

PROTOCOLO DE VIGILANCIA Y ALERTA DE ENCEFALOPATÍAS ESPONGIFORMES TRANSMISIBLES HUMANAS (EETH)

Actualizado a Julio 2012

DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD	3
Introducción	3
Agente	3
Modo de transmisión.....	3
VIGILANCIA DE LA ENFERMEDAD	4
Objetivos	4
Definición de caso (Anexo 1)	4
Clasificación de los casos	7
MODO DE VIGILANCIA	7
MEDIDAS DE SALUD PÚBLICA.....	8
BIBLIOGRAFÍA	10
ANEXO I. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS	12
ANEXO 2. REMISIÓN DE MATERIAL BIOLÓGICO	15
ANEXO 3. NOTA A FAMILIARES Y RESPONSABLES DE PACIENTES	16
ANEXO 4. MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO DE ESTUDIO GENÉTICO	18
ANEXO V. ENCUESTA EPIDEMIOLÓGICA DE ENCEFALOPATÍAS ESPONGIFORMES TRANSMISIBLES HUMANAS	1

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^{Sc}), 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 (EET) humana más frecuente. Por su modo de adquisición se han descrito cuatro modalidades o tipos de esta enfermedad: esporádico, iatrógeno 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 EETs es una proteína denominada prion compuesta por la isoforma anormal infecciosa (PrP^{Sc}) de una proteína celular normal (PrP^{C}).

La PrP^{Sc} 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 a tratamientos con hormona de crecimiento o gonadotropinas 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 varios casos de vECJ secundarios a transfusión sanguínea.

VIGILANCIA DE LA ENFERMEDAD

Objetivos

Los principales objetivos de la vigilancia epidemiológica de las EET humanas 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 transmitidos accidentalmente.
6. Establecer comparaciones epidemiológicas con otros países, particularmente el Reino Unido.

Definición de caso (Anexo 1)

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

- *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.

- *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.

- *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, portadores de una determinada mutación en el gen de la proteína criónica (*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.

- *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^{Sc} 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; 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):

1º.- Actividad rigurosamente periódica.

- a) Con una variabilidad de intervalos intercomplejo menor de 500 ms.
- b) Ininterrumpida durante al menos un periodo de 10 segundos.

2º.- Morfología bi- o tri- fásica de los complejos periódicos.

3º.- La duración de la mayoría de los complejos oscila entre 100 ms. y 600 ms.

4º.- Los complejos periódicos pueden ser generalizados o lateralizados, pero no localizados o asíncronos.

- Neuroimagen: 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 humana, gonadotropina humana, injerto de duramadre, trasplante 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

Según la Orden de 11 de diciembre de 2008, un caso de esta enfermedad se considera de declaración obligatoria ordinaria.

La aparición de la vECJ en el Reino Unido en los años noventa y su posible relación con la epidemia de EEB en el ganado vacuno, despertó el interés por esta patología, y por tanto la necesidad de un mejor conocimiento de sus características clínicas y epidemiológicas. Ello motivó una Acción Concertada Europea en los años 1.993 a 1.995 en la que se establecieron registros nacionales de la enfermedad y se realizó un estudio de casos y controles para conocer los factores de riesgo asociados.

En España, la vigilancia epidemiológica de la ECJ y del resto de EETH comenzó en 1995 con la creación de un Registro Nacional, coordinado desde el Centro Nacional de Epidemiología (Instituto de Salud Carlos III), 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 caso posible/sospechoso, como probable y 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), aspecto contemplado igualmente en la Orden de 17 de junio de 2002 de la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía y actualizaciones posteriores. Los registros de las CCAA deben enviar la información recogida sobre nuevos casos, y las actualizaciones derivadas del seguimiento de los casos 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).

A 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).

MEDIDAS DE SALUD PÚBLICA

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, 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. Estos datos se comunican desde el RNEETH a la Comisión Nacional de Hemoterapia.

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 EETH 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 vECJ; 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.

BIBLIOGRAFÍA

- ORDEN de 11 de diciembre de 2008, por la que se modifica la Orden de 19 de diciembre de 1996, por la que se desarrolla el Sistema de Vigilancia Epidemiológica en la Comunidad Autónoma de Andalucía y se establece la relación de enfermedades de declaración obligatoria.
- Prusiner S, Hsiao KK. Human prion diseases. *Ann Neurol* 1994; 35:385-395
- Prusiner SB. The prion diseases. *Brain Pathol.* 1998; 8: 499-513.
- UK ACDP TSE Working group Guidelines
<http://www.advisorybodies.doh.gov.uk/acdp/tseguidance/Index.htm>
- Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y otras encefalopatías espongiiformes transmisibles humanas. Guía de información y recomendaciones para personal sanitario. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid 2003.
- Las Encefalopatías Espongiiformes Transmisibles Humanas, una visión desde la Salud Pública
<http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/Encefalopatiasespongiiformes.pdf>
- Orden de 18 de julio de 2001 por el que se regula el Registro Nacional de EETH
<http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/orden-18.pdf>
- Orden de 21 de febrero de 2001 por la que se regula la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, en relación con las encefalopatías espongiiformes transmisibles humanas
<http://www.boe.es/boe/dias/2001/03/01/pdfs/A07676-07677.pdf>
- 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.
- de Pedro-Cuesta J, Glatzel M, Almazán J, Stoock K, Mellina V, Puopolo M, Pocchiari M, Zerr I, Kretschmar HA, Brandel JP, Delasnerie-Lauprêtre N, Alperovitch 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
- Ward HJ, Everington D, Cousens SN, et al. Risk factors for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 2008; 63: 347-54.
- Zerr I, Kallenberg K, Summers DM, Romero C, Taratuto A, Heinemann U, Breithaupt M, Vargas 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.
- 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.
- 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.
- Orden de 7-2-1996 de desarrollo del RD 1854/1993, de 22 de octubre, por la que se determinan los criterios y condiciones de exclusión de donantes de sangre. BOE 41, de 16-2-1996.
- 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>

- 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
- 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
- E Alcalde-Cabero, 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 con 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 vECJ 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 febrero de 1998.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Circular 3/2005. Reducción del riesgo de transmisión de la vECJ 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 / inmunocitoquímica

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

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

1.2.2 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 1^{er} 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 1^{er} 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, 48 bpdel.
- 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, delección 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 vECJ^e (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^d (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 sugiere un diagnóstico alternativo
 D No antecedentes de exposición iatrogénica.
 E No evidencias de forma familiar de EETH.

II A Síntomas psiquiátricos precoces^a.
 B Síntomas sensoriales persistentes, dolor^b.
 C Ataxia.
 D Mioclonias o corea o distonía.
 E Demencia.

III A El EEG no muestra la típica apariencia de ECJ esporádica^c en los estadios precoces de la enfermedad.
 B Hiperseñal bilateral en pulvinares en la RMN.

IV A Biopsia de amígdala positiva^d.

^a depresión, ansiedad, apatía, aislamiento, delirio.

^b incluye dolor franco y/o disestesias.

^c 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.

^d 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 con características clínicas compatibles con vECJ y la RMN no muestra hiperseñal bilateral en pulvinares.

^e cambios espongiiformes y abundante depósito de PrP con placas floridas en cerebro y cerebelo.

ANEXO 2. REMISIÓN DE MATERIAL BIOLÓGICO

En caso de dudas de qué o cómo enviar las muestras, ponerse en contacto con el coordinador epidemiológico. De cada caso se remitirán muestras biológicas al laboratorio de referencia, teniendo en cuenta las siguientes Instrucciones para la recogida y envío de material biológico procedente de pacientes sospechosos de EETH:

- LCR (para estudio de la proteína 14-3-3): 1 ml de LCR (no hemático).
- SANGRE (mutaciones y polimorfismo del codón 129): 5-10 ml de sangre entera en tubos con EDTA.

Las muestras se enviarán en doble tubo de plástico (nunca vidrio) para evitar roturas y posibles derrames a temperatura ambiente. Se acompañará de un resumen de la historia clínica del paciente. El laboratorio del Instituto de Salud Carlos III exige envío en contenedor de seguridad para transportes de muestras biológicas recomendando el homologado, gris, y la utilización de un empresa de mensajería que codifique los envíos.

ENVIAR A:

CENTRO NACIONAL DE MICROBIOLOGÍA DEL INSTITUTO DE SALUD CARLOS III. Recepción de muestras. A la Atención del Unidad de Encefalopatías Espongiformes. Carretera Majadahonda-Pozuelo Km 2; 28220- MAJADAHONDA (MADRID). Contacto: Miguel Calero Lara (mcalero@isciii.es) Telf: 918223709.

Para la realización de las necropsias del tejido cerebral existe un hospital de referencia en cada una de las provincias de Andalucía:

- H. Torrecárdenas,
- H. de Puerto Real,
- H Reina Sofía,
- H. Virgen de las Nieves,
- H. Juan Ramón Jiménez,
- H. Ciudad de Jaén,
- H. Carlos Haya y
- H Virgen del Rocío.

Al Departamento de Anatomía-Patológica de este último hospital de Sevilla, que es referencia regional, será enviado el tejido necrótico para su estudio según instrucciones establecidas por el Servicio Andaluz de Salud (Contacto: Doctor Eloy Rivas; Tf: 313025).

ANEXO 3. NOTA A FAMILIARES Y RESPONSABLES DE PACIENTES

En relación con el reciente diagnóstico de sospecha de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, deseamos facilitarles la siguiente información: La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob es una enfermedad conocida desde hace más de un siglo, caracterizada por deterioro neurológico rápido y progresivo, hasta alcanzar un estado de postración que precede al fallecimiento del paciente.

1) TIPOS DE ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT- JAKOB (ECJ)

Existen varias formas de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, todas de escasa frecuencia y de evolución y manejo asistencial similar:

- La forma ECJ esporádica afecta anualmente a 1-2 personas por millón de habitantes, y se ha detectado en todos los países del mundo. Es el tipo más común de ECJ, y no se ha podido establecer una causa concreta que la origine.
- La forma ECJ familiar es de origen hereditario y puede detectarse mediante los estudios genéticos pertinentes.
- La forma ECJ iatrogénica o transmitida accidentalmente se debe a implantes de duramadre biológica contaminada o al tratamiento con hormona del crecimiento y gonadotropina derivada de glándula pituitaria obtenidos de cadáveres humanos, y de forma excepcional, al uso de instrumentos de neurocirugía contaminados y al transplante de córnea. El riesgo de transmisión iatrogénica ha disminuido notablemente debido a las medidas adoptadas (obtención de hormona por tecnología recombinante y sustitución de duramadre por otros tejidos conectivos o por material sintético).
- La forma llamada “nueva variante de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob”, atribuida al consumo de carne de vaca afectada por la llamada “enfermedad de las vacas locas” ó encefalopatía espongiforme bovina.

2) MEDIDAS PARA PREVENIR LA TRANSMISIÓN DE LA ENFERMEDAD A OTRAS PERSONAS

En el caso de que se sospeche que un paciente padece enfermedad de Creutzfeldt-Jakob existen medidas de protección para la salud de la población que deberían ser adoptadas. Las medidas son las siguientes:

- Los pacientes con sospecha de ECJ, las personas con antecedente familiar de ECJ o aquellas que hayan recibido implantes de duramadre biológica, de córnea u hormonas hipofisarias de origen humano no deben donar sangre, tejidos u órganos. Tampoco deben donar sangre las personas que hayan vivido más de 6 meses en zonas en las que haya habido un acúmulo de casos de nueva variante.
- Se deben adoptar medidas especiales de prevención en caso de intervención quirúrgica de un paciente con sospecha de esta enfermedad (sobre todo que implique la manipulación de tejido del sistema nervioso central, ojos ó líquido cefalorraquídeo).
- En el hogar se recomiendan las medidas normales de manejo de personas con una enfermedad infecciosa, cuidando especialmente la limpieza de fluidos corporales y sangre (usando toallas absorbentes, preferiblemente desechables y limpiando a fondo con agua caliente y detergente).

3) IMPORTANCIA DE LA REALIZACIÓN DE LA AUTOPSIA

Para diagnosticar con certeza esta enfermedad el único método actualmente disponible es la realización de una autopsia que permita tomar muestras de tejido cerebral, ya que en vida no está indicado en general efectuar biopsia cerebral en pacientes cuando existe sospecha de esta enfermedad.

El beneficio más importante es que se obtendrá un diagnóstico específico que permitirá conocer la naturaleza de la enfermedad que afecta a su familiar. En muchos casos sospechosos de ECJ la autopsia permite establecer el diagnóstico de la enfermedad que verdaderamente causó el rápido deterioro del paciente (ECJ, vECJ, Alzheimer, infartos cerebrales, etc). Si adicionalmente dan su permiso para la realización de estudios de investigación en los tejidos extraídos esto permitirá obtener información de gran valor para desarrollar nuevas técnicas diagnósticas y tratamientos para esta enfermedad letal. En Andalucía existe en cada provincia un centro hospitalario designado por la Consejería de Salud para la extracción de estas muestras en el Servicio de Anatomía Patológica.

Somos conscientes del problema afectivo que se deriva tras el diagnóstico de sospecha de esta enfermedad y la espera de un fatal desenlace en un breve periodo de tiempo.

Queremos poner de manifiesto nuestro agradecimiento por atender los requerimientos necesarios en bien de la Salud Pública y aceptar la realización de una autopsia para la confirmación del diagnóstico.

ANEXO 4. MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO DE ESTUDIO GENÉTICO

Nombre del Centro / Hospital:
Nombre del médico informante:
Nombre del paciente:
Procedimiento:
Nombre del Centro / Hospital:

Descripción y objetivos del procedimiento

El estudio genético tiene como objetivo analizar los genes que puedan estar implicados en la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Se utilizarán para el estudio las técnicas de biología molecular necesarias para el diagnóstico de esta enfermedad.

Posibles riesgos del procedimiento

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

Beneficios del procedimiento

Este estudio permitirá conocer el origen familiar o no de la enfermedad.

Derechos del paciente

La Unidad que estudia esta enfermedad 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 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 200

El paciente o representante legal:

El facultativo:

ANEXO V. ENCUESTA EPIDEMIOLÓGICA DE ENCEFALOPATÍAS ESPONGIFORMES TRANSMISIBLES HUMANAS

A CUMPLIMENTAR EN EL CENTRO NACIONAL DE EPIDEMIOLOGÍA

Fecha de Notificación: / /	Nº Identificación Registro:						
CA:	Nº Caso CA:	Nº Identificación Europeo:					

CONSULTAR LA GUÍA PARA LA DECLARACIÓN DE CASO

A.- DECLARANTE

(1) Nombre y Apellidos: []

(2) Servicio: [] (3) Hospital: [] (4) Teléfono: []

(5) Municipio: [] (6) Provincia: []

B.- FILIACIÓN DEL ENFERMO

E(7) Apellidos: 1º: [] 2º: [] Nombre: []

E(8) Fecha de nacimiento: [] / [] / [] (0 = desconocido) (día/mes/año) E(9) Sexo: Varón Mujer

(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)

C.- MANIFESTACIONES CLÍNICO-NEUROLÓGICAS

E(17) Fecha primeros síntomas: [] / [] / [] (día/mes/año) (0 = Desconocido)

(18) Fecha diagnóstico clínico: [] / [] / [] (día/mes/año) (0 = Desconocido)

E(19) PATRÓN CLÍNICO DE COMIENZO (elegir predominante)

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

(20) MANIFESTACIONES CLÍNICAS (señalar todas las que aparezcan)

<input type="checkbox"/> Cuadro neuropsiquiátrico	<input type="checkbox"/> Signos extrapiramidales
<input type="checkbox"/> Demencia	<input type="checkbox"/> Signos piramidales
<input type="checkbox"/> Trastorno sensorial doloroso persistente	<input type="checkbox"/> Mutismo acinético
<input type="checkbox"/> Alt. cerebelosa/ Ataxia	<input type="checkbox"/> Alt. visual/ oculomotor
<input type="checkbox"/> Dystonia	<input type="checkbox"/> Mioclonias
<input type="checkbox"/> Otros (especificar): []	<input type="checkbox"/> Corea

D.- DATOS GENÉTICOS

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

E(22) Mutación PRNP específica de enfermedad.

No Sí 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 Sí 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 (Células, proteínas, glucosa) No Sí No realizado No consta

E(29) ¿Hay proteína 14-3-3 en LCR? No Sí 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 Sí No consta

E(33) Atrofia en RM: No Sí No consta

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

E(35) 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

H.- TOMOGRAFÍA 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: Inmunohistoquímica: 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
Inmunohistoquímica 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, espongirosis) 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 glicofomas:
 Tipo1 Tipo 2 Tipo 3 Tipo 4 Otro:

J.- FALLECIMIENTO Y OTROS ASPECTOS DIAGNÓSTICOS

E(40) ¿Ha fallecido? No Sí 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 Sí No consta

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

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

E(43) Clasificación clínico-etiológica: ECJ Esporádica ECJ Familiar
 ECJ Yatrogénica Variante ECJ
 SGS IFL
 No consta

E(44) Durante el seguimiento, ¿se excluyen los anteriores diagnósticos? No Sí
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 DE TRANSMISIÓN ACCIDENTAL:

(46) Implante biológico de duramadre No Sí No Consta Año:

(47) Otros implantes biológicos: No Sí No Consta Año:

Si afirmativo, especificar tipo:

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

No Sí No Consta Año:

Si afirmativo, especificar:

(49) ¿Cuántas veces ha sido operado en los últimos 10 años?

(50) Receptor de hormonas biológicas: No Sí No Consta

Si afirmativo, especificar: Año de la primera administración:

(51) ¿Ha recibido transfusiones de sangre y/o hemoderivados antes del diagnóstico de la enfermedad?

No Sí No Consta

Si afirmativo, especificar:

Fecha de transfusión Centro donde fue transfundido

/ /

/ /

/ /

/ /

Componente transfundido

Sangre Total Plasma Plaquetas Hematíes

Sangre Total Plasma Plaquetas Hematíes

Sangre Total Plasma Plaquetas Hematíes

Sangre Total Plasma Plaquetas Hematíes

L2.- FACTORES DE RIESGO OCUPACIONAL:

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

No Sí 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 Sí 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 Sí No Consta Parentesco:

(55) Antecedentes familiares de demencia: No Sí No Consta Parentesco:

(56) Antecedentes familiares de Parkinson: No Sí No Consta Parentesco:

L4.- OTROS FACTORES DE INTERÉS:

(57) ¿Ha sido donante de sangre? No Sí No Consta Año/s:

Si afirmativo, especificar:

Fecha de la donación

Centro donde pudo donar

/ /

/ /

/ /

/ /

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

No Sí No Consta

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

(60) Exposición NO ocupacional a animales o tejidos animales

No Sí No Consta

En caso afirmativo especifique:

Número de años expuesto:

(61) Estancia en Reino Unido acumulada mayor de 6 meses entre 1985-1996 No Sí No Consta

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

No Sí No Consta

En caso afirmativo especifique:

M.- COMENTARIOS ADICIONALES

GUÍA PARA CUMPLIMENTAR LA ENCUESTA EPIDEMIOLÓGICA DE DECLARACIÓN DE CASO DE ENCEFALOPATÍA ESPONGIFORME TRANSMISIBLE HUMANA

En las respuestas, salvo indicación expresa en el cuestionario, señalar con una “x” la adecuada. Es fundamental **no dejar ningún ítem sin contestar.**

A. Declarante (Ítems 1-6)

Persona que realiza la declaración del caso. Incluye datos particularmente necesarios a efectos de seguimiento.

B. Filiación del enfermo (Ítems 7-16)

Ítem 8. Cuando se desconozca alguno de los detalles de la fecha, poner “0”. Por ejemplo, si se desconoce el día de la fecha de nacimiento de un caso que se sabe nació en Agosto de 1947: 00 / 08 / 1947.

Ítem 16. Actividad laboral habitual previa a la jubilación, en su caso.

C. Manifestaciones clínico-neurológicas (Ítems 17-20)

Ítems 17 y 18. Cuando se desconozca alguno de los detalles de la fecha, poner “0”. Por ejemplo, si se desconoce el día y mes de los primeros síntomas en un caso que se sabe inició la clínica en 1999: 00 / 00 / 1999

Ítems 19-20. Se refiere a las manifestaciones de la enfermedad neurológica identificable como encefalopatía espongiforme, aunque existan otras enfermedades neurológicas concomitantes. Deben ser recogidas a partir de los datos que proporcione el médico (a ser posible, un neurólogo) que diagnostica al enfermo o sospecha la presencia de esta enfermedad. El patrón clínico, tanto de comienzo como de enfermedad establecida, puede no ser claro o exclusivo. En las respuestas es necesario señalar:

Ítem 19. Un único y predominante patrón de comienzo.

Ítem 20. Cada una de las múltiples manifestaciones de enfermedad establecida identificadas. Estas últimas, aunque aparentemente redundantes, son necesarias para posteriormente aplicar los criterios diagnósticos (ver sección K. Clasificación del diagnóstico).

D. Datos genéticos (Ítems 21-24)

Ítem 23. Describir la mutación hallada si la respuesta en el ítem 22 fue “Sí”.

Ítem 24. “MM” significa “homocigoto para metionina”; “MV”, heterocigoto; “VV”, homocigoto para valina.

E. Electroencefalograma (EEG) (Ítems 25-27)

El factor más importante a tener en cuenta antes de la cumplimentación de estos datos es la seguridad de que los complejos periódicos típicos del EEG de la ECJ han sido correctamente identificados. Las opciones, que para ello se ofrecen, son varias y dependen, en primer lugar, de que el EEG se haya realizado en condiciones adecuadas y, en segundo lugar, de los criterios utilizados para su clasificación como *típico*. Lo más adecuado es que el electroencefalografista o neurólogo aplique los criterios de Steinhoff y Knight. Si se considera adecuado, se puede adjuntar a este formulario una copia del fragmento del EEG que el notificante considere representativo.

F. Líquido cefalorraquídeo (LCR) (Ítems 28- 29)

La opción “*técnicamente ininterpretable*” en resultados del test de la proteína 14-3-3 incluye resultados inciertos por problemas en la técnica de obtención y/o procesamiento del LCR, por ejemplo, LCR hemático por punción lumbar traumática.

G. Resonancia magnética (RMN) (Ítems 30- 35)

En la ECJ esporádica es frecuente encontrar, en frecuencias 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.

H. Tomografía axial computerizada (TAC) (Ítem 36)

Aunque no tiene valor para la clasificación de EETH, permite el diagnóstico diferencial con otras patologías.

I. Datos anatomopatológicos (Items 37- 39)

J. Fallecimiento y otros aspectos diagnósticos (Items 40- 42)

Item 40. El momento del fallecimiento determina la duración de la enfermedad, que es fundamental para reclasificar, por su duración superior a los dos años desde el inicio de síntomas, los casos que cumplen criterios de probable ECJ o posible ECJ.

K. Clasificación del diagnóstico (Items 43- 45)

Item 43. Se tendrán en cuenta los criterios de clasificación de la OMS.

L. Factores de riesgo y/o de interés en salud pública (Items 46- 62)

Los factores de riesgo contemplados tienen desigual importancia a efectos de causa del caso. Algunos de los apartados relacionados con la posible yatrogenia (por ejemplo los relativos a implantes de duramadre o recepción de hormonas de origen humano) son fundamentales. Las exposiciones ocupacionales no están consideradas como de riesgo primario pero en el contexto actual es importante su filiación, aún siendo grosera, como medida de exposición.

L1.- Factores de riesgo de transmisión accidental (Items 46-51)

Item 51. Si la respuesta es afirmativa, es necesario ampliar información para la Comisión Nacional de Hematología y Hemoterapia especificando fecha, lugar y componente transfundido

L2.- Factores de Riesgo Ocupacional (Items 52-53)

Item 52. Posible respuesta múltiple. Especificar todos los códigos y el número total de años expuesto.

Item 53. Posible respuesta múltiple. Especificar todos los códigos y el número total de años expuesto.

L3.- Factores de Riesgo Familiar (Items 54-56)

L4.- Otros Factores de Interés (Items 57-62)

Item 57. Si la respuesta es afirmativa es necesario ampliar información para la Comisión Nacional de Hematología y Hemoterapia especificando fecha y lugar.

Item 60. En el apartado de **exposición no ocupacional a animales o tejidos animales** se deberían incluir los contactos habituales (más de una vez al mes) con vacas, ovejas, caballos, animales domésticos, cerdos, animales de piel utilizable, roedores, ciervos, etc.

Item 62. Algunos estudios consultados consideran otro potencial factor de riesgo el consumo de vísceras de animales como sesos u ojos más de una vez cada tres meses.

M. Comentarios adicionales

Espacio para introducir comentarios acerca del caso que completen la información en aspectos de interés o relacionados con el seguimiento.