



OSASUN SAILA

Osasun Plangintza eta
Antolamenduko Sailburuordetza
Osasun Publikoko Zuzendaritza

DEPARTAMENTO DE SANIDAD

Viceconsejería de Planificación
y Ordenación Sanitaria
Dirección de Salud Pública

**PROTOCOLO DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA
DE LAS ENCEFALOPATÍAS ESPONGIFORMES
TRANSMISIBLES HUMANAS (EETH).**

Febrero, 2005

INDICE

	Pág
Introducción	3
Características principales de las EETH	3
Formas clínicas	5
Diagnóstico	6
Variante de la ECJ	7
Vigilancia epidemiológica de las EETH	11

ANEXOS

Anexo I: Orden de 20 de julio de 2001, del Consejero de Sanidad, por la que se regulan las encefalopatías espongiformes transmisibles en humanos en el ámbito del sistema de vigilancia epidemiológica de la Comunidad Autónoma del País Vasco	14
Anexo II: Realización de autopsias clínicas en casos de ECJ y otras EETH en la CAPV	18
Anexo III: Directorio para la Vigilancia Epidemiológica de la ECJ en el País Vasco	20

INTRODUCCIÓN *

La encefalopatía espongiforme bovina (EEB) y su posterior relación con la “nueva variante” de Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (vECJ) ha ocasionado que el conjunto de enfermedades por priones que afectan a los animales y al hombre sean de interés para la Salud Pública. 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. La Tabla 1 incluye la clasificación de las principales EET humanas y animales.

Tabla 1. Enfermedades por priones.

En el hombre

- Kuru
- Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (esporádica, familiar, iatrogénica, variante)
- Síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker
- 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

Desde 1995 y previa revisión de los casos diagnosticados durante 1993 y 1994 se creó en la CAPV y en otras CCAA del Estado Español el registro de Encefalopatías Espongiformes Transmisibles Humanas (EETH). En este momento la vigilancia epidemiológica de las EETH se asienta sobre una organización amplia a nivel europeo. Actualmente la situación se puede resumir en la existencia de:

- 1) una descripción de la variante de la ECJ (vECJ) sobre cerca de 150 de casos;
- 2) una prueba de alto valor diagnóstico: detección de proteína 14-3-3 en LCR;

* Este protocolo es una actualización del anterior vigente desde 2003.

- 3) criterios diagnósticos de probabilidad para ECJ y vECJ (denominados “Criterios de la OMS”), así como criterios para diagnóstico de algunas EETHs de etiología familiar;
- 4) una investigación sobre nuevos objetivos de vigilancia de la ECJ esporádica, relacionados con aspectos genéticos; y
- 5) un grupo clínico-epidemiológico de vigilancia de las EETHs en la CAPV y en otras CCAA del Estado Español.

Todo ello ha supuesto un avance considerable en el conocimiento de la enfermedad.

CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES DE LAS EETH:

Las llamadas Encefalopatías Espongiformes Transmisibles son un conjunto de enfermedades producidas por agentes no convencionales llamados “priones”. Su principal característica es la vacuolización del tejido cerebral que aparece como una “esponja” al microscopio y su transmisibilidad a lo animales de laboratorio.

Estas enfermedades son relativamente frecuentes en animales: el scrapie en ovejas y cabras, la encefalopatía espongiforme bovina (EEB), la encefalopatía transmisible del visón y otros animales como el ciervo, antílope, ratas, gatos, etc.

En humanos son enfermedades raras y comprenden formas esporádicas, adquiridas y hereditarias.

Otros nombres utilizados en la clínica para estas enfermedades son: demencias por priones, encefalopatías degenerativas o encefalopatías espongiformes transmisibles humanas (EETH).

El agente etiológico sería un agente filtrable, autorreplicativo llamado “prión” o partícula infecciosa de tipo protéico. Este agente posee un elevado grado de resistencia a muchos procedimientos de inactivación, entre los que se incluyen los rayos ultravioleta, la radiación ionizante, temperaturas extremas, etanol, formaldehído y el autoclave tradicional. Existe una clara diferencia en la susceptibilidad marcada por características genéticas familiares, transmitidas de manera autosómica dominante. Esas diferencias también se han observado en enfermedades animales similares. Las mutaciones en el gen de la *proteína prion* (PrP) se han encontrado asociadas a todas las formas familiares de la enfermedad.

El mecanismo de transmisión es desconocido en casi la mayor parte de los casos. Sin embargo, se han identificado casos yatrogénicos por trasplante corneal, implantación de electrodos corticales, implantes de duramadre e

inyecciones de gonadotropina coriónica y hormona del crecimiento preparados con pituitarias humanas. En otros pacientes ha habido historia previa de cirugía craneal en los dos años previos al proceso.

FORMAS CLÍNICAS

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob clásica es un desorden neurodegenerativo cuyos síntomas de comienzo pueden ser variados aunque lo más frecuente es la presencia de deterioro cognoscitivo, aunque pueden aparecer síntomas focales, alteraciones de la conducta, mioclonias, signos piramidales, ataxia cerebelosa o síntomas extrapiramidales. El curso clínico es rápido con una media de duración de 4 a 7 meses. La edad de afectación más frecuente oscila en un rango de 45 a 75 años. La incidencia de esta enfermedad es muy baja, aproximadamente de un caso por millón de habitantes y año. La causa de las formas esporádicas no está aclarada, aunque se ha planteado como hipótesis la aparición de una mutación somática.

Las formas yatrogénicas se manifiestan anatomopatológicamente con una mayor afectación del cerebelo y ganglios basales, que se traduce en una sintomatología cerebelosa predominante y trastornos visuales-oculomotores. Se han identificado casos yatrogénicos por trasplante corneal, implantación de electrodos corticales, implantes de duramadre e inyecciones de gonadotropina coriónica y hormona del crecimiento preparados con pituitarias humanas. En otros pacientes ha habido historia previa de cirugía craneal en los dos años previos al proceso.

La forma familiar de la ECJ se debe a una mutación en el gen que codifica la proteína priónica y se transmite de forma autosómica dominante. Este gen se localiza en el brazo corto del cromosoma 20. Es mucho menos frecuente que la forma esporádica. Aproximadamente de un 10 a un 15% de los casos de ECJ son formas familiares.

El síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS), también de origen genético y menos frecuente que la ECJ. Cursa con un cuadro atáxico de inicio insidioso y progresivo y posteriormente con deterioro cognoscitivo. La duración de la enfermedad es más larga que en la ECJ y oscila entre 1 y 10 años.

El Insomnio Familiar Fatal (IFF) fue descrito en 1986, se trata de un cuadro familiar caracterizado por insomnio progresivo y disautonomía en forma de hipertermia, sudoración, miosis y trastornos esfinterianos a los que se añadía posteriormente un estado confusional que llegaba hasta el coma y provocando la muerte a los 9 meses. La enfermedad se transmite de forma dominante y se debe a una mutación en el gen que codifica la proteína priónica.

El Kuru es otra encefalopatía producida por priones detectada únicamente en la tribu *fore* de Papua Nueva Guinea. En 1957 Zigas y Gajdusek describieron que muchos habitantes de esa zona habían adquirido una enfermedad desconocida, de carácter letal, definida por pérdida de coordinación (ataxia) que solía acabar en demencia. Los individuos afectados probablemente adquirirían el Kuru a través del canibalismo ritual. Esta práctica se abolió y actualmente esta forma ha desaparecido casi por completo.

DIAGNÓSTICO

Además de la sintomatología, existen diferentes pruebas que apoyan el diagnóstico de las EETH:

El EEG es muy útil, aunque el trazado típico no aparece en todos los pacientes. Este trazado típico consiste en ondas agudas periódicas ampliamente distribuidas en ambos hemisferios cerebrales. No obstante en diferentes fases de la enfermedad se pueden observar otro tipo de patrones.

La detección un marcador de daño neuronal, la proteína 14-3-3 en LCR, tiene alta sensibilidad y especificidad y puede ayudar al diagnóstico “in vivo”. Esta proteína intraneuronal se expresa de forma normal en tejido cerebral, pero en la ECJ su concentración disminuye en cerebro y aumenta en LCR. De acuerdo con series amplias esta proteína ha mostrado muy altos valores predictivos y actualmente se considera una herramienta muy útil, aunque no decisiva en el diagnóstico premortem de la ECJ. Existen enfermedades en las que se puede detectar la 14-3-3 en LCR:

- Encefalitis de Hashimoto.
- Herpes simple y otras encefalopatías víricas.
- Hemorragia subaranoidea.
- Hipoxia cerebral.
- Encefalopatía metabólica después de intoxicación con barbitúricos.
- Glioblastoma.
- Encefalopatía paraneoplásica.
- Accidente cerebrovascular agudo.

Pruebas genéticas, sirven para la asignación del carácter hereditario de la enfermedad identificando las mutaciones en el gen que codifica la proteína priónica (PRNP). Hasta el momento se han identificado unos 20 diferentes tipos de mutaciones. Tales mutaciones no se expresan en los casos esporádicos ni adquiridos.

Otro determinante genético de estas enfermedades lo constituye el polimorfismo en el codón 129 del gen, cuyo papel parece importante en la susceptibilidad de adquirir una enfermedad priónica. Así, mientras en la población general lo más frecuente es que sea heterocigota para el codón 129

(Metionina/Valina), los casos de ECJ son en su mayoría homocigotos (Metionina/Metionina o Valina/Valina).

Los criterios definidos para establecer el grado de certeza en el diagnóstico que fueron modificados en 1998, y se denominan criterios OMS. La confirmación diagnóstica se basa en las lesiones anatomopatológicas características en una muestra de tejido cerebral, generalmente post-mortem. La detección de la proteína priónica en tejido cerebral es actualmente el marcador diagnóstico más fiable en esta patología; esta proteína puede ser detectada mediante técnicas de Western blot, pero tienen el inconveniente de que necesitan material fresco lo cual disminuye su uso debido a la capacidad infectiva de la proteína priónica. Otra posibilidad es la detección mediante técnicas de inmunohistoquímica (basadas en la reacción antígeno-anticuerpo) realizadas con material tratado con ácido fórmico para anular la infectividad.

Teniendo en cuenta la evolución de la enfermedad de la vECJ actualmente es necesario realizar el máximo esfuerzo posible para realizar la necropsia en todos los casos en los que se sospecha una enfermedad por priones.

El diagnóstico diferencial se debe realizar principalmente con otras demencias, especialmente la enfermedad de Alzheimer, con enfermedades infecciosas, tóxicas y metabólicas con afectación neurológica y, en ocasiones, de tumores y otras lesiones expansivas.

Actualmente no existe ningún tratamiento eficaz disponible y la supervivencia media es inferior a 1 año, frecuentemente de 2 a 6 meses.

VARIANTE DE LA ECJ

En 1996, la aparición de la nueva variante de la ECJ (vECJ) en el Reino Unido que, a diferencia de la forma clásica, se caracteriza por afectar a menores de 40 años de edad, ha cambiado el conocimiento de la enfermedad: se ha postulado que esta nueva variante, quizá con periodo de incubación más corto (5-10 años), estaría asociada al paso a la especie humana del agente de la encefalopatía espongiforme bovina (EEB), enfermedad que se manifestó de forma explosiva en el Reino Unido a finales de los 80 presumiblemente debido al uso de pienso con harina de carne y huesos de ovejas afectadas por otra enfermedad similar, el “scrapie” o tembladera. Las principales características diferenciales entre la forma clásica de ECJ y esta nueva variante descrita en 1996 se sintetizan en la Tabla

Diferencias entre la forma clásica y la nueva variante de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob

Forma Clásica de la ECJ	Variante de la ECJ
Descrita por Creutzfeldt y Jakob en los años 20.	Descrita en Gran Bretaña en 1996.
Incidencia Aproximadamente 1-1.5 casos por millón de habitantes y año.	Incidencia Ha afectado a un total de personas 90 (86 en Reino Unido y 3 en Francia y 1 en Irlanda) aunque algunos casos están todavía por confirmar.
Edad de comienzo La gran mayoría por encima de 55 años.	Edad de comienzo La gran mayoría en un rango de 15 a 55 años.
Etiología Forma esporádica (85 %) ⇒ Desconocida Forma familiar (10-15%) ⇒ Genética Forma yatrogénica ⇒ Intervención médica	Etiología Posiblemente consumo de productos que contienen tejido nervioso de ganado vacuno infectado con EET.
Síntomas Demencia rápidamente progresiva, mioclonias y mutismo acinético. En algunas ocasiones alteraciones cerebelosas.	Síntomas Síntomas psiquiátricos tempranos y posteriormente síntomas neurológicos.
Duración de la enfermedad En general es inferior al año, con una media de duración entre 4 y 6 meses.	Duración de la enfermedad Algo más de un año (un promedio de 14 meses).
Diagnóstico Complejos periódicos de ondas agudas en el EEG. Alta sensibilidad de la proteína 14-3-3 en LCR. Estudio anatómopatológico: detección de proteína priónica en tejido cerebral .	Diagnóstico Ausencia de complejos periódicos de ondas agudas en el EEG. Baja sensibilidad de la proteína 14-3-3 en LCR Estudio anatómopatológico: detección de placas amiloides ("placas floridas") de proteína priónica en tejido cerebral.

ECJ: Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob; EET: Encefalopatía Espongiforme Transmisible;
EEG: Electroencefalograma; LCR: Líquido Ceforraquídeo.

Esta nueva variante estaba caracterizada por presentar síntomas iniciales psiquiátricos y por la posterior aparición de un 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. Con tiempo se van instaurando los síntomas neurológicos, que incluyen ataxia, movimientos involuntarios y alteraciones cognitivas y los pacientes van evolucionando a un aumento de los déficits neurológicos y al establecimiento de la demencia. En las fases finales se da con frecuencia la aparición de mutismo acinético. Los síntomas neurológicos claros suelen aparecer aproximadamente a los 6 meses del establecimiento de la enfermedad.

Además de por las características clínicas, estos nuevos casos también diferían de la forma clásica de ECJ en sus características genéticas, neuropatológicas y fenotípicas. Mientras la forma clásica aparece generalmente en edades avanzadas, con un pico de incidencia a los 70 años, esta vECJ ocurre en personas mucho más jóvenes, con una media de edad de alrededor de 30 años (aunque recientemente, la Unidad de Vigilancia de Edimburgo acaba de comunicar el primer caso diagnosticado en una persona de edad avanzada, 74 años). El curso clínico no es tan rápido como en las formas clásicas, y suele durar más de un año.

La histología de la nueva variante se caracteriza por la formación de grandes depósitos de proteína priónica en tejido cerebral rodeados de vacuolas (*placas floridas*) y a diferencia de la forma clásica esporádica, se han encontrado también depósitos de esta proteína en órganos linfoides periféricos. Así pues, la anatomía patológica de estos pacientes se diferencia claramente de la que aparece en los que presentan la forma clásica de la enfermedad.

Relación de la variante de ECJ con la Encefalopatía Espongiforme Bovina

Rápidamente esta nueva enfermedad se relacionó con la epidemia de Encefalopatía Espongiforme Bovina que había surgido en Reino Unido hacía unos 10 años. Esta encefalopatía afecta a ganado vacuno y fue reconocida como enfermedad específica del ganado en 1985 en Reino Unido. En ovejas, sin embargo se venía describiendo desde hace unos 250 años y se conoce como *scrapie* o "*tembladera*". Así, el *scrapie* se da con cierta frecuencia en ganado ovino en prácticamente todo el mundo y se encuentra una alta prevalencia en Reino Unido.

Existen varias razones por las que esta nueva variante se ha relacionado con la Encefalopatía Espongiforme Bovina, las más importantes son la demostración de la similitud molecular de los priones causantes de la vECJ y de la EEB que pone en evidencia que estas dos enfermedades están causados por la misma cepa de prión, diferente de las cepas que producen la forma

clásica de la enfermedad. Así mismo, experimentos de transmisión en animales de laboratorio han puesto de manifiesto el similar comportamiento de los agentes infecciosos presentes en la nueva variante de la enfermedad y en la EEB y su diferencia con aquellos propios de otras encefalopatías espongiformes.

La **fente de contaminación** parece haber sido la carne de ternera. Sin embargo, en las investigaciones llevadas a cabo no se ha podido demostrar que el músculo contenga el agente infeccioso en ninguna forma de encefalopatía espongiforme, y lo más probable es que la infección sea el resultado de la contaminación de esta carne de ternera por productos contaminados por tejidos del sistema nervioso. Esta contaminación se ha podido producir por varios mecanismos, pero quizás lo más importante haya sido la presencia de residuos de médula espinal y ganglios paraespinales en la pasta de "carne obtenida mecánicamente" (un extracto de carne de reses obtenido por chorros de agua a presión) que podía legalmente ser añadido a los productos de carne preparada como pasteles de carne, salchichas y hamburguesas de baja calidad. Actualmente se han implantado medidas para eliminar estas fuentes de potencial contaminación.

Susceptibilidad a la infección

Aunque la cantidad de tejido infeccioso ingerido parece ser un determinante importante para la transmisión de la EEB a los humanos, el polimorfismo en el codón 129 que antes comentábamos parece jugar un papel fundamental en la susceptibilidad a la infección. Así, hasta el momento, todos los casos diagnosticados de vECJ son homocigotos para metionina en este codón. La población general es homocigota para metionina en aproximadamente un 40%.

Sin embargo, esto no quiere decir que en algún momento no puedan aparecer casos de enfermedad en otro genotipo (metionina/valina o valina/valina), ya que puede suceder que estas personas sean más resistentes a la enfermedad y la desarrollen más tarde, después de periodos de incubación más largos. Debido a que es una enfermedad de reciente aparición es todavía pronto para sacar conclusiones a este respecto.

VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE LAS EETH.

Dada la posible relación entre la ECJ y la EEB, con la aparición de una variante clínica de esta enfermedad, y las limitaciones actuales sobre el conocimiento de esta enfermedad, se considera que la **Vigilancia Epidemiológica de las Encefalopatías Espongiformes Transmisibles Humanas (EETH) es una prioridad de Salud Pública**, y se debe asegurar la notificación e investigación de todas las sospechas de caso de esta enfermedad.

Tras la revisión de los casos diagnosticados durante 1993 y 1994 se crea el Registro Nacional de ECJ, ubicado en el Centro Nacional de Epidemiología (CNE) a partir de la colaboración entre las CCAA y Ministerio de Sanidad en el marco de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

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

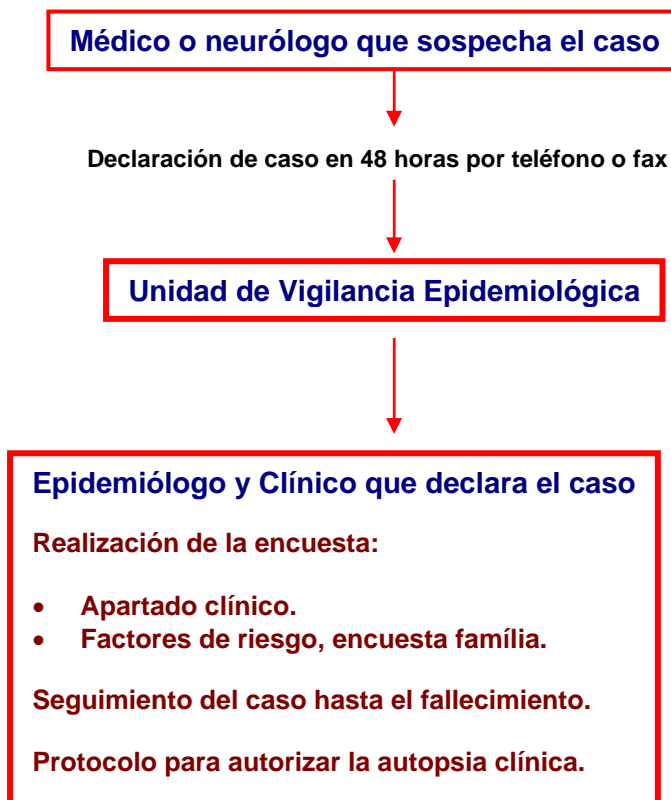
- Conocer su incidencia y distribución.
- Conocer el perfil clínico-epidemiológico de las mismas.
- Detectar la aparición de casos yatrogénicos.
- Detectar la aparición de eventuales casos de nueva variante de ECJ.

Durante el año 2001, y al objeto de mejorar y sistematizar al vigilancia epidemiológica, las EETH han pasado a ser enfermedades de declaración obligatoria (EDO) en el Estado Español y en la CAPV.

Así, según consta en la Orden de 20 de julio de 2001 del Consejero de Sanidad por la que se regulan las Encefalopatías Espongiformes Transmisibles en Humanos en el ámbito del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de la Comunidad Autónoma del País Vasco la notificación de caso debe hacerse de forma obligatoria cuando se diagnostique un caso sospechoso de EETH (Anexo I). El clínico responsable del caso notificará a la Unidad de Vigilancia Epidemiológica de su Territorio en las siguientes 48 horas al diagnóstico de sospecha de un caso de EETH (para ello debe cumplir los criterios de definición de caso) y posteriormente rellenará un cuestionario unitario y homogéneo.

Mensualmente se remitirán una copia de los casos al Registro del CNE. El CNE actúa de Centro de Referencia para la Vigilancia de las EETH a nivel estatal.

Circuito de declaración de caso de EETH. CAPV. 2001



El **epidemiólogo** de la Subdirección Territorial de Salud Pública coordinará toda la actividad de vigilancia dentro de cada Territorio recogiendo toda la información pertinente del caso con el apoyo del médico declarante y en colaboración con el mismo realizará la correspondiente encuesta epidemiológica de cada caso (Anexo 2) y establecerá un procedimiento de seguimiento de la evolución del caso a efectos de evitar pérdidas de casos al registro y proceder en su caso a la autopsia del mismo (ver anexo 3). Es misión del **clínico**, responsable de la asistencia al caso, declarar el mismo en los términos anteriormente expuestos y recoger toda la información clínica y de posibles factores de riesgo en colaboración con el epidemiólogo de su Territorio. Asimismo, previamente al fallecimiento del enfermo, el clínico responsable solicitará a los familiares la autorización para la correspondiente necropsia. Si la familia consiente la autopsia y el caso es **dado de alta en el hospital**, se establecerá un seguimiento del mismo hasta su fallecimiento al objeto de garantizar la realización de la misma. Para ello se recomienda contactar con el médico de familia del caso para que esté informado, además, se facilitará a la familia una carta para que sea entregada al médico que firme el certificado de defunción (ver Anexo 2) al objeto de iniciar los trámites para la autopsia.

Existen además un **coordinador epidemiológico central** en la Dirección de Salud Pública, que es el responsable de llevar el registro central de la CAPV y mantener contacto periódico con el coordinador clínico, los coordinadores epidemiológicos y comunicar al CNE datos sobre nuevos casos o actualizaciones incluyendo la pérdida en el seguimiento, con una periodicidad mínima trimestral. Por último, hay una **coordinador clínico** que asesora a la Dirección de Salud Pública del Departamento de Sanidad en todos los temas referentes a la enfermedad. Asimismo, el coordinador clínico, en colaboración con otros neurólogos preside un **comité encargado de estudiar los casos dudosos** de enfermedades por priones de cara a su correcta identificación e inclusión en el registro. El funcionamiento interno de este circuito debe evitar duplicidades y garantizar la confidencialidad del proceso.

Por último, señalar que independientemente de las alternativas que cada CCAA disponga para el diagnóstico de las EETH, el Instituto de Salud Carlos III proporciona Centros de Referencia diagnóstica (molecular, genética o morfológica) a todos los clínicos del estado español.

Datos epidemiológicos

Las EETH clásicas son enfermedades que ocurre en todo el mundo. Su frecuencia media es de 1 caso por millón de habitantes, con agrupaciones familiares en determinados países (Eslovaquia, Israel y Chile). En la CAPV se dispone de datos desde 1993 hasta finales de 2003, habiéndose registrado un total de 54 casos, de estos 38 corresponden a casos ECJ (36 esporádicos y 2 familiares), con una tasa de incidencia para los casos esporádicos de ECJ de 1,5 casos por millón de habitantes. Además se han registrado 15 casos de Insomnio Familiar Fatal (IFF) y 1 caso de síndrome de Gerstmann-Straüssler-Scheinker (GSS).

En el estado español, en el período enero 1993 a septiembre de 2003 se han registrado 588 casos de ECJ (474 esporádicos, 23 familiares y 5 yatrogénicos) y 27 casos de IFF, la mayoría de ellos como se ha indicado en el País Vasco. Hasta el momento, no se han registrado casos de vECJ en el estado español.

En relación a la vECJ, hasta el momento (finales de 2003) se han registrado 149 casos en seis países: 139 casos en el Reino Unido, 6 casos en Francia y 1 caso en Irlanda, Italia, Estados Unidos y Canadá.

ANEXO I:

ORDEN DE 20 DE JULIO DE 2001, DEL CONSEJERO DE SANIDAD, POR LA QUE SE REGULAN LAS ENCEFALOPATÍAS ESPONGIFORMES TRANSMISIBLES EN HUMANOS EN EL ÁMBITO DEL SISTEMA DE VIGILANCIA EPIDEMIOLOGICA DE LA COMUNIDAD AUTONOMA DEL PAÍS VASCO.

La Comunidad Autónoma del País Vasco, en uso de la competencia que le viene atribuida por virtud del artículo 18.1 del Estatuto de Autonomía, dictó el Decreto 312/1996, de 24 de diciembre, por el que se crea el Sistema de Vigilancia Epidemiológica en la Comunidad Autónoma del País Vasco, como sistema que permite la recogida y el análisis de la información epidemiológica, con la finalidad de prevenir la enfermedad mediante medidas de control sanitario.

De acuerdo con lo establecido en el artículo 4 de dicho Decreto, constituyen el Sistema de Vigilancia Epidemiológica del País Vasco las siguientes fuentes de información:

- a) Enfermedades de declaración obligatoria.
- b) Las situaciones de alerta sanitaria y brotes epidémicos.
- c) El sistema de información microbiológica.
- d) Los sistemas específicos.
- e) Aquellos otros sistemas de vigilancia epidemiológica que el Departamento de Sanidad, dentro de su ámbito competencial, considere oportunos en cada momento para controlar y proteger la salud pública, según lo establecido en el artículo 4.3 del Real Decreto 2210/1995.

El Sistema de Vigilancia Epidemiológica del País Vasco se integra en la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica creada mediante Real Decreto 2210/1995, de 28 de diciembre, que tiene el carácter de norma básica.

El artículo 4.3 del citado Real Decreto, establece que la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica estará constituida, entre otros, por aquellos sistemas de vigilancia que el Ministerio de Sanidad y Consumo y las Comunidades Autónomas, dentro su ámbito competencial, crean necesario desarrollar en función de los problemas específicos o como complemento de las intervenciones sanitarias para el control de las enfermedades.

Pues bien, en desarrollo del citado artículo 4.3 del Real Decreto, el Ministerio de Sanidad y Consumo ha dictado la Orden de 21 de febrero de 2001, por la que se regula la vigilancia epidemiológica de las encefalopatías espongiformes transmisibles humanas en el ámbito de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

Dicha Orden requiere la actuación de la Autoridad competente de cada Comunidad Autónoma en el sentido de regular el circuito de información que incluya el seguimiento y confirmación diagnóstica de dichas enfermedades, todo ello de acuerdo con sus competencias y dentro de su territorio. Ello coincide plenamente con la previsión contenida en el antes citado artículo 4.e) del Decreto 312/1996, cuya Disposición Final primera faculta a su vez al Consejero de Sanidad para dictar las disposiciones necesarias para el desarrollo y ejecución de dicho Decreto.

En virtud de todo lo anterior,

DISPONGO:

PRIMERO.- La vigilancia epidemiológica de las Encefalopatías Espongiformes Transmisibles en Humanos (EETH) se incorpora al ámbito del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de la Comunidad Autónoma del País Vasco, creado por Decreto 312/1996, en los términos previstos en la presente Orden.

SEGUNDO.- Las Encefalopatías Espongiformes Transmisibles en Humanos (EETH) reguladas en esta Orden abarcan las formas esporádicas, adquiridas y hereditarias de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, incluida la nueva variante de la Enfermedad, el Síndrome de Gerstmann-Sträussler y el Insomnio Familiar Fatal.

TERCERO.- Todos los médicos que ejercen en la Comunidad Autónoma del País Vasco, así como los centros sanitarios ubicados en la misma, vendrán obligados a notificar al Sistema de Vigilancia Epidemiológica del País Vasco el diagnóstico de sospecha de nuevo caso de EETH.

CUARTO.- El diagnóstico de sospecha se notificará por vía telefónica o por fax a la Unidad de Vigilancia Epidemiológica (UVE) que corresponda por razón del territorio, con la mayor brevedad posible y siempre dentro de las cuarenta y ocho horas siguientes a que dicho diagnóstico se produzca.

QUINTO.- Tras la declaración inicial de caso sospechoso a la UVE, deberá cumplimentarse la Encuesta Epidemiológica de EETH que figura como Anexo a la presente Orden.

Dicha encuesta específica será proporcionada por la UVE al médico declarante, al objeto de completar la recogida de datos y información sobre el caso.

Una vez cumplimentada la encuesta en todo aquello que sea posible, será remitida nuevamente a la UVE en un plazo no superior a un mes a contar desde la fecha en que la declaración inicial de sospecha se produjo.

SEXTO.- Por su parte, el Sistema de Vigilancia Epidemiológica de la Comunidad Autónoma del País Vasco remitirá al Centro Nacional de Epidemiología la información recogida sobre nuevos casos con periodicidad mensual.

En Vitoria-Gasteiz, a 20 de julio de 2001

EL CONSEJERO DE SANIDAD

Fdo.: Gabriel M^a Inclán Iribar

ANEXO II.

Realización de autopsias clínicas en casos de ECJ y otras EETH en la CAPV.

Desde el punto de vista clínico y epidemiológico es imprescindible asegurar un diagnóstico de certeza de los casos. Dado que todavía no se dispone de pruebas clínicas que aseguren la confirmación definitiva de la enfermedad, ante la sospecha de un caso de ECJ u otra enfermedad por priones, se debe intentar la realización de pruebas diagnósticas de confirmación, principalmente la autopsia clínica. Para ello, se ha designado al **Servicio de Anatomía- Patológica del hospital de Txagorritxu en Vitoria-Gasteiz como centro de referencia para la realización de autopsias de casos de ECJ u otras enf. por priones en la CAPV.**

Todos los fallecidos por estas enfermedades, cuando exista el correspondiente permiso por parte de la familia, se trasladarán a dicho centro para proceder a su autopsia. Para ello se deberán seguir los pasos siguientes:

1. Conseguir el consentimiento expreso para la autopsia clínica por parte de la familia del enfermo. Esta labor competirá principalmente al neurólogo que trate el caso.
2. La Dirección Médica del centro que ha declarado el caso deberá ponerse en contacto con la Dirección del hospital de Txagorritxu (Director Gerente o Director Médico) a efectos de coordinar los trámites oportunos del traslado: teléfonos: 945-007007 ó 945-007017.
3. Comunicar el caso al servicio de Anatomía Patológica del hospital de Txagorritxu (**Dr. Gonzalo Bautista, Dra. Isabel Guerra o Dra. Begoña Atarés** Teléfono: 945-00 71 17 / 00 71 23 y a la Subdirección de Salud Pública correspondiente (ver directorio en anexo III). Al realizar el traslado del cadáver al hospital de Txagorritxu se deberá adjuntar:
 - El certificado de defunción firmado por el médico.
 - el permiso de autopsia otorgado por la familia del fallecido.
 - la petición de la autopsia clínica con un breve resumen de la hª clínica del caso (se adjunta modelos de ambos).
4. **Si el enfermo es dado de alta en el hospital** y siempre que exista consentimiento para la autopsia, se facilitará a la familia una carta para que sea entregada al médico que firme el certificado de defunción. En la misma se explicará los motivos para pedir la autopsia e instrucciones con un número de teléfono para que el médico comunique el fallecimiento y se inicien los tramites para la realización el traslado del cadáver y la autopsia posterior.
5. El cadáver se podrá recepcionar en el hospital de Txagorritxu en domingos y festivos y la autopsia se realizará en el primer día laborable siguiente.
6. A raíz de la entrada en vigor del decreto 2002/2004, de 19 de octubre, por el que se aprueba el Reglamento de Sanidad Mortuoria de la CAPV (BOPV nº

221, de 18 de noviembre de 2004, **los cadáveres de personas con sospecha de EETH deben ser incinerados**. Asimismo, el traslado del cadáver debe hacerse en condiciones especiales (en féretro común donde el cadáver ha sido introducido en un sudario biodegradable, impermeable y combustible. Tanto el féretro como el sudario podrán utilizarse para la posterior incineración del cadáver autopsiado).

7. **En el caso de pacientes con EETH fallecidos en la CAPV y tras el consentimiento de la familia a la autopsia clínica, los gastos de traslado del cadáver hasta el hospital de Txagorritxu y el sudario necesario para el traslado, así como los gastos de incineración del cadáver serán sufragados por la Dirección de Salud Pública del Departamento de Sanidad** (Teléfonos de contacto: 945-019201 ó 945-019219).

- **Manejo de cadáveres**

No se necesitan precauciones especiales para la manipulación de cadáveres intactos, pero en los fallecidos con grandes desgarros tisulares o apertura de órganos se evitará en lo posible el contacto con ellos, y es recomendable utilizar una bolsa para cadáveres.

Tras la realización de la autopsia, el cadáver se introduce en una bolsa especial herméticamente cerrada a la que se le adosa la siguiente leyenda “RIESGO BIOLÓGICO”.

Las prácticas de tanatopraxia están prohibidas en los pacientes afectados de ECJ. **Como ya se ha indicado y, según la normativa vigente en nuestra comunidad, los cadáveres sospechosos de ser EETH deben ser incinerados.**

Además, si la persona fallecida es de fuera de la CAPV, su cadáver debe ser incinerado antes de trasladarlo a otra CCAA.

ANEXO III: Directorio para la Vigilancia Epidemiológica de la ECJ en el País Vasco:

- *Coordinador clínico para la CAPV*

Dr. Juan José Zarranz. Servicio de Neurología
Hospital de Cruces. Bizkaia.
C/ Plaza de Cruces s/n
Teléfono: 94-6006363

- *Coordinador Vigilancia Epidemiológica en la CAPV:*

Dr. José M^a Arteagoitia. Servicio de Vigilancia y Promoción.
Dirección de Salud Pública.
C/Donostia-San Sebastian, 2. 01010 Vitoria-Gasteiz.
Telef: 945-019219. Fax: 945-019192

- *Hospital de Txagorritxu. Centro de Referencia para autopsias clínicas en la CAPV*

Dirección

Director Gerente: Dr Fco. Villar. Telefono: 945-007007

Director Médico: Dr Santiago Rodriguez. Telefono: 945-007017

Servicio de Anatomía Patológica.

Dr. Gonzalo Bautista, Dra. Isabel Guerra, Dra. Begoña Atarés.

Teléfonos: 945-007117 / 007123

Dirección: C/ José Achotegui s/n 01009 Vitoria-Gasteiz.

- *Unidades de Vigilancia Epidemiológica en la CAPV*

Dra. Eva Alonso. Unidad de Vigilancia Epidemiológica.

Subdirección de Salud Pública de Bizkaia.

Teléfono: 94-4031566

Fax: 94-4031568

C/ María Díaz de Haro 60. 48010 Bilbao

Dra. Juncal Artieda. Unidad de Vigilancia Epidemiológica.

Subdirección de Salud Pública de Gipuzkoa.

Teléfono: 943-022758

Fax: 943-022750

Avda. Navarra 4. 20013 Donostia – San Sebastián

Dra. M^a Cres Tobalina. Unidad de Vigilancia Epidemiológica.
Subdirección de Salud Pública de Araba.
Teléfono:945-017158
Fax: 945-017298
Avda. de Santiago 11, 01004 Vitoria – Gasteiz.

- *Centro de Referencia para la Vigilancia epidemiológica a nivel estatal*

Dr. Jesús de Pedro, Dr. Ignacio Cuadrado.
Registro Nacional de Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Centro Nacional
de Epidemiología. C/ Sinesio Delgado 6, 28029 – Madrid
Teléfono (centralita): 91 387 78 02

Referencias bibliográficas:

1. Aguzzi A, Weissmann C. Prion research: the next frontiers. *Nature* 1997; 389: 795-798.
2. Bradley R, Wilesmith JW. Epidemiology and control of bovine spongiform encephalopathy. En: *Spongiform encephalopathies*, Allen IV, ed. Ch Livingstone. Edinburgh 1993: 932-960.
3. 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.
4. 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.
5. Brown DR. Copper and prion disease. *Brain Res Bull* 2001; 55: 165-73.
6. Brun A, Castilla J, Torres JM. Las encefalopatías espongiformes transmisibles en los animales. *Rev Neurol* 2000; 31: 133-7.
7. J. Collinge. Prion diseases of humans and animals: Their causes and molecular basis. *Annu. Rev. Neurosci.* 2001; 24: 519-50.
8. 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.
9. Concerted Action of the EU. Surveillance of Creutzfeldt-Jakob disease in the European Community. Minutes of the Meeting in Göttingen, November 18-19, 2001.
10. 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.
11. Domínguez García A, Mata Albert E, Salleras Sanmarti L. Los priones y las enfermedades neurodegenerativas transmisibles. *Med Clin (Barc)* 1998; 110: 751-7.
12. 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
13. 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
14. Goulet D. The effect of non-conventional transmissible agents (prions) on disinfection and sterilization processes. *Zentr. Steril.* 1999; 7: 305-318.
15. 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.

16. Hansen NJ. Prion diseases (transmissible spongiform encephalopathies): a review. *Endoscopy* 1997;29:584-592.
17. 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.
18. Hill AF, Zeidler M, Ironside J, Collinge J: Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease by tonsil biopsy. *Lancet* 1996; 347: 921-925.
19. 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.
20. Hoinville LJ. A review of the epidemiology of scrapie in sheep. *Rev Sci Tech* 1996; 15: 827-52.
21. Ironside JW, Head MW, Bell JE, Mc Cardle L, Will RG. Laboratory diagnosis of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Histopathology* 2000; 37: 1-9.
22. Jackson GS, Clarke AR. Mammalian prion proteins. *Curr. Opin. Struct. Biol* 2000; 10: 69-74.
23. Johnson RT, Gibbs J Jr. Creutzfeldt-Jakob disease and related transmissible spongiform encephalopathies. *New Engl J Med* 1998; 339: 1994-2004.
24. 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
25. Liberski PP,, Gajdusek DC. Kuru: forty years later, a historical note. *Brain Pathology* 1997; 7: 555-560.
26. 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).
27. 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.
28. 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.
29. Mastrianni JA, Roos RP. The prion diseases. *Semin Neurol* 2000; 20: 337-52.
30. Mocsny N. The Spongiform encephalopathies: Prion Diseases. *J Neurosci Nurs* 1998; 30: 303-306.
31. 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.

32. 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.
33. Palmer M, Dryden A, Hughes T, Collinge J. Homozygous prion protein predisposes to sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Nature* 1991; 352:340-341
34. 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.
35. Rey JF. Endoscopic disinfection: a worldwide problem. *J Clin Gastroenterol.* 1999;28:291-297.
36. Schröter A, Zerr I, Henkel K, Tschampa HJ, Finkenstaedj M, Poser S. Magnetic resonance imaging in the clinical diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 2000; 57: 1751-1757.
37. 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.
38. Steelman VM. Prion Diseases: An Evidence-based Protocol for Infection Control. *AORN J* 1999; 69: 946- 967.
39. Weber DJ, Rutala WA. Managing the risk of nosocomial transmission of prion diseases. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2002; 15: 421-425.
40. 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.
41. 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
42. 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.
43. 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

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

2. Department of Health. National Health Service. UK. Variant Creutzfeldt-Jakob disease: minimising the risk of infection HSC 1999/178.
3. Escudero J. Cronología de la nueva variante de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Rev Neurol 2000; 31: 141-7
4. 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>
5. Gasset M. Westaway D. Los Priones y su Biología. Rev Neurol 2000; 31: 129-132
6. Global surveillance, diagnosis and therapy of human transmissible spongiform encephalopathies. Report of a WHO consultation. WHO. Geneva 1998.
7. 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
8. Opinión científica sobre: bioseguridad. Comité Científico Multidisciplinar para la investigación en Encefalopatías Espongiformes Transmisibles. Subcomité de Seguridad. Ministerio de Ciencia y Tecnología 2001.
9. Polo JM, Berciano J. Las vacas locas; los neurólogos en su sitio. Neurología. 1996; 11: 201-203
10. Polo JM. Historia y Clasificación de las Enfermedades Priónicas Humanas. Rev Neurol 2000; 31: 137-141
11. Saiz A, Pereira A. Priones y donación de sangre. Med Clin 2001; 116: 422-424
12. Simposium sobre Enfermedades Priónicas. 1º Congreso Virtual de Neurología Iberoamericana. 1998. <http://neurologia.rediris.es/congreso-1/conferencias/priones.html>
13. Spongiform Encephalopathies. Ed: Allen I. British Medical Bulletin Vol 49 N° 4. October 1993
14. The BSE Inquiry. Vol 8: New Variant of CDJ. www.bseinquiry.gov.uk
15. The BSE Inquiry. Vol 2: Science. www.bseinquiry.gov.uk
16. Transmissible spongiform encephalopathy agents: safe working and the prevention of infection. Advisory Committee on Dangerous Pathogens. Spongiform Encephalopathy Advisory Committee. 7 may 1998. www.official-publications.co.uk/documents/doh/spongifm/report.htm
17. 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.
18. World Health Organization. Guía para el transporte seguro de sustancias infecciosas y especímenes diagnósticos. WHO. Geneva 1997. www.who.int/emc