

# PROTOCOLO DE VIGILANCIA DE LAS ENCEFALOPATÍAS ESPONGIFORMES TRANSMISIBLES HUMANAS

## DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD

### Introducción

Las encefalopatías espongiformes constituyen un grupo de enfermedades transmisibles de baja incidencia (1-2 casos por millón de habitantes al año) caracterizadas por pérdida neuronal con depósitos de proteína priónica (PrP<sup>Sc</sup>), espongiosis y gliosis, que se presentan en general con una demencia de evolución rápida y siempre fatal.

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) es la encefalopatía espongiforme transmisible humana (EETH) más frecuente. Por su modo de adquisición se han descrito cuatro modalidades o tipos de esta enfermedad: esporádico, iatrogénico o transmitido accidentalmente, familiar o genético y variante. El 80-90% de los casos de ECJ en el mundo son esporádicos, de causa desconocida. La ECJ adquirida accidentalmente en el medio sanitario se debe principalmente al implante de duramadre biológica y al tratamiento con hormona del crecimiento y gonadotropina derivada de glándula pituitaria de cadáveres humanos. También se han atribuido casos, aunque de forma excepcional, al uso de instrumentos de neurocirugía contaminados y al trasplante de córnea. La transmisión accidental es altamente improbable en España en la actualidad. La ECJ familiar se debe a una mutación en el gen que codifica la proteína priónica y se transmite de forma autosómica dominante. La variante ECJ (vECJ) se atribuye a exposición alimentaria por ingesta de carne de vacuno afectado por encefalopatía espongiforme bovina (EEB). Se han notificado casos secundarios a transfusión sanguínea en Reino Unido (RU). La edad media de los casos es de alrededor de 30 años. El curso clínico no es tan rápido como en las formas clásicas y suele durar más de un año.

Otras enfermedades familiares o genéticas son el síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS) y el Insomnio Familiar Letal (IFL). Se trata de enfermedades familiares muy poco frecuentes de las que existen algunos casos descritos en España. Se producen por distintas mutaciones en el gen de la proteína priónica (*PRNP*).

### Agente

El agente patógeno de las EETHs es una proteína denominada prión compuesta por la isoforma anormal infectiva (PrP<sup>Sc</sup>) de una proteína celular normal (PrP<sup>C</sup>).

La PrP<sup>Sc</sup> tiene capacidad para transformar la forma normal en patológica y es susceptible de auto-asociación, formando agregados estables y resistentes a la digestión por proteasas que se acumulan progresivamente produciendo muerte neuronal.

Estas partículas proteicas carecen de ácidos nucleicos y no tienen capacidad inmunogénica.

## Modo de transmisión

En las formas esporádicas se desconoce el origen o causas de la enfermedad, aunque aumentan las evidencias de que una parte podría transmitirse a través de instrumental quirúrgico. Se han descrito formas de transmisión accidental por injertos de duramadre y trasplantes de córnea y por tratamientos con hormona de crecimiento o gonadotropinas hipofisarias procedentes de cadáveres humanos. Se dan también casos familiares, en los que la alteración del gen que expresa la proteína priónica determina la aparición de la enfermedad. Los casos de variante de ECJ se han atribuido a exposición alimentaria asociada con la ingesta de productos bovinos procedentes de animales afectados por EEB. Más recientemente se han detectado en el Reino Unido tres casos de vECJ secundarios a transfusión sanguínea.

## VIGILANCIA DE LA ENFERMEDAD

### Objetivos

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

### Definición de caso (Anexo I)

La definición de caso está determinada por la aplicación de los criterios diagnósticos establecidos por el grupo de trabajo para la vigilancia epidemiológica de la enfermedad en España y de acuerdo con las recomendaciones del Grupo Europeo de Vigilancia de EETH.

*Los grados de certeza diagnóstica (caso posible, probable y confirmado) y los criterios de clasificación se describen en el Anexo I.*

La sospecha de estas enfermedades surge a partir de las manifestaciones clínicas, pero el diagnóstico definitivo se realiza mediante el estudio anatomopatológico del tejido cerebral.

Los criterios de clasificación se elaboran a partir de tres tipos de información: clínica, de laboratorio y epidemiológica.

#### Criterio clínico

1. ECJ esporádica.

La ECJ esporádica se manifiesta como una encefalopatía mioclónica subaguda. El inicio es variable, pudiendo predominar síntomas mentales o déficits neurológicos de diversa naturaleza.

Para ser caso “posible”, los pacientes han de presentar:

- Demencia rápidamente progresiva.
- Duración de la enfermedad menor de dos años.

y, al menos, dos de las cuatro características siguientes:

- Mioclonias.
- Signos de afectación visual o cerebelosa.
- Signos piramidales o extrapiramidales.
- Mutismo acinético.

Los criterios diagnósticos para la clasificación de caso “probable” o “confirmado” se describen en el Anexo I.

## 2. ECJ transmitida accidentalmente (Iatrogénica).

Las variedades iatrogénicas tienen una presentación clínica similar a la descrita en la ECJ esporádica con más frecuencia de formas atáxicas. Los criterios diagnósticos se describen en el Anexo I.

## 3. EETH Familiar.

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, en portadores de una determinada mutación en el gen de la proteína priónica (*PRNP*). Los criterios diagnósticos se describen en el Anexo I.

### — ECJ familiar.

Clínicamente se asemeja a la ECJ esporádica, con demencia, ataxia y mioclonias como síntomas más comunes, con duración en general mayor (de 1 a 5 años).

### — Insomnio Familiar Letal.

Además de insomnio que no responde a los tratamientos habituales, los pacientes suelen presentar demencia, trastornos de la marcha y mutismo.

### — Síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker.

Cursa con un cuadro atáxico de inicio insidioso y curso progresivo al que se añade de forma tardía un deterioro cognoscitivo. La duración de la enfermedad oscila entre 1 y 10 años.

## 4. Variante de ECJ

Se caracteriza por presentar síntomas iniciales psiquiátricos o sensitivos (dolor o disestesias) y posterior aparición del cuadro neurológico. Aunque los síntomas psiquiátricos que manifiestan estos pacientes son muy heterogéneos, la gran mayoría de ellos presentan depresión, ideas delirantes y/o alucinaciones.

Para ser considerado caso “posible”, el paciente debe presentar:

- Manifestaciones clínicas neuropsiquiátricas progresivas.
- Duración de la enfermedad mayor de 6 meses.
- Pruebas de rutina no sugestivas de un diagnóstico alternativo.
- No historia de exposición iatrogénica (tratamiento con hormonas pituitarias o injertos de duramadre).
- No evidencias de forma familiar.

y cuatro de los siguientes:

- Síntomas psiquiátricos precoces (depresión, ansiedad, apatía, retraimiento, delirio).
- Síntomas sensoriales persistentes (dolor o disestesias).
- Ataxia.
- Mioclonias o coreas o distonía.
- Demencia.

En el Anexo I se recogen los criterios diagnósticos para los distintos grados de certeza.

Criterio de laboratorio

- Determinación de proteína 14-3-3 en LCR.

Además de la clínica, una prueba importante para el diagnóstico de la ECJ esporádica con un elevado grado de fiabilidad es la determinación en líquido cefalorraquídeo (LCR) de la proteína 14-3-3, que es un marcador de daño neuronal. Esta proteína intraneuronal se expresa de forma normal en tejido cerebral, pero en la ECJ su concentración aumenta en líquido cefalorraquídeo.

- Detección de PrP en LCR.

Muy recientemente se ha propuesto en medios muy especializados del test de conversión inducida de PrP<sup>Sc</sup> en tiempo real en LCR que permite el diagnóstico de las formas esporádicas de ECJ con alta sensibilidad (80%) y especificidad (100%).

Esta prueba no está disponible actualmente en la Unidad de EETH del Centro Nacional de Microbiología.

- Estudio genético.

Un determinante genético de estas enfermedades lo constituye el polimorfismo en el codon 129 del gen *PRNP*, cuyo papel parece importante en la susceptibilidad para adquirir una enfermedad priónica. Así, mientras en la población general lo más frecuente es que sea heterocigota para el codon 129 (Metionina/Valina), los casos de ECJ tanto esporádicos como accidentalmente transmitidos por duramadre son en su mayoría homocigotos (Metionina/Metionina o Valina/Valina). Todos los casos de vECJ descritos hasta el momento son homocigotos Metionina/Metionina.

Para la asignación del carácter hereditario de la enfermedad se realiza la identificación de mutaciones en el gen *PRNP*. Las enfermedades por priones familiares expresan una mutación germinal en *PRNP* y tienen una herencia autosómica dominante. Se han descrito multitud de mutaciones que se traducen en cuadros clínicos diversos (ver Anexo I).

El polimorfismo del codon 129 unido a la mutación D178N actúa como un factor de variabilidad fenotípica: cuando en el alelo mutado D178N se expresa el aminoácido metionina en el codon 129, el fenotipo clínico es un IFL, mientras que, si en el alelo mutado se expresa el aminoácido valina en el codon 129, el paciente desarrolla un fenotipo de ECJ.

## Otras pruebas diagnósticas

### *Neurofisiología clínica.- (EEG)*

En el curso de la ECJ esporádica, 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 puede faltar en las primeras fases de la enfermedad. Las alteraciones electroencefalográficas suelen estar ausentes en los pacientes con vECJ al igual que en otras encefalopatías espongiiformes transmisibles familiares.

### *Criterios de la OMS (Steinhoff y Knight).*

1. Actividad rigurosamente periódica.
  - a. Con una variabilidad de intervalos intercomplejo menor de 500 ms.
  - b. Ininterrumpida durante al menos un periodo de 10 segundos.
2. Morfología bi- o tri- fásica de los complejos periódicos.
3. La duración de la mayoría de los complejos oscila entre 100 ms y 600 ms.
4. Los complejos periódicos pueden ser generalizados o lateralizados, pero no localizados o asíncronos.

### *Neuroimagen.- (RMN)*

La resonancia magnética nuclear (RMN) craneal ha demostrado tener una gran utilidad para el diagnóstico de la enfermedad. En la ECJ esporádica es frecuente encontrar, en secuencias potenciadas en T2 o en fases de densidad protónica o fases FLAIR, o en Difusión una hiperseñal de caudado y putamen. Frente a ello, en la vECJ se ha descrito en la RMN craneal una hiperintensidad bilateral en el tálamo posterior, correspondiente a la región del pulvinar que se encuentra en la mayoría de los casos.

### *El estudio anatomopatológico.*

Es el único método que permite establecer categóricamente el diagnóstico de las EETHs. El diagnóstico histológico 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. El diagnóstico neuropatológico definitivo de una EETH exige la realización, en el contexto adecuado, de inmunotinción para PrP resistente a la digestión con proteasas (mediante las técnicas de inmunohistoquímica) y/o la demostración de PrP patológica mediante técnicas moleculares.

## Criterio epidemiológico

- Para vECJ: presencia de asociación epidemiológica sugiriendo transmisión por exposición a tejidos de un caso confirmado (Ej. transfusión).
- Para ECJ transmitida accidentalmente: tratamiento con hormona de crecimiento o gonadotropina humana hipofisaria, injerto de duramadre, transplante de córnea de donante diagnosticado de EETH y exposición a instrumentos neuroquirúrgicos utilizados en un caso de EETH confirmado o probable.

## Clasificación de los casos

Independientemente del juicio clínico, existen unos criterios definidos para establecer el grado de certeza en el diagnóstico y la etiología que se aplican para la clasificación epidemiológica de los casos, diferenciando casos confirmados, probables y posibles (Anexo I).

## MODO DE VIGILANCIA

En España, la vigilancia epidemiológica de la ECJ y del resto de EETH comenzó en 1995 con la creación de un Registro Nacional (RNEETH) coordinado desde el Centro Nacional de Epidemiología, que recoge los casos de estas enfermedades comunicados y gestionados por las CCAA. En enero de 1995 se inició la recogida prospectiva aunque el Registro incluye también casos diagnosticados desde 1993 e identificados de forma retrospectiva.

En cada comunidad autónoma existe un coordinador clínico y un coordinador epidemiológico designados por la consejería competente en materia de salud pública.

La Orden Ministerial 21 de febrero de 2001 por la que se regula la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica en relación con las EETH, establece la declaración obligatoria de estas enfermedades, tanto de sospechas de caso, como caso posible, probable o confirmado, por los médicos del sector público y privado, que deben hacerlo en el plazo de cuarenta y ocho horas desde el diagnóstico de sospecha al registro de su comunidad autónoma, utilizando un cuestionario unitario y homogéneo (Anexo II). Los registros de las CCAA deben enviar la información recogida sobre nuevos casos, y las actualizaciones derivadas del seguimiento de los mismos hasta el cierre de caso con el de estudio anatomopatológico, con periodicidad mensual, al Registro Nacional, ubicado y gestionado por el Centro Nacional de Epidemiología (Instituto de Salud Carlos III).

En el nivel autonómico se realiza el seguimiento de los casos, completándose la información tras la primera notificación si fuera necesario y enviándola al CNE.

El Centro Nacional de Epidemiología gestiona el RNEETH en el ámbito estatal, remite la información requerida a la Unión Europea (ECDC) y realiza un informe anual de situación de la Vigilancia de las EETH en España, contemplando la actualización de datos y de indicadores de funcionamiento del sistema (Acuerdo de Reunión del Grupo de EETH de 14/12/2010).

El Centro Nacional de Epidemiología notificará de manera urgente al CCAES los casos confirmados de Variante de ECJ.

## MEDIDAS DE SALUD PÚBLICA

### Medidas preventivas

Los problemas de salud pública derivados de esta enfermedad son variados: seguridad alimentaria, medicamentos y vacunas, cosméticos, contaminación ambiental, etc.

Desde 2001 en la Unión Europea se ponen en práctica medidas de seguridad alimentaria con la retirada de materiales especificados de riesgo, y se presta especial

atención a los problemas derivados del riesgo de transmisión por productos sanguíneos, sobre todo procedentes de individuos sanos que se encuentren en el periodo de incubación de la ECJ, especialmente si se trata de la variante de la enfermedad, y en el riesgo que plantea la utilización del material médico y quirúrgico.

*Riesgo de transmisión por vía alimentaria:* la importación de vacuno británico a nuestro país se interrumpió en 1996 tras la descripción de la vECJ en el Reino Unido. La exposición de la población española a tejido de sistema nervioso bovino del Reino Unido depende de la aplicación de la norma de retirada de cerebro y médula a las canales destinadas a exportación y esta exposición ha sido escasa o prácticamente nula a partir de 1996. A partir de 2001 se aplica esta norma al ganado de la cabaña nacional.

*Riesgo de transmisión por productos sanguíneos:* el riesgo de transmisión de la enfermedad por productos sanguíneos no puede descartarse y las medidas adoptadas para minimizarlo son:

1. Criterios de exclusión de donantes de sangre relacionados con enfermedades por priones:
  - Historia familiar de ECJ.
  - Receptores de duramadre biológica o córnea.
  - Tratamiento con hormonas hipofisarias de origen humano.
  - Estancia en el Reino Unido durante el periodo 1980-1996 durante un tiempo acumulado superior a 12 meses.
  - Antecedente de transfusión en el Reino Unido o Francia después de 1979.
2. Extracción de glóbulos blancos a la sangre destinada a transfusiones (Leucorreducción).
3. Retirada del mercado de derivados sanguíneos si un donante desarrolla la vECJ. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, de acuerdo con la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos, recomienda la retirada del mercado de cualquier lote de hemoderivados producido a partir de plasma de un donante diagnosticado de la vECJ. En la UE 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.
4. No utilización de productos sanguíneos del Reino Unido.
5. Inclusión en el protocolo de notificación del RNEETH de los antecedentes de recepción y/o donación de sangre y componentes sanguíneos de pacientes con sospecha de vECJ, así como valoración periódica de los casos notificados con antecedentes de donación de sangre o componentes. En la encuesta de notificación de caso, si el paciente ha sido donante o receptor de sangre o hemoderivados, se recoge información sobre fecha y centro sanitario en que donó o recibió la transfusión y cual fue el componente transfundido.
6. Establecimiento de un Sistema de coordinación de la Comisión Nacional de Hemoterapia con el RNEETH, en relación al seguimiento de los receptores y donantes de componentes sanguíneos y hemoderivados.

*Riesgo de transmisión por instrumental médico y quirúrgico:* La exhaustiva revisión de los estudios caso-control realizados sobre cirugía y ECJ esporádica y los

resultados de algunos estudios de agregación espacio-temporal de ECJ esporádica no permiten descartar la existencia de transmisión por vía quirúrgica.

Las recomendaciones actuales en el manejo de casos con sospecha de EETH proponen que, siempre que sea posible, se utilicen instrumentos desechables y que se pongan en marcha protocolos estándar de lavado y desinfección que incluyan las medidas más estrictas posibles sobre desinfectantes.

En este sentido, se recomienda evitar el secado espontáneo de los instrumentos tras las intervenciones, sometiéndolos sistemáticamente a inmersión en agua jabonosa, y combinar el uso de hidróxido sódico 1 N y autoclave a 134 °C, como se recomienda en la guía española y de la OMS sobre el control de la infección de ECJ.

En el caso de endoscopios utilizados en el diagnóstico de encefalopatías por medio de biopsia de intestino para identificar la enfermedad de Whipple, se recomienda su cuarentena, y en el caso de identificarse que se trata de vECJ se desecharán o serán dedicados a investigación.

En la reunión del Grupo de Trabajo de Encefalopatías Espongiformes Transmisibles Humanas, con representación de las comunidades autónomas y del Ministerio de Sanidad y Consumo, que tuvo lugar en junio de 2008, se acordó la creación del Grupo Técnico de Encefalopatías Espongiformes Transmisibles Humanas con el objetivo general de mejorar el control de las EETHs evitando la propagación secundaria de la vECJ y la transmisión accidental de ECJ.

Éste se constituyó en enero de 2009 con expertos en las distintas áreas de trabajo: descontaminación, seguridad alimentaria, transfusiones de sangre y hemoderivados y epidemiólogos de comunidades autónomas con casos de variante de ECJ; con los siguientes objetivos:

- Analizar cuestiones relativas a salud pública en cuatro aspectos fundamentales: alimentación, manejo de sangre y hemoderivados, manejo hospitalario de pacientes y materiales quirúrgicos y de diagnóstico y seguridad de los fármacos.
- Seguimiento de posibles incidentes y propuesta de respuesta técnica.
- Tratar problemas no previstos que puedan plantear el Ministerio de Sanidad, las comunidades autónomas o el Registro Nacional de EETH.

El RNEETH, actuando como secretaría del grupo, lo coordina y recibe las solicitudes de cualquier profesional (médicos clínicos, preventivistas, epidemiólogos...) que necesite asesoramiento sobre incidentes de salud pública relacionados con las EETHs, remitiendo a los expertos la solicitud y dando traslado al solicitante de la respuesta obtenida. Dichas solicitudes se pueden hacer al RNEETH por correo electrónico (mruiz@isciii.es, jpedro@isciii.es).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Prusiner S, Hsiao KK. Human prion diseases. *Ann Neurol* 1994; 35:385-395.
2. Prusiner SB. The prion diseases. *Brain Pathol.* 1998; 8: 499-513.
3. UK ACDP TSE Working group Guidelines. <http://www.advisorybodies.doh.gov.uk/acdp/tseguidance/Index.htm>.
4. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y otras encefalopatías espongiformes transmisibles humanas. Guía de información y recomendaciones para personal sanitario. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid 2003.



5. Las Encefalopatías Espongiformes Transmisibles Humanas, una visión desde la Salud Pública <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/Encefalopatiaspongiformes.pdf>.
6. Orden de 18 de julio de 2001 por el que se regula el Registro Nacional de EETH <http://www.boe.es/boe/dias/2001/08/09/pdfs/A29912-29912.pdf>.
7. Orden 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 <http://www.boe.es/boe/dias/2001/03/01/pdfs/A07676-07677.pdf>.
8. Cuadrado N, Ruiz-Bremón A, Gonzalo I, Plitt C, Redondo Y, Rábano A, Taberner C, García de Yébenes J, de Pedro Cuesta J. Diagnosis of transmissible spongiform encephalopathies in Spain. Population perspective. *Neurologia*. 1999 Nov;14(9):429-36.
9. De Pedro-Cuesta J, Glatzel M, Almazán J, Stoeck K, Mellina V, Puopolo M, Pocchiari M, Zerr I, Kretschmar HA, Brandel JP, Delasnerie-Lauprêtre N, Alépovitch A, Van Duijn C, Sanchez-Juan P, Collins S, Lewis V, Jansen GH, Coulthart MB, Gelpi E, Budka H, Mitrova E. Human transmissible spongiform encephalopathies in eleven countries: diagnostic pattern across time, 1993-2002. *BMC Public Health*. 2006;6:278 doi: 10.1186/1471-2458-6-278.
10. Ward HJ, Everington D, Cousens SN, et al. Risk factors for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 2008; 63: 347-54.
11. Zerr I, Kallenberg K, Summers DM, Romero C, Taratuto A, Heinemann U, Breithaupt M, Varges D, Meissner B, Ladogana A, Schuur M, Haik S, Collins SJ, Jansen GH, Stokin GB, Pimentel J, Hewer E, Collie D, Smith P, Roberts H, Brandel JP, van Duijn C, Pocchiari M, Begue C, Cras P, Will RG, Sanchez-Juan P. Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain*. 2009 Oct;132 (Pt 10):2659-68.
12. De Pedro-Cuesta J, Mahillo-Fernández I, Rábano A, Calero M, Cruz M, Siden A, Laursen H, Falkenhorst G, Mølbak K; EUROSURGYCJD Research Group. Nosocomial transmission of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: results from a risk-based assessment of surgical interventions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011 Feb;82(2):204-12.
13. Atarashi R, Satoh K, Sano K, Fuse T, Yamaguchi N, Ishibashi D, Matsubara T, Nakagaki T, Amanaka H, Shirabe S, Yamada M, Mizusawa H, Kitamoto T, Klug G, McGlade A, Collins SJ, Nishida N. Ultrasensitive human prion detection in cerebrospinal fluid by real-time quaking-induced conversion. *Nat Med*. 2011 Feb;17(2):175-8.
14. 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 41 de 16 de febrero de 1996.
15. Real Decreto 1088/2005, de 16 de septiembre, por el que se establecen los requisitos técnicos y condiciones mínimas de la hemodonación y de los centros y servicios de transfusión. BOE 20 septiembre 2005. <http://www.boe.es/boe/dias/2005/09/20/pdfs/A31288-31304.pdf>.
16. Ministerio de Sanidad y Consumo. Criterios básicos para la selección de donantes de sangre y componentes. Madrid 2006 [http://www.msc.es/profesionales/saludPublica/medicinaTransfusional/publicaciones/docs/criteriosBasicosTomoII\\_2006\\_030907.pdf](http://www.msc.es/profesionales/saludPublica/medicinaTransfusional/publicaciones/docs/criteriosBasicosTomoII_2006_030907.pdf).
17. Review of guidelines for prevention of Creutzfeldt-Jakob disease transmission in medical settings in EU Member States and Norway (Contract ECDC 1250); Stockholm: ECDC;2011. [http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1106\\_TER\\_Review\\_of\\_guidelines\\_for\\_prevention\\_of%20CJD.pdf](http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1106_TER_Review_of_guidelines_for_prevention_of%20CJD.pdf).
18. Alcalde-Cabero E, J Almazán-Isla, J P Brandel, M Breithaupt, J Catarino, S Collins, J Haybäck, R Höftberger, E Kahana, G G Kovacs, A Ladogana, E Mitrova, A Molesworth, Y Nakamura, M Pocchiari, M Popovic, M Ruiz-Tovar, A L Taratuto, C van Duijn, M Yamada, R G Will, I Zerr, J de Pedro-Cuesta. Health professions and risk of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease, 1965 to 2010. *Eurosurveillance* 2012.17(15). <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20144>.

## DIRECTRICES EUROPEAS Y ESPAÑOLAS SOBRE HEMODERIVADOS

CPMP. Biochemistry Working Party. 13-14 November 1995. CMP rapporteur's working document. Risk of transmission of Creutzfeldt-Jakob disease via medicinal products derived from human blood or plasma. Points for discussion for establishing a European policy. London, 14 November 1995. CPMP/BWP/793/95.

CPMP. Biochemistry Working Party. Report to the CPMP: Risk of transmission of Creutzfeldt-Jakob disease via medicinal products derived from human blood or plasma. London, 14 November 1995. CPMP/BWP/794/95.

CPMP. CPMP Report. Risk of transmission of Creutzfeldt-Jakob disease via medicinal products derived from human blood or plasma. London, 22 November 1995. CPMP/846/95.

CPMP. CPMP Position statement of new variant CJD and plasma-derived medicinal products. London, 25 February 1998. CPMP/201/98.

CHMP. CHMP Position statement on Creutzfeldt-Jakob disease and plasma-derived and urine-derived medicinal products. London 23 June 2004, EMEA/CMP/BWP/2879/02 rev. 1.

Comisión Nacional de Hemoterapia. Recomendaciones aprobadas en la Comisión Nacional de Hemoterapia. 5 de abril de 2001.

Circular 1/98 de la Dirección General de Farmacia con instrucciones para evitar que los hemoderivados procedan de donaciones obtenidas en países donde haya acúmulos de casos de vECJ.

Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Reducción del riesgo de utilización de sangre o plasma procedente de donantes en periodo de incubación de la nueva variante de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en los medicamentos que utilicen durante el proceso de fabricación o que contengan derivados de la sangre o plasma humano (como principio activo o excipiente). Circular 1/98.9 de febrero de 1998.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Circular 3/2005. Reducción del riesgo de transmisión de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en los medicamentos que incluyan derivados de sangre o plasma humano como principio activo, excipiente o durante su proceso de fabricación. 27 de julio de 2005.

## ANEXO I. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

### 1. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS ECJ ESPORÁDICA

#### 1.1 CONFIRMADO

Confirmado mediante anatomía patológica/inmunoquímica.

#### 1.2 PROBABLE

1.2.1 I + 2 de II + (III y/o IV) (ver cuadro 1)

1.2.2 Posible + 14-3-3 positiva (ver cuadro 1)

#### 1.3 POSIBLE

I + 2 de II + duración < 2 años (ver cuadro 1)

#### CUADRO 1

- I. Demencia rápidamente progresiva.
- II.
  - A. Mioclonias.
  - B. Alteraciones visuales o cerebelosas.
  - C. Síntomas piramidales o extrapiram.
  - D. Mutismo acinético.
- III. EEG típico.
- IV. Hiperseñal en caudado/putamen en la RMN de encéfalo.

### 2. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS ECJ TRANSMITIDA ACCIDENTALMENTE

#### 2.1 CONFIRMADO

ECJ confirmada (según 1.1) con factor de riesgo conocido (ver cuadro 2).

#### 2.2 PROBABLE

2.2.1 Cuadro predominantemente cerebeloso progresivo en receptores de hormona pituitaria de origen humano.

2.2.2 ECJ probable (según 1.2) con factor de riesgo iatrogénico conocido (ver cuadro 2).

#### CUADRO 2

##### EXPOSICIONES DE RIESGO RELEVANTES PARA LA CLASIFICACIÓN COMO ECJ IATROGÉNICA

*La relevancia de la exposición a la causa debe tener en cuenta el tiempo de exposición en relación con el comienzo de la enfermedad*

- Tratamiento con hormona de crecimiento humana, gonadotropina humana o injerto de duramadre.
- Transplante de córnea en el que el donante ha sido clasificado como caso confirmado o probable de enfermedad por priones humana.
- Exposición a instrumentos de neurocirugía utilizados previamente en un caso confirmado o probable de enfermedad por priones humana.

*Esta lista es provisional dado que puede haber mecanismos de transmisión no conocidos.*

### 3. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS EETH GENÉTICA

#### 3.1 CONFIRMADO

- 3.1.1 EETH confirmada + EETH confirmada o probable en pariente de 1er grado.
- 3.1.2 EETH confirmada con mutación patogénica de PRNP (ver cuadro 3).

#### 3.2 PROBABLE

- 3.2.1 Cuadro neuropsiquiátrico progresivo + EETH confirmada o probable en pariente de 1er grado.
- 3.2.2 Cuadro neuropsiquiátrico progresivo + mutación patogénica de PRNP (ver cuadro 3).

#### CUADRO 3

- **MUTACIONES DE PRNP ASOCIADAS A FENOTIPO NEUROPATOLÓGICO GSS**  
P102L, P105L, A117V, G131V, F198S, D202N, Q212P, Q217R, M232T, 192 bpi.
- **MUTACIONES DE PRNP ASOCIADAS A FENOTIPO NEUROPATOLÓGICO ECJ**  
D178N-129V, V180I, V18I+M232R, T183A, T188A, E196K, E200K, V203I, R208H, V210I, E211Q, M232R, 96 bpi, 120 bpi, 144 bpi, 168 bpi, 48b~~del~~.
- **MUTACIÓN DE PRNP ASOCIADA A FENOTIPO NEUROPATOLÓGICO IFL**  
D178N-129M.
- **MUTACIÓN DE PRNP ASOCIADA A AMILOIDOSIS PRP VASCULAR Y145S.**
- **MUTACIONES DE PRNP ASOCIADAS ENFERMEDAD PRIÓNICA PROBADA PERO NO CLASIFICADA**  
H178R, 216 bpi.
- **MUTACIONES DE PRNP ASOCIADAS A CUADRO NEUROPSIQUIÁTRICO PERO ENFERMEDAD PRIÓNICA NO PROBADA**  
I138M, G142S, Q160S, T188K, M232R, 24bpi, 48bpi + sustitución de nucleótido en otros octapéptidos.
- **MUTACIONES SIN DATOS CLÍNICOS NI NEUROPATOLÓGICOS** T188R, P238S.
- **POLIMORFISMOS DE PRNP CON INFLUENCIA ESTABLECIDA EN EL FENOTIPO** M129V.
- **POLIMORFISMOS DE PRNP CON INFLUENCIA SUGERIDA EN EL FENOTIPO** N171S, E219K, deleción 24 bp.
- **POLIMORFISMOS DE PRNP SIN INFLUENCIA ESTABLECIDA EN EL FENOTIPO** P68P, A117A, G124G, V161V, N173N, H177H, T188T, D200D, Q212Q, R228R, S230S.

#### 4. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS VARIANTE DE ECJ

##### 4.1 CONFIRMADO

I A y confirmación neuropatológica de vECJe (ver cuadro 4).

##### 4.2 PROBABLE

4.2.1 I y 4/5 de II y III (ver cuadro 4).

4.2.2 I y IV A<sup>d</sup> (ver cuadro 4).

##### 4.3 POSIBLE

I y 4/5 de II y III A (ver cuadro 4).

#### CUADRO 4

- I. A Cuadro neuropsiquiátrico progresivo.
- B Duración de la enfermedad > 6 meses.
- C Estudios rutinarios no sugieren un diagnóstico alternativo.
- D No antecedentes de exposición iatrogénica.
- E No evidencias de forma familiar de EETH.
  
- II. A Síntomas psiquiátricos precoces<sup>a</sup>.
- B Síntomas sensoriales persistentes, dolor<sup>b</sup>.
- C Ataxia.
- D Mioclonias o corea o distonía.
- E Demencia.
  
- III. A El EEG no muestra la típica apariencia de ECJ esporádica<sup>c</sup> en los estadios precoces de la enfermedad.
- B Hiperseñal bilateral en pulvinares en la RMN.
  
- IV. A Biopsia de amígdala positiva<sup>d</sup>.

<sup>a</sup> Depresión, ansiedad, apatía, aislamiento, delirio.

<sup>b</sup> Incluye dolor franco y/o disestesias.

<sup>c</sup> La típica apariencia del EEG en la ECJ consiste en complejos trifásicos generalizados a una frecuencia aproximada de uno por segundo. Estos pueden verse ocasionalmente en estadios tardíos de variante de ECJ.

<sup>d</sup> No se recomienda biopsia de amígdala rutinaria ni en casos con patrón de EEG típico de ECJ esporádica pero puede ser útil en casos sospechosos en los que las características clínicas son compatibles con vECJ y la RMN no muestra hiperseñal bilateral en pulvinares.

<sup>e</sup> Cambios espongiiformes y abundante depósito de PrP con placas floridas en cerebro y cerebelo.

## ANEXO II. ENCUESTA EPIDEMIOLÓGICA DE ENCEFALOPATÍAS ESPONGIFORMES TRANSMISIBLES HUMANAS

### DATOS DEL DECLARANTE Y DE LA DECLARACIÓN

Fecha de notificación: ..... / ..... / ..... N.º Identificación Registro

CA: ..... N.º Caso CA ..... N.º Identificación Europeo

Nombre y Apellidos .....

Servicio: ..... Hospital ..... Teléfono .....

Provincia: ..... Municipio: .....

### DATOS DEL PACIENTE

Apellidos 1.º ..... 2.º ..... Nombre: .....

Fecha de nacimiento: ..... / ..... / ..... Edad en años: ..... Sexo: Hombre  Mujer

Lugar de residencia habitual:

País: ..... C. Autónoma: .....

Provincia: ..... Municipio: ..... Código postal: .....

Dirección de residencia habitual: .....

Teléfono de contacto: .....

País de nacimiento: .....

País de residencia del caso al inicio de la enfermedad: .....

Provincia española de residencia del caso al inicio de la enfermedad: .....

Actividad laboral habitual más reciente: .....

### DATOS DE LA ENFERMEDAD

#### A) MANIFESTACIONES CLÍNICO-NEUROLÓGICAS

Fecha del caso<sup>1</sup>: ..... / ..... / .....

Fecha de inicio de síntomas (dd-mm-aaa/mm-aaaa/aaaa): ..... / ..... / .....

Fecha de diagnóstico clínico (dd-mm-aaa/mm-aaaa/aaaa): ..... / ..... / .....

Patrón clínico de comienzo (elegir predominante):

- |  |  |   |
|--|--|---|
| <input type="checkbox"/> Demencia rápidamente progresiva | <input type="checkbox"/> Solo cerebelosa | <input type="checkbox"/> Extrapiramidal |
| <input type="checkbox"/> Demencia progresiva             | <input type="checkbox"/> Heidenhain      | <input type="checkbox"/> No conocido    |
| <input type="checkbox"/> Solo psiquiátrica               | <input type="checkbox"/> Perfil vascular |   |

Manifestaciones clínicas (señalar todas las que aparezcan):

- |   |  |                                   |
|---|--|-----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Cuadro neuropsiquiátrico                 | <input type="checkbox"/> Signos extrapiramidales | <input type="checkbox"/> Corea    |
| <input type="checkbox"/> Demencia                                 | <input type="checkbox"/> Signos piramidales      | <input type="checkbox"/> Distonia |
| <input type="checkbox"/> Trastorno sensorial doloroso persistente | <input type="checkbox"/> Mutismo acinético       |                                   |
| <input type="checkbox"/> Alt. visual/ oculomotor                  | <input type="checkbox"/> Alt. cerebelosa/ Ataxia |                                   |
| <input type="checkbox"/> Mioclonías                               | <input type="checkbox"/> Otros (especificar)     |                                   |

**B) DATOS GENÉTICOS**

**¿Se ha identificado al menos 1 caso de ECJ definitivo o probable en familiar consanguíneo de primer grado?**

No  Sí  No consta

**Mutación PRNP específica de enfermedad**

No  Sí  Resultado pendiente  Test no realizado

**Descripción de la mutación PRNP:** .....

**Polimorfismo del codón 129:**  MM  MV  VV  
 Resultado pendiente  Test no realizado

**C) ELECTROENCEFALOGRAMA (EEG)**

**¿EEG Típico?**  No  Sí  No realizado  No consta

**Datos disponibles para la clasificación del EEG:**

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

**Criterios de interpretación de EEG:**

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

**D) LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO (LCR)**

**LCR Normal (Células, proteínas, glucosa):**  No  Sí  No realizado  No consta

**¿Hay proteína 14-3-3 en LCR?:**  No  Sí  No realizado  No consta

Resultado dudoso  Técnicamente ininterpretable

ble

Resultado pendiente

**E) RESONANCIA MAGNÉTICA (RM)**

**Hallazgos en RM:**  RM normal  RM patológica  RM no realizada

**Informe de RM a cargo de:**  Hospital de origen  Personal de vigilancia  No consta

**Anomalías inespecíficas en RM:**  No  Sí  No consta

**Atrofia en RM:**  No  Sí  No consta

**Hiperseñal en caudado y putamen en RM:**  No  Sí  No consta

**Hiperseñal en tálamo posterior mayor que en otras áreas en RM:**  No  Sí  No consta

Si afirmativo, especifique si clara hiperseñal bilateral en pulvinares:  No  Sí

**F) TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTARIZADA (TAC)**

TAC normal  TAC patológica  TAC no realizada  No consta

Si la TAC es patológica, especifique:.....

### G) DATOS ANATOMOPATOLÓGICOS

**Biopsia Amigdalal:**       No realizada       Realizada       No consta

Si se ha realizado, especifique:

Inmunohistoquímica:       Negativa       Positiva       No concluyente       No consta

Western Blot para PrP:       Negativo       Positivo       No concluyente       No consta

**Biopsia Cerebral:**       No realizada       Realizada       No consta

Si se ha realizado, especifique:

Técnicas convencionales:       Negativa       Positiva       No concluyente       No consta

Inmunohistoquímica:       Negativa       Positiva       No concluyente       No consta

Western Blot para PrP:       Negativa       Positiva       No concluyente       No consta

**Estudio Postmortem:**       No realizado       Realizado       No consta

Si se ha realizado, especifique:

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

Inmunohistoquímica:       Negativa       Positiva       No concluyente       No consta

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

### H) FALLECIMIENTO

¿Ha fallecido?       No       Sí       No consta

En caso afirmativo especificar: **Fecha de defunción:** ..... / ..... / .....

Fecha desconocida:

Duración de la enfermedad en meses<sup>2</sup>: .....

¿Ha sido visitado el enfermo en vida por el coordinador clínico de la CA o por personal de vigilancia?

No       Sí       No consta

### I) LUGAR DE LA ENFERMEDAD

Lugar del caso:

País: ..... C. Autónoma: .....

Provincia: ..... Municipio: .....



## DATOS DEL RIESGO

### **Factores de riesgo de transmisión accidental:**

**Implante biológico de duramadre:**  No  Sí  No consta Año: .....

**Otros implantes biológicos:**  No  Sí  No consta Año: .....

Si afirmativo, especificar tipo .....

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

No  Sí  No consta Año: .....

Si afirmativo, especificar .....

**¿Cuántas veces ha sido operado en los últimos diez años?** .....

Especificar intervención y año: .....

**Receptor de hormonas biológicas:**  No  Sí  No consta

Si afirmativo, especificar .....

Año de la primera administración .....

**¿Ha recibido transfusiones de sangre y/o hemoderivados?**  No  Sí  No consta

(Si afirmativo ampliar información al final de la encuesta)

### **Factores de riesgo ocupacional:**

**¿Ha ejercido ocupación que implique exposición a pacientes o tejidos humanos?**

No  Sí  No consta

En caso afirmativo: Especifique código<sup>3</sup> ..... Si otro, especifique .....

Número de años expuesto .....

**Exposición ocupacional a animales o tejidos de animales:**

No  Sí  No consta

En caso afirmativo: Especifique código<sup>4</sup> ..... Si otro, especifique .....

Número de años expuesto .....

### **Factores de riesgo familiar:**

Antecedentes familiares de ECJ  No  Sí  No consta **Parentesco** .....

Antecedentes familiares de demencia  No  Sí  No consta **Parentesco** .....

Antecedentes familiares de Parkinson  No  Sí  No consta **Parentesco** .....

### **Otros factores de interés:**

**¿Ha sido donante de sangre?**  No  Sí  No consta

(Si afirmativo ampliar información al final de la encuesta)

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

No  Sí  No consta

**¿Ha sufrido alguna mordedura de animal en los últimos 10 años?**

No  Sí  No consta

**Exposición NO ocupacional a animales o tejidos animales:**

No                       Sí                       No consta

En caso afirmativo especifique: .....

Número de años expuesto: .....

**Estancia en Reino Unido acumulada mayor de 6 meses entre 1985–1996:**

No                       Sí                       No consta

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

No                       Sí                       No consta

En caso afirmativo especifique: .....

**CATEGORIZACIÓN DEL CASO**

**Clasificación clínico-etiológica INICIAL:**

- ECJ Esporádica
- ECJ Familiar
- ECJ Yatrogénica
- Variante ECJ
- SGS
- IFL
- No consta
- No EETH

**Clasificación de probabilidad INICIAL según criterios diagnósticos para EETH:**

- Confirmada
- Probable
- Posible
- No EETH
- No consta

**Clasificación clínico-etiológica FINAL:**

- ECJ Esporádica
- ECJ Familiar
- ECJ Yatrogénica
- Variante ECJ
- SGS
- IFL
- No consta
- No EETH

**Clasificación de probabilidad FINAL según criterios diagnósticos para EETH:**

- Confirmada
- Probable
- Posible

¿Pendiente de algún resultado para la clasificación diagnóstica definitiva?  No  Sí

Durante el seguimiento, ¿se excluyen los diagnósticos de EETH?  No  Sí

Si afirmativo, especifique el nuevo: .....

Descartado:  No  Sí

**OBSERVACIONES Y COMENTARIOS ADICIONALES<sup>5</sup>**

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

**INFORMACIÓN RECEPTOR SANGRE**

CA ..... N.º Caso CA ..... N.º Identificación Registro

¿Ha recibido transfusiones de sangre?  No  Sí

Indique cuándo, dónde y componente recibido de sangre o **hemoderivados *antes del diagnóstico de la enfermedad***

Fecha de transfusión	Centro donde fue transfundido	Componente transfundido
/ /		Sangre Total <input type="checkbox"/> Plasma <input type="checkbox"/> Plaquetas <input type="checkbox"/> Hematíes
/ /		Sangre Total <input type="checkbox"/> Plasma <input type="checkbox"/> Plaquetas <input type="checkbox"/> Hematíes
/ /		Sangre Total <input type="checkbox"/> Plasma <input type="checkbox"/> Plaquetas <input type="checkbox"/> Hematíes
/ /		Sangre Total <input type="checkbox"/> Plasma <input type="checkbox"/> Plaquetas <input type="checkbox"/> Hematíes
/ /		Sangre Total <input type="checkbox"/> Plasma <input type="checkbox"/> Plaquetas <input type="checkbox"/> Hematíes

**INFORMACIÓN DONANTE SANGRE**

CA ..... N.º Caso CA ..... N.º Identificación Registro

¿Ha sido donante de Sangre?  No  Sí

Indique fecha y centro donde donó sangre:

Fecha de la donación	Centro donde pudo donar
/ /	
/ /	
/ /	
/ /	
/ /	

1. Fecha del caso: Es la fecha de diagnóstico clínico o la más cercana en caso de no conocerla (fecha de hospitalización, etc.)
2. Duración de la enfermedad: Se indicará la duración de la enfermedad en meses transcurridos entre la fecha de inicio de síntomas y la defunción.
3. 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.
4. 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.
5. Incluir toda la información relevante no indicada en el resto de la encuesta.