.

Se ha recomendado que estos estudios se lleven a cabo en centros seleccionados. Adicionalmente, el riesgo potencial de contaminación del instrumental quirúrgico, obligaría a adoptar las medidas preventivas habituales al efecto, recogidas en el apartado correspondiente de esta guía.

La utilidad de la biopsia de amígdala en el estudio preclínico de la enfermedad no ha sido investigada. Esta técnica diagnóstica debería reservarse para aquellos pacientes que cumplan los criterios suficientes de vECJ posible, y por tanto evitarse si la RM craneal ha puesto de manifiesto hiperseñal en pulvinares.

2.2.7. Autopsia.

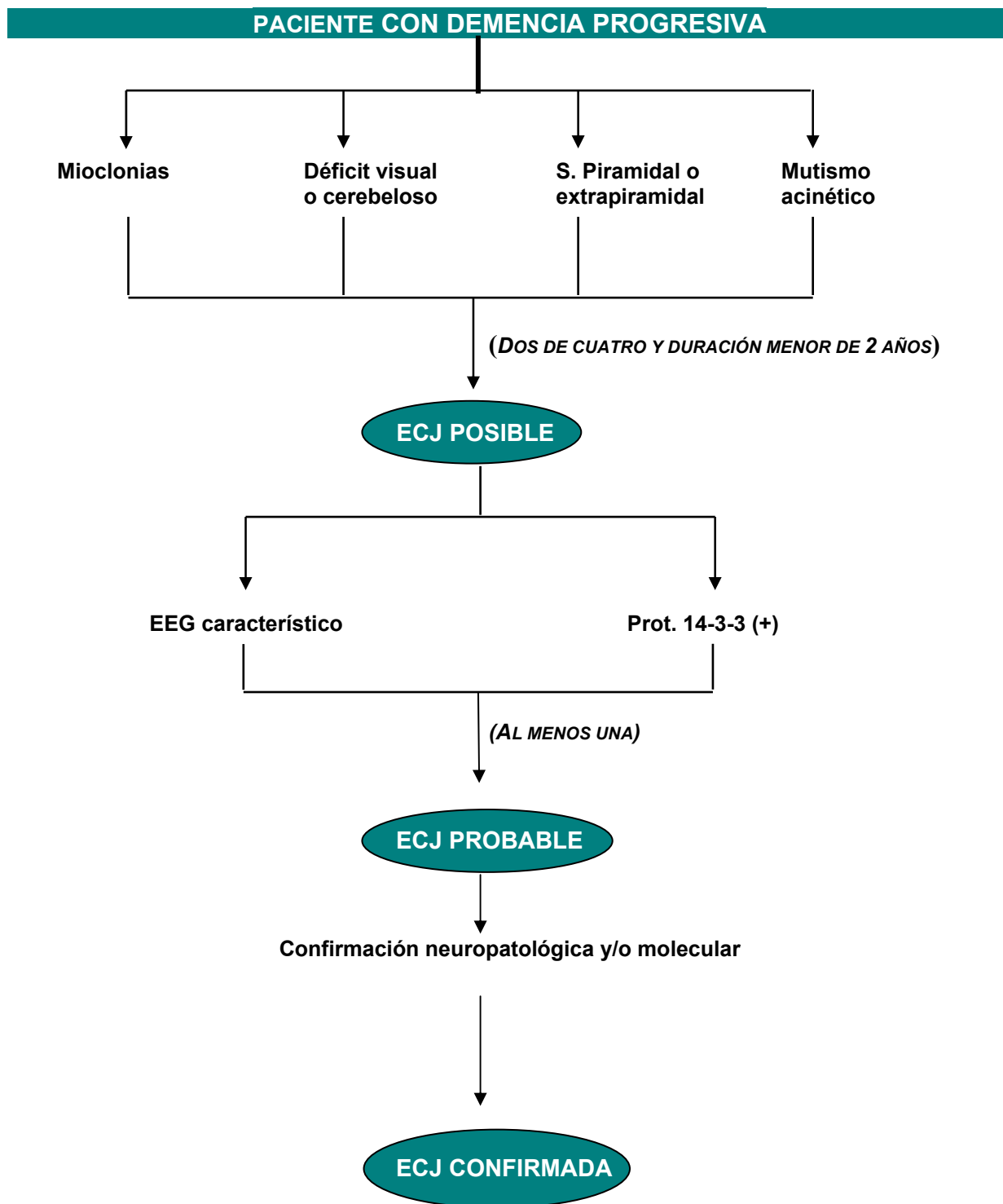
Teniendo en cuenta la dificultad y la escasa indicación de la biopsia cerebral, en la actualidad el estudio neuropatológico postmortem es el único método diagnóstico que permite esta-

blecer categóricamente el diagnóstico de la ECJ y de cualquier otra variedad de enfermedad por priones. La técnica y otras circunstancias se exponen con mayor detalle en el punto 5 de esta Guía.

2.2.8. Criterios diagnósticos.

En el Anexo I se recogen los criterios diagnósticos de las principales EETH. El algoritmo de la figura 8 pretende ser un somero esquema de trabajo referido particularmente a la ECJ esporádica.

FIGURA 8. ALGORITMO DIAGNÓSTICO EN LA ECJ ESPORÁDICA



2.3. Estrategias terapéuticas.

A nivel experimental se ha investigado la posible utilidad terapéutica de múltiples agentes antivíricos, antibióticos, antifúngicos, antiparasitarios, polianiones, antineoplásicos, inmunomoduladores, inmunosupresores, hormonas y otros. Se encuentran en investigación nuevas propuestas de inmunización y de bloqueo de enzimas y citoquinas.

En pacientes con ECJ se han probado:

- 1 Compuestos químicos y antibióticos
 - a. Polianiones (HPA-23)
 - b. Antifúngicos (Anfotericina B)
 - c. Antivíricos (amantadina, idoxuridina, vidarabina, aciclovir)
 - d. Inmunomoduladores (interferones)
 - e. Antiparasitarios derivados de acridina (quinacrina)
 - f. Derivados fenotiazínicos (clorpromazina)

Recientemente se ha administrado quinaquina y clorpromazina a un número indeterminado de pacientes según la propuesta de Prusiner (Korth et al., 2001). En Europa, este tratamiento ha sido realizado bajo una consideración de “uso compasivo”, sin haberse llevado a cabo las fases requeridas en los ensayos clínicos habituales para medicamentos de uso humano y sin un protocolo común de aplicación.

Aunque no contrastada formalmente, la eficacia de este tratamiento en la práctica parece cuestionable. Además, se han constatado en algunos pacientes los efectos secundarios característicos de estos fármacos, por lo que algunos expertos no lo recomiendan.

Se encuentran en marcha algunos ensayos clínicos con estos y otros fármacos.

QUINACRINA

- Para EETH: 200 mg / 6 h., 5 dosis (total: 1.000 mg); luego, 100 mg / 8h.
- Toxicidad (dosis altas, parenteral): cardiovascular, cutánea, gastrointestinal, SNC (psicosis tóxica)
- Eficacia no probada. Se ha propuesto por algunos expertos una duración máxima de 9 meses.

CLORPROMACINA

- Para EETH: dosis sin determinar. Se han propuesto 600 mg /día, 1 semana (preferiblemente, la 1ª semana de tratamiento con quinacrina).
- Toxicidad: parkinsonismo, discinesia tardía, agranulocitosis
- Eficacia no probada

3

**VIGILANCIA
DE LAS ENCEFALOPATÍAS
ESPONGIFORMES
TRANSMISIBLES HUMANAS
EN ESPAÑA**

3. Vigilancia de las encefalopatías espongiformes transmisibles humanas en España.

La variante de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y la Encefalopatía Espongiforme Bovina constituyen un problema de patología emergente en nuestro país y otros miembros de la Unión Europea. La aparición en 1995 de esta variante de ECJ, su relación con la EEB, y las deficiencias actuales sobre el conocimiento y repercusión de esta enfermedad, hacen que la vigilancia epidemiológica de las Encefalopatías Espongiformes Transmisibles Humanas sea una prioridad de Salud Pública, y que se deba asegurar la notificación e investigación de todas las sospechas de estas enfermedades y en todos los casos deba intentarse la confirmación diagnóstica mediante estudio anatomopatológico.

En España, la vigilancia epidemiológica de la Enfermedad de Creutzfeldt Jakob (ECJ) y del resto de EETH comenzó en 1995, al amparo de una Acción Concertada que se estaba desarrollando en otros países europeos desde 1993. Se creó entonces un Registro Nacional que se ha venido coordinando desde el Centro Nacional de Epidemiología (Instituto de Salud Carlos III - Ministerio de Sanidad y Consumo) mediante la recogida de los casos de estas enfermedades comunicados por las CCAA. En enero de 1995 se inició la recogida prospectiva de casos (aunque el Registro incluye también casos de esta enfermedad desde 1993 identificados de forma retrospectiva).

Este Registro se regula en la orden de 21 de octubre de 1996 del Ministerio de Sanidad y Consumo (BOE nº 264, de 1 de noviembre de 1996), modificada por la orden de 18 de julio de

2001 (BOE nº 190, de 9 de agosto de 2001). El Registro, de base poblacional, ha funcionado ininterrumpidamente suministrando datos según los criterios de declaración establecidos por el Grupo de Trabajo para la Vigilancia de la Enfermedad en España, de acuerdo con el Grupo Europeo de Vigilancia (EUROCJD).

La **Orden Ministerial 21 de febrero de 2001 por la que se regula la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica** (Anexo III), en relación con las encefalopatías espongiformes transmisibles humanas, **establece la declaración obligatoria de las EETH**, integrándolas en la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

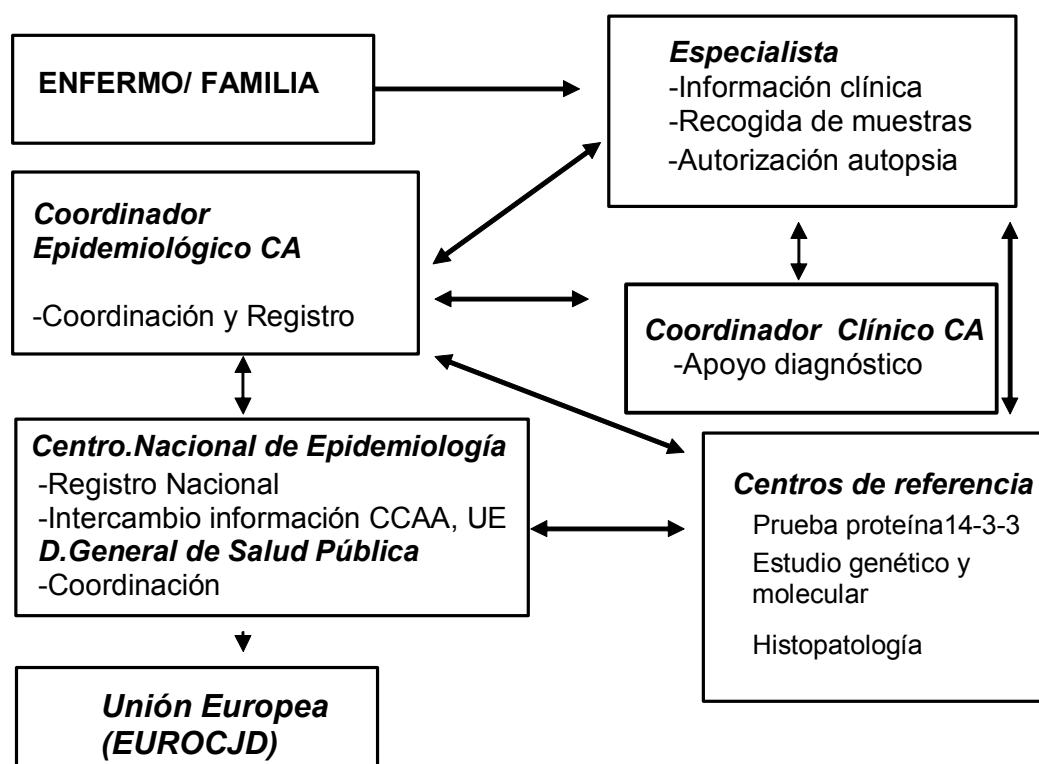
3.1. Objetivos

Los principales objetivos de la vigilancia epidemiológica de estas enfermedades son:

1. Detectar la aparición de casos de variante de ECJ.
2. Conocer el perfil clínico-epidemiológico de estas enfermedades.
3. Monitorizar su incidencia en España y estudiar su distribución.
4. Identificar posibles factores de riesgo.
5. Detectar la aparición de casos iatrogénicos.
6. Establecer comparaciones epidemiológicas con otros países, particularmente el Reino Unido.

3.2. Estructura de la red de vigilancia y esquema de notificación.

La estructura de la red de vigilancia epidemiológica de la ECJ y del resto de EETH se esquematiza en la figura. 9.

FIGURA 9. VIGILANCIA DE LAS EETH EN ESPAÑA.

CA: Comunidad Autónoma
UE: Unión Europea

Los criterios diagnósticos de las diversas EETH se muestran en el Anexo I.

Según consta en la Orden Ministerial de 21 de febrero de 2001 por la que se regula la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (Anexo III), la notificación de caso debe hacerse de forma obligatoria cuando se diagnostique un caso sospechoso de EETH. Ante la sospecha de un caso de EETH, el clínico responsable del caso lo notificará a la Unidad de Vigilancia Epidemiológica de su Comunidad, utilizando un cuestionario unitario y homogéneo (Anexo II), remitiéndose desde ésta una copia del mismo al Registro del Centro Nacional de Epidemiología. El Centro Nacional de Epidemiología actúa de Centro de Referencia para la vigilancia de las EETH en el ámbito estatal, remitiendo la información requerida a la Unión Europea (Unidad de Vigilancia de Edimburgo y Banco de Datos de Rotterdam).

En cada Comunidad Autónoma existe un coordinador clínico y un coordinador epidemiológico responsables, designados por la correspondiente Consejería competente en materia de salud pública.

La función del coordinador clínico es proporcionar al médico notificante y a la CA, por requerimiento de los mismos o propia iniciativa,

el apoyo diagnóstico y el asesoramiento necesario en todos los temas relacionados con la enfermedad, coordinando su actividad con la del epidemiólogo responsable.

El coordinador epidemiológico tiene la responsabilidad de coordinar toda la actividad de vigilancia dentro de cada Comunidad, recogiendo la información actualizada pertinente a cada caso durante su seguimiento, gestionar el registro de su Comunidad y mantener contacto con el coordinador clínico y el Centro Nacional de Epidemiología.

Cada coordinador epidemiológico comunica al Centro Nacional de Epidemiología datos sobre nuevos casos o actualizaciones incluyendo la pérdida en el seguimiento, con una periodicidad mínima trimestral. Cada Comunidad establece la forma organizativa interna de la vigilancia epidemiológica que garantice el seguimiento de casos y la comunicación evitando duplicidades y garantizando la confidencialidad del proceso.

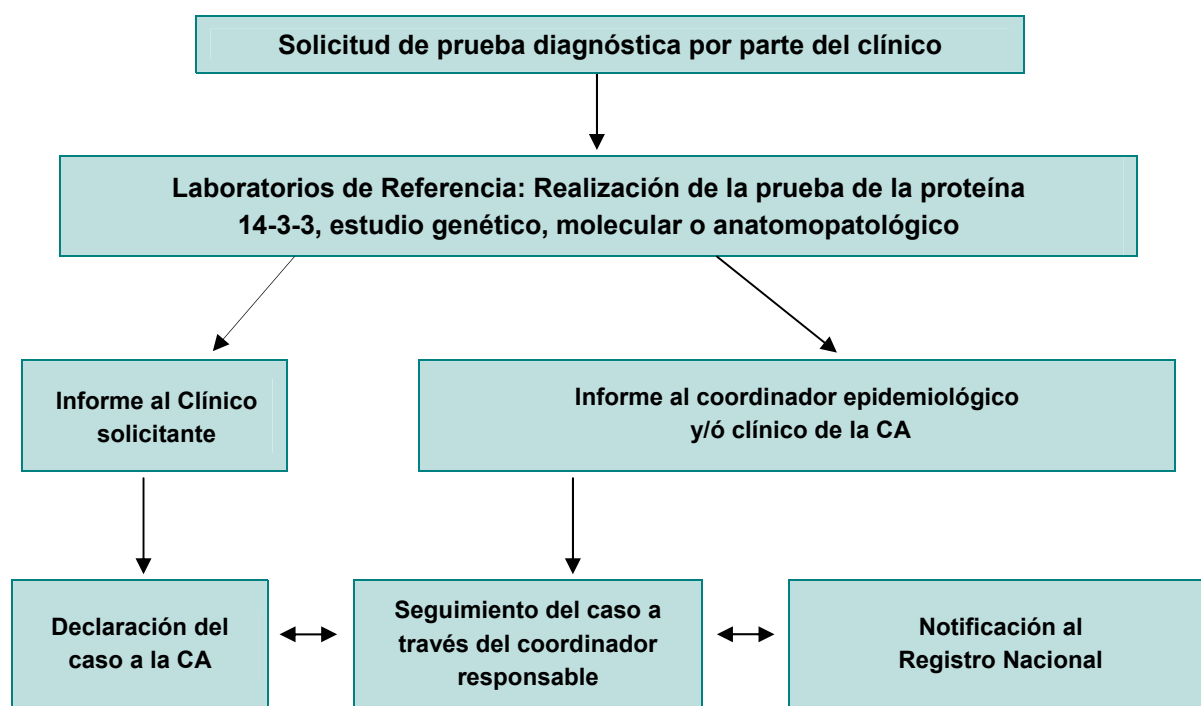
Es misión del médico notificante, responsable de la asistencia al caso, recoger toda la información clínica y de posibles factores de riesgo en colaboración, si es preciso, con los coordinadores de su Comunidad. En caso de

fallecimiento del enfermo solicitará a los familiares la autorización para la necropsia.

Con el fin de mejorar el sistema de vigilancia y evitar las pérdidas tanto en la notificación como en el seguimiento, se ha considerado necesario que los centros de referencia (donde se realizan las pruebas de la proteína 14-3-3, el estudio genético, el estudio anatomopatológico o el estudio molecular), emitan un informe con los resultados de los estudios realizados, además de al clínico solicitante, al coordinador

epidemiológico y/o clínico de la Comunidad correspondiente (según la dinámica de la vigilancia de estas enfermedades en las distintas Comunidades Autónomas, los responsables en cada una de ellas se pondrán de acuerdo con los laboratorios de referencia respecto a quien debe ser notificada esta información).

El esquema del flujo de información que se recomienda es el siguiente:



3.3. Datos del Registro Nacional.

El número total de casos de EET notificados al Registro Nacional desde 1993 se muestra en la Tabla 5. Como puede observarse la gran

mayoría de los casos son ECJ esporádica y, hasta el momento, no se ha identificado ningún caso de vECJ.

TABLA 5. NÚMERO DE CASOS DE EETH NOTIFICADOS AL REGISTRO NACIONAL EN EL PERIODO 1995-2002*.

	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	TOTAL
ECJ Esporádico	24	26	20	33	43	68	51	57	67	45	434
Confirmado	13	14	9	9	12	27	18	19	37	15	173
Probable	10	12	9	19	31	36	29	34	27	27	234
Posible	1	0	2	5	0	5	4	4	3	3	27
ECJ Familiar	1	0	3	1	1	1	5	4	3	3	22
ECJ Iatrogénico	2	0	0	0	0	1	0	1	1	1	6
TOTAL ECJ	27	26	23	34	44	70	56	62	71	49	462
IFL	0	2	1	1	1	5	6	2	5	3	26
GSS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
VECJ	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0

*Actualizado a 5 de Febrero de 2003. El periodo 1993-94 fue de estudio retrospectivo

Se observa que el número anual de casos ha ido aumentando desde 1993. El aumento de los casos probablemente no se debe a un incremento real de la incidencia, sino a una mejora en el sistema de vigilancia.

La incidencia de ECJ esporádica a nivel nacional en 1999 ha sido de 1,20, en 2000 de 1,30 y en 2001 de 1,6 casos por millón de habitantes/año (para calcular las tasas de incidencia se tienen en cuenta únicamente los casos confirmados y probables). Los datos del año 2002 son todavía provisionales, debido a que existe un importante retraso en la notificación de esta enfermedad. En este sentido, es también posible que se modifiquen en los próximos meses los casos del año 2001. El porcentaje de casos definitivos (confirmados) sigue siendo bajo, situándose alrededor del 38% de los casos de ECJ esporádica, lo cual es un reflejo de la falta de estudios postmortem en los casos sospechosos de ECJ. Esta falta de autopsias condiciona que, probablemente, no se diagnostiquen todos los casos de esta clase de enfermedades.

En los casos recogidos en el Registro no existen diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de enfermedad por sexo. Los grupos de edad en los que con más fre-

cuencia se diagnostica la enfermedad son los de 60 a 69 años y los de 70 a 79 años, que suponen más del 70% de los casos. La duración media de la enfermedad es de 8,3 meses con una mediana de 6 meses.

Los casos a los que se les ha realizado estudio genético han ido aumentando en los últimos años, alcanzando aproximadamente un 51% en el 2000 y un 70% en el 2001. Es deseable que a todos los pacientes con sospecha de ECJ les sea realizado un estudio genético para, por una parte detectar los casos familiares, y por otra, determinar el polimorfismo en el codón 129 que tiene gran trascendencia especialmente en el estudio de los casos de vECJ.

Al estudiar este polimorfismo del codón 129, observamos que de los casos esporádicos de ECJ, el 60% son M/M, el 18% V/V, y el 22% son heterocigotos. Esto coincide con lo descrito en otras series, en las que se observa que, a diferencia de lo que ocurre en población general (en la cual lo más frecuente es ser heterocigoto para este polimorfismo), en estos pacientes lo más común es ser homocigoto. Las mutaciones más frecuentes en el gen PRNP encontrada en los casos familiares son la 178 y la 200, y todos los casos de IFL declarados tienen mutación 178.

FIGURA 10 INCIDENCIA POR MILLÓN DE HABITANTES/AÑO PARA EL PERIODO 1998/OCTUBRE 2002 POR CCAA DE ECJ ESPORÁDICA, CONFIRMADA O PROBABLE

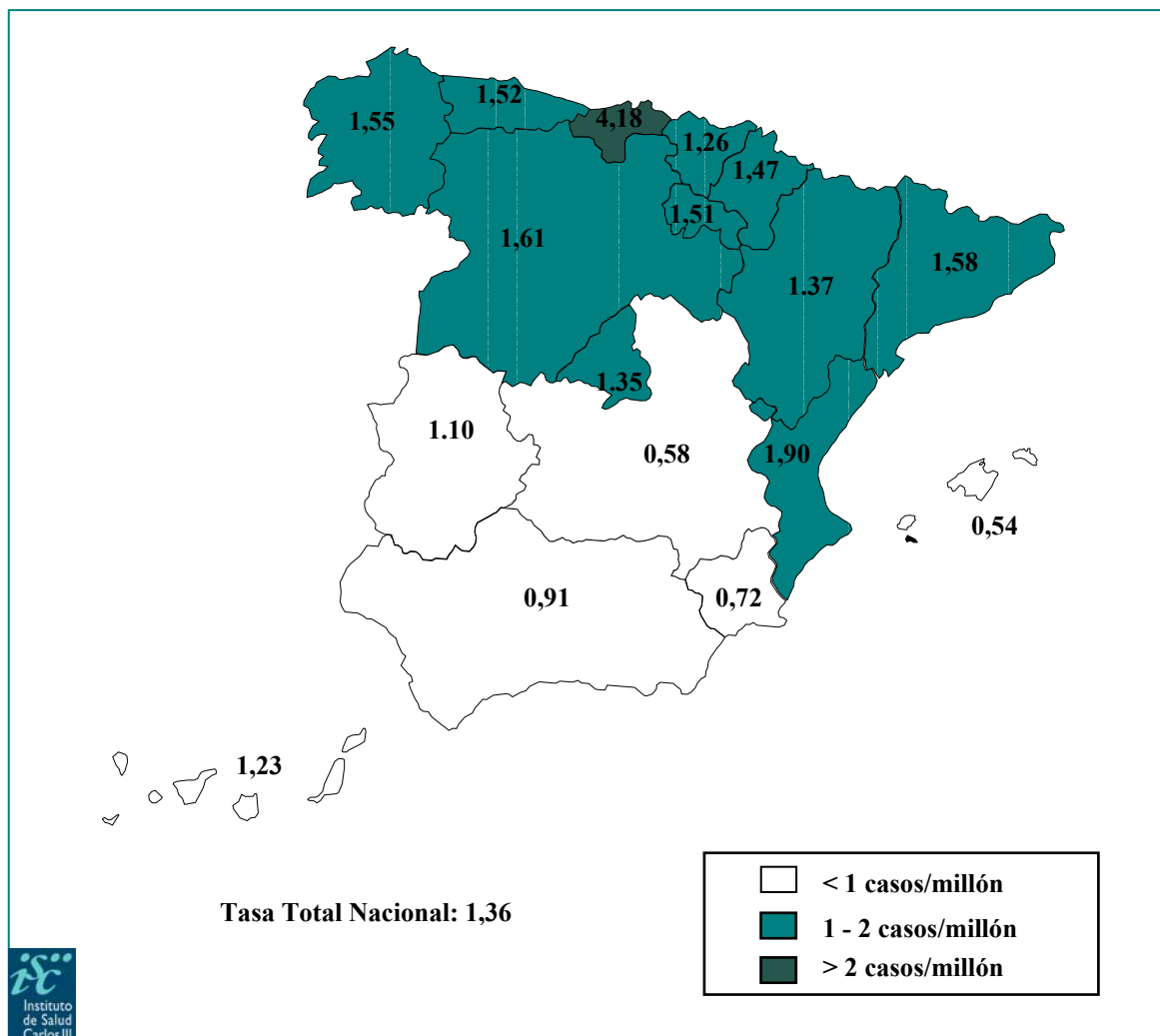


FIGURA 11. CARACTERÍSTICAS DIAGNÓSTICAS DE LOS CASOS DEL REGISTRO NACIONAL DE ENCEFALOPATÍAS ESPONGIFORMES TRANSMISIBLES HUMANAS (ACTUALIZADO A OCTUBRE DE 2002).

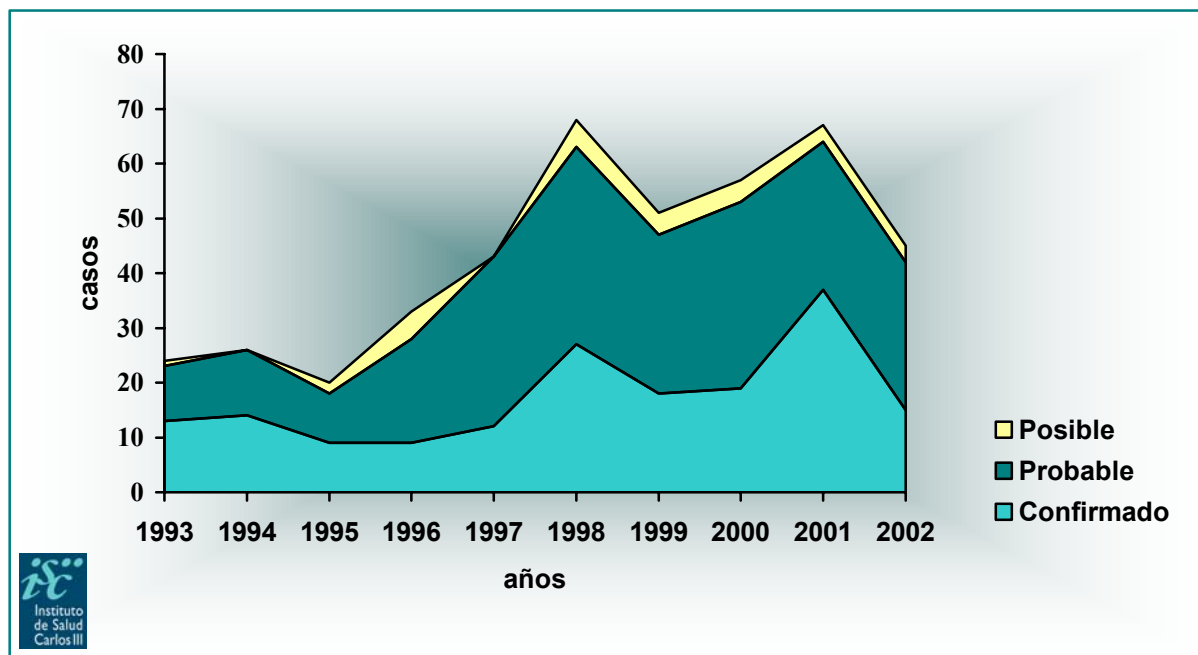
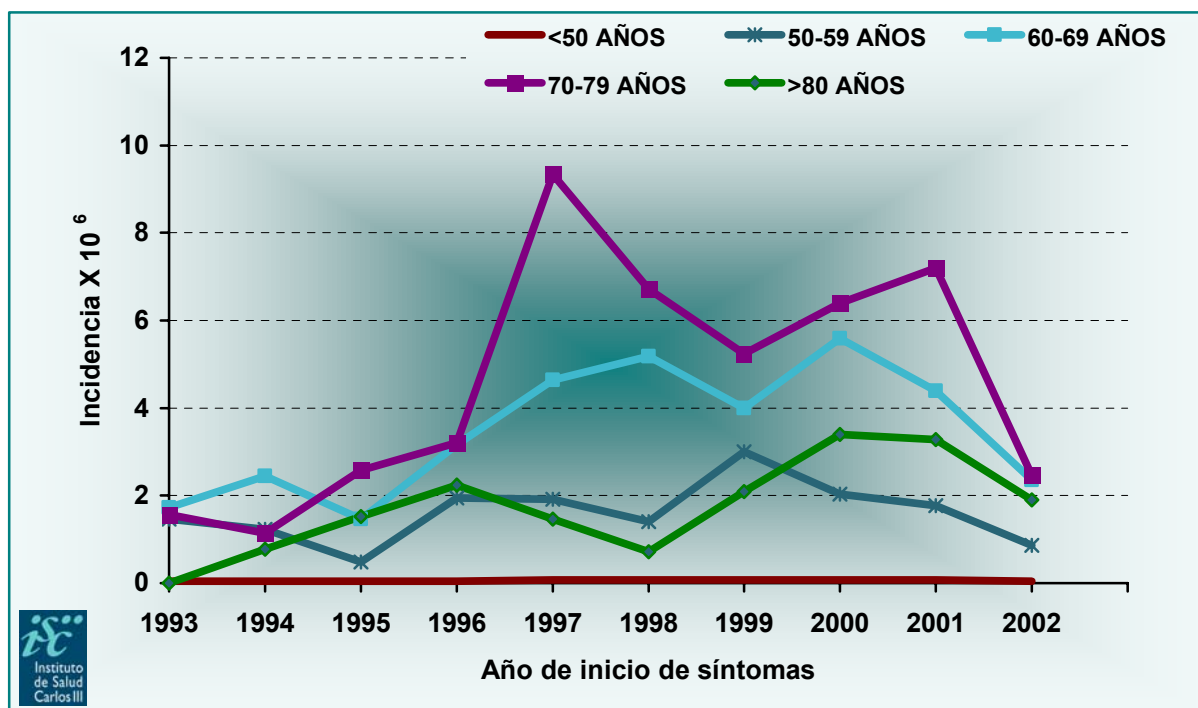


FIGURA 12. INCIDENCIA ANUAL POR GRUPOS DE EDAD DE ECJ ESPORÁDICA CONFIRMADA O PROBABLE (ACTUALIZADO A OCTUBRE DE 2002).



4

BIOSEGURIDAD

4. Bioseguridad.

4.1. Normas generales y evaluación del riesgo.

Se entiende como norma de Bioseguridad toda medida relativa a cualquier actividad para salvaguardar a la población y al ambiente de los efectos nocivos provocados por agentes biológicos, generalmente infecciosos.

Los priones humanos han de manipularse con Niveles de Bioseguridad 2 ó 3 derogado, según las circunstancias (ver apartado 4.6.1).

Al considerar las medidas para prevenir la transmisión de EET de los pacientes a otros individuos (a otros pacientes, a trabajadores sanitarios o a otros cuidadores), es importante estipular categorías diferentes de riesgo. Estas categorías de riesgo dependerán de:

- La probabilidad de que un individuo tenga o pueda desarrollar EET (confirmación o sospecha).
- El nivel de infectividad de los tejidos o fluidos de estos individuos.
- La naturaleza o vía de exposición a estos tejidos.

4.1.1. Identificación de personas de especial riesgo a quien se deben aplicar precauciones especiales.

Cualquier persona con diagnóstico confirmado o sospecha de padecer una EET debe ser considerada de riesgo. Estos pacientes deben ser atendidos usando las precauciones específicas que se describirán posteriormente.

Por otro lado, serán consideradas personas con riesgo potencial: los receptores de duramadre, los receptores de hormonas pituitarias procedentes de cadáveres humanos (especialmente si se trata de hormona de crecimiento), los receptores de trasplantes de córnea, las personas que han sufrido neurocirugía y los miembros de familias con EETH hereditaria (el 5-10% de todos los casos de EETH son hereditarios, aunque el número de familias varía ampliamente entre países).

4.1.2. Nivel de infectividad de los tejidos y fluidos.

En lo referente a ECJ esporádica, los tejidos potencialmente más infecciosos son: el sistema nervioso central (SNC), especialmente el cerebro, la médula espinal y el ojo. Estos son los “tejidos de alta infectividad”. Menor infectividad parecen tener varios órganos fuera del SNC (pulmón, hígado, riñón, bazo, ganglios linfáti-

cos, y placenta). Esta guía se referirá a estos tejidos como “tejidos de baja infectividad”. No se ha encontrado infectividad en una amplia variedad de otros tejidos (corazón, músculo esquelético, nervios periféricos, tejido adiposo, tejido gingival, suprarrenal, tiroides, próstata, intestinos, testículos) o en secreciones corporales o excreciones (orina, heces, saliva, secreción mucosa, semen, leche, lágrimas, sudor, exudado seroso). Estos tejidos se clasifican como “tejidos de infectividad no detectable”. En el caso de vECJ, incluso durante el periodo preclínico, la infectividad de los tejidos, por ejemplo los de órganos ricos en tejido linfático, podría ser superior (Wadsworth et al., 2001).

Aunque el LCR, en general, es considerado un tejido de baja infectividad, debido a su procedencia del SNC debe ser considerado potencialmente infeccioso. Por ello, es recomendable que se extremen las precauciones en la toma de muestras y su manejo (ver apartada 4.2.1 b).

Los estudios experimentales dejan como cuestión objeto de debate la infectividad de la sangre. Sin embargo, incluso aún cuando el potencial infeccioso ha sido detectado en laboratorio, no hay evidencia de transmisión de ECJ por transfusión en humanos.

4.1.3. Vía de exposición.

La determinación del riesgo de infectividad de un tejido está condicionada por la vía de exposición. La exposición con piel intacta o membranas mucosas (excepto las del ojo) supone un riesgo despreciable; sin embargo, es prudente y recomendable que se evite tal exposición especialmente al trabajar con cualquier tejido de infectividad alta. Las exposiciones de contacto con piel o membranas mucosas no intactas, salpicaduras a los ojos e inoculaciones con aguja o bisturí o cualquier otro instrumento cortante o punzante suponen un riesgo potencial mayor. Así, es prudente poner las máximas precauciones para evitar estos tipos de exposiciones. Las exposiciones a SNC (es decir, la inoculación en ojo o SNC) con cualquier material infeccioso suponen por sí mismas un riesgo importante, y siempre deben tomarse las precauciones apropiadas para evitar estos tipos de exposiciones.

Riesgo de transmisión por productos sanguíneos y donación.

Aunque la transmisión de EETH persona-persona con productos sanguíneos no está demostrada, con el fin de evitar el teórico riesgo, la OMS y la Comunidad Europea recomiendan eliminar de la donación de sangre y de la donación de tejidos y órganos a los en-

fermos de ECJ, a las personas con historia familiar de ECJ y a los que hubieran recibido implantes de duramadre biológica o de córnea u hormonas hipofisarias de origen humano. En España estos criterios de exclusión de donantes están regulados por la Orden de 7 de febrero de 1996 de desarrollo del real decreto 1854/1993, de 22 de octubre, por la que se determinan los criterios y condiciones de exclusión de donantes de sangre (BOE nº 41 de 16 de febrero de 1996).

En cuanto a la vECJ, dado el grado de desconocimiento que todavía existe y como medida de precaución, tanto por parte de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos como por la FDA, se recomienda la retirada de cualquier lote de hemoderivados del mercado cuando un donante que haya contribuido al volumen de plasma empleado en su fabricación sea posteriormente diagnosticado de la vECJ.

En la Unión Europea se ha recomendado, además, no emplear para la fabricación de hemoderivados plasma procedente de zonas en las que haya habido acumulación de casos de vECJ (i.e. Reino Unido). Aunque el riesgo de transmisión a través de sangre es desconocido, con esta medida se intenta evitar especialmente que una posible unidad contaminada contribuya a un volumen de plasma del que se obtenga albúmina que pudiera posteriormente emplearse como excipiente en vacunas. En Reino Unido, todo el plasma utilizado es importado.

La FDA aprobó en el año 2000 una medida adicional con objeto de reducir la posible transmisión de la vECJ a través de sangre y/o sus derivados consistente en la exclusión como donantes de aquellas personas que hubieran pasado 6 meses o más (como periodo acumulativo) en el Reino Unido durante los años 1980-1996. Actualmente, ha reducido esta estancia a 3 meses. Además de EEUU, varios países (Canadá, Australia, Nueva Zelanda, Suiza, Japón, Alemania y España entre otros) han adoptado este tipo de medida, aunque el tiempo de estancia acumulado en Reino Unido suele ser mayor.

Las últimas recomendaciones de la Comisión Nacional de Hemoterapia respecto a las EETH se recogen en el Anexo VI.

4.2. Precauciones en la atención al paciente: procedimientos médicos y quirúrgicos.

Los conocimientos actuales sugieren que el contacto habitual con el paciente así como el que implican los cuidados clínicos de rutina no representan riesgo para la salud de los trabajadores ni familiares. No hay evidencia de infectividad en saliva, secreciones corporales o ex-

cretas. Sin embargo, se requieren precauciones especiales en la manipulación de tejidos considerados de alto riesgo, tales como los del sistema nervioso central, ojos o líquido cefalorraquídeo. En este punto hay que resaltar la importancia de mantener las Precauciones Universales.

Las personas responsables de cuidar a estos pacientes, los profesionales de la salud y el personal de servicios funerarios deberían adoptar las siguientes normas cuando trabajan con una persona que padece o es sospechosa de padecer una EETH (Mocsny 1998; Steelman 1999; Goullet 1999):

Medio habitual y áreas de trabajo quirúrgico o examen post-mortem:

- No se requiere habitación individual.
- No son necesarias especiales precauciones en el manejo de utensilios de comida, tubos de nutrición, o cualquier otro fómite que únicamente haya estado en contacto con la piel.
- La ropa de cama utilizada y/o sucia debe ser lavada y secada de acuerdo con la práctica habitual. Los guantes se desechan y las manos se lavan y secan después del contacto sin ser necesarias otras precauciones.
- La ropa impregnada con sangre, LCR o tejidos de alto riesgo debe ser eliminada por incineración.
- Las superficies como por ejemplo mesa quirúrgica, mesa de instrumentación, etc, deberán ser protegidas con materiales impermeables y de un sólo uso.
- Las superficies deberán ser lavadas con NaOH 1N dejándolo actuar durante una hora a temperatura ambiente.

Protección personal:

- Cubrir los cortes y abrasiones con apósitos impermeables.
- Llevar puestos guantes de látex cuando se manipulen residuos y fluidos de un paciente o cuando se realicen curas de heridas.
- Lavarse las manos y la piel expuesta antes de comer, beber o fumar.

Instrumentos:

- Si es posible, los instrumentos utilizados deberán ser de un sólo uso.
- Todos los instrumentos desechables utilizados, batas protectoras, tejidos y lí-

quidos corporales deben ser destruidos por incineración.

4.2.1. Procedimientos médicos.

La aplicación de procedimientos de control en cualquier intervención médica o quirúrgica reducirá el riesgo de infección, siendo imprescindible planear cuidadosamente no sólo la técnica a aplicar sino todo lo que rodea a la misma (personal, quirófano, instrumental...)

No se requieren medidas especiales en procedimientos donde exista contacto con tejidos considerados no infectivos. Se requerirán precauciones especiales cuando los procedimientos conlleven contacto con los tejidos de alta o baja infectividad.

- a. Investigaciones no invasivas, como RM o Rx, no requieren precauciones específicas.
- b. Durante intervenciones invasivas que puedan involucrar tejidos de alta infectividad o LCR en los pacientes de riesgo alto (por ejemplo, punción lumbar o toma de muestras de LCR por drenaje ventricular), se han de tomar estrictas medidas de protección de personal, incluyendo la utilización de gafas, así como de posterior descontaminación del medio e instrumental.
- c. Las agujas de electromiograma (EMG), electroencefalograma (EEG) con electrodos intracerebrales (no usar electrodos de aguja) deben incinerarse.
- d. Los tonómetros, los protectores de los equipos que se usen en los procedimientos con láser, y otros instrumentos que estén en contacto directo con la córnea deben eliminarse en contenedores con la etiqueta de "Biorriesgo" para ser incinerados.

Una aproximación conservadora podría ser el realizar estos procedimientos al final del día para proceder a una descontaminación terminal.

4.2.2. Procedimientos quirúrgicos.

No existe evidencia epidemiológica de la existencia de procedimientos quirúrgicos de riesgo definido en intervenciones a pacientes con ECJ, aunque la cirugía ocular y del SNC podrían constituir exposiciones de alto riesgo. Las asociaciones descritas aunque no sistemáticamente para muy diversos procedimientos, ortopédicos, ginecológicos, de aparato digestivo, etc no permiten excluir la existencia de transmisión dependiente de los mismos.

Se recomienda:

- Programar la intervención de riesgo al final del día.
- Todo el equipo estará informado de las medidas de protección frente al riesgo potencial del paciente (sin olvidar al personal de otros servicios como laboratorio y esterilización)
- Existirán protocolos escritos que consideren los riesgos específicos en el manejo del paciente antes, durante y después de la intervención

La intervención debe:

- Ser realizada en un quirófano.
- Involucrar al menor número posible de personal.
- Incluir material de un solo uso: batas de quirófano impermeables, delantal impermeable, guantes, mascarilla, gafas de protección ocular, paños y sábanas.
- Siempre que sea posible se utilizará todo el equipo de un solo uso.
- El material ya utilizado debe eliminarse y moverse dentro del área quirúrgica siempre en una misma dirección.
- La eliminación de todo el equipo debe hacerse de acuerdo a las normas del apartado 4.4 y Anexo VII; la incineración es el método de elección.
- Las bolsas de residuos deben ir con la etiqueta de "Biorriesgo".
- Todas las superficies deberán limpiarse según recomendaciones especificadas en apartado 4.4 y Anexo VII.

Medidas generales de tratamiento del instrumental quirúrgico.

Los métodos para la desinfección del instrumental se presentan en el apartado 4.4. La elección del método a usar se basa en el nivel de infectividad del tejido en el que ha sido utilizado el equipo. Cuando el instrumental quirúrgico entra en contacto con los tejidos de alta infectividad, el emplear instrumental de un solo uso es una medida fuertemente recomendada. La máxima seguridad disponible se logra por la destrucción del instrumental. Cuando la destrucción no es posible debe tratarse el material de acuerdo con lo señalado a continuación y desinfectarse según apartado 4.4 y Anexo VII. La tabla 6, original de Weber y Rutala (Weber y Rutala, 2002) contiene un esquema preciso y resumido de los procedimientos recomendados en cada nivel de infectividad de tejidos. Los

instrumentos contaminados por LCR, a pesar de considerarse tejido de bajo riesgo, deben ser tratados de la misma manera que aquellos que han tenido contacto con los tejidos de alta infectividad.

Los instrumentos a tener en cuenta de forma más rigurosa son aquellos utilizados sobre tejidos de alta infectividad de pacientes con EET bien conocida. En general el nivel de exigencia en este proceso, en el que la literatura científica no ha llegado a producir información suficiente para la elaboración de normas de seguridad absoluta, ha de ser el más alto posible.

Consideraciones generales

- Es necesario desde el principio identificar los instrumentos a desechar y separarlos de los reutilizables, de manera que se evite mezclar el instrumental usado en tejidos de infectividad reconocida con aquel utilizado en los tejidos de infectividad baja antes de su limpieza
- Se guardaran los instrumentos en medio húmedo, teniendo en cuenta que no deben utilizarse productos de fijación como alcohol, formalina o glutaraldehído, hasta que se limpien y esterilicen. Estos se limpiarán lo más pronto posible después del uso para minimizar que se sequen sobre los mismos los tejidos, sangre y fluidos corporales (ver tabla 6).
- Esa limpieza precederá a la puesta en marcha del proceso de descontaminación. En caso de utilización de lavadoras para la limpieza de estos instrumentos, estas (u otro equipo) deben hacer un ciclo de vacío antes de reiniciar el uso rutinario
- Los instrumentos utilizados en tejidos contaminados no deberán lavarse antes de someterse a un procedimiento de descontaminación. Estos instrumentos, así como los utilizados en tejidos de enfermos con solamente sospecha de EET deben esterilizarse por los métodos descritos en Apartado 4.4 y Anexo VII.
- En el caso de instrumentos complejos y costosos como los sensores intra cardíacos para monitorización, endoscopios de fibra y microscopios, deben ser protegidos de la contaminación por superficies mediante su envoltura o protección con materiales desechables y sometidos al nivel de descontaminación máximo tolerable. Los elementos desmontables no susceptibles de daño por autoclavado, tratamiento con NaOH o lejía, serán tratados de esta forma-. Deben ser observadas las recomendaciones de los fabricantes con respecto al cuidado y mantenimiento de los equipos
- La tapa o cobertores de las superficies de trabajo que puedan quitarse deben incinerarse.
- Para la limpieza y desinfección de las superficies subyacentes está recomendado que se sometan a los procedimientos de desinfección según el apartado 4.4 y Anexo VII.
- Deben cuidarse las prácticas de seguridad recomendadas al trabajar con los productos químicos de riesgo como el hidróxido de sodio (NaOH, "sosa") y el hipoclorito de sodio (NaOCl, "lejía") (vea el Anexo VII para las composiciones)

TABLA 6. MEDIDAS FUNDAMENTALES DEL CONTROL DE LA INFECCIÓN EN EL MANEJO QUIRÚRGICO DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO CONFIRMADO O DE SOSPECHA DE EETH: DESCONTAMINACIÓN DE EQUIPOS MÉDICOS

1. Tejidos de alto-riesgo procedentes de pacientes de riesgo (ejemplo, ECJ conocida o sospechada) y equipos médicos de capacidad contaminante alta y media*	
1.1.	Los equipos, que tras un procedimiento de limpieza y eliminación efectiva de tejidos (ej. Instrumental quirúrgico), pueden ser limpiados y luego esterilizados por autoclave a 134°C durante un tiempo ≥ 18 minutos en un esterilizador al vacío, o a 132°C durante 1 hora en un autoclave de tipo gravitatorio
1.2.	Los equipos que son de imposible o difícil limpieza deben ser desechados. Como alternativa, se deberían colocar los equipos contaminados en un contenedor lleno de líquido (Ej. solución salina, agua o solución fenólica) para retrasar la adherencia de material al equipo, seguido de una primera descontaminación por autoclave a 134°C durante 18 minutos en un esterilizador al vacío (los líquidos tienen que eliminarse antes de la esterilización), o a 132°C durante una hora en un autoclave de tipo gravitatorio, o en remojo en 1 N NaOH durante una hora. Finalmente, una última limpieza, empaquetado y esterilización por medios convencionales.
1.3.	Las superficies contaminadas con tejidos de alto riesgo deben ser limpiadas y descontaminadas con una dilución de hipoclorito sódico conteniendo 20000 ppm de cloro libre (Ej. diluir 1 parte de lejía de uso doméstico (50 g/l de cloro libre) en 1.5 partes de agua). Para minimizar la contaminación se deben utilizar cubiertas y sábanas desechables sobre las superficies de trabajo.
1.4.	Los equipos no contaminados con tejidos de alto riesgo deben limpiarse y luego desinfectarse con una dilución al 1:10 de hipoclorito sódico (20000 ppm cloro libre) ó 1 N NaOH durante una hora dependiendo de la compatibilidad del material
2. Tejidos de bajo riesgo procedentes de pacientes de riesgo y equipos médicos de capacidad contaminante alta y media	
2.1.	Estos equipos deben ser limpiados y desinfectados o esterilizados utilizando los protocolos convencionales de esterilización por calor o medios químicos, o procedimientos de alto nivel de desinfección:
3. Tejidos de no-riesgo procedentes de pacientes de riesgo y equipos médicos de capacidad contaminante alta y media:	
3.1.	Los equipos deben ser limpiados y desinfectados o esterilizados usando los protocolos convencionales de desinfección por calor o medios químicos o procedimientos de alto nivel de desinfección..
3.2.	Los endoscopios contaminados únicamente con tejidos considerados de no riesgo (excepto en neurocirugía) y tras aplicar los protocolos de limpieza y de alto nivel de desinfección pueden ser adecuados para su reutilización

*Capacidad contaminante de equipos en caso de contacto con material infectado: **alta** (instrumentos quirúrgicos e implantes) **media** (endoscopios y equipos de respiración asistida) y **baja o nula** (suelos, paredes, manguitos de presión arterial y mobiliario)

Todos los instrumentos usados para los procedimientos invasivos en pacientes de EETH (empleados en tejidos de infectividad alta o baja) deben mantenerse en contenedores rígidos que no viertan líquidos, etiquetados como "Biorriesgo" y transferirse tan pronto como sea posible al departamento de esterilización después del uso para ser tratados por los métodos del Anexo VII e incinerados. Existirá una persona designada y familiarizada con estas pautas como responsable del traslado de material y del control de los pasos o procedimientos posteriores.

El instrumental quirúrgico destinado a ser destruido debe aislarse en contenedores y

transportarse hasta la incineradora tan pronto como sea posible. Para evitar la destrucción innecesaria de instrumental, éste puede mantenerse en cuarentena mientras se confirma el diagnóstico de personas sospechosas de EET.

Cuarentena.

Pretende evitar la destrucción innecesaria de material cuando sólo hay una sospecha de EET y no un diagnóstico confirmado. Si el material se deja en cuarentena debe ser limpiado por el método más adecuado de los que se exponen en el apartado 4.4 y Anexo VII, esterilizado y empaquetado, etiquetándolo con la fecha y como "Biorriesgo" y se guardará en

contenedores sellados, rígidos y claramente marcados para evitar que puedan ser utilizados accidentalmente. La previa utilización de dichos instrumentos en otros pacientes antes de la percepción de la sospecha o el conocimiento del diagnóstico no exime de cuarentena y abre además un proceso de información a pacientes intervenidos y toma de medidas con implicaciones éticas y prácticas a evaluar en cada caso.

4.2.3. Anestesia.

Las EET no son transmisibles por vía respiratoria; sin embargo, es prudente el tratar cualquier material que haya estado en contacto directo con la boca, faringe, amígdalas y tracto respiratorio por los métodos descritos en el Anexo VII. Se recomienda la destrucción que se hará por incineración en los equipos no reutilizables.

Las agujas no deben reutilizarse; en particular, aquellas que hayan estado en contacto con el LCR deben desecharse y destruirse.

4.2.4. Precauciones en el hogar

A las familias que cuidan a sus pacientes en casa se les debe aconsejar que adopten las medidas generales de prevención de la infección. Se les ha de proporcionar guantes, toallas desechables, bolsas y contenedores para la eliminación de cualquier material contaminado o punzante.

Se les recomendará el contacto normal con el paciente y el uso de guantes y delantal cuando se manejen fluidos corporales.

La ropa blanca debe ser lavada de la manera habitual, a excepción de la “muy sucia” que se lavará separadamente del resto de la colada.

El derrame de fluidos corporales o sangre debe ser eliminado con toallas absorbentes (preferentemente desechables) limpiando la superficie a fondo con detergente y agua caliente. Los profesionales de la salud implicados en el cuidado del enfermo han de contactar con las autoridades sanitarias competentes para que se facilite un plan de eliminación del material contaminado.

Después de la muerte, el cuerpo debe ser trasladado al depósito de cadáveres preferentemente en bolsa sellada adoptando las medidas universales de control de la infección.

4.3. Prevención de riesgos laborales.

4.3.1. Exposición profesional.

En la actualidad no hay evidencia de un riesgo de transmisión ocupacional específico. Sin embargo, la información disponible es limitada y las EETH siguen siendo enfermedades de baja incidencia por lo que no es posible establecer conclusiones firmes. Cuando consideramos las medidas de transmisión de las EETH hay que diferenciar entre aquellos pacientes con diagnóstico o sospecha de enfermedad y los que están a riesgo potencial de desarrollarla, siendo fundamental que el trabajador sea consciente de la gran diferencia en el riesgo de exposición.

En el contexto de exposición profesional, el riesgo potencial más alto es de la exposición a los tejidos de infectividad alta a través de las lesiones por inoculación. La exposición por salpicadura de las membranas mucosas o la ingestión involuntaria puede ser considerada un riesgo hipotético y debe también evitarse. El personal sanitario que trabaje con los pacientes confirmados o sospechoso de EETH, o con sus tejidos de infectividad alta o baja debe ser apropiadamente informado sobre la naturaleza del riesgo, sobre los procedimientos de seguridad adecuados, y dispondrá de los medios apropiados para trabajar con un alto nivel de seguridad al realizar cualquier procedimiento de riesgo. En este sentido, el Real Decreto 664/1997 de riesgos biológicos y su adaptación al progreso técnico en la orden de 25 de marzo de 1998 establece la obligación de informar y de formar a los trabajadores en los riesgos de su trabajo. Así mismo, este Real Decreto establece que lista de los trabajadores expuestos debe ser conservada durante más de 10 años después de la última exposición.

4.3.2. Actuación postexposición.

Al trabajador que sufra una exposición hay que informarle sobre el hecho de que no se conoce ningún caso de EETH producido a través de accidente profesional. Se han propuesto diferentes estrategias para minimizar el riesgo teórico de infección tras un accidente, aunque su utilidad es desconocida. Aunque no hay evidencia científica sobre su eficacia, deben recomendarse las siguientes actuaciones:

Contaminación de piel sana con fluidos corporales o tejidos: lavar con detergente y cantidades abundantes de agua templada (evitar frotar, enjuagar y secar la piel). La exposición durante menos de 1 minuto a una dilución de 0,1 N NaOH o de lejía diluida a una concentración final de cloro libre

de 20000 ppm puede ser una medida de máxima seguridad.

Punciones con aguja o laceraciones: forzar el sangrado suavemente, lavar (evite el frotar) con agua jabonosa templada, enjuagar, secar y cubrir la lesión con un esparadrapo impermeable.

Salpicaduras en el ojo o boca: irrigar con suero salino (el ojo) o agua de grifo (la boca).

Este tipo de accidentes deben ser informados siguiendo los procedimientos normales establecidos en cada hospital o servicio asistencial. Según la Directiva 2000/54/EC del Parlamento Europeo se debe mantener una lista de personal expuesto a estos agentes durante al menos 10 años. Sin embargo, el largo periodo de incubación de estas enfermedades hace recomendable que la lista de personal, así como los informes de accidentes sean conservados por periodos de hasta 40 años (Advisory Committee on Dangerous Pathogens. Spongiform Encephalopathy Advisory Committee (1998). Transmissible Spongiform Encephalopathy Agents: Safe Working and the Prevention of Infection).

4.4. Esterilización y procedimientos de desinfección.

4.4.1. Consideraciones generales.

Los agentes responsables de las EET son extraordinariamente resistentes a la desinfección y esterilización por la mayoría de los métodos físicos y químicos de uso común. Es importante señalar que, en la actualidad, una esterilización universal por encima del umbral para los priones es imposible de establecer por el gasto que conllevaría, y en este sentido no es posible hoy por hoy alcanzar un nivel de riesgo "cero".

En la Tabla 7 figuran diferentes agentes químicos y físicos clasificados según su grado de eficacia para destruir la infectividad en las EET. La efectividad en la desinfección parece variar o estar muy influenciada por la naturaleza y el estado físico de los tejidos infectados. Por ejemplo, el poder infeccioso se estabiliza secando o fijando el material contaminado o los tejidos con alcohol, formalina o glutaraldehído. Por ello, los materiales contaminados no deben ser expuestos a los reactivos que los fijen y deben guardarse mojados después de ser usados hasta el momento de la desinfección mediante la inmersión en desinfectantes químicos efectivos.

TABLA 7. DESINFECTANTES SEGÚN EL GRADO DE EFICACIA EN EETH.

	Desinfectantes Químicos	Desinfectantes gaseosos	Procesos físicos
Efectivos	Hidróxido sódico (2M, 1h)		<i>Autoclavar</i> (133 °C, 3 atm, 20 min)
	Hipoclorito sódico(20000 Ppm. 1h)		
	Ácido fórmico (96%)		
Variable o Parcialmente efectivos	Dióxido de cloro		<i>Autoclavar</i> (121°C, 15 min) <i>Ebullición en 3% de Dodecil sulfato sódico (SDS)</i>
	Tiocianato de guanidinio		
	Iodóforos		
	Dicloro-isocianurato sódico		
	Metaperiodato sódico Urea (6M)		
No efectivos	Alcohol	Óxido de etileno Formaldehído	<i>Hervir</i> Calor seco (<300 °C) Radiación ionizante, UV o microondas
	Glutaraldehído		
	Amoníaco		
	β-propiolactona		
	Formalina		
	Ácido clorhídrico		
	Peróxido de hidrógeno		
	Ácido peracético		
	Fenoles		
	Dodecil sulfato sódico (SDS) (5%)		

4.4.2. Desinfección del instrumental.

Las recomendaciones más estrictas deben ser aplicadas al instrumental que haya estado en contacto con los tejidos de mayor poder infeccioso o que haya sido utilizado en la atención de una persona con una EETH conocida. Hasta que se publiquen estudios que clarifiquen el riesgo de reutilizar los instrumentos desinfectados se recomienda emplear los métodos más estrictos de desinfección.

En el Anexo VII figuran las recomendaciones de los diferentes métodos de desinfección según un orden de efectividad decreciente.

Indudablemente, el método más inequívoco para asegurar que no hay ningún riesgo de infectividad residual en el instrumental quirúrgico

es desecharlo y destruirlo por incineración, al menos, la parte del instrumental que entra en contacto con el tejido. Mientras esta estrategia debe ser la recomendada universalmente para los dispositivos y materiales que se diseñan de un solo uso, ésta no es factible para el resto. Para estas situaciones, los métodos recomendados figuran en el Anexo VII.

Los expertos reconocen que el instrumental de difícil sustitución como los monitores intracardíacos, los fibroscopios para endoscopia, y otros, no pueden ser desinfectados por los procedimientos especificados en el Anexo VII. En cambio, dado su alto coste, deben protegerse las superficies que entren en contacto con material infeccioso lo mejor posible, envolviendo esas partes de los dispositivos y

esas partes de los dispositivos y sometiénolas a procedimientos lo más eficaces posible de desinfección. Se empleará instrumental que pueda ser fácilmente desmontable y cuyas partes puedan ser autoclavadas o sometidas a NaOH, o lejía (Direction Générale de la Santé, France 1996; Hansen 1997; Rey 1997; Rey 1999).

El instrumental quirúrgico que vaya a ser reutilizado debe ser limpiado mecánicamente con antelación a la desinfección. Si se limpia el instrumental antes de la desinfección, los materiales de limpieza y el área de lavado deben tratarse por uno de los métodos que figuran en el Anexo VII. Se recomienda que cuando sea posible, se empleen dos o más métodos diferentes para la inactivación de estos agentes. Emplear los procedimientos de calor y NaOH (consecutivamente o simultáneamente) parece ser la mejor opción disponible.

Los instrumentos contaminados o cualquier otro material contaminado no deben limpiarse en lavadoras automáticas si primero no han sido desinfectados usando uno de los métodos recomendados en el Anexo VII.

4.4.3. Desinfección de superficies de trabajo.

Puesto que la capacidad infecciosa de los priones persiste durante períodos largos de tiempo en las superficies de trabajo, es importante evitar la contaminación medioambiental, aunque nunca ha sido documentada transmisión a humanos por exposición medioambiental. También es importante limpiar mecánicamente y desinfectar todo el equipo para prevenir la contaminación medioambiental. Las superficies contaminadas por agentes de EETH pueden desinfectarse empapando, durante una hora, de NaOH o hipoclorito de sodio, seguido de un vertido de agua para enjuagar (ver Anexo VII para instrucciones detalladas). Las superficies que no puedan tratarse de esta manera deben limpiarse completamente mediante uno de los métodos de eficacia parcial que figuran en la Tabla 7.

4.4.4. Desinfección de residuos y materiales contaminados con residuos.

La descontaminación de residuos líquidos o residuos sólidos se debe realizar tomando las mismas precauciones que se recomiendan

para cualquier otra exposición a agentes de EETH. Debe elegirse un área de trabajo donde se evite la contaminación y que sea fácil de desinfectar. Deben recogerse todos los residuos líquidos y sólidos y ser tratados como residuos infecciosos.

Deben desinfectarse los líquidos usados para limpiar el lugar de trabajo con NaOH o hipoclorito o cualquiera de los procedimientos del Anexo VII, y pueden eliminarse después como cualquier otro residuo hospitalario de biorriesgo. Después de la desinfección, deben usarse absorbentes, como el serrín, para estabilizar los líquidos que se derramen y posteriormente serán transportados a un incinerador.

Deben utilizarse métodos de limpieza que minimicen la dispersión del material contaminado y evitar salpicaduras y aerosoles. Si no se destruye el material empleado, se limpiarán las herramientas como los cepillos, fregona y estropajos que se usaron y se someterán a los procedimientos de desinfección del Anexo VII.

Los residuos sólidos deben agruparse y someterse a desinfección. La incineración es el método recomendado.

No deben usarse los equipos de limpieza automatizados para cualquier instrumento o material que no se ha desinfectado previamente según las recomendaciones del Anexo VII.

4.4.5. Protección personal durante los procedimientos de desinfección.

Las personas que intervienen en el proceso de desinfección de instrumentos o superficies expuestos a los tejidos de personas con EETH deben llevar ropa de protección de un solo uso, guantes, mascarilla y protector ocular. Todos los individuos involucrados en los procedimientos de desinfección deben estar familiarizados con éstos y cumplir las medidas de protección básicas y precauciones universales. Se procurará que durante la limpieza el traslado del instrumental contaminado sea el mínimo.

4.4.6. Medidas de desinfección en función del riesgo.

Las medidas recomendadas de desinfección se muestran en la Tabla 8 para los diferentes tipos de pacientes y categorías de riesgo de los tejidos (incluso los pacientes al riesgo de EET, y pacientes con vECJ).

TABLA 8. NIVELES DE DESCONTAMINACIÓN PARA LAS DIFERENTES CATEGORÍAS DE RIESGO.

Tipo de Paciente	Categoría de Riesgo	Tipo de Desinfección
Caso confirmado o caso sospechoso de EETH	Alta infectividad	Anexo VII
	Baja infectividad	Anexo VII (el LCR, y los órganos periféricos y tejidos son considerados menos infecciosos que el SNC)
Personas con exposición anterior conocida a hormonas pituitarias, duramadre o córnea	Alta infectividad	Anexo VII
	Baja infectividad	Limpieza y desinfección rutinaria
Miembros de familias con formas hereditarias de EETH	Alta infectividad	No existe consenso. Aunque la mayoría se inclina por el empleo de los métodos de desinfección para EET, una minoría piensa que está injustificado
	Baja Inactividad	Limpieza y desinfección rutinaria
Todas las categorías anteriores	Infectividad no detectable	Limpieza y desinfección rutinaria
Sospecha o confirmación de caso de vECJ	Todas las categorías	Anexo VII

4.5. Gestión de residuos: recogida y eliminación de residuos.

Se define como residuo sanitario infeccioso o de biorriesgo los materiales a eliminar que han estado en contacto con sangre y sus derivados, o los procedentes de pacientes infecciosos que se encuentren en servicios o habitaciones de aislamiento. Éstos incluyen, pero no se limitan, a los cultivos, los tejidos, preparaciones, o cualquier otro material contaminado con sangre, residuos de objetos cortantes y punzantes, pañales, y las bolsas de sangre. El término “EETH residuo infeccioso” se aplica a aquellos residuos provenientes de los tejidos del infectividad alta y baja de las personas con EETH confirmada o sospechosa, o tejido del infectividad alta de las personas con exposición anterior conocida a córnea, duramadre o hormona de crecimiento humana, y cualquier artículo desechable que haya estado en el contacto con estos tejidos. La limpieza y manejo de estos materiales se realizará utilizando guantes de resistencia (goma).

Todo el material clasificado como residuo infeccioso o de biorriesgo debe acumularse en contenedores herméticos antes de su entrega a un gestor autorizado para su incineración según la legislación vigente. Se emplearán contenedores seguros provistos de bolsas dobles para el manejo seguro de los residuos clínicos. Debe evitarse la contaminación externa del

recipiente para asegurar el manejo de residuos clínicos. Los objetos cortantes y punzantes deben ser desechados en contenedores rígidos y resistentes para evitar accidentes durante el transporte de los citados residuos.

En el hospital o servicios sanitarios cualquier material contaminado por tejidos de infectividad alta o LCR debe recogerse en bolsas de plástico que se introducirán en contenedores rígidos y etiquetados con el pictograma de Biorriesgo y el texto asociado regulado en la normativa vigente que le sea de aplicación, dependiendo de la comunidad autónoma en que se produzcan los residuos. Los tejidos y líquidos de infectividad baja deben manipularse con cautela.

Para los tejidos, secreciones, o excreciones sin infectividad perceptible, no se requiere ningún tratamiento especial más allá de las Precauciones Estándar.

Deben incinerarse los artículos desechables después del uso, aunque los métodos de desinfección del Anexo VII deben usarse antes de su eliminación siempre que sea posible. Si se usa algún elemento absorbente para empapar los derrames que después de haber sido sometido a los métodos descritos en el Anexo VII, debe eliminarse en contenedores adecuados y entregados a un gestor debidamente autorizado para este tipo de residuos para su incineración.

Prácticamente todas las comunidades autónomas han desarrollado sus propias normati-

vas referentes a la gestión de los residuos sanitarios, por lo que, en todo caso se deberán de respetar las especificaciones establecidas en la normativa vigente sobre residuos sanitarios que le sea de aplicación, dependiendo de la comunidad autónoma donde se encuentre el centro productor.

4.6. Normas de Bioseguridad para el trabajo con priones en el laboratorio

El propósito de esta sección es facilitar información sobre las medidas de control y los métodos de prevención adecuados para el trabajo intencionado con el agente patógeno de las EETs, incluyendo:

- El trabajo experimental con preparaciones, tejidos o fluidos corporales (humanos o animales) con capacidad infectiva conocida o posible.
- El trabajo con animales de experimentación infectados
- El trabajo con preparaciones concentradas de la proteína del prion
- El trabajo con vectores o huéspedes en los cuales haya sido clonado material genético de las EETs mediante técnicas de modificación genética

4.6.1. Nivel de Contención

En general, el nivel de contención en el cual debe manejarse un agente patógeno se corresponde con la clasificación de ese agente. En función del riesgo de infección, la gravedad de la enfermedad y la inexistencia de terapias o profilaxis efectivas, los agentes patógenos de las encefalopatías espongiformes transmisibles (a excepción del scrapie) son considerados agentes biológicos del grupo 3 (Directiva del Parlamento Europeo 2000/54/EC del 18 de septiembre del 2000. Real Decreto 664/1997 del 12 de mayo, BOE n°124 del 24 de mayo de 1997). Es importante reseñar que este Real Decreto, de acuerdo a la orden de 25 de marzo de 1998 está sujeto a su adaptación en función del progreso técnico. Según esto, como norma, el trabajo con el agente patógeno de las EETH debe realizarse en un nivel de contención 3 (Anexo VIII). Sin embargo, en el caso de las EET es imprescindible una correcta evaluación de riesgos para determinar el nivel de contención y las medidas de control a utilizar en cada situación en particular, dependiendo del tipo de agente, el nivel de infectividad de la muestra, posibles rutas de transmisión, existencia de barrera de especies, etc.

Dependiendo del agente específico y del plan de trabajo previsto, existen algunas excepciones a la regla general que deben ser tenidas en cuenta.

De acuerdo con la evaluación realizada por un comité de expertos en el Reino Unido (*Advisory Committee on Dangerous Pathogens. Spongiform Encephalopathy Advisory Committee (1998). Transmissible Spongiform Encephalopathy Agents: Safe Working and the Prevention of Infection. Publicado por The Stationery Office, PO Box 276. London SW8 5DT, UK*), tras una valoración de riesgos adecuada, y teniendo en cuenta que no existen evidencias de que las EET sean transmitidas por aerosoles, en algunos casos el trabajo con el agente patógeno de las EET puede estar sujeto a la derogación del nivel de contención 3 en los siguientes apartados:

- Presión de aire negativa
- Sellado del recinto
- Filtro HEPA

En cualquier caso, cuando el agente patógeno esté altamente concentrado o pueda ser dispersado activamente (ej. homogenización del tejido), se trabajará con barreras para prevenir la inhalación y/o salpicaduras en las membranas mucosas mediante la utilización de una cabina de bioseguridad u otras barreras primarias.

Por otro lado, el trabajo con grandes animales intactos (ej. ganado bovino) infectados puede ser realizado en un nivel de contención menor, ya que el riesgo de infección a través del contacto con estos animales es considerado remoto.

Finalmente, el trabajo con el agente patógeno de la tembladera o *scrapie* de ganado ovino y caprino puede realizarse en un nivel de contención 2, ya que no existen pruebas de transmisión de la infección causada por este agente.

4.6.2. Normas de bioseguridad

Todo el personal involucrado en trabajo de laboratorio con agentes biológicos deben conocer las medidas de control y los consejos en el nivel de contención necesario para el manejo de ese patógeno, según se recoge en la Directiva 2000/54/EC. La utilización de precauciones básicas de higiene son aplicables siempre que exista un riesgo de exposición a material potencialmente infeccioso. En relación con las EET estas son especialmente importantes cuando se trabaja con tejidos de alta infectividad. Entre las medidas de protección básicas

comunes con otros agentes patógenos de igual categorización se encuentran las siguientes:

- Observar prácticas de trabajo seguras: no comer, beber, fumar o tomar medicamentos en el laboratorio.
- Llevar ropa protectora rutinariamente, tales como batas y delantales desechables
- Proteger heridas tales como cortes, abrasiones, lesiones eccematosas mediante el uso de protecciones impermeables al agua.
- Utilizar guantes –preferiblemente de látex- siempre que se trabaje con material infeccioso. Cuando se utilicen instrumentos cortantes, considerar la utilización de protección adecuada (ej. guantes de malla metálica). Lavarse las manos siempre tras la retirada de los guantes.
- Evitar la dispersión de material incontrolada (mezclado, homogenización, centrifugación) para no producir salpicaduras. En el laboratorio, utilizar sistemas herméticos (rotores de centrifuga sellados y cabinas de seguridad biológica)
- Proteger los ojos y membranas mucosas siempre que exista la posibilidad de salpicaduras
- Evitar o minimizar la utilización de objetos cortantes siempre que sea posible (agujas, cuchillos, tijeras, y material de vidrio). Utilizar material desechable de plástico (ej. contenedores, pipetas, etc.). Utilizar pipetas mecánicas (no manuales).
- Desprenderse de la ropa protectora y lavarse las manos antes de abandonar el laboratorio.
- Registrar todos los accidentes que involucren la inoculación parenteral con material infectado o residuos contaminados.

Aparte de las normas de bioseguridad generales, existen una serie de medidas específicas de importancia en el manejo de los agentes de las EETs:

- Es necesario que el personal involucrado posea una completa información, instrucción y entrenamiento en el manejo del agente patógeno, junto con una supervisión eficiente.
- El laboratorio debe estar dedicado al trabajo con EETs y separado de cualquier otra actividad que se lleve a cabo en mismo edificio.

- El acceso al laboratorio debe estar restringido a personal autorizado.
- Debido a las características de resistencia a los agentes convencionales de desinfección, deben utilizarse procedimientos de descontaminación específicos (Anexo VII).
- La utilización de métodos especiales de descontaminación implica que sea muy recomendable la utilización de material de un sólo uso o equipo dedicado exclusivamente a estas tareas. En el caso de grandes equipamientos, se deben dedicar los accesorios (ej. rotores en centrifugas).
- Las mesas de trabajo y suelo, así como todas las superficies con las que el material infeccioso pueda entrar en contacto, deben ser impermeables, de fácil limpieza y resistentes a ácidos, álcalis, disolventes y desinfectantes.
- Debe existir un almacenamiento de seguridad para agentes biológicos.

4.6.3. Muestras clínicas

En los laboratorios de diagnóstico clínico la gran mayoría de ensayos son realizados utilizando sangre o suero, generalmente con analizadores automáticos. Como norma, y debido a que han sido encontrados niveles de infectividad muy reducidos en sangre de animales de experimentación, la OMS recomienda que la sangre y sus componentes provenientes de pacientes de ECJ sean considerados como no infecciosos; y por ello no se requieren precauciones especiales en su manejo. Otros fluidos biológicos, a excepción del LCR, no contienen infectividad y pueden tratarse sin requerimientos especiales.

El LCR puede ser infeccioso y debe ser tratado con precaución, por tanto se recomienda que sea comunicada esta circunstancia al laboratorio y que no sea analizado en sistemas automáticos y que los materiales que hayan estado en contacto con él sean incinerados o descontaminados de acuerdo a los protocolos estándar para las EETH.

La microscopía electrónica en secciones de tejido, en este caso no está indicada para el diagnóstico de la enfermedad y no se recomienda su utilización excepto como herramienta de investigación. La preparación de tejido para el examen al microscopio electrónico debe realizarse siguiendo las mismas precauciones que para histopatología. Una vez preparadas las rejillas, debido a la pequeña cantidad de material que contienen se considera que presentan un riesgo despreciable en cuanto a su

manejo, sin embargo deben ser descartadas como residuos infecciosos e incineradas.

4.7. Transporte de muestras.

El transporte de Mercancías Peligrosas está rigurosamente regulado por disposiciones internacionales y nacionales. Dentro de las Mercancías Peligrosas están incluidas las Sustancias Infecciosas según la reglamentación de las Naciones Unidas.

La Unión Europea incluye entre las Sustancias Infecciosas: “aquellas en las que se sospechan o se sabe que contienen microorganismos patógenos de riesgo 2,3,4 y van a ser sometidas a ensayos de confirmación”. Esto incluye todas muestras de tejido del SNC y LCR de pacientes confirmados o con sospecha de padecer una EET que se reciben en los laboratorios de diagnóstico. A todos los efectos, estas muestras deben considerarse como Sustancias Infecciosas y, por lo tanto, transportarse de acuerdo con la normativa exigible. Así pues, sólo las empresas expresamente autorizadas para transportar Mercancías Peligrosas de la clase 6.2 (sustancias infecciosas), podrán contratarse para transportar este tipo de mues-

tras. Por parte del cliente deberá constatarse esta exigencia. Estas compañías de transporte podrán encargarse de la gestión integral de las muestras, que incluye:

- la provisión de los embalajes homologados,
- la cumplimentación de la documentación y etiquetas necesarias para el envío,
- los trámites aduaneros, instrucciones, responsabilidad y seguros en caso de accidente,
- el transporte en vehículos que cumplan con la normativa aplicable en estos casos.

Finalmente, ha de tenerse en cuenta que existe una legislación específica que regula el embalaje de las muestras el transporte aéreo y por carretera. El Centro Nacional de Microbiología ha elaborado unas normas para el envío de muestras en las que se detallan estos aspectos y que pueden solicitarse a la Unidad de Encefalopatías Espongiformes cuya dirección aparece en el punto 6.3.

5

MANIPULACIÓN DE TEJIDOS Y RECOMENDACIONES POSTMÓRTEM

5. Manipulación de tejidos y recomendaciones postmórtem

5.1. Logística

Las medidas especiales de bioseguridad que implica la autopsia en este tipo de pacientes, y los problemas habituales en la realización del estudio postmórtem en pacientes con enfermedades neurodegenerativas (evolución clínica prolongada y fallecimiento generalmente fuera del entorno hospitalario), aconsejan la definición de un sistema de coordinación en red de los centros capacitados para este tipo de autopsias. En relación con las EETH es imprescindible que este sistema garantice la obtención de muestras congeladas de tejido cerebral. Sobre este tipo de muestras se basará el estudio molecular de los diferentes tipos de PrP^{Sc}, y la confirmación molecular de un eventual diagnóstico neuropatológico de vECJ. La disponibilidad de un amplio archivo de material congelado procedente de pacientes con EETH constituye, por lo demás, una pieza clave para la investigación de estas enfermedades en nuestro país.

Las condiciones específicas de infraestructura y entrenamiento del personal para la realización de la autopsia, para el procesamiento del tejido y la realización del estudio histopatológico y, por último, para el mantenimiento de un archivo de material congelado, definen distintos niveles de actuación dentro del sistema. Por ello las recomendaciones de este documento se realizan en función del nivel de experiencia y dotación de los diferentes hospitales, que determina su forma de participación en el sistema. La experiencia de distintas redes autonómicas y de la red de autopsias constituida en 2001 por el INSALUD permite establecer la siguiente clasificación.

La realización de autopsias en pacientes con sospecha de EET incluye dos niveles principales de actuación, entendiéndose que una condición mínima para pertenecer a la red es la capacidad para la realización de tales autopsias:

1. **Centros de la red** que, en función de sus medios materiales y personales (posibilidad de realizar un estudio neurohistológico, y existencia o no de un neuropatólogo, etc.) realizan, bien la extracción del encéfalo, bien el estudio neurohistológico de los casos remitidos desde otros centros, o ambos.

Ello implica que, en función de su ubicación geográfica, habrá centros que podrán recibir el encéfalo extraído en

otros centros, a solicitud de éstos últimos.

2. **Centros de referencia**, que ofrecen apoyo a la red, tanto para la realización de autopsias, como para la realización de estudios neuropatológicos completos, incluyendo todas las técnicas especiales necesarias para el diagnóstico, y mantenimiento de un archivo de material congelado para diagnóstico molecular e investigación. Estos centros tienen sus instalaciones y su personal preparados, así mismo, para la realización de autopsias ampliadas (médula espinal, toma de muestras de sistema nervioso periférico, tejido linfoide, etc) en casos con sospecha de variante de la ECJ. En estos es imprescindible la existencia de una Unidad de Neuropatología, y disponibilidad del personal de 24 horas para este tipo de autopsias.

La estructura aquí descrita constituye una recomendación aplicable a las distintas CCAA. Todas las CCAA disponen de centros de referencia, en su territorio o en el de otra Comunidad, así como de procedimientos de coordinación que garantizan los estudios postmortem. En el punto 6 se incluye un listado de estos centros.

5.2. Principios generales de la autopsia en caso de sospecha de Encefalopatía Espongiforme Transmisible Humana.

De acuerdo con las recomendaciones internacionales vigentes (OMS, Comité Asesor Británico), este tipo de autopsia puede ser realizada en cualquier sala de autopsias que cumpla unas condiciones mínimas. En nuestro país, éstas se recogen en la Ley 29/1980, de 21 de junio, y en el Real Decreto 18-6-1982, núm. 2239/1982, de desarrollo de la Ley 21 de junio de 1980 reguladora de las Autopsias Clínicas (Anexo IX), y siempre que se cumplan las normas de seguridad que se describen en este y otros documentos.

Es recomendable que en la realización de la autopsia participen tres personas: el patólogo, asistido por un técnico o auxiliar, y una tercera persona, fuera del campo de actuación, cuya función es proporcionar material y manipular y etiquetar los contenedores. En cualquier caso, el patólogo deberá estar asistido siempre por un técnico o auxiliar.

Se utilizará ropa de protección desechable, incluyendo bata y gorro quirúrgicos, delantal impermeable, doble guante y visor facial que

cubra completamente la cabeza del operador, protegiendo ojos, nariz y boca. Se utilizarán medios de protección de las manos, tales como guantes de malla o resistentes al corte y al pinchazo.

Con el fin de minimizar el riesgo de contaminación ambiental, se recomienda el uso de instrumentos desechables, o reutilizables dedicados exclusivamente a estos efectos. Para la apertura del cráneo, se recomienda la utilización de sierras manuales, con el fin de evitar la creación de partículas y aerosoles tisulares, y para facilitar su posterior eliminación o descontaminación. Sin embargo, el uso seguro de sierras manuales requiere cierto grado de entrenamiento por parte del personal de autopsias. En el caso de que se utilicen sierras eléctricas (siempre de tipo oscilatorio), estas deberán ser manipuladas en el interior de una bolsa de contención de aerosoles, a menos que se empleen cascos ventilados provistos de un filtro adecuado. Se protegerá la mesa de autopsias mediante plásticos y material absorbente con el fin de que evitar el contacto de cualquier resto tisular o líquido corporal del cadáver con su superficie, o su eliminación a través del desagüe. No obstante, una vez finalizada la autopsia, las superficies de la sala de autopsias, al igual que el instrumental no desechable, deberán ser descontaminados siguiendo las recomendaciones incluidas en esta guía.

Si bien teóricamente es posible llevar a cabo un examen postmórtem completo (con evisceración completa de órganos torácicos y abdominales, y extracción de médula espinal), en una sala de autopsias convencional, en caso necesario, se recomienda el traslado del cadáver a un centro que disponga de instalaciones especialmente dedicadas a ello. En casos de sospecha de vECJ es necesario hacer toma dirigida y selectiva de muestras viscerales y para ello se debe abrir el cadáver como para una autopsia completa, lo que implica precauciones adicionales.

El procedimiento de extracción del cerebro en las condiciones aquí descritas, teniendo en cuenta las condiciones de derogación del nivel de contención 3, equivale en la práctica a un nivel 2 de contención.

La manipulación del tejido fresco o congelado requiere un nivel de contención 3 derogado, que en la práctica se alcanza con la utilización de una cabina de bioseguridad.

Tras la realización de la autopsia, el cadáver permanecerá en la bolsa de plástico original (sudario), cerrada, y en el féretro sellado, de acuerdo con la Normativa de Policía Sanitaria Mortuoria de la Comunidad Autónoma correspondiente. No se volverá a abrir el féretro, y se recomendará a los familiares la incineración del cadáver.

5.3. Estudio histopatológico.

5.3.1. Centros de la red

En el procesamiento del tejido sólo deberán participar personas entrenadas y que conozcan los riesgos potenciales del uso del tejido con alta infectividad. Los centros que realicen un gran número de estudios histológicos deberán dedicar espacio de laboratorio, procesadores de tejidos, instrumental, material de vidrio y reactivos exclusivamente a estos casos.

El tratamiento con ácido fórmico reduce la infectividad del tejido hasta niveles despreciables. Aunque los procedimientos precisos pueden variar, el tratamiento con ácido fórmico aceptado actualmente consiste en la inmersión de pequeños bloques de tejido fijado, de espesor no superior a 4 o 5 mm, en 50-100 ml de ácido fórmico al 95% (o a una concentración superior) durante una hora, manteniendo una agitación suave mediante un agitador horizontal. Posteriormente, los bloques de tejido son transferidos a formalina fresca durante dos días más antes de continuar el procesamiento.

Los cortes de parafina en tejido tratado con ácido fórmico pueden obtenerse en un microtomo estándar (utilizando una cuchilla desechable o una cuchilla fija exclusivamente dedicada a estos casos), y pueden ser procesados de forma convencional para tinción histológica. El líquido de procesamiento debe ser descontaminado, y los restos del corte en parafina (por ejemplo, las virutas de parafina) deben ser recogidos mediante un sistema de contención y enviadas a incineración. Los cortes tratados con ácido fórmico tienden a fragmentarse, pero muestran una buena preservación de la morfología histológica. En general no se observan efectos negativos sobre la inmunotinción.

5.3.2. Centros de referencia

Es importante señalar que los tejidos de EETH fijados en formalina o glutaraldehído conservan la infectividad durante largos periodos, si no indefinidamente. Por ello, no es recomendable su manipulación. En caso de que sea estrictamente necesaria, se realizará preferiblemente en un centro de referencia. Estos tejidos deben ser manipulados con las mismas precauciones empleadas para el material fresco, y deben ser considerados infecciosos a lo largo de todo el proceso de fijación, inclusión, corte, tinción y montaje de las preparaciones, en el caso de que no hayan sido tratados adecuadamente con ácido fórmico.

Todos los pasos sucesivos implicados en la inclusión de los bloques en parafina, realización de los cortes de parafina, desparafinado, y rehidratación de los cortes, pueden llevarse a

cabo manualmente, o en un procesador automático dedicado exclusivamente a tejidos de EETH.

Si se van a procesar tejidos no tratados con ácido fórmico, debe dedicarse un microtomo al corte de bloques de estos tejidos, ya que no hay forma práctica de desinfectar el instrumento. Las preparaciones que incluyen cortes tratados con ácido fórmico pueden considerarse como no infecciosas. En las preparaciones realizadas con secciones que no hayan sido tratadas con ácido fórmico, tras adherir el cubreobjetos a la preparación, se debe desinfectar químicamente la superficie para asegurar la esterilidad externa (con lejía, por ejemplo). Estas preparaciones deben ser etiquetadas como material de riesgo. Si sufren daños, deben ser convenientemente desinfectadas y destruidas. Es recomendable que este tipo de preparaciones sean manipuladas exclusivamente en centros C-ref. En cualquier caso, siempre que sea posible, los bloques de tejido antiguos que no hayan sido sometidos a tratamiento con ácido fórmico deberán ser desparafinados, rehidratados y descontaminados mediante ácido fórmico, en el caso de que vayan a ser utilizados nuevamente.

Los contenedores utilizados para el archivo de tejidos fijados en formalina, una vez cerrados mediante cierre seguro, deben ser limpiados externamente utilizando un método de descontaminación adecuado, etiquetados como

material de riesgo y almacenados en un lugar específico (por ejemplo, en bolsas de plástico selladas). Si se requiere tejido adicional, el contenedor puede ser retirado de la bolsa, dispuesto sobre un material impermeable y desechable, y manipulado exclusivamente sobre este material. Una vez que se ha devuelto el tejido al contenedor, el área y el contenedor se limpian mediante procedimientos adecuados, y el contenedor se introduce en una nueva bolsa de plástico para su almacenamiento.

La manipulación de tejido fresco (para toma de muestras para fijadores especiales o para congelación) o congelado deberá realizarse exclusivamente en una cabina de seguridad biológica. El archivo de tejido cerebral congelado deberá mantenerse en arcones congeladores específicamente dedicados a este tipo de material.

Tanto la necesidad de coordinación de este tipo de autopsias, como el procesamiento y archivo del tejido cerebral (tanto fijado como congelado) conforme a protocolos de consenso internacional, aconseja la vinculación de los C-ref a alguno de los Bancos de Cerebros actualmente existentes en nuestro país.

A continuación se presenta el esquema para el estudio postmortem de pacientes con sospecha clínica de EET.

TABLA 9 ESQUEMA CRONOLÓGICO DE FASES Y PROCEDIMIENTOS PARA EL ESTUDIO POSTMÓRTEM EN PACIENTES CON SOSPECHA CLÍNICA DE ENCEFALOPATÍA ESPONGIFORME TRANSMISIBLE.

TRASLADO DEL CADÁVER	
* Coordinación	* Si el paciente ha fallecido fuera del hospital (en su domicilio o en una residencia) o en un hospital no incluido en la red de centros para autopsias de EET, se coordinará el traslado del cadáver al centro más próximo en el que sea posible realizar la autopsia (Centro de referencia o centro de la red). El traslado del cadáver se realizará lo antes posible, con el fin de minimizar el trastorno ocasionado a los familiares por este procedimiento. Para ello es necesario que la red de autopsias disponga de un sistema logístico que permita coordinar estos traslados fuera del horario laboral. (En la mayoría de las ocasiones, este sistema lo proporciona un Banco de Cerebros).
* Bioseguridad	* El traslado del cadáver, tanto entre centros como en el interior del hospital, se realizará adoptando las medidas habituales de control de infección. El cadáver será trasladado en el interior de una bolsa de plástico cerrada. No se requieren medidas especiales para el mantenimiento del cadáver, en estas condiciones, en cámara. * Los traslados, dentro de una Comunidad Autónoma o de una Comunidad a otra, deberán realizarse de acuerdo con el Reglamento de Policía Sanitaria Mortuoria correspondiente a las Comunidades implicadas.
PREPARACIÓN DE LA AUTOPSIA	
* Preparación y organización de la sala.	* Durante la realización de la autopsia, la sala de autopsias se mantendrá con las ventanas y las puertas cerradas. Sólo participarán en la autopsia tres personas: el patólogo y dos personas de apoyo. Se establecerá una zona "sucia" de trabajo. El patólogo y una persona de apoyo actuarán en la zona "sucia" sin salir de ella, mientras que la tercera persona actuará desde la zona "limpia" como apoyo para la entrega de material, etiquetado, etc.
* Preparación del personal	* Todo el personal que participe en la autopsia tendrá experiencia suficiente en autopsias, y conocerá los procedimientos empleados en autopsias de riesgo. Es muy importante mantener una estricta disciplina y coordinación del personal durante el procedimiento de extracción. Mientras que el patólogo dirigirá los movimientos dentro del campo de actuación, la persona situada en la zona "limpia" vigilará constantemente la posible contaminación de la mesa o el suelo, y, en el caso de que se produzca, tomará las medidas de descontaminación correspondientes. * Todas las personas que participen en la autopsia se protegerán mediante batas o monos impermeables, calzas, guantes anti-corte, gorros, gafas y mascarillas adecuadas o cascos con visera que garanticen una protección total de piel y mucosas frente a aerosoles y salpicaduras, y de las manos frente a cortes y pinchazos.
Preparación de la mesa.	* Se protegerá la mesa de autopsias de cualquier contacto con líquidos y tejidos del cadáver. En el caso, más habitual, de que la autopsia se limite a la cavidad craneal, se dispon-

* Preparación del cadáver.

drá por debajo de la cabeza, el cuello y los hombros del cadáver material impermeable (plástico) que proteja la mesa e impida el paso de cualquier material al sumidero. Por encima de este material se dispondrá una segunda capa de abundante material absorbente. En el caso de que la autopsia sea extendida (incluyendo apertura de cavidades torácica y abdominal y extracción de médula espinal), se ampliará correspondientemente el área de protección de la mesa, impidiendo siempre el contacto de material de riesgo con la mesa y su paso al desagüe. Esta zona "sucia" de la mesa de autopsias será utilizada a todos los efectos como "campo operatorio", de modo que todo el instrumental contaminado se mantendrá en él hasta la conclusión de la autopsia.

* La extracción del cadáver de la cámara o del féretro se realizará sin abrir el sudario de plástico. Si la autopsia es limitada a la cavidad craneal, se abrirá el sudario de plástico del cadáver sólo para permitir actuar sobre la cabeza, protegiendo el sudario y el resto del cadáver (cuello, hombros, tórax), mediante un sistema de plásticos y material absorbente similar al descrito para la mesa de autopsias. Una adecuada suspensión de la cabeza permitirá crear cómodamente un espacio de recogida de material por debajo de ella, así como una adecuada manipulación del cráneo para su apertura. Si la autopsia es extendida se recomienda en todo caso la manipulación del cadáver en el interior de una bolsa de plástico.

* Preparación del material.

* En la zona "limpia" se dispondrá todo el instrumental necesario para la autopsia. Se empleará todo el material desechable posible (bisturíes, pinzas de disección, grapadora, sierra manual), martillo y escoplo. Así mismo, se dispondrá un recipiente amplio para residuos (debidamente identificado y etiquetado para su posterior incineración), y un recipiente con formaldehído tamponado al 4% para la fijación del cerebro.

REALIZACIÓN DE LA AUTOPSIA

* Apertura del scalp

* La apertura del scalp se realizará de la forma habitual, si bien con especial precaución para minimizar el riesgo de corte o pinchazo del operador. Es especialmente importante que la superficie ósea sobre la que se realizará el corte quede limpia de cualquier tejido (periostio o músculo), con el fin de facilitar un corte limpio del hueso, sin deslizamientos de la sierra ni salpicaduras.

* Apertura del cráneo

* Durante esta fase una de las personas situadas en la zona "sucia" fija la cabeza del cadáver, sujetándola con las manos, mientras la otra realiza el corte. La apertura del cráneo puede realizarse mediante sierra mecánica (siempre que sea de tipo oscilatorio y con sistema de aspiración) o sierra manual. Para asegurar una máxima protección, la sierra mecánica deberá emplearse en el interior de algún sistema de bolsa o tienda de plástico. Si se utiliza sierra manual, se recomienda realizar movimientos de corte suaves que eviten salpicaduras y permitan una adecuada recogida del polvo óseo sobre el material absorbente dispuesto al efecto. Con ambos tipos de sierra la línea de corte del cráneo (circular y en el plano coronal) es la empleada habitualmente en autopsias craneales. El escoplo y el martillo, una vez completada la línea de corte, para separar los bordes óseos se utilizarán con suavidad para evitar salpicaduras, teniendo en cuenta que en esta fase la fijación de la dura al hueso ofrece una gran resistencia a la retirada de la calota.

* Extracción y manipulación del cerebro

* Una vez abierto el cráneo, se tendrá especial precaución con los bordes óseos, si en alguna zona son anfractuosos, y con la dura, que puede tener consistencia cálcica en algunos casos. Las maniobras de extracción del cerebro (corte de pares craneales, tentorio y médula), se realizará con especial precaución para evitar cortes o pinchazos del operador. Si el cerebro va a ser fijado en su totalidad, se sumergirá inmediatamente en formol, evitando el goteo de líquidos durante el trayecto hasta el recipiente dispuesto al efecto. Es fácil evitar este tipo de goteos si en todo momento se mantiene un recipiente por debajo del cerebro.

* En el caso de que se vayan a tomar muestras (para congelación o microscopía electrónica), el cerebro será trasladado, sobre una cubeta de plástico, a una cabina de bioseguridad, donde se realizará la manipulación. Dentro de la cabina, el tejido se manipulará siempre en el interior de la cubeta de plástico, y el instrumental que se utilice se mantendrá igualmente dentro de la cubeta en todo momento, con el fin de evitar la contaminación de la superficie de trabajo de la cabina. Mientras una o dos personas trabajan en el interior de la cabina de bioseguridad, es necesario que una persona "limpia" esté disponible para proporcionar material. Si se dispone de báscula dentro de la cabina, se puede pesar en este momento el cerebro.

* Cierre

* Se rellenará el interior de la cavidad craneal con abundante material absorbente para evitar derramamiento de líquidos, y a continuación se cerrará el scalp mediante grapas metálicas de la manera habitual. El lavado externo de la superficie cutánea del cadáver, si se requiere, se realizará mediante material absorbente humedecido, que se eliminará junto con el resto de material contaminado. En ningún caso se utilizará agua a chorro. Posteriormente, se cerrará el sudario de plástico sobre la cabeza, y se retirará el cadáver de la mesa dentro de la bolsa. En el caso de que exista algún derramamiento de líquido a partir de la incisión craneal, se introducirá en la bolsa abundante material absorbente.

DESPUÉS DE LA AUTOPSIA

* Retirada del material contaminado

* Una vez retirado el cadáver de la mesa, y una vez eliminado o retirado todo el instrumental empleado, se retirará todo el material absorbente e impermeable en el que se han recogido los residuos líquidos y tisulares procedentes del cadáver. Este material habrá sido dispuesto de manera que resulte fácil una recogida de fuera adentro, de modo que durante este proceso el personal sólo entre en contacto con la superficie externa, no contaminada, del material impermeable dispuesto, y nunca con el material absorbente contaminado. De este modo, se forma una bolsa con el material impermeable, que se introduce en el recipiente de residuos. El mismo procedimiento se lleva a cabo con el material de protección y la ropa del personal, adoptando siempre la precaución de respetar la demarcación de las zonas "limpia" y "sucia" durante este proceso.

* Limpieza de las instalaciones

* Tanto la mesa como el suelo de la sala de autopsias, en las zonas "sucias" correspondientes, se limpian mediante material absorbente humedecido con detergente (que se elimina posteriormente en el recipiente de residuos para incineración), en el caso de que se hayan manchado accidentalmente (lo que, en condiciones normales, no debe ocurrir), y en cualquier caso se cubren con papel de filtro que se deja em-

* Retirada de residuos

papado en lejía a concentración comercial.

* Los residuos procedentes del material absorbente empleado en la mesa de autopsias, del instrumental y del material de protección personal y la ropa desechables utilizados, además de todo material potencialmente contaminado que haya entrado en contacto con líquidos o tejido de riesgo del cadáver, serán introducidos en un recipiente debidamente etiquetado y canalizado para su posterior incineración. El mismo procedimiento deberá llevarse a cabo con los elementos desechables de la sierra mecánica (tubo y bolsa de aspiración).

* Descontaminación del material no desechable

* El material no desechable utilizado en la autopsia (martillo, escoplo, partes no desechables de la sierra mecánica) debe ser lavado mediante un procedimiento que asegure la eliminación de fragmentos tisulares adheridos, y posteriormente descontaminado de acuerdo con los procedimientos químicos y físicos (si procede) establecidos (ver Capítulo 4).

DISPOSICIÓN DEL CADÁVER

* Una vez realizada la autopsia, el cadáver permanecerá en la bolsa de plástico (sudario) original en la que se recibió, y se introducirá en el féretro, que será sellado de acuerdo con el Reglamento de Policía Sanitaria Mortuoria de la Comunidad Autónoma. En ningún caso se volverá a manipular el cadáver ni a abrir el féretro (para su exposición, etc.), y se recomendará a la familia la incineración del cadáver.

TALLADO DEL CEREBRO Y TOMA DE MUESTRAS

* Toma de muestras para congelación

* Como se ha señalado anteriormente, la toma de muestras para congelación debe realizarse, en el cerebro fresco, sobre una cubeta de plástico y dentro de una cabina de bioseguridad, con protección de las manos y los brazos del operador frente a posibles cortes o pinchazos. Dependiendo del protocolo utilizado, se tomarán muestras selectivas de áreas diana o se congelarán las lonchas coronales de un hemiencéfalo obtenido por un corte sagital. El material obtenido se enviará para diagnóstico molecular al Laboratorio de Referencia y se mantendrá archivado en un centro de nivel C-ref.

* Tallado de material fijado en formol

* Una vez fijado por inmersión en formaldehído tamponado al 4% se tallará el cerebro para su estudio en cortes de parafina, teniendo en cuenta que su capacidad infecciosa es equivalente a la del tejido fresco. Por ello, el tallado se realizará igualmente en el interior de una cabina de bioseguridad y adoptando las medidas de protección del operador mencionadas. Se realizará un protocolo de tallado estándar (cortes seriados coronales de hemisferios cerebrales, cortes sagitales de hemisferios cerebelosos y cortes transversales seriados del tronco cerebral), tomando muestras de todas las áreas significativas para las EETH: corteza cerebral de todos los lóbulos, sustancia blanca hemisférica, hipocampo, ganglios basales, tálamo, hipotálamo y subtálamo, corteza cerebelosa (incluyendo en todos los casos vermis) y núcleo dentado, mesencéfalo, protuberancia, bulbo y médula cervical.

* Descontaminación de bloques

* Los bloques de tejido obtenidos se descontaminarán por inmersión en ácido fórmico puro (a concentración del 95% o superior) durante una hora, con agitación suave. Posteriormente, se mantendrán en formol durante al menos 48 horas

antes previamente a su inclusión en parafina.

ENVÍO Y TRASLADO DE MUESTRAS

* Es previsible que se realicen envíos de los siguientes tipos de muestras:

- Cerebros completos, en fresco o fijados, desde los centros de la red y de ellos a los centros de referencia.
- Muestras de material congelado desde los centros de la red y centros de referencia al Laboratorio de diagnóstico molecular (Unidad de Encefalopatías Espongiformes, ISCIII).
- Bloques de tejido fijado no descontaminado entre centros.
- Cortes de parafina de tejido descontaminado para realización de técnicas.

* El envío deberá realizarse en todos los casos garantizando la correcta identificación del material, la confidencialidad de los datos personales, las normas de bioseguridad y la conservación de las muestras, en función del tipo de material enviado.

* Como principio general, el material no descontaminado se enviará en un sistema de recipientes con 3 capas: un primer recipiente hermético, que contiene el material y el medio en que se encuentre (p.ej., formol, en caso de tejido fijado), un segundo recipiente hermético, externo al primero, que contendrá posibles fugas de este, y un tercer recipiente, externo al segundo, en el que se realizará el envío. El espacio libre entre el segundo y el tercer recipiente se rellenará mediante abundante material absorbente, que amortiguará los movimientos y absorberá posibles fugas de los recipientes internos.

ESTUDIO HISTOLÓGICO

* Inclusión en parafina

* Los bloques de tejido tratados adecuadamente con ácido fórmico deben ser considerados como no infecciosos. Así, pues, pueden ser incluidos en parafina en los procesadores de tejido convencionales empleados en los Laboratorios de Anatomía Patológica. En el caso de que se procese un volumen significativo de muestras (en centros de nivel C-ref.), es recomendable realizar inclusiones manuales en recipientes desechables, o disponer un procesador exclusivamente dedicado a este tipo de tejidos.

* Microtomía

* El mismo principio de precaución es aplicable a la microtomía. Si bien casos aislados pueden cortarse en cualquier microtomo de parafina, un volumen grande de muestras aconseja disponer de un microtomo específicamente dedicado a este tipo de muestras, en un lugar que pueda ser sometido a limpiezas periódicas. Se aconseja emplear sistemas de recogida del polvo y las virutas de parafina, así como el uso de guantes anti-corte por parte del técnico durante el procedimiento.

* Tinción y técnicas especiales

* Para la realización de técnicas en material descontaminado e incluido en parafina no se requieren medidas de seguridad

* Criterios diagnósticos neuropatológicos

específicas. El estudio histológico completo de un caso con sospecha de EETH requiere la disponibilidad de un amplio espectro de técnicas convencionales, técnicas para amiloide, técnicas neurohistológicas y de inmunohistoquímica. Desde este punto de vista, pueden darse tres situaciones, que pueden requerir diversas técnicas histológicas:

- El diagnóstico neuropatológico es de EETH, y se requiere confirmación inmunohistoquímica mediante anticuerpo para PrP (además de información adicional proporcionada por otras técnicas y otros anticuerpos)..
- El diagnóstico neuropatológico es de EETH, pero hay otra enfermedad neurodegenerativa o de otro tipo asociada, que requiere un estudio extendido mediante técnicas adicionales.
- El diagnóstico neuropatológico es de no-EET (p.ej. E. de Alzheimer, Encefalitis viral, Demencia con cuerpos de Lewy, etc.), y se requiere un panel de técnicas específico para hacer el diagnóstico definitivo.

* El diagnóstico histológico de las EETH se basa en la presencia de los hallazgos clásicos (espongiosis, pérdida neuronal y astrocitosis), y en algunas entidades, también en la presencia de placas de amiloide. En el momento actual, de acuerdo con los criterios diagnósticos adoptados por el Sistema Español de Vigilancia, el diagnóstico neuropatológico definitivo de una EETH exige la realización, en el contexto adecuado, de inmunotinción para PrP (mediante las técnicas de inmunohistoquímica mencionadas), y/o la demostración de PrP patológica mediante técnicas moleculares.

Las siguientes figuras muestran imágenes típicas de estas enfermedades cedidas por el Laboratorio de Neuropatología del Hospital Fundación Alcorcón.

FIGURA 13. IMAGEN HISTOLÓGICA DE GRAN AUMENTO DE CÓRTEX CEREBRAL, TEÑIDO CON HEMATOXILINA-EOSINA, QUE MUESTRA LAS VACUOLAS CARACTERÍSTICAS DEL CAMBIO ESPONGIFORME, TANTO EN EL NEUROPILO COMO EN LOCALIZACIÓN PERINEURONAL (FLECHAS).

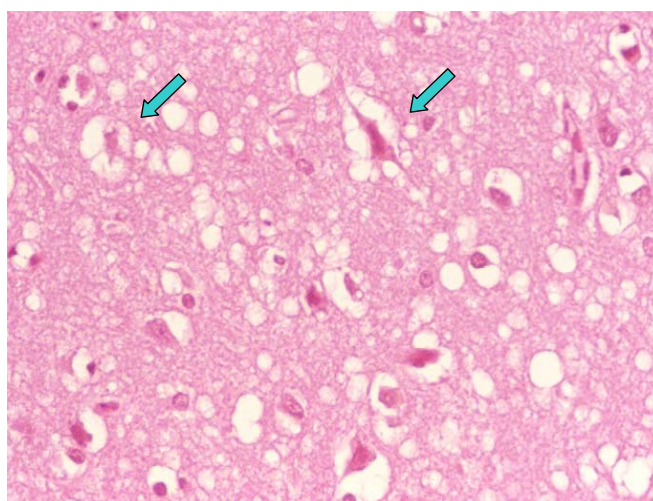


FIGURA 14. IZQUIERDA: IMAGEN HISTOLÓGICA DE MEDIANO AUMENTO DE CÓRTEX CEREBRAL QUE MUESTRA, MEDIANTE TINCIÓN DE NISSL, UN PATRÓN DE ESPONGIOSIS DE VACUOLAS GRANDES Y CONFLUENTES. DERECHA: IMAGEN DE CÓRTEX CEREBRAL CON TINCIÓN INMUNOHISTOQUÍMICA PARA PROTEÍNA PRIÓNICA (ANTICUERPO MONOCLONAL 3F4) DEL MISMO CASO QUE MUESTRA PATRÓN DE DEPÓSITO DE PrP PREDOMINANTEMENTE PERIVACUOLAR.

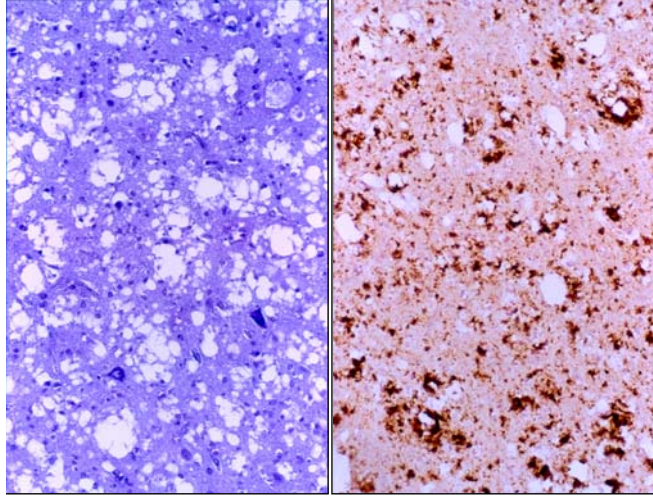
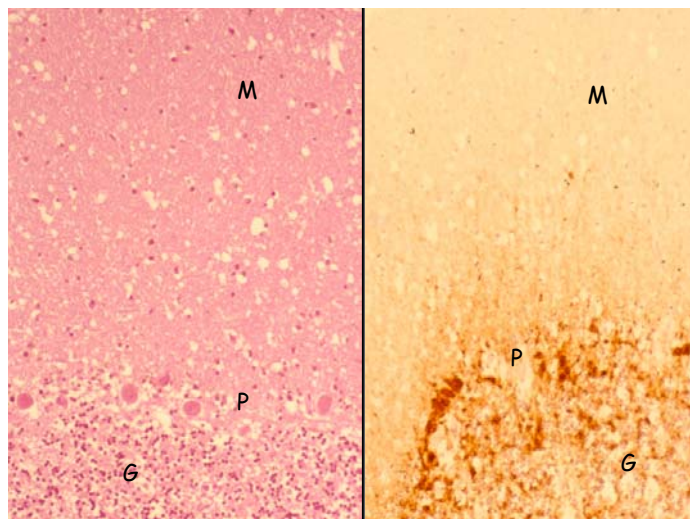


FIGURA 15. IZQUIERDA: IMAGEN HISTOLÓGICA DE MEDIANO AUMENTO DE CÓRTEZA CEREBELOSA TEÑIDA MEDIANTE HEMATOXILINA-EOSINA, QUE MUESTRA FINA VACUOLIZACIÓN DE LA CAPA MOLECULAR (M). DERECHA: TINCIÓN INMUNOHISTOQUÍMICA DEL MISMO CASO PARA PROTEÍNA PRIÓNICA (ANTICUERPO MONOCLONAL 3F4) QUE REVELA DEPÓSITOS DE PrP CON PATRÓN SINÁPTICO EN CAPA MOLECULAR (M) Y CON ACÚMULOS GROSEROS EN LA CAPA GRANULAR (G) (P: CAPA DE CÉLULAS DE PURKINJE).



6

CENTROS Y DIRECCIONES DE INTERÉS

6. Centros y direcciones de interés

6.1. Coordinadores epidemiológicos y clínicos de las CCAA

CCAA	COORDINADOR EPIDEMIOLÓGICO	COORDINADOR CLÍNICO
ANDALUCÍA	Antonio Varo Baena <i>Delegación Provincial de Salud de la Junta de Andalucía.</i> <i>c/ República argentina, 34</i> <i>14071 Córdoba</i> <i>Tel. 957/ 01 54 73</i> <i>Fax: 957/ 01 54 09</i> antonio.varo.baena@juntadeandalucia.es	José Antonio Heras Pérez <i>Hospital Clínico "Virgen de la Victoria"</i> <i>Campus Universitario Teatinos</i> <i>29010 Málaga</i> <i>Tel. 95/ 264 94 96/ 00</i> <i>Fax: 95/ 228 21 82</i> jherasp@meditex.es
ARAGÓN	Mª Oliva Ladrero Blasco <i>Servicio de Prevención y Promoción de la Salud. Consejería de Sanidad, Consumo y Bienestar Social.</i> <i>c/ Cesareo Alierta, 9-11.</i> <i>Zaragoza 50008</i> <i>Tel. 976/ 71 43 16</i> <i>Fax: 976/ 71 49 91</i> oladrero@aragob.es	Luis Javier López del Val <i>Hospital Clínico Universitario</i> <i>"Lozano Blesa"</i> <i>San Juan Bosco nº 15</i> <i>50009 Zaragoza</i> <i>Tel. 976 556400 Ext: 2354</i> <i>Fax : 976 768840</i> javivineuro@telefonica.net
ASTURIAS	Mario Margolles Martins <i>Sección de Vigilancia Epidemiológica.</i> <i>Consejería de Sanidad y Servicios Sanitarios.</i> <i>c/ General Elorza, 32</i> <i>33001 Oviedo</i> <i>Tel. 985/10 65 01</i> <i>Fax. 985/ 10 63 20</i> mariomm@princast.es	José María Asensi Álvarez <i>Hospital Central de Asturias</i> <i>Celestino Villamil, s/n</i> <i>33006 Oviedo</i> <i>Tel. 98/ 10 80 00</i> <i>Fax. 98/ 10 61 00</i> jasensia@meditex.es
BALEARES	Antonio Nicolau Riutort <i>Servicio de Epidemiología.</i> <i>Conselleria de Salut i Consum</i> <i>c/ Cecilio Metelo, 18</i> <i>Palma de Mallorca 07003</i> <i>Tel. 971/ 17 68 83</i> <i>Fax. 971/ 17 60 64</i> anicolau@dgsanita.caib.es	Bernardo Sureda <i>Consejería de Sanidad y Consumo</i> <i>Avda Cid, 415</i> <i>07198 Palma de Mallorca</i> <i>971/ 42 75 70</i> bsureda@hdsd.es
CANARIAS	Ana Izquierdo Carreño <i>Area de Vigilancia Epidemiológica</i> <i>Consejería de Sanidad y Consumo</i> <i>Rambla del General Franco, 53</i> <i>Santa Cruz de Tenerife 38006</i> <i>Tel. 922/47 42 40</i> <i>Fax. 922/ 47 42 36</i> aizqcar@gobiernodecanarias.org	Carmen Muñoz Fernández <i>Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín. Barranco de la Ballena, s/n</i> <i>35019 Las Palmas de Gran Canaria</i> <i>Tel. 928/ 44 02 75 928/45 00 00</i> <i>Fax. 928/ 44 91 00</i> cmunfer@gobiernodecanarias.org
CANTABRIA	Francisco Martínez Sampedro <i>Servicio de Salud Pública</i> <i>Consejería de Sanidad, Consumo y Servicios Sociales</i> <i>Marqués de la Hermida, 8</i> <i>39007 Santander</i> <i>Tel. 942/ 20 77 11</i> <i>Fax. 942/ 20 77 06</i> martinezf@gobcantabria.es	José Miguel Polo Esteban <i>Hospital Universitario Marqués de Valdecilla</i> <i>Avda de Valdecilla, s/n</i> <i>39008 Santander</i> <i>Tel. 942/ 20 25 07/ 201668</i> <i>Fax. 942/ 201695</i> polojm@unican.es

CCAA	COORDINADOR EPIDEMIOLÓGICO	COORDINADOR CLÍNICO
CASTILLA– LAMANCHA	Gonzalo Gutiérrez Avila <i>Servicio de Epidemiología</i> <i>Consejería de Sanidad</i> Avda. de Francia, 4 45005 Toledo Tel. 925/26 71 26 Fax. 925/ 26 71 58 ve@jccm.es	Clara Cabeza Álvarez <i>Hospital Virgen de la Salud</i> Avda. de Barber, 30 45004 Toledo Tel. 925/ 26 92 00 Ext. 400/257 Fax. 925/ 26 92 58 ccabeza@cht.insalud.es
CASTILLA–LEÓN	Henar Marcos Rodríguez <i>Servicio de Epidemiología</i> <i>Consejería de Sanidad y Bienestar Social</i> Avda. Ramón y Cajal, 6 Valladolid 47071 Tel. 983/ 41 37 43 Fax. 983/ 41 37 30 henar.marcos@csbs.jcyl.es	Miguel Goñi Imizcoz <i>Hospital General Yagüe</i> Avda. de Cid, s/n 09005 Burgos Tel. 947/ 28 19 22 Fax. 947/ 28 18 24 mgoni@meditex.es
CATALUÑA	Angela Domínguez i García <i>Servicio de Vigilancia y Análisis</i> <i>Epidemiológico. Consejería de Sanidad y</i> <i>Seguridad Social.</i> Travessera de les Corts, 131-159 08028 Barcelona Tel. 93/227 29 51 Fax. 93/ 227 29 21 angelad@dsss.scs.es	Carlos Nos Llopis <i>Hospital Universitari Vall d'Hebrón</i> Passeig de Vall Hebrón, 119-129 08035 Barcelona Tel. 93/ 274 62 02 Fax. 93/ 274 60 84 cnos@hg.vhebron.es
COMUNIDAD VALENCIANA	Silvia Guiral Rodrigo <i>Servicio de Epidemiología</i> <i>Conselleria de Sanitat</i> c/ Micer Mascó, 33 46010 Valencia Tel. 96/ 386 92 16, 386 66 41 Fax. 96/ 386 92 10 guiral_sil@gva.es	Joaquín Escudero Torrella <i>Hospital General de Castellón</i> Avda. de Benicasim s/n 12004 Castellón Tel. 964/ 21 20 00 Ext. 1432 Fax. 964/ 25 23 45 jescuderot@meditex.es
EXTREMADURA	José Felipe Sánchez Cancho <i>Consejería Sanidad y Consumo</i> C/ Adriano, 4 06800 Mérida (Badajoz) Tel. 924/ 00 41 10 Fax. 924/ 00 41 13 jfsanchez@syc.juntaex.es	José M^a Ramírez Moreno <i>Hospital de San Pedro de Alcantara</i> Millán Astray, s/n 10002 Cáceres Tel. 927/ 25 62 00 jramirez@meditex.es
GALICIA	Alberto Malvar Pintos <i>Consejería de Sanidad y Consumo</i> Avda. Do Camiño Francés, 10 15771 Santiago de Compostela Tel. 981/54 29 21 Fax. 981/ 54 29 70, 54 29 43 alberto.malvar.pintos@sergas.es	Alfredo Robles Bayón <i>Hospital Clínico Universitario</i> C/ La Choupana s/n 15076 Santiago de Compostela Tel. 981/ 95 13 45 Fax. 981/ 95 13 47 arobles@meditex.es
MADRID	Rosa Ramírez <i>Servicio de Epidemiología</i> <i>Instituto de Salud Pública de la</i> <i>Comunidad de Madrid</i> C/ Julian Camarillo, 4 28037 Madrid Tel. 91/205 22 22 rosa.ramirez@madrid.org	Ana Frank García <i>Servicio de Neurología</i> <i>Hospital La Paz</i> Pº de la Castellana, 262 28046 Madrid Tel. 91/72 77 189 afrank.hulp@salud.madrid.org

CCAA	COORDINADOR EPIDEMIOLÓGICO	COORDINADOR CLÍNICO
MURCIA	Yolanda Castán Ruíz <i>Sección de Epidemiología Consejería de Sanidad y Consumo Ronda de levante, 11 30071 Murcia Tel. 968/36 66 61 Fax. 968/ 36 66 56 yolanda.castan@carm.es</i>	M^a Angeles Contreras Palao <i>Hospital G. Universitario José María Morales Meseguer C/ Marqués de los Vélez, s/n 30008 Murcia Tel. 968 / 36 09 00 Ext. 2617 Fax. 968 / 23 24 84 urgen@arrixaca.huva.es</i>
NAVARRA	Dr. Aurelio Barricarte Gurrea <i>Instituto de Salud Pública c/ Leyre, 15 31003 Pamplona Tel. 948/42 34 67 Fax. 948/ 42 34 74 abarricg@cfnavarra.es</i>	Teresa Tuñón Álvarez <i>Hospital de Navarra Irunlarrea, 3 31008 Pamplona Tel. 948/ 42 24 61 Fax. 948/ 42 23 03 mtunonal@cfnavarra.es</i>
PAÍS VASCO	José María Arteagoitia Axpe <i>Dirección de Salud Pública Consejería de Sanidad c/ Donostia-San Sebastian, 1 01010 Vitoria-Gasteiz (Alava) Tel. 945/ 01 92 19 Fax. 945/ 01 91 92 vigiprol-san@ej-gv.es</i>	Juan José Zarranz Imirizaldu <i>Hospital de Cruces Pza. de Cruces, s/n 48903 Baracaldo (Vizcaya) Tel. 94/ 600 65 00 Fax. 94/ 600 60 75 jzarranz@hcru.osakidetza.net</i>
LA RIOJA	Milagros Perucha González <i>Sección de Epidemiología Consejería de Salud y Servicios Sociales C/ Villamediana, 17 26071 Logroño Tel. 941/ 29 12 54 Fax. 941/ 29 13 47 milagros.perucha@larioja.org</i>	Ángel Gil Pujades <i>Hospital de San Millán Autonomía de la Rioja, 3 26004 Logroño Tel. 941/ 29 45 00 Fax. 941/ 29 45 15</i>
CEUTA	Francisco Javier Carrillo de Albornoz y Piquer <i>Ctra. de San Amaro nº 12 51001 Ceuta Tel. 956/513647 Fax. 956/513971 pperez@ciceuta.es (Pilar Pérez)</i>	
MELILLA	Gloria Duque Rueda <i>Plaza Primero de Mayo, s/n 52008 Melilla Tel. 952/67 34 08 Fax. 952/ 67 56 16 gduque@sanidad.melilla.map.es</i>	

6.2. Registro Nacional de EETH.

Centro Nacional de Epidemiología
C/Sinesio Delgado 6
28029 Madrid
Tel: 91 3877802
Fax: 91 3877815
jpedro@isciii.es

6.3. Laboratorios de Referencia: determinación de la proteína 14-3-3, estudio genético y estudios neuropatológicos

CCAA	PRUEBA DE LA PROTEÍNA 14-3-3 Y ESTUDIO GENÉTICO	ESTUDIOS NEUROPATOLÓGICOS
ANDALUCÍA	Unidad de Encefalopatías Espongiformes. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III.	Hospital Virgen del Rocío. Sevilla
ARAGÓN	Unidad de Bodiagnóstico de la ECJ. Servicio de Neurología. Hospital Clinic- Universidad de Barcelona.	Hospital Clínico Universitario de Zaragoza.
ASTURIAS	- Unidad de Encefalopatías Espongiformes. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III. - Unidad de Bodiagnóstico de la ECJ. Servicio de Neurología. Hospital Clinic- Universidad de Barcelona.	Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Central de Asturias. Sospecha de variante: Nacional CJD Surveillance Unit. Edimburgo (UK).
BALEARES	Unidad de Encefalopatías Espongiformes. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III.	Laboratorio de Neuropatología del Hospital Fundación Alcorcón (Alcorcón, Madrid)
CANARIAS	- Unidad de Encefalopatías Espongiformes. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III. - Unidad de Bodiagnóstico de la ECJ. Servicio de Neurología. Hospital Clinic- Universidad de Barcelona.	Laboratorio de Neuropatología del Hospital Fundación Alcorcón (Alcorcón, Madrid)
CANTABRIA	Unidad de Encefalopatías Espongiformes. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III.	Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario "Marqués de Valdecilla". Santander.
CASTILLA-LA MANCHA	Unidad de Encefalopatías Espongiformes. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III.	Laboratorio de Neuropatología del Hospital Fundación Alcorcón (Alcorcón, Madrid)
CASTILLA-LEÓN	Unidad de Medicina Molecular, INCyL (Instituto Interuniversitario de Neurociencias de Castilla y León).	Laboratorio de Neuropatología del Hospital Fundación Alcorcón (Alcorcón, Madrid)
CATALUÑA	Unidad de Bodiagnóstico de la ECJ. Servicio de Neurología. Hospital Clinic- Universidad de Barcelona.	Banco de Tejidos Neurológicos. Hospital Clinic Universitat de Barcelona.
C VALENCIANA	- Unidad de Encefalopatías Espongiformes. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III. - Unidad de Bodiagnóstico de la ECJ. Servicio de Neurología. Hospital Clinic- Universidad de Barcelona.	Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Clínico Universitario de Valencia.
EXTREMADURA	Unidad de Encefalopatías Espongiformes. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III.	Necropsias: Hospital General de Zafra (Badajoz). Estudio histopatológico: Laboratorio de Neuropatología del Hospital Fundación Alcorcón (Alcorcón, Madrid)

GALICIA	Laboratorio de Medicina Molecular-INGO. Complejo Hospitalario Clínico Universitario. C/Ramón Baltar, s/n. 15706 Santiago de Compostela.	Servicio de Anatomía Patológica del Hospital do Meixoeiro. C/ Meixoeiro , s/n. 36200 Vigo
MADRID	Unidad de Encefalopatías Espongiformes. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III.	Laboratorio de Neuropatología del Hospital Fundación Alcorcón (Alcorcón, Madrid)
MURCIA	Unidad de Encefalopatías Espongiformes. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III.	Necropsia: Hospital Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia. Estudio histopatológico y sospecha de variante: Laboratorio de Neuropatología del Hospital Fundación Alcorcón (Alcorcón, Madrid).
NAVARRA	— Unidad de Encefalopatías Espongiformes. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III. — Unidad de Bodiagnóstico de la ECJ. Servicio de Neurología. Hospital Clinic- Universidad de Barcelona.	No existe ningún centro de referencia. Cada uno de los centros públicos debe realizar las necropsias de los pacientes atendidos.
PAÍS VASCO	— Unidad de Bodiagnóstico de la ECJ. Servicio de Neurología. Hospital Clinic- Universidad de Barcelona. — Laboratorio de genética. Facultad de Farmacia. Universidad del País Vasco. Vitoria-Gasteiz.	Servicio de Anatomía Patológica. Hospital de Txagorritxu. Vitoria- Gasteiz. Caracterización de la proteína Instituto Vasco de Investigación y Desarrollo Agrario (NEIKER). Derio. Bizkaia.
LA RIOJA	Unidad de Encefalopatías Espongiformes. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III.	Laboratorio de Neuropatología del Hospital Fundación Alcorcón (Alcorcón, Madrid)

Unidad de Encefalopatías Espongiformes.

Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III.
Ctra. Majadahonda - Pozuelo, Km 2
28220 - Majadahonda (Madrid)
Tel: 91 509 70 72

Banco de tejidos Neurológicos.

Hospital Clinic. Universidad de Barcelona.
Escalera 10, sótano
Villarroel 170
08036 Barcelona
Tel: 93 451 76 64
Fax: 93 451 76 64

Unidad de Bodiagnóstico de la ECJ.

Servicio de Neurología. Hospital Clinic. Universidad de Barcelona.
Villarroel 170
08036 Barcelona
Tel. 93 227 54 14
Fax: 93 227 57 83

Laboratorio de Neuropatología de la Fundación Hospital Alcorcón.

Área de Laboratorio, Fundación Hospital Alcorcón
c/Budapest, 1
28922 Alcorcón Madrid
Tel: 91 6219859
91 6219529 (Secretaría)
608482664 (T. móvil del Banco de Tejidos, 24 horas)
Fax: 91 6219845



BIBLIOGRAFÍA

7. Bibliografía

- Aguzzi A, Weissmann C. Prion research: the next frontiers. *Nature* 1997; 389: 795-798.
- Bradley R, Wilesmith JW. Epidemiology and control of bovine spongiform encephalopathy. En: Spongiform encephalopathies, Allen IV, ed. Ch Livingstone. Edinburgh 1993: 932-960.
- Brown P, Gibss CJ, Rodgers-Johnson P, et al. Human Spongiform Encephalopathy: The National Institutes of Health series of 300 cases of experimentally transmitted disease. *Ann Neurol* 1994; 35: 513-529.
- Brown P, Preece M, Brandel JP, Sato P, McShane L, Zerr I et al. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease at the millennium. *Neurology* 2000; 55: 1075-1081.
- Brown DR. Copper and prion disease. *Brain Res Bull* 2001; 55: 165-73.
- Brun A, Castilla J, Torres JM. Las encefalopatías espongiformes transmisibles en los animales. *Rev Neurol* 2000; 31: 133-7.
- J. Collinge. Prion diseases of humans and animals: Their causes and molecular basis. *Annu. Rev. Neurosci.* 2001; 24: 519-50.
- Collinge J, Sidle KC, Meads J, Ironside J, Hill AF. Molecular análisis of prion strain variation and the aetiology of "new variant" CJD. *Nature* 1996; 383: 685-90.
- Concerted Action of the EU. Surveillance of Creutzfeldt-Jakob disease in the European Community. Minutes of the Meeting in Göttingen, November 18-19, 2001.
- Direction Générale de la Santé, France. Recommandations pour la désinfection des endoscopes: circulaire D.S.G./D.H. n° 236 du 2 avril 1996. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire* 236(22/1996), 97-99. 2-4-1996.
- Domínguez García A, Mata Albert E, Salleras Sanmarti L. Los priones y las enfermedades neurodegenerativas transmisibles. *Med Clin (Barc)* 1998; 110: 751-7.
- Gajdusek DC, Zigas V. Degenerative disease of the central nervous system in New Guinea. The endemic occurrence of "Kuru" in the native population. *N Engl J Med* 1957; 257: 974-978.
- Gambetti P, Petersen R, Monari L, Tabaton M, Autilio-Gambetti L, Cortelli P, Montagna P, Lugaresi E. Fatal familial insomnia and the widening spectrum of prion diseases. *Br Med Bull* 1993; 49:980-994.
- Goulet D. The effect of non-conventional transmissible agents (prions) on disinfection and sterilization processes. *Zentr. Steril.* 1999; 7: 305-318.
- Green AJE, Thompson EJ, Stewart GE, Zeidler M, McKenzie JM, MacLeod MA, et al. Use of 14-3-3 and other brain-specific proteins in CSF in the diagnosis of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70:744-748.
- Hansen NJ. Prion diseases (transmissible spongiform encephalopathies): a review. *Endoscopy* 1997;29:584-592.
- Hsich G, Kenney K, Gibbs CJ, Lee KH, Harrington MG. The 14-3-3 brain protein in cerebrospinal fluid as a marker for transmissible spongiform encephalopathies. *N Engl J Med* 1996; 335: 924-30.
- Hill AF, Zeidler M, Ironside J, Collinge J: Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease by tonsil biopsy. *Lancet* 1996; 347: 921-925.
- Hill AF, Butterworth RJ, Joiner S, Jackson G, Rossor MN, Thomas DJ et al. Investigation of variant Creutzfeldt-Jakob disease and other human prion diseases with tonsil biopsy samples. *Lancet* 1999; 353: 183-189.
- Hoinville LJ. A review of the epidemiology of scrapie in sheep. *Rev Sci Tech* 1996; 15: 827-52.
- Ironside JW, Head MW, Bell JE, Mc Cardle L, Will RG. Laboratory diagnosis of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Histopathology* 2000; 37: 1-9.
- Jackson GS, Clarke AR. Mammalian prion proteins. *Curr. Opin. Struct. Biol* 2000; 10: 69-74.
- Johnson RT, Gibbs J Jr. Creutzfeldt-Jakob disease and related transmissible spongiform encephalopathies. *New Engl J Med* 1998; 339: 1994-2004.
- Korth C, May BCH, Cohen FE, Prusiner SB. Acridine and phenothiazine derivatives as pharmacotherapeutics for prion disease. *Proc Nat Acad Sci* 2001; 98: 9836-9841.
- Liberski PP., Gajdusek DC. Kuru: forty years later, a historical note. *Brain Pathology* 1997; 7: 555-560.
- Lorains JW, Henry C, Agbamu DA, Rossi M, Bishop M, Will RG, Ironside JW. Variant Creutzfeldt-Jakob disease in an elderly patient. *Lancet* 2001; 357: 1339-1340).
- Masters CL, Harris JO, Gajdusek DC, Gibbs CJ,Jr, Bernoulli C, Asher DM. Creutzfeldt-Jakob disease: patterns of worldwide occurrence and the significance of familial and sporadic clustering. *Ann Neurol* 1979; 5:177-188.
- Mastrianni JA, Iannicola C, Myers RM, DeArmond S, Prusiner SB. Mutation of the prion protein gene at codon 208 in familial Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 1996; 47:1305-1312.
- Mastrianni JA, Roos RP. The prion diseases. *Semin Neurol* 2000; 20: 337-52.
- Mocsny N. The Spongiform encephalopathies: Prion Diseases. *J Neurosci Nurs* 1998; 30: 303-306.
- Mokuno K, Kato K, Kawai K. Neuron specific enolase and S-100 protein levels in CSF of patients with various neurological diseases. *J Neurol Sci* 1983;60:443-451.
- Otto M, Stein H, Szudra A, Zerr I, Bodemer M, Gefeller O, Poser S, Kretschmar HA, Mader M and Weber T. S-100 protein concentration in the cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol* 1997;244:566-570.
- Palmer M, Dryden A, Hughes T, Collinge J. Homozygous prion protein predisposes to sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Nature* 1991; 352:340-341.
- Rey JF, Kruse A, Axon T, et al. ESGE guidelines for the prevention of endoscopic transmission of type C hepatitis an update on Creutzfeldt-Jakob disease. *Endoscopy* 1997;29:203-204.
- Rey JF. Endoscopic disinfection: a worldwide problem. *J Clin Gastroenterol.* 1999;28:291-297.
- Schröter A, Zerr I, Henkel K, Tschampa HJ, Finkenstaedt M, Poser S. Magnetic resonance imaging in the clinical diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 2000; 57: 1751-1757.
- Spencer MD, Knight RS, Will RG. First hundred cases of variant Creutzfeldt-Jakob disease: retrospective case note review of early psychiatric and neurological features. *BMJ* 2002; 321: 1479-82.
- Steelman VM. Prion Diseases: An Evidence-based Protocol for Infection Control. *AORN J* 1999; 69: 946- 967.

Wadsworth JD, Joiner S, Hill AF, Campbell TA, Desbruslais M, Luthert PJ, Collinge J. Tissue distribution of protease resistant prion protein in variant Creutzfeldt-Jakob disease using a highly sensitive immunoblotting assay. *Lancet* 2001; 358: 171-80.

Weber DJ, Rutala WA. Managing the risk of nosocomial transmission of prion diseases. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2002; 15: 421-425.

Will RG, Ironside JW, Zeidler M, Cousens SN, Estibeiro K, Alperovitch A, et al. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 1996; 347: 921-5.

Windl O, Dempster M, Estibeiro JP, Lathe R, De Silva R, Esmonde T, et al. Genetic basis of Creutzfeldt-Jakob disease in the United Kingdom: a systematic analysis of predisposing mutations and allelic variation in the PRNP gen. *Hum Genet* 1996; 98:259-264

Zeidler M, Johnstone EC, Bamber RWK, Dickens CM, Fisher CJ, Francis AF et al. New variant Creutzfeldt-Jakob disease: psychiatric features. *Lancet* 1997; 350: 908-910.

Zerr I, Bodemer M, Gefeller O, Otto M, Poser S et al. Detection of 14-3-3 protein in the cerebrospinal fluid supports the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 1998; 43:32-40.

Bibliografía Adicional

Department of Health. Nacional Health Service. UK. Creutzfeldt-Jakob disease: guidance for healthcare workers. 2000.

Department of Health. Nacional Health Service. UK. Variant Creutzfeldt-Jakob disease: minimising the risk of infection HSC 1999/178.

Escudero J. Cronología de la nueva variante de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. *Rev Neurol* 2000; 31: 141-7

Escudero J. Hipótesis sobre la Vía de Transmisión de la Nueva Variante de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. *Saludaliamedica*, 2002
<http://www.saludaliamedica.com/pmed/index.jsp>

Gasset M, Westaway D. Los Priones y su Biología. *Rev Neurol* 2000; 31: 129-132

Global surveillance, diagnosis and therapy of human transmissible spongiform encephalopathies. Report of a WHO consultation. WHO. Geneva 1998.

Gutierrez Rodero F, Ortiz de la Tabla V, Wall PG. Priones y encefalopatías espongiformes transmisibles ¿una alarma justificada?. *Rev Clin Esp* 1998; 198: 58-64

Opinión científica sobre: bioseguridad. Comité Científico Multidisciplinar para la investigación en Encefalopatías Espongiformes Transmisibles. Subcomité de Seguridad. Ministerio de Ciencia y Tecnología 2001.

Polo JM, Berciano J. Las vacas locas; los neurólogos en su sitio. *Neurología*. 1996; 11: 201-203

Polo JM. Historia y Clasificación de las Enfermedades Priónicas Humanas. *Rev Neurol* 2000; 31: 137-141

Saiz A, Pereira A. Priones y donación de sangre. *Med Clin* 2001; 116: 422-424

Simposium sobre Enfermedades Priónicas. 1º Congreso Virtual de Neurología Iberoamericana. 1998
<http://neurologia.rediris.es/congreso-1/conferencias/priones.html>

Spongiform Encephalopathies. Ed: Allen I. *British Medical Bulletin* Vol 49 Nº 4. October 1993
The BSE Inquiry. Vol 8: New Variant of CDJ.
www.bseinquiry.gov.uk

The BSE Inquiry. Vol 2: Science
www.bseinquiry.gov.uk

Transmissible spongiform encephalopathy agents: safe working and the prevention of infection. Advisory Committee on Dangerous Pathogens. Spongiform Encephalopathy Advisory Committee. 7 may 1998. The Stationery Office, PO Box 276. London SW8 5DT, UK.
www.official-publications.co.uk/documents/doh/spongiform/report.htm

WHO Infection Control Guidelines for Transmissible Spongiform Encephalopathies. Report of a WHO consultation. WHO/CDS/CSR/APH/2000.3. WHO. Geneva 1999. www.who.int/emc.

World Health Organization. Guía para el transporte seguro de sustancias infecciosas y especímenes diagnósticos. WHO. Geneva 1997. www.who.int/emc

ANEXO I

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LAS EETH

ANEXO I. Criterios diagnósticos de las EETH. (Junio 2003)

ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT-JAKOB ESPORÁDICA

Confirmada

- Confirmación neuropatológica / inmunohistoquímica

Probable

- Demencia rápidamente progresiva Y, al menos, dos de las cuatro características siguientes:
 1. Mioclonías
 2. Signos de afectación visual o cerebelosos
 3. Signos piramidales o extrapiramidales
 4. Mutismo acinético

Y

- EEG Típico

Ó

Proteína 14-3-3 en LCR y duración < 2 años

Posible

- Cuadro clínico como el mencionado previamente
- No aparecen CCPP en EEG (o no se ha realizado la prueba)
- No se ha detectado proteína 14-3-3 en LCR (o no se ha realizado la prueba)
- Duración de la enfermedad < de 2 años

ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT-JAKOB TRANSMITIDA ACCIDENTALMENTE*

Confirmada

ECJ confirmada con factor de riesgo iatrogénico reconocido (ver Cuadro 1)

Probable

Síndrome cerebeloso progresivo en un receptor de hormona hipofisaria humana

Ó

ECJ probable con un factor de riesgo iatrogénico reconocido (ver Cuadro 1)

Cuadro 1

FACTORES DE RIESGO RELEVANTES PARA LA CLASIFICACIÓN COMO ECJ IATROGÉNICA

Para relacionar la exposición con la causa de enfermedad, se debe tener en cuenta el momento de exposición en relación al inicio de la enfermedad

- Tratamiento con hormona de crecimiento de pituitaria humana, gonadotropina humana o injerto de duramadre humana.
- Trasplante corneal en el que el donante de córnea ha sido clasificado como un caso humano definitivo o probable de enfermedad por priones
- Exposición a instrumentos de neurocirugía que previamente han sido usados en un caso humano definitivo o probable de enfermedad por priones.

Esta lista es provisional ya que pueden darse mecanismos de transmisión de enfermedades humanas por priones todavía no reconocidos.

VARIANTE DE LA ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT-JAKOB

(Mod. Edimburgo, Mayo 2001)

- I A Trastornoneuropsiquiátrico progresivo
B Duración de la enfermedad > 6 meses
C Las investigaciones rutinarias no sugieren un diagnóstico alternativo
D No historia de potencial exposición iatrogénica
E No evidencia de encefalopatía espongiforme transmisible humana familiar
- II A Síntomas psiquiátricos precoces^a
B Síntomas sensitivos dolorosos persistentes^b
C Ataxia
D Mioclonías o corea o distonía
E Demencia
- III A El EEG no muestra el patrón típico de la ECJ esporádica^c (o no se ha realizado EEG)
B Hiperseñal bilateral en pulvinar en la RM
- IV A Biopsia de amígdala positiva^d

Confirmada

IA y confirmación neuropatológica de vECJ^e

Probable

I y 4/5 de II y IIIA y IIIB

O I y IVA^d

Posible

I y 4/5 de II y IIIA

- ^a depresión, ansiedad, apatía, aislamiento, delirio
- ^b incluye dolor franco y/o disestesias
- ^c complejos periódicos trifásicos generalizados a frecuencia aproximada de 1/seg.
- ^d **no** se recomienda biopsia de amígdala rutinaria ni en casos con patrón EEG típico de ECJ esporádica, pero puede ser útil en casos sospechosos en los que el cuadro clínico sea compatible con vECJ y la RM no muestre hiperseñal bilateral en pulvinar
- ^e cambios espongiiformes y abundante depósito de PrP con placas floridas en cerebro y cerebelo

ENCEFALOPATÍA ESPONGIFORME TRANSMISIBLE GENÉTICAMENTE DETERMINADA

Confirmada

- EET neuropatológicamente confirmada con una mutación patogénica en el gen PRNP. (ver Cuadro 2)
- Y**
- EET Confirmada + EET Confirmada o Probable en un familiar de 1^{er} grado

Probable

- Trastorno neuropsiquiátrico progresivo y mutación patogénica en el gen PRNP (ver Cuadro 2)
- O**
- Trastorno neuropsiquiátrico progresivo y EET Confirmada o Probable en un familiar de 1^{er} grado

Cuadro 2

- **Mutaciones PRNP asociadas con fenotipo neuropatológico de SGSS**
P102L, P105L, A117V, G131V, F198S, D202N, Q212P, Q217R, M232T, 192 bpi
- **Mutaciones PRNP asociadas con fenotipo neuropatológico de ECJ**
D178N-129V, V180I, V180I+M232R, T183A, T188A, E196K, E200K, V203I, R208H, V210I, E211Q, M232R, 96 bpi, 120 bpi, 144 bpi, 168 bpi, 48 bpdelección
- **Mutaciones PRNP asociadas con fenotipo neuropatológico de IFL**
D178N-129M
- **Mutaciones PRNP asociadas con Amiloidosis vascular PRP**
Y145s
- **Mutaciones asociadas con enfermedades por priones probadas pero no clasificadas**
H187R, 216 bpi

ANEXO II

ENCUESTA EPIDEMIOLÓGICA DE EETH

A CUMPLIMENTAR EN EL CENTRO NACIONAL DE EPIDEMIOLOGÍA

Fecha de Notificación ____ / ____ / ____
 día mes año

Nº Identificación Registro

CA ____ Nº Caso CA ____

Nº Identificación Europeo

A.-DECLARANTE

(1) Nombre y Apellidos _____

(2) Servicio _____ (3) Hospital _____ (4) Teléfono _____

(5) Municipio _____ (6) Provincia _____

E(7) Apellidos 1º _____ 2º _____ Nombre _____

E(8) Fecha de nacimiento: ____/____/____ (9) Sexo: Varón ☐ Mujer ☐
(D = desconocido) día mes año

(10) Dirección de residencia habitual _____

(11) Municipio _____ Provincia _____ C.P. _____

(12) Teléfono de contacto ____/ _____

E(13) País de nacimiento _____

E(14) País de residencia al comienzo de la enfermedad _____

(15) Provincia española de residencia al comienzo de la enfermedad _____

(16) Actividad laboral habitual más reciente _____

E = Pregunta de la encuesta internacional (EUROCJD, NEUROCJD)

E(17) Fecha primeros síntomas _____ / _____ / _____
 día mes año (D = Desconocido)

(18) Fecha diagnóstico clínico _____ / _____ / _____
 día mes año (D = Desconocido)

E(19) PATRÓN CLÍNICO DE COMIENZO

(elegir predominante)

☐ Demencia rápidamente progresiva	☐ Heidenhain
☐ Demencia progresiva	☐ Perfil vascular
☐ Sólo psiquiátrica	☐ Extrapiramidal
☐ Sólo cerebelosa	☐ No conocido

(20) MANIFESTACIONES CLÍNICAS

(señalar todas las que aparezcan)

☐ Cuadro neuropsiquiátrico	☐ Signos extrapiramidales
☐ Demencia	☐ Signos piramidales
☐ Trastorno sensorial doloroso persistente	☐ Mutismo acinético
☐ Alt. cerebelosa/ Ataxia	☐ Alt. visual/ oculomotor
☐ Mioclonias	☐ Otros (especificar) _____
☐ Dystonia	_____
☐ Corea	_____

D.-DATOS GENÉTICOS

(21) ¿Se ha identificado al menos 1 caso de ECJ confirmado o probable en familiar consanguíneo de **primer grado**? ☐ No ☐ Si ☐ No consta

E(22) Mutación PRNP específica de enfermedad

☐ No ☐ Si ☐ Resultado pendiente ☐ Test no realizado

E(23) Descripción de la mutación PRNP _____

E(24) Polimorfismo del codón 129

☐ MM ☐ MV ☐ VV
☐ Resultado pendiente ☐ Test no realizado

E.-ELECTROENCEFALOGRAMA (EEG) (ver guía, sección E)

E(25) ¿EEG Típico? ☐ No ☐ Si ☐ No realizado ☐ No consta

E(26) Datos disponibles para la clasificación del EEG:

☐ Informe Hospital de origen ☐ EEG visto por el personal de vigilancia ☐ EEG no realizado

E(27) Criterios de interpretación de EEG

☐ Criterios OMS ☐ Otros criterios ☐ EEG no revisado ☐ EEG no realizado ☐ No consta

F.-LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO (LCR)

(28) LCR Normal ☐ No ☐ Si ☐ No realizado ☐ No consta
 (Células, proteínas, glucosa)

E(29) ¿Hay proteína 14-3-3 en LCR? ☐ No ☐ Si ☐ No realizado ☐ No consta

☐ Resultado dudoso ☐ Técnicamente ininterpretable
☐ Resultado pendiente

G.- RESONANCIA MAGNÉTICA (RM)

E(30) Hallazgos en RM: ☐ RM normal ☐ RM patológica ☐ RM no realizada

E(31) Informe de RM a cargo de: ☐ Hospital de origen ☐ Personal de vigilancia ☐ No consta

E(32) Anomalías inespecíficas en RM ☐ No ☐ Si ☐ No consta

E(33) Atrofia en RM: ☐ No ☐ Si ☐ No consta

E(34) Hiperseñal en caudado y putamen en RM: ☐ No ☐ Si ☐ No consta

E(35) Hiperseñal en tálamo posterior mayor que en otras áreas en RM:

☐ No ☐ Si ☐ No consta

Si afirmativo, especifique si clara hiperseñal bilateral en pulvinares ☐ No ☐ Si

H.-TOMOGRFÍA AXIAL COMPUTARIZADA (TAC)

(36) ☐ TAC normal ☐ TAC patológica ☐ TAC no realizada ☐ No consta

Si la TAC es patológica, especifique: _____

I.- DATOS ANATOMOPATOLÓGICOS

(37) Biopsia Amigdalas:	☐ No realizada	☐ Realizada	☐ No consta
Si realizada:	Imunohistoquímica:	☐ Negativa	☐ Positiva ☐ No concluyente ☐ No consta
	Western Blot para PrP	☐ Negativo	☐ Positivo ☐ No concluyente ☐ No consta
(38) Biopsia Cerebral	☐ No realizada	☐ Realizada	☐ No consta
Si realizada:	Técnicas convencionales	☐ Negativa	☐ Positiva ☐ No concluyente ☐ No consta
	Imunohistoquímica	☐ Negativa	☐ Positiva ☐ No concluyente ☐ No consta
	Western Blot para PrP	☐ Negativa	☐ Positiva ☐ No concluyente ☐ No consta
(39) Estudio Postmortem:	☐ No realizado	☐ Realizado	☐ No consta
Si realizado:	☐ Limitado a cavidad craneal	☐ Extendido	

Principales zonas anatómicas de afectación (gliosis, pérdida neuronal, espongiosis) según informe (especificar)

Técnicas convencionales	☐ Negativa	☐ Positiva	☐ No concluyente	☐ No consta
Confirmación Inmunohistoquímica	☐ Negativa	☐ Positiva	☐ No concluyente	☐ No consta
Confirmación Western blot para PrP	☐ Negativa	☐ Positiva	☐ No concluyente	☐ No consta
Si es positiva especifíquese patrón de glicoformas:				
☐ Tipo1	☐ Tipo 2	☐ Tipo 3	☐ Tipo 4	☐ Otro_____

J.-FALLECIMIENTO Y OTROS ASPECTOS DIAGNÓSTICOS

E(40) ¿Ha fallecido? ☐ No ☐ Si ☐ No consta

A respuesta afirmativa especificar: Fecha de muerte: ____ / ____ / ____
Día mes año

Fecha Desconocida: ☐

E(41) ¿Ha sido visitado el enfermo en vida por el coordinador clínico de la CA o por personal de vigilancia?
☐ No ☐ Si ☐ No consta

(42) ¿Pendiente de algunos resultados para la clasificación diagnóstica definitiva? ☐ No ☐ Si

K.-CLASIFICACIÓN DEL DIAGNÓSTICO (ver guía, sección K)

E(43) Clasificación clínico-etiológica:

☐ ECJ Esporádica	☐ ECJ Familiar
☐ ECJ Iatrogénica	☐ Variante ECJ
☐ SGS	☐ IFL
☐ No consta	

E(44) Durante el seguimiento, ¿se excluyen los anteriores diagnósticos? ☐ No ☐ Si

Si afirmativo, especifique el nuevo: _____

E(45) Clasificación de probabilidad según criterios diagnósticos para ECJ

☐ Confirmada	☐ Probable	☐ Posible
☐ No ECJ	☐ No consta	

L.-FACTORES DE RIESGO Y / O DE INTERÉS EN SALUD PÚBLICA

L1.- FACTORES DE RIESGO YATROGÉNICO:(46) Implante biológico de duramadre ☐ No ☐ Si ☐ No Consta Año: _____(47) Otros implantes biológicos ☐ No ☐ Si ☐ No Consta Año: _____

Si afirmativo, especificar tipo _____

(48) Intervenciones o tratamientos con agujas. (Punción lumbar, EMG, Acupuntura, tatuajes, etc.

☐ No ☐ Si ☐ No Consta Año: _____

Si afirmativo, especificar _____

(49) ¿Cuántas veces ha sido operado en los últimos diez años? _____

(50) Receptor de hormonas biológicas. ☐ No ☐ Si ☐ No Consta

Si afirmativo, especificar _____

Año de la primera administración _____

(51) ¿Ha recibido transfusiones de sangre y/o hemoderivados? ☐ No ☐ Si ☐ No Consta ¿Cuántas?: _____

(Si afirmativo ver guía, sección L1 para ampliar información)

L2.- FACTORES DE RIESGO OCUPACIONAL:

(52) ¿Ha ejercido ocupación que implique exposición a pacientes o tejidos humanos?

☐ No ☐ Si ☐ No Consta

En caso afirmativo: -Especifique código: _____ -Número de años expuesto _____

(1=Medicina, 2=Cirugía, 3=Anatomía patológica, 4=Odontología, 5=DUE/ATS, 6=Auxiliar de clínica hospitalaria, 7=Auxiliar de Atención Primaria, 8=Auxiliar de odontología, 9=Trabajador de ambulancia, 10=Fisioterapeuta, 11=Trabajador de laboratorio clínico, farmacéutico o de investigación, 12=Personal auxiliar (celador..), 13=Otro, Especifique)

Si otro, especifique _____

(53) Exposición ocupacional a animales o tejidos de animales

☐ No ☐ Si ☐ No Consta

En caso afirmativo: -Especifique código: _____ -Número de años expuesto _____

(1=Ganadero, 2=Cazador, 3=Veterinario, 4=Taxidermista, 5=Criador de perros, 6=Matarife, 7=Procesador de carne o comida, 8=Carnicero, 9=Trabajador del cuero o animales de piel utilizable, 10=Otro, especifique)

Si otro, especifique _____

L3.- FACTORES DE RIESGO FAMILIAR:(54) Antecedentes familiares de ECJ ☐ No ☐ Si ☐ No Consta Parentesco _____(55) Antecedentes familiares de demencia ☐ No ☐ Si ☐ No Consta Parentesco _____(56) Antecedentes familiares de Parkinson ☐ No ☐ Si ☐ No Consta Parentesco _____**L4.- OTROS FACTORES DE INTERÉS:**(57) ¿Ha sido donante de sangre? ☐ No ☐ Si ☐ No Consta Año/s: _____

Lugar/es donde ha donado _____

(Si afirmativo ver guía, sección L4 para ampliar información)

(58) ¿Ha sufrido algún traumatismo craneal con pérdida de conciencia en los últimos 10 años?

☐ No ☐ Si ☐ No Consta

(59) ¿Ha sufrido alguna mordedura de animal en los últimos 10 años? ☐ No ☐ Si ☐ No Consta

(60) Exposición NO ocupacional a animales o tejidos animales

☐ No ☐ Si ☐ No Consta

En caso afirmativo especifique: _____

Número de años expuesto: _____

(61) Estancia en Reino Unido acumulada mayor de 6 meses entre 1985 –1996 ☐ No ☐ Si ☐ No Consta

(62) Otros factores de riesgo que considere de interés (consumo de vísceras, ojos, sesos, etc.)

☐ No ☐ Si ☐ No Consta

En caso afirmativo especifique _____

M.- COMENTARIOS ADICIONALES

Información Ampliada sobre sangre y hemoderivados**Item 51**

¿Ha recibido **transfusiones** o **hemoderivados** *antes del diagnóstico de la enfermedad*?

SI ☐

Centro Hospitalario donde fue transfundido:.....

Fecha de la transfusión: / /

Componente transfundido:

☐ Sangre Total

☐ Plasma

☐ Plaquetas

☐ Hematíes

NO ☐

NO CONSTA ☐

Item 57

¿Ha sido donante de Sangre?

SI ☐

Fecha de la donación: / /

Centros donde pudo donar :

.....
.....
.....

NO ☐

NO CONSTA ☐

ANEXO III

**ORDEN MINISTERIAL de
(21-2-01).**

ANEXO III. Orden Ministerial de 21 de febrero de 2001, por la que se regula la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, en relación con las encefalopatías espongiformes transmisibles humanas. (B.O.E. de 1 de marzo de 2001)

En España la vigilancia de las encefalopatías espongiformes transmisibles humanas (EETH), fundamentalmente la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ), comienza en 1995, cuando se crea un Registro Nacional de esta enfermedad en el Centro Nacional de Epidemiología del Instituto de Salud Carlos III, que recoge los casos que aparecen desde 1993, comunicados por las Comunidades Autónomas. El Registro se crea al amparo de una Acción Concertada Europea, que se desarrolló en conjunto con otros países europeos. El citado Registro se regula en la Orden de 21 de octubre de 1996, por la que se amplía la de 21 de julio de 1994, por la que se regulan los ficheros con datos de carácter personal gestionados por el Ministerio de Sanidad y Consumo («Boletín Oficial del Estado» de 1 de noviembre de 1996).

Desde entonces el Registro, de base poblacional, ha venido funcionando ininterrumpidamente, suministrando datos según los criterios de declaración establecidos por el Grupo de Trabajo para la Vigilancia de la Enfermedad en España. Estos criterios están de acuerdo con las recomendaciones del Grupo Europeo de la Vigilancia de la Enfermedad.

Por otro lado, se ha tenido en cuenta la Decisión 2119/98/CE del Parlamento Europeo y del Consejo del 24 de septiembre de 1998 por la que se crea una Red de Vigilancia Epidemiológica y de Control de las Enfermedades Transmisibles en la Comunidad, que en su artículo 4 establece que los Estados Miembros suministrarán información útil relativa a la evolución de las situaciones epidémicas y sobre fenómenos epidemiológicos infrecuentes o nuevas enfermedades transmisibles de origen desconocido. Asimismo, se recoge que los Estados Miembros enviarán información a la Comisión sobre casos de enfermedades transmisibles entre las que se encuentra las enfermedades producidas por agentes no convencionales, incluida la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

Igualmente, la decisión de la Comisión 2000/96/EC de 22 de diciembre de 1999, relativa a las enfermedades transmisibles que deben quedar progresivamente comprendidas en la red comunitaria, establece los criterios de selección de las enfermedades que deben quedar bajo vigilancia epidemiológica de la red comunitaria. En su anexo 1, punto 2.5., se cita

a las encefalopatías espongiformes transmisibles humanas, incluida la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

La Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica se crea por el Real Decreto 2210/1995, de 28 de diciembre, y en su artículo 4 punto 3 se faculta el desarrollo de otros sistemas de vigilancia epidemiológica en función de los problemas específicos para el conocimiento y control de otras enfermedades.

La presente disposición se dicta con acuerdo a lo establecido en el artículo 149.1.16.^a de la Constitución al amparo de lo dispuesto en los artículos 8.1; 18.13; 23; 39; 40.12; y 40.13: 112 y Disposición Adicional Segunda de la Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad, y de forma acorde con lo establecido en el Real Decreto 2210/1995, de 28 de diciembre, por el que se crea la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

Finalmente, en su elaboración han sido oídas las Comunidades Autónomas, a través de la Secretaría Permanente del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud.

En virtud de lo anterior, dispongo:

Artículo único.

Se regula la vigilancia epidemiológica de las Encefalopatías Espongiformes Transmisibles en humanos Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, incluida la variante de la Enfermedad, Síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker y el Insomnio Familiar Letal, en el ámbito de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, en coordinación con los servicios de las Comunidades Autónomas y de acuerdo con las exigencias de la correspondiente Red de las Comunidades Europeas.

La citada vigilancia se vincula al Registro Nacional de Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, creado por Orden de 21 de octubre de 1996, por la que se amplía la de 21 de julio de 1994, por la que se regulan los ficheros con datos de carácter personal gestionados por el Ministerio de Sanidad y Consumo, cuya denominación y contenido serán actualizados.

Los Registros de las Encefalopatías Espongiformes Transmisibles en humanos de base poblacional, tanto nacional como autonómicos, recogerán los casos incidentes, según las definiciones de caso, posible/sospechoso, probable y confirmado, recomendadas por el Grupo

Europeo de Vigilancia para estas enfermedades y adoptadas en España para la vigilancia epidemiológica de las mismas.

La fuente de información de casos son los médicos, tanto del sector público como privado, que diagnostiquen, de acuerdo con los criterios de casos establecidos y que notificarán obligatoriamente, en el plazo de cuarenta y ocho horas al diagnóstico de sospecha, al Registro de su Comunidad Autónoma, en el cuestionario unitario y homogéneo que a tal efecto suministrará dicho Registro.

Los Registros de las Comunidades Autónomas enviarán al Registro Nacional, ubicado y gestionado por el Centro Nacional de Epidemiología (Instituto de Salud Carlos III), la información recogida sobre nuevos casos con periodicidad mensual.

La Autoridad competente de cada Comunidad Autónoma, regulará el circuito de información, incluyendo seguimiento y confirmación diagnóstica, de acuerdo con sus competencias, dentro de su territorio.

Disposición adicional primera.

En el Grupo de Trabajo del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud se acordarán las medidas de actuación y coordinación, el régimen de transmisión de

el régimen de transmisión de datos, los protocolos y las decisiones o recomendaciones médicas y sanitarias que requiera la correcta y eficaz aplicación de esta Orden.

Disposición adicional segunda.

La presente disposición se dicta en virtud de lo establecido en el artículo 149.1.16.^a de la Constitución y de acuerdo con los artículos 8.1. 18.13, 23 39 40.12 y 40.13 112, y disposición adicional segunda de la Ley 14/1916, de 25 abril, General de Sanidad.

Disposición final.

La presente Orden entrará en vigor el mismo día de su publicación en el «Boletín Oficial del Estado».

Madrid, 21 de febrero de 2001.
VILLALOBOS TALERO

Ilmos. Sres. Subsecretario de Sanidad y Consumo, Secretario general de Gestión y Cooperación Sanitaria, Directores generales del Departamento y Directores de organismos autónomos y entidades adscritas al Departamento.

ANEXO IV

**NORMAS DE ENVÍO DE MUESTRAS
DE LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO Y SANGRE
PARA LA REALIZACIÓN
DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS**

ANEXO IV. Normas de envío de muestras de líquido cefalorraquídeo y sangre para la realización de pruebas diagnósticas.

La determinación de proteína 14-3-3 en LCR y el estudio genético (mutaciones y polimorfismo del codón 129) constituyen datos de gran utilidad en el diagnóstico de las EET humanas y en la vigilancia epidemiológica.

Los requerimientos de material y condiciones de envío son los siguientes:

LCR: 1 ml de LCR (no hemático)

SANGRE: 5-10 ml. de **sangre entera** en tubos con EDTA.

Las muestras se enviarán en **dobles tubos** de **plástico**, a temperatura ambiente, para evitar roturas y posibles derrames. Se acompañará un resumen de la historia clínica del paciente, y copia del consentimiento firmado si se considera el estudio genético. El laboratorio del Instituto de Salud Carlos III exige envío en CONTENEDOR DE SEGURIDAD PARA TRANSPORTES DE MUESTRAS BIOLÓGICAS recomendando el homologado gris, habitualmente disponible en los hospitales, y la utilización de una empresa de mensajería que codifique los envíos.

ANEXO V

MODELO DE DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL ESTUDIO GENÉTICO

ANEXO V. Modelo de Documento de Consentimiento Informado para el estudio genético.

Nombre del Centro/Hospital: _____

Nombre del médico informante _____

Nombre del paciente: _____

Procedimiento _____

Descripción y objetivos del procedimiento

El estudio genético tiene como objetivo analizar los genes que están implicados en la patología: _____

Se utilizarán para el estudio las técnicas de biología molecular necesarias para el diagnóstico de esta patología, que consisten en...(descripción clara y breve).bvbv

Posibles riesgos del procedimiento

Es posible que de dicho estudio no se derive ningún resultado concluyente acerca de la patología.

Beneficios del procedimiento

Este estudio permitirá...

Derechos del paciente

La Unidad que estudia esta patología guardará confidencialidad acerca del resultado del estudio.

En el caso de identificarse la alteración genética responsable de la patología deseo ser informado:

☐ SI ☐ NO

En el caso de que del estudio se derivasen resultados de interés para otros miembros de mi familia, éstos podrán solicitar voluntariamente la realización del estudio.

Investigación

Consiento en que los resultados obtenidos podrán ser utilizados para una posible publicación científica, guardando estricta confidencialidad sobre mi identidad:

☐ SI ☐ NO

Mi ADN sin identificación se podrá utilizar como control en otros estudios genéticos:

☐ SI ☐ NO

Declaraciones y firmas

He sido informado adecuadamente de todos los aspectos relacionados con el procedimiento.

Otorgo mi consentimiento a la realización de dicha prueba:

☐ SI ☐ NO

En _____, a _____ de _____ de 2002

Firmas

El paciente o representante legal: _____ El facultativo: _____

ANEXO VI

**RECOMENDACIONES DE LA
COMISIÓN NACIONAL DE HEMOTERAPIA
RESPECTO A LAS EETH**

ANEXO VI. Recomendaciones respecto a las EETH aprobadas en la Comisión Nacional de Hemoterapia del 5 de abril de 2001

1º. CAMPAÑAS DE PROMOCIÓN DE LA DONACIÓN

Ante el aumento de las necesidades así como de la demanda, y para poder garantizar el mantenimiento del suministro de sangre y componentes sanguíneos se recomienda:

Intensificar las Campañas de promoción de la donación, y el estudio y desarrollo de nuevos modelos de promoción de la donación.

2º. SELECCIÓN DE DONANTES

2.1 **Exclusión como Donantes de sangre de personas que hayan sido sometidas a procedimientos neuroquirúrgicos intracraneales.**

2.2 Al considerar que en el plano individual una estancia prolongada en las islas Británicas durante el periodo 1980-1996 se traduce por un nivel de riesgo superior al de la población general se propone como medida extrema de precaución, fundamentalmente para la preparación de productos sanguíneos lábiles que no poseen el margen de seguridad de los medicamentos derivados de la sangre:

Exclusión como Donantes de sangre de las personas que hayan residido más de 1 año acumulativo en el Reino Unido (Inglaterra, Escocia, de Gales, Irlanda del Norte, Isla de Man, e isla del Canal) durante el periodo comprendido entre 1980 a 1996, ambos inclusive.

3º. DISMINUCIÓN DE LA EXPOSICIÓN POR TRANSFUSIÓN

3.1 **Restringir las transfusiones sólo a indicaciones estrictas**, en este sentido se recomienda:

- A nivel de Comunidades Autónomas: la elaboración de Guías actualizadas sobre indicaciones de la transfusión de componentes sanguíneos, y su difusión a los profesionales implicados.
- Potenciación de los Comités Hospitalarios de Transfusión.

3.2 **Potenciación de otras alternativas a la Transfusión**

4º. REGISTRO DE DONANTES

En el marco del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de las Encefalopatías Espongiformes Humanas creado en 1995 y regulado por orden de 21 de febrero de 2001 se recomienda:

Se incluya en el protocolo de Notificación del Registro Español de Encefalopatías Espongiformes Humanas: los antecedentes de recepción y/o donación de sangre y componentes, de pacientes con sospecha de vECJ .

5 de abril de 2001

ANEXO VII

MÉTODOS DE DESINFECCIÓN PARA LAS EETH

ANEXO VII. Métodos de desinfección para las EETH

El método más seguro y más inequívoco para asegurar que no hay ningún riesgo de infectividad residual en los instrumentos contaminados y otros materiales es desecharlos y destruirlos por incineración. Siempre que sea posible deben guardarse los instrumentos y otros materiales que vayan a ser reutilizados en húmedo, teniendo en cuenta que no deben utilizarse productos de fijación como alcohol, formalina o glutaraldehído, hasta que vayan a ser sometidos a la desinfección y limpieza subsiguiente. Puede ser un método seguro el quitar las partículas adheridas a través de limpieza mecánica y esto facilitará el proceso de desinfección.

Las recomendaciones siguientes están basadas en las mejores evidencias disponibles por el momento aunque estas recomendaciones deben ser revisadas si se dispone de nuevos datos al respecto.

1º. La incineración

- 1 Debe hacerse en todos los instrumentos de un solo uso y basuras.
- 2 Es el método de elección para todos los instrumentos en contacto con los tejidos de infectividad alta.

2º. Los métodos de Autoclave/químicos para los instrumentos resistentes al calor

- 1 Tratamiento **simultáneo** con desinfectante y calor:
- 2 Sumergir en Hidróxido de sodio (NaOH) y someterlos a calor en autoclave de tipo gravitatorio a 121°C durante 30 minutos; limpiar; enjuagar en agua y someterlo a un ciclo de esterilización de rutina.
- 2 Tratamiento **secuencial** con desinfectante y posterior tratamiento con calor:
- 3 Sumergir en NaOH o Hipoclorito sódico durante 1 hora; lavarlos en agua y someterlos a calor en autoclave de tipo gravitatorio a 121°C durante 30 minutos; enjuagar y someterlo a un ciclo de esterilización de rutina.
- 3 Sumergir en NaOH o Hipoclorito sódico durante 1 hora; sacarlos y enjuagarlos en agua y someterlos a calor en autoclave de tipo gravitatorio a 121°C durante 30 minutos o en autoclave de carga porosa a 134°C durante 1 hora;

limpie, enjuague y sométalo a un ciclo de rutina de esterilización.

- 4 Sumergir en NaOH y hervirlos durante 10 minutos a presión atmosférica; limpiar, enjuagar en agua y someterlo a esterilización rutinaria.
- 5 Sumergir en Hipoclorito sódico (preferiblemente) o NaOH (como alternativa) a temperatura ambiente durante 1 hora; limpiar; enjuagar en agua y someterlo a un ciclo de esterilización rutinaria. Autoclave a 134°C durante 18 minutos.
- 6 Autoclave a 134°C durante 18 minutos.
 - a) La concentración recomendada es 1 N NaOH
 - b) La concentración recomendada es 20.000 ppm de Cl
 - c) En la peor de las situaciones (tejido cerebral seco adherido a las superficies) se eliminará gran parte de la infectividad pero no totalmente

3º. Los métodos químicos para las superficies e instrumentos sensibles al calor

- 1 Rocíar con 2N NaOH o Hipoclorito sódico no diluido; dejarlo durante 1 hora; pasar una mopa y enjuagar con agua.
- 2 Cuando las superficies no pueden tolerar NaOH o Hipoclorito, la limpieza se realizará con una dilución de estos productos, pudiendo derivarse algún beneficio mediante el uso de alguno de los métodos de eficacia parcial.

4º. Los métodos de Autoclave/químicos para material seco

- 1 Los fómites o material seco de pequeño tamaño que pueda resistir NaOH o Hipoclorito sódico debe sumergirse primero en una u otra solución (como se describió anteriormente) y después someterlo a un autoclave de carga porosa a 121°C durante 1 hora.
- 2 Los materiales voluminosos o de cualquier tamaño que no puedan resistir la exposición a NaOH o Hipoclorito sódico se someterán a calor en un autoclave de carga porosa a 134°C durante 1 hora.

5°. Algunas notas sobre los autoclaves y desinfección química

Autoclaves de tipo gravitatorio: El aire es desplazado por vapor a través de un puerto de salida situado al final de la cámara. Los autoclaves de tipo gravitatorio son los diseñados para la desinfección general y esterilización de soluciones e instrumental.

Autoclaves de carga porosas: El aire es desplazado mediante un sistema de vacío y reemplazado por vapor. Estos autoclaves son óptimos para la esterilización de instrumentos limpios, y otros materiales secos que se requirieren para cirugía. Estos no son los deseables para la esterilización de líquidos.

Hidróxido sódico (NaOH, o sosa): Mantener precauciones de manejo al trabajar con NaOH. Preparar una solución de 1N NaOH con 40 gr de NaOH en 1 litro de agua. El 1 N NaOH reacciona rápidamente con el CO₂ del aire y forma carbonatos que neutraliza el NaOH y disminuye sus propiedades como desinfectante. Mientras que las soluciones de 10 N NaOH no absorbe CO₂ y si las de 1N NaOH por lo que para que estas soluciones se mantengan activas deben ser preparado en fresco para cada uso o se debe emplear las de NaOH sólidas, o diluir 10 N NaOH.

Hipoclorito sódico (solución de NaOCl, o lejía): Mantener precauciones de manejo al trabajar con NaOH. La eficacia depende de la concentración de cloro disponible y debe ser 20000 ppm de cloro libre. Una formulación comercial de lejía común es 5 % de cloro libre, por lo que una dilución de 1:2.5 (1 parte de lejía por cada 1,5

partes de agua) es la dilución adecuada. Deben prepararse las preparaciones en fresco para cada uso.

6°. Precauciones para el manejo de los productos de riesgo

1. Personal

El NaOH es cáustico pero con relativamente poca actividad a temperatura ambiente, y en el caso de salpicaduras a piel o ropa debe ser retirado con agua. El NaOH en caliente es cáustico, por lo que no debe manipulado si no es en frío. El riesgo del NaOH en caliente hace que se deba limitar su calentamiento a 10 minutos, que es el tiempo más corto conocido al que es eficaz.

Las soluciones de Hipoclorito van perdiendo cloro lentamente, por lo que deben guardarse selladas herméticamente, en contenedor opaco y fuera de la luz.

2. Material

El NaOH en principio no debe corroer el acero, pero en la práctica algunos materiales pueden dañarse, por lo que es aconsejable probar en una muestra o consultar con el fabricante antes de emplearla en un gran número de instrumentos. El NaOH si que tiene poder corrosivo para el vidrio y el aluminio. A diferencia de éste, el hipoclorito no corroe el vidrio, ni el aluminio, pero si puede afectar al acero inoxidable mediante corrosión por picadura. Por ello, si el hipoclorito se usa para limpiar o empapar un instrumento, éste debe ser completamente enjuagado antes de introducirlo en el autoclave.

ANEXO VIII

**EXTRACTO DEL R.D. (664/97)
DE PROTECCIÓN DE LOS TRABAJADORES
CONTRA LOS RIESGOS RELACIONADOS CON
LA EXPOSICIÓN A AGENTES BIOLÓGICOS
DURANTE EL TRABAJO.
(NIVEL DE CONTENCIÓN 3).**

ANEXO VIII. Extracto del Real Decreto 664/1997, de protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos durante el trabajo. (Nivel de contención 3).

TABLA 10. INDICACIONES RELATIVAS A LAS MEDIDAS DE CONTENCIÓN Y A LOS NIVELES DE CONTENCIÓN.

Medidas de contención	Nivel de contención 3
El lugar de trabajo se encontrará separado de toda actividad que se desarrolle en el mismo edificio.	Aconsejable
El aire introducido y extraído del lugar de trabajo se filtrará mediante la utilización de filtros de alta eficacia para partículas en el aire (HEPA) o de forma similar.	Si, para la salida de aire
Solamente se permitirá el acceso al personal designado.	Si
El lugar de trabajo deberá poder precintarse para permitir su desinfección.	Aconsejable
Procedimientos de desinfección especificados.	Si
El lugar de trabajo se mantendrá con una presión negativa respecto a la presión atmosférica.	Aconsejable
Control eficiente de vectores, por ejemplo, de roedores e insectos.	Si
Superficies impermeables al agua y de fácil limpieza.	Si, para el banco de pruebas o mesa de trabajo y el suelo
Superficies resistentes a ácidos, álcalis, disolventes y desinfectantes.	Si
Almacenamiento de seguridad para agentes biológicos	Si
Se instalará una ventanilla de observación o un dispositivo alternativo en las zonas de manera que se pueda ver a sus ocupantes.	Aconsejable
Laboratorio con equipo propio.	Aconsejable
El material infectado, animales incluidos, deberá manejarse en una cabina de seguridad biológica o en un aislador u otra contención apropiada.	Si, cuando la infección se propague por el aire.
Incinerador para destrucción de animales muertos.	Si (disponible)

TABLA 11 INDICACIONES RELATIVAS A LAS MEDIDAS DE CONTENCIÓN Y A LOS NIVELES DE CONTENCIÓN PARA PROCESOS INDUSTRIALES.

Medidas de contención	Nivel de contención 3
1. Los microorganismos viables deberán ser manipulados en un sistema que separe físicamente el proceso del medio ambiente	Si
2. Deberán tratarse los gases de escape del sistema cerrado para:	Impedir la liberación
3. La toma de muestras, la adición de materiales a un sistema cerrado y la transferencia de organismos viables a otro sistema cerrado deberán realizarse de un modo que permita:	Impedir la liberación
4. Los fluidos de grandes cultivos no deberán retirarse del sistema cerrado a menos que los microorganismos viables hayan sido:	Inactivados mediante medios físicos o químicos de eficacia probada
5. Los precintos deberán diseñarse con el fin de:	Impedir la liberación
6. Los sistemas cerrados deberán ubicarse en una zona controlada:	Facultativo
a) Deberán colocarse señales de peligro biológico	Si
b) Sólo deberá permitirse el acceso al personal designado	Si
c) El personal deberá vestir indumentaria de protección	Si
d) Deberá dotarse al personal de instalaciones de descontaminación y lavado	Si
e) Los trabajadores deberán ducharse antes de abandonar la zona controlada	Facultativo
f) Los efluentes de fregaderos y duchas deberán recogerse e inactivarse antes de su liberación	Facultativo
g) La zona controlada deberá ventilarse adecuadamente para reducir al mínimo la contaminación atmosférica	Facultativo
h) En la zona controlada deberá mantenerse una presión de aire negativa respecto a la atmósfera	Facultativo
i) Se deberá tratar con filtros HEPA el aire de entrada y salida de la zona controlada	Facultativo
j) Deberá diseñarse la zona controlada para impedir la fuga del contenido del sistema cerrado	Facultativo
k) Se deberá poder precintar la zona controlada para su fumigación	Facultativo
l) Tratamiento de efluentes antes de su vertido final	Inactivados por medios físicos o químicos de eficacia probada

ANEXO IX

**R.D. 18-6-1982, N° 2230/82
DE DESARROLLO
DE LA LEY DE 21 DE JUNIO DE 1980,
REGULADORA DE LAS AUTOPSIAS CLÍNICAS**

ANEXO IX. Real Decreto 18-6-1982, núm. 2230/1982, de desarrollo de la Ley 21 de junio de 1980 reguladora de las Autopsias Clínicas

Artículo 1.

1. Los estudios autopsícos clínicos solamente podrán realizarse en los Centros o establecimientos que, de acuerdo con lo dispuesto en este Real Decreto, reúnan las condiciones adecuadas de locales, medios físicos y personal.
2. Se considerará que reúnen dichas condiciones:
 - 2.1. Los hospitales con servicios plenamente dotados de Anatomía patológica.
 - 2.2. Los hospitales que cuenten con una sala de autopsias adecuadamente dotada y con un personal médico y auxiliar, propio o compartido con otras instituciones, plenamente capacitado para el desarrollo de estos procedimientos.
 - 2.3. Los Centros regionales de Patología, adscritos a un hospital, en los que se centralicen las funciones en esta materia de una cierta área geográfica, con el objeto de obtener ventajas económicas y científicas de la concentración en un solo Centro de múltiples recursos. Los demás centros sanitarios podrán concertar con los anteriores la realización de autopsias clínicas.
3. Podrán, asimismo, realizarse estudios autopsícos en cualesquiera otros Centros o establecimientos que excepcionalmente determinen las autoridades sanitarias por razones de salud pública.
4. Los Centros, servicios e instituciones médico-forenses de la Administración de Justicia se regirán por su propia y especial normativa.

Artículo 2.

1. Los locales para la realización de estudios autopsícos clínicos deberán reunir las siguientes condiciones:
 - a) Sala de autopsias con una superficie mínima de veinte metros cuadrados, dotada con una mesa de autopsias, agua corriente: fría y caliente, sistema de aspiración, desagüe accesible, mecanismo antirretorno, iluminación eléctrica adecuada, ventilación directa o

forzada y, en cualquier caso, extractores de aire directos al exterior.

- b) Refrigeradores de cadáveres con capacidad para dos cadáveres cada doscientas camas de hospitalización o fracción.
- c) Aseos con duchas de agua caliente y fría.
- d) Local de Secretaría.
- e) Laboratorio histopatológico, propio o concertado.
- f) Archivo de piezas, preparaciones, informes y fotografías, propio o concertado.

Todas las instalaciones estarán dotadas de mobiliario, utillaje e instrumental necesario.

2. Todos los hospitales que lo deseen contarán con una sala de autopsias adecuadamente dotada, con arreglo a lo anteriormente establecido.

Artículo 3.

1. Las autopsias clínicas se realizarán por médicos anatomopatólogos, adecuadamente titulados, con la presencia y colaboración, en su caso, de otros médicos especialistas interesados y solicitados en el estudio autopsíco, así como de personal auxiliar especialmente cualificado.
2. El Servicio de Anatomía patológica de los hospitales a que se refiere el art. 1.º, punto 2, punto 1, dispondrá como mínimo de un Médico anatomopatólogo y del personal técnico, auxiliar y subalterno cualificado para la realización de autopsias clínicas y para la preparación de tejidos.

La plantilla del servicio será adecuada al volumen de actividad del centro.

3. La responsabilidad total de la autopsia, desde el conocimiento de los datos clínicos hasta el informe final, corresponde al Médico anatomopatólogo que la realice, dirija y supervise. No obstante, tanto los procesos técnicos como ciertas fases de la prosecución o selección de tejidos, podrán realizarse por otros médicos, personal médico en formación debidamente supervisado o por los profesionales, técnicos o auxiliares, que en cada momento deban intervenir a juicio del Médico anatomopatólogo.
4. No se entenderán formalmente como autopsias las tomas de muestras y las exploraciones realizadas dentro de las veinticu-

tro horas siguientes al fallecimiento, con la finalidad exclusiva de comprobar la causa de la muerte, por los servicios médicos de la Institución hospitalaria en que haya ocurrido la defunción, siempre de acuerdo con lo establecido en los números 2, 3 y 4 del art. 5.º.

Artículo 4.

1. La realización de los estudios autopsícos y los traslados de cadáveres que sean necesarios para los mismos no serán en ningún caso gravosos para la familia del fallecido. Para dichos traslados no serán necesarias las autorizaciones a que se refieren los arts. 14, 29 y concordantes del decreto 2263/1974, de 20 de julio, sin perjuicio de que se adopten las precauciones sanitarias que, en su caso, sean precisas y de que se acompañe el certificado médico especial que se indica en el art. 6.º, punto 1.
2. El coste de dichos estudios y traslados se realizará con cargo a los presupuestos de los Hospitales o Centros a que se refiere el art. 1.º, punto 2, que podrán repercutirlo al centro sanitario de procedencia, de acuerdo con las tarifas o conciertos establecidos.

Artículo 5.

1. Los hospitales que lo deseen y que reúnan las condiciones adecuadas de locales, medios físicos y personal, a que se refieren los arts. 1.º, 2.º y 3.º podrán solicitar la autorización para que todos los enfermos que fallezcan en los mismos puedan ser autopsiados sin más requisitos, si por los servicios médicos se estima necesario. Tal autorización se hará a petición de dichos hospitales, de forma individualizada y por Orden del Ministerio de Sanidad y Consumo.
2. Los pacientes fallecidos en dichos hospitales que, por sí mismos o a través de su cónyuge o de sus familiares en primer grado, no hubiesen manifestado su oposición al procedimiento, podrán ser sometidos a un estudio autopsíco que garantizará a los familiares la no desfiguración manifiesta del cadáver y la no comercialización de las vísceras. Se considerará que no existe dicha oposición cuando no conste en el libro de registro del hospital y tampoco se haya manifestado por el cónyuge o familiares en primer grado del difunto, dentro de las cuatro horas siguientes al momento en que se les entregue o, si no se encontrasen en el hospital, se ponga a su disposición la copia del certificado médico especial a que se refiere el art. 6.º punto 1.

3. En los demás casos, es decir, fuera de dichos hospitales o cuando el procedimiento suponga la desfiguración manifiesta del cadáver, la autopsia clínica requerirá la constancia escrita de la autorización expresada por el interesado antes de su fallecimiento, o la conformidad del cónyuge o familiares en primer grado del difunto, o la orden formulada por la autoridad sanitaria cuando exista un interés relevante para la salud pública.
4. Las autopsias clínicas podrán realizarse siempre que no intervenga la autoridad judicial, o, interviniendo, hubiere hecho uso de la facultad prevista en el art. 785, 8.ª, f) de la Ley de Enjuiciamiento Criminal.

Artículo 6.

1. La realización de estudios autopsícos sólo podrá hacerse previa constancia y comprobación de la muerte. Para poder iniciar estos estudios deberá extender un certificado médico especial, en el que solamente se consignará el hecho de la muerte cierta y que únicamente será válido a estos efectos. Copia de dicho certificado se entregará o se pondrá a disposición del cónyuge o familiares en primer grado del difunto.
2. Recibido por el Médico anatomopatólogo dicho certificado, junto con los datos clínicos establecidos o sospechados, y comprobado el cumplimiento de los demás requisitos y condiciones a que se refiere el presente Real Decreto, podrá realizarse la autopsia clínica cuando sea técnicamente posible y exista un interés médico en base a alguno de los siguientes supuestos:
 - a) Que un estudio clínico completo no haya bastado para caracterizar suficientemente la enfermedad.
 - b) Que un estudio clínico haya bastado para caracterizar la enfermedad suficientemente, pero exista un interés científico definido en conocer aspectos de la morfología o de la extensión del proceso.
 - c) Que un estudio clínico incompleto haga suponer la existencia de lesiones no demostradas que pudieran tener un interés social, familiar o científico.
3. El Médico anatomopatólogo decidirá la técnica a seguir en cada caso, emitirá los informes provisionales y confirmados de la autopsia y mantendrá el protocolo de la misma a disposición del médico de cabecera, del Jefe del Servicio del que proceda el autopsiado, de la Dirección del Centro que haya solicitado la autopsia o de la del Centro donde se haya practicado.

4. En el informe provisional constarán los hallazgos macroscópicos y un juicio inicial acerca de la enfermedad fundamental y, si es posible, de la causa de la muerte.
5. El informe de la autopsia remitido por el Servicio de Anatomía patológica al Médico de cabecera o en su caso, al Jefe del Servicio correspondiente, servirá para extender el certificado médico del fallecimiento, que deberá reunir los requisitos legalmente establecidos al efecto.
6. Cuando los familiares lo soliciten expresamente, tendrán derecho a un informe del resultado de la autopsia emitido, asimismo, por el Servicio de Anatomía patológica que lo haya practicado.
7. La Dirección del Centro donde se practiquen los estudios autópsicos clínicos, garantizarán en todo caso a los familiares y allegados, una vez finalizado el estudio, el acceso al cadáver y la permanencia en las dependencias adecuadas en las proximidades del mismo.

Artículo 7.

1. Para el mejor aprovechamiento científico-social de los datos, cada estudio autópsico irá seguido de la formulación por el Anatómopatólogo responsable de los diagnósticos finales correspondientes.
 2. Todo caso autopsiado será objeto de una evaluación final clínico-patológica y el material científico que de él se derive será puesto a disposición de los médicos para su formación y educación continuada, y será incluido en las estadísticas que cada Centro habrá de llevar reglamentariamente.
3. El ulterior aprovechamiento científico de los datos obtenidos en la autopsia puede incluir su presentación en sesiones de especialidades y congresos científicos, su adscripción a colecciones, seminarios y simposios y su publicación en revistas profesionales, siempre que no exista una concurrente actuación judicial a la que convenga la reserva de esta información y con el debido respeto al secreto médico y a la intimidad personal y familiar de los interesados.

Disposiciones finales.

- 1ª Por el Ministerio de Sanidad y Consumo se adoptarán las medidas necesarias para el mejor desarrollo y aplicación de lo establecido en el presente Real Decreto.
- 2ª El libro de registro a que se refiere el art. 5, punto 2 podrá ser el mismo a que se refiere el art. 8 del Real Decreto 426/1980, de 22 de febrero.
- 3ª Queda derogado el párrafo 2.º del art. 19 del Decreto 2263/1974, de 20 de julio.

ÍNDICE DE TABLAS

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1.	CLASIFICACIÓN DE LAS ENFERMEDADES POR PRIONES	16
TABLA 2.	CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS DE LAS ENFERMEDADES POR PRIONES EN EL HOMBRE.	18
TABLA 3.	OTRAS ENFERMEDADES EN LAS QUE SE DETECTA PROTEÍNA 14-3-3 EN LCR	25
TABLA 4.	MUTACIONES Y POLIMORFISMOS DESCRITOS EN EL GEN PRNP	27
TABLA 5.	NÚMERO DE CASOS DE EETH NOTIFICADOS AL REGISTRO NACIONAL EN EL PERIODO 1995-2002*.	40
TABLA 6.	MEDIDAS FUNDAMENTALES DEL CONTROL DE LA INFECCIÓN EN EL MANEJO QUIRÚRGICO DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO CONFIRMADO O DE SOSPECHA A EET: DESCONTAMINACIÓN DE EQUIPOS MÉDICOS	49
TABLA 7.	DESINFECTANTES SEGÚN EL GRADO DE EFICACIA EN EETH.	52
TABLA 8.	NIVELES DE DESCONTAMINACIÓN PARA LAS DIFERENTES CATEGORÍAS DE RIESGO.	54
TABLA 9.	ESQUEMA CRONOLÓGICO DE FASES Y PROCEDIMIENTOS PARA EL ESTUDIO POSTMÓRTEM EN PACIENTES CON SOSPECHA CLÍNICA DE ENCEFALOPATÍA ESPONGIFORME TRANSMISIBLE.	64
TABLA 10.	INDICACIONES RELATIVAS A LAS MEDIDAS DE CONTENCIÓN Y A LOS NIVELES DE CONTENCIÓN.	117
TABLA 11	INDICACIONES RELATIVAS A LAS MEDIDAS DE CONTENCIÓN Y A LOS NIVELES DE CONTENCIÓN PARA PROCESOS INDUSTRIALES.	118

ÍNDICE DE FIGURAS

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1.	DETERMINACIÓN DE PROTEÍNA 14-3-3 EN LCR. CARRIL 4 CONTROL POSITIVO, CARRIL 1 CONTROL NEGATIVO. CARRILES 2, 6 Y 7 PERTENECEN A LCR DE PACIENTES CON ECJ. CARRILES 3 Y 5 SON LCR DE ENFERMOS SIN ENFERMEDAD POR PRIONES.	26
FIGURA 2.	SECUENCIA DEL PRNP CON LOS TRES GENOTIPOS M129V.	26
FIGURA 3.	ECJ ESPORÁDICA. RM AXIAL EN DENSIDAD PROTÓNICA. HAY HIPERINTENSIDAD HOMOGÉNEA EN CABEZA DEL CAUDADO Y PUTAMEN (FLECHAS).	29
FIGURA 4.	ECJ ESPORÁDICA. RM EN FLAIR. LAS ALTERACIONES EN GANGLIOS BASALES PUEDEN SER MÁS FÁCILES DE APRECIAR QUE EN OTRAS MODALIDADES.	29
FIGURA 5.	VARIANTE DE ECJ. RM AXIAL EN T2. HIPERINTENSIDAD EN GANGLIOS BASALES (CABEZA DE CAUDADO, PUTAMEN Y PORCIONES MEDIALES Y DORSALES DEL TÁLAMO). LA HIPERINTENSIDAD ES ALGO SUPERIOR EN TÁLAMO, QUE MUESTRA EL DENOMINADO SIGNO DEL “PALO DE HOCKEY”.	30
FIGURA 6.	VARIANTE DE ECJ. RM EN FLAIR. HIPERINTENSIDAD CLARAMENTE SUPERIOR EN TÁLAMO (SIGNO DEL “PALO DE HOCKEY”).	30
FIGURA 7.	VARIANTE DE ECJ. RM AXIAL EN FLAIR. HIPERINTENSIDAD SIMÉTRICA DEL PULVINAR TALÁMICO. SIGNO “DEL PULVINAR”.	31
FIGURA 8.	ALGORITMO DIAGNÓSTICO EN LA ECJ ESPORÁDICA	32
FIGURA 9.	VIGILANCIA DE LAS EETH EN ESPAÑA.	38
FIGURA 10	INCIDENCIA POR MILLÓN DE AÑOS/PERSONA PARA EL PERIODO 1998/OCTUBRE 2002 POR CCAA DE ECJ ESPORÁDICA CONFIRMADA O PROBABLE	41
FIGURA 11.	CARACTERÍSTICAS DIAGNÓSTICAS DE LOS CASOS DEL REGISTRO ESPAÑOL DE ENCEFALOPATÍAS ESPONGIFORMES TRANSMISIBLES HUMANAS (ACTUALIZADO A OCTUBRE DE 2002).	42
FIGURA 12.	INCIDENCIA ANUAL POR GRUPOS DE EDAD DE ECJ ESPORÁDICA CONFIRMADA O PROBABLE (ACTUALIZADO A OCTUBRE DE 2002).	42
FIGURA 13.	IMAGEN HISTOLÓGICA DE GRAN AUMENTO DE CÓRTEX CEREBRAL, TEÑIDO CON HEMATOXILINA-EOSINA, QUE MUESTRA LAS VACUOLAS CARACTERÍSTICAS DEL CAMBIO ESPONGIFORME, TANTO EN EL NEUROPILO COMO EN LOCALIZACIÓN PERINEURONAL (FLECHAS).	69
FIGURA 14.	IZQUIERDA: IMAGEN HISTOLÓGICA DE MEDIANO AUMENTO DE CÓRTEX CEREBRAL QUE MUESTRA, MEDIANTE TINCIÓN DE NISSL, UN PATRÓN DE ESPONGIOSIS DE VACUOLAS GRANDES Y CONFLUENTES. DERECHA: IMAGEN DE CÓRTEX CEREBRAL CON TINCIÓN INMUNOHISTOQUÍMICA PARA PROTEÍNA PRIÓNICA (ANTICUERPO MONOCLONAL 3F4) DEL MISMO CASO QUE MUESTRA PATRÓN DE DEPÓSITO DE PRP PREDOMINANTEMENTE PERIVACUOLAR.	70
FIGURA 15.	IZQUIERDA: IMAGEN HISTOLÓGICA DE MEDIANO AUMENTO DE CÓRTEZA CEREBELOSA TEÑIDA MEDIANTE HEMATOXILINA-EOSINA, QUE MUESTRA FINA VACUOLIZACIÓN DE LA CAPA MOLECULAR (M). DERECHA: TINCIÓN INMUNOHISTOQUÍMICA DEL MISMO CASO PARA PROTEÍNA PRIÓNICA (ANTICUERPO MONOCLONAL 3F4) QUE REVELA DEPÓSITOS DE PRP CON PATRÓN SINÁPTICO EN CAPA MOLECULAR (M) Y CON ACÚMULOS GROSEROS EN LA CAPA GRANULAR (G) (P: CAPA DE CÉLULAS DE PRURKINJE).	70

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

ECJ: Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob

EB: Encefalopatía Bovina

EET: Encefalopatía(s) Espongiforme(s) Transmisible(s)

EETH: Encefalopatía(s) Espongiforme(s) Transmisible(s) Humana(s)

FDA: *Food and Drug Administration* (EEUU)

IFL: Insomnio Familiar Letal

LCR: Líquido Cefalorraquídeo

PRNP: Gen que codifica para la proteína del prión

RM: Resonancia magnética

SGSS: Síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker

vECJ: Variante de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob