

PROTOCOLO DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE LAS ENCEFALOPATÍAS ESPONGIFORMES TRANSMISIBLES HUMANAS EN ANDALUCÍA (EETH)

Actualizado en diciembre de 2024

PROTOSCOLOS DE
VIGILANCIA Y
RESPUESTA EN
SALUD PÚBLICA



Autoría:

Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Andalucía (SVEA). Servicio de Vigilancia y Salud Laboral. Dirección General de Salud Pública y Ordenación Farmacéutica. Consejería de Salud y Consumo.



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.en>

ÍNDICE

<u>A.- JUSTIFICACIÓN.....</u>	1
<u>B.- LAS EETH</u>	1
<u>b.1. Descripción de la enfermedad.....</u>	1
<u>b.2. Agente</u>	2
<u>b.3. Modo de transmisión.....</u>	2
<u>C.- VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE LAS EETH.....</u>	2
<u>c.1. Objetivos de la vigilancia de las EETH.....</u>	2
<u>c.2. Definición de caso</u>	2
<u>c.2.1. Criterios clínicos.....</u>	3
<u>c.2.2. Criterios de laboratorio.....</u>	4
<u>c.2.3. Criterios epidemiológicos.....</u>	6
<u>c.3. Clasificación de casos.....</u>	6
<u>D.- MEDIDAS DE SALUD PÚBLICA.....</u>	6
<u>E.- MODO DE VIGILANCIA.....</u>	9
<u>ANEXO I. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS.....</u>	11
<u>ANEXO II. DIAGNOSTICO RÁPIDO DE LA ECJ ESPORÁDICA y ALGORITMO DE DIAGNÓSTICO.....</u>	15
<u>ANEXO III. ENCUESTA CLÍNICO/EPIDEMIOLÓGICA.....</u>	17
<u>ANEXO IV. REMISIÓN DE MATERIAL BIOLÓGICO.....</u>	29
<u>ANEXO V. NOTA A FAMILIARES Y RESPONSABLE DEL PACIENTES.....</u>	30
<u>ANEXO VI. MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO DE ESTUDIO GENÉTICO.....</u>	32
<u>ANEXO VII.....</u>	33
<u>BIBLIOGRAFÍA.....</u>	36

A. JUSTIFICACIÓN

La aparición de una nueva variante de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) en el Reino Unido en los años noventa y su posible relación con la epidemia de Encefalopatía Espongiforme Bovina 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. España participó en esta Acción Concertada, creándose los registros, nacional y autonómicos de la enfermedad, regulados por la Orden de 21 de octubre de 1.996. Posteriormente por Orden de 21 de febrero de 2001 se regula la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica en relación con las Encefalopatías Espongiformes Transmisibles Humanas (Código CIE9-MC). En dicha Orden se establece la obligatoriedad de su notificación al sistema de vigilancia epidemiológica en el plazo de 48 horas ante el mero diagnóstico de sospecha. Las bases normativas en las que se basa la vigilancia de esta enfermedad son el Real Decreto 2210/1.995, el Decreto 66/1.996, la Directriz Europea por la que se crea la Red Europea de Vigilancia Epidemiológica y la Decisión de la Comisión Europea de 22 de diciembre de 1.999. Asimismo dicha obligatoriedad queda contemplada en la Orden de 17 de junio de 2002 de nuestra Consejería de Salud y actualizaciones posteriores.

B. LAS EETH

B.1- DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD

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 humana más frecuente. Se han descrito cuatro modalidades o tipos de esta enfermedad: esporádico, iatrogénico o transmitido accidentalmente, familiar o genético y variante. El 80-90% de los casos de ECJ en el mundo son esporádicos, de causa desconocida. La ECJ adquirida accidentalmente en el medio sanitario se debe principalmente al implante de duramadre biológica y al tratamiento con hormona del crecimiento y gonadotropina derivada de glándula pituitaria de cadáveres humanos. También se han atribuido casos, aunque de forma excepcional, al uso de instrumentos de neurocirugía contaminados y al transplante 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. Otras modalidades 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*). La variante ECJ (vECJ) se atribuye a exposición alimentaria por ingesta de carne de vacuno afectado por encefalopatía espongiforme bovina (EEB); también se han notificado casos secundarios a transfusión sanguínea en Reino Unido (RU). La edad media de los casos de vECJ es de alrededor de 30 años y el curso clínico no es tan rápido como en las formas clásicas y suele durar más de un año.

B.2- AGENTE

El agente patógeno de las EETH es una proteína denominada prion compuesta por la isoforma anormal infectiva (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.

B.3- 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.

C. VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE LAS EETH

C.1- OBJETIVOS DE LA VIGILANCIA DE LAS EETH

- Detectar la aparición de casos de variante de ECJ.
- Conocer la incidencia de las EETH y sus características clínico-epidemiológicas.
- Conocer su distribución temporal y espacial y su incidencia en Andalucía.
- Detectar la aparición de casos transmitidos accidentalmente.
- Identificar posibles factores de riesgo.
- Seguimiento en su caso de poblaciones expuestas.
- Proponer estrategias de intervención.

C.2- DEFINICIÓN DE CASO

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 los Anexos I y II.

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.

c.2.1 Criterios clínicos

ECJ esporádica

La ECJ esporádica se manifiesta como una encefalopatía subaguda. El inicio es variable, pudiendo predominar síntomas mentales o déficits neurológicos de diversa naturaleza. Existen dos modalidades de la ECJ clásica como son la de Brownell-Oppenheimer donde hay un predominio de sintomatología cerebelosa y la de Heidenhain con déficit visual por afectación occipital.

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

- Demencia rápidamente progresiva.
- Duración de la enfermedad menor de dos años (con la excepción de mostrar sintomatología clínica más proteína 14-3-3 positiva),

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 los Anexos I y II.

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 tres subtipos son los siguientes:

- a) ECJ familiar (o determinada genéticamente): Clínicamente se asemeja a la ECJ esporádica, con demencia, ataxia y mioclonias como síntomas más comunes, con duración en general mayor.
- b) Insomnio Familiar Letal: Además de insomnio que no responde a los tratamientos habituales, los pacientes suelen presentar demencia, trastornos de la marcha y mutismo.
- c) 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 cognitivo. 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 distonia.
- Demencia.

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

c.2.2 Criterios 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. La sensibilidad es de un 94% y la especificidad de un 84% (Zerr I et al., *Neurology*, 2000;55:811-815), aunque otros estudios disminuyen dichos valores.

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 (RT-Quick) que permite el diagnóstico de las formas esporádicas de ECJ con alta sensibilidad (80%) y especificidad (99%). Esta prueba no está disponible actualmente en la Unidad de EETH del Centro Nacional de Microbiología ni en ningún laboratorio de Andalucía.

Estudio genético

Un determinante genético de estas enfermedades lo constituye el polimorfismo en el codón 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 codón 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, aunque últimamente se ha descrito algún caso de polimorfismo Valina/Valina.

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 (Anexo I).

El polimorfismo del codón 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 codón 129, el fenotipo clínico es un IFL, mientras que, si en el alelo mutado se expresa el aminoácido valina en el codón 129, el paciente desarrolla un fenotipo de ECJ familiar.

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 espongiformes transmisibles familiares. Existen unos criterios de la OMS (Steinhoff y Knight), que son los siguientes:

- 1) Actividad rigurosamente periódica.
 - a) Con una variabilidad de intervalos intercomplejo menor de 500 ms.
 - b) Ininterrumpida durante al menos un periodo de 10 segundos.
- 2) Morfología bifásica o trifásica de los complejos periódicos.
- 3) La duración de la mayoría de los complejos oscila entre 100 y 600 ms.
- 4) 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. Recientemente se ha añadido hiperseñal en dos regiones corticales (temporal, parietal u occipital). 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. Esta hiperintensidad debe ser mayor que en otras áreas.

Estudio anatomopatológico: Es el único método que permite establecer categóricamente el diagnóstico de las EETH. 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.

c.2.3 Criterios epidemiológicos

Para vECJ: presencia de asociación epidemiológica sugiriendo transmisión alimentaria o 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.

C.3 CLASIFICACIÓN DE CASOS

Además 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 (Anexos I y II).

D.- 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 y las medidas adoptadas para minimizarlo son:

1. Criterios de exclusión de donantes de sangre relacionados con enfermedades por priones:

- Historia familiar de ECJ.
- Receptores de duramadre biológica o córnea.
- Tratamiento con hormonas hipofisarias de origen humano.
- Estancia en el Reino Unido durante el periodo 1980-1996 durante un tiempo acumulado superior a 12 meses.
- Antecedente de transfusión en el Reino Unido o Francia después de 1979.

2. Extracción de glóbulos blancos a la sangre destinada a transfusiones (Leucorreducción).
3. Retirada del mercado de derivados sanguíneos si un donante desarrolla la vECJ. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, de acuerdo con la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos, recomienda la retirada del mercado de cualquier lote de hemoderivados producido a partir de plasma de un donante diagnosticado de la vECJ. En la UE se ha recomendado además no emplear, para la fabricación de hemoderivados, plasma procedente de zonas en las que haya habido acumulación de casos de vECJ.
4. No utilización de productos sanguíneos del Reino Unido.
5. Inclusión en el protocolo de notificación del RNEETH de los antecedentes de recepción y/o donación de sangre y componentes sanguíneos de pacientes con sospecha de vECJ, así como valoración periódica de los casos notificados con antecedentes de donación de sangre o componentes. En la encuesta de notificación de caso, si el paciente ha sido donante o receptor de sangre o hemoderivados, se recoge información sobre fecha y centro sanitario en que donó o recibió la transfusión y cuál 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. Para evitar la destrucción innecesaria de instrumental u otros instrumentos de diagnóstico, estos se pueden mantener en cuarentena mientras se confirma el diagnóstico de personas sospechosas de EETH.

Precauciones en el hogar: Las familias que cuidan a sus pacientes en casa se les debe aconsejar que adopten las medidas generales de prevención de la infección. Se les ha de proporcionar guantes, toallas desechables, bolsas y contenedores para la eliminación de cualquier material contaminado o punzante. Se les recomendará el contacto normal con el paciente y el uso de guantes y delantal cuando se manejen fluidos corporales. La ropa blanca debe ser lavada de la manera habitual, a excepción de la muy sucia que se lavará separadamente del resto de la colada. El derrame de fluidos corporales o sangre debe ser eliminado con toallas absorbentes (preferentemente desechables) limpiando la superficie a fondo con detergente y agua caliente. Los profesionales de la salud implicados en el cuidado del enfermo han de contactar con las autoridades sanitarias competentes para que se facilite un plan de eliminación del material contaminado.

Policía sanitaria mortuoria: El Decreto 95/2001, de 3 de abril, por el que se aprueba el Reglamento de Policía Sanitaria Mortuoria, establece en su artículo 4 que la ECJ se clasifica en el grupo 1 de cadáveres. Por lo tanto si en el Certificado de Defunción se explicita como causa de muerte dicha enfermedad, le sería de aplicación el artículo 20 respecto a medidas extraordinarias. En cualquier caso, y dada la heterogeneidad etiológica y el diagnóstico diferencial, no se considera caso confirmado de ECJ hasta la realización de la autopsia y los análisis consecuentes, por lo que no estaría inicialmente indicada dicha concreción certifi- cal.

Realización de autopsias: La realización de un estudio anatómo-patológico del cerebro, es imprescindible para la confirmación de un caso de EETH. De acuerdo con las recomendaciones internacionales vigentes (OMS, Comité Asesor Británico), este tipo de autopsia puede ser realizada en cualquier sala de autopsias que cumpla unas condiciones mínimas. En nuestro país, éstas se recogen en la Ley 29/1980, de 21 de junio, y en el Real Decreto 18-06-1982, núm.2230/1982, de desarrollo de la Ley 21 de junio de 1980 reguladora de las Autopsias Clínicas (Anexo IX), y siempre que se cumplan las normas de seguridad que se describen en este y otros documentos. El procedimiento de extracción del cerebro en las condiciones aquí descritas, teniendo en cuenta las condiciones de derogación del nivel de contención 3, equivale en la práctica a un nivel 2 de contención. La manipulación del tejido fresco o congelado requiere un nivel de contención 3 derogado, que en la práctica se alcanza con la utilización de una cabina de bioseguridad. Tras la realización de la autopsia, el cadáver permanecerá en la bolsa de plástico original (sudario), cerrada, y en el féretro sellado. No se volverá a abrir el féretro, y se recomendará a los familiares la incineración del cadáver. Una vez que se extrae el cerebro -la necropsia es parcial-, éste se conserva y posteriormente envía –según protocolo establecido por el SAS- para su **estudio anatómo-patológico en el Departamento de Anatomía-Patológica del Hospital Virgen del Rocío de Sevilla**, que es referencia autonómica. En instrucción de la Dirección Gerencia del SAS 2/2001 de 10 de diciembre (ANEXO VII) dirigida a todos los hospitales del SAS sobre “realización de necropsias en enfermos fallecidos por sospecha de EETH”, se especifican tanto los hospitales de referencia provinciales para la realización de necropsias como las medidas a llevar a cabo en cada autopsia. Por otra parte la realización de los estudios autóxicos y los traslados de cadáveres que sean necesarios (desde el domicilio por ejemplo u otro hospital) no serán en ningún caso gravosos para la familia del fallecido y el coste de dichos estudios y traslados se realizará con cargo a los presupuestos del hospital, según el artículo 4 del Decreto 2230/82 ya citado.

E. MODO DE VIGILANCIA

En España, la vigilancia epidemiológica de la ECJ y del resto de EETH comenzó en 1995 con la creación de un Registro Nacional, 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.

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 III), 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, 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 D. MEDIDAS DE SALUD PÚBLICA

Declaración de casos

Todos los casos serán declarados de forma inmediata y obligatoria, ante la simple sospecha, al Servicio de Medicina Preventiva del Hospital correspondiente. Con posterioridad a esta comunicación inicial, se informará de los resultados de las pruebas diagnósticas en el seguimiento del paciente. La notificación inicial será grabada en Redalerta donde está la encuesta que hay que adjuntar en la ficha de declaración. Aquellos casos detectados en centros privados, deberán comunicarse directamente a la Delegación Territorial correspondiente de la Consejería de Salud. El coordinador autonómico podrá recabar datos directamente al declarante de cada caso declarado para completar la información necesaria.

Registro y seguimiento de casos

Es la fuente de información fundamental para la vigilancia de la enfermedad y se basa en la notificación inmediata de los casos sospechosos de la enfermedad por parte de los neurólogos que ven los enfermos. De cada caso es preciso disponer información clínico-epidemiológica así como enviar muestras al laboratorio establecido como de referencia a nivel nacional. El registro de casos de Andalucía, en colaboración con el registro nacional, cuenta con un coordinador epidemiológico, al que se les puede dirigir cualquier consulta en relación con el funcionamiento del registro. Todos los casos del Registro autonómico se declaran al Registro nacional, enviándoles la Encuesta específica. Es labor del Registro Nacional suministrar un número de identificación del caso.

-El Epidemiólogo Coordinador de Vigilancia Epidemiológica que coordinará las actuaciones de vigilancia y registro en Andalucía es:

Nombre:

Correo electrónico:

TF:

Asimismo se puede completar la información de este protocolo en la “Guía de información y recomendaciones para personal sanitario”, que se elaboró por el ministerio de Sanidad, y a la que se puede acceder por el siguiente enlace:

<https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/docs/GuiaECJ.pdf>

Morbilidad Hospitalaria

Los servicios de Medicina Preventiva de cada hospital revisarán la base de datos del CMBDA con la finalidad de identificar todas las altas del código 046.1 y reclamar en el supuesto de casos no incluidos en el registro de la enfermedad, la información correspondiente para completar el mismo.

Estudios especiales

En función de los avances en el conocimiento de la enfermedad, será necesario en ocasiones, identificar y seguir la cohorte de personas que hayan podido estar expuestas a material biológico o terapéutico susceptible de transmitir la enfermedad. Ello puede implicar la búsqueda de casos o expuestos.

ANEXOS

ANEXO I

1.- CRITERIOS DIAGNÓSTICOS ECJ ESPORÁDICA

(Se aplica desde enero de 2017)

1.1 CONFIRMADO

Síndrome neurológico progresivo Y

Confirmación neuropatológica o inmunohistoquímica o bioquímica

1.2 PROBABLE

1.2.1 I + dos de II + EEG típico* (ver cuadro 1)

Q 1.2.2 I + dos de II + RM cerebral típica** (ver cuadro 1)

Q 1.2.3 I + dos de II + 14-3-3 positiva en LCR (ver cuadro 1)

Q 1.2.4 Síndrome neurológico progresivo y RT-QuIC positivo en LCR u otro tejido

1.3 POSIBLE

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

- I. Deterioro cognitivo rápidamente progresivo.
- II.
 - A. Mioclonias.
 - B. Alteraciones visuales o cerebelosas.
 - C. Síntomas piramidales o extrapiramidales
 - D. Mutismo acinético.

* Complejos periódicos generalizados

** Hiperseñal en caudado/putamen en la RM o en al menos dos regiones corticales (temporal, parietal, occipital) en DWI o en FLAIR

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.
- Trasplante 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 NEUROPSIQUÁTRICO 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.

4.1 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 en los que las características clínicas son 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 II

DIAGNOSTICO SIMPLIFICADO DE LA ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT-JAKOB

Tipos de casos en la ECJ:

Posible: Sólo criterio clínico.

Probable: Criterio clínico más pruebas complementarias y/o de laboratorio.

Confirmado: Confirmación histopatológica (necropsia cerebral).

PASO 1. Criterio clínico:

Antes de dar paso a pruebas complementarias o de laboratorio es imprescindible la **existencia de clínica**. En esta clínica es también indispensable la **existencia de demencia**.

Y para considerar el caso como **posible** debe tener **al menos síntomas en dos de los siguientes apartados (además de la demencia)¹**:

- Mioclonias
- Alteraciones visuales o cerebelosas
- Síntomas piramidales o extrapiramidales
- Mutismo acinético

PASO 2. Criterio de laboratorio:

Una vez comprobada la clínica, para pasar a caso **probable** debe tener al menos **una de las siguientes pruebas positivas (además de la ya citada clínica)**:

- EEG típico.
- Proteína 14-3-3 positiva.
- Hiperseñal en caudado/putamen en la Resonancia Magnética Nuclear de encéfalo o
- Hiperseñal en dos regiones corticales cerebrales.
- Prueba RT-Quick positiva.

PASO 3. Criterio de confirmación diagnóstica:

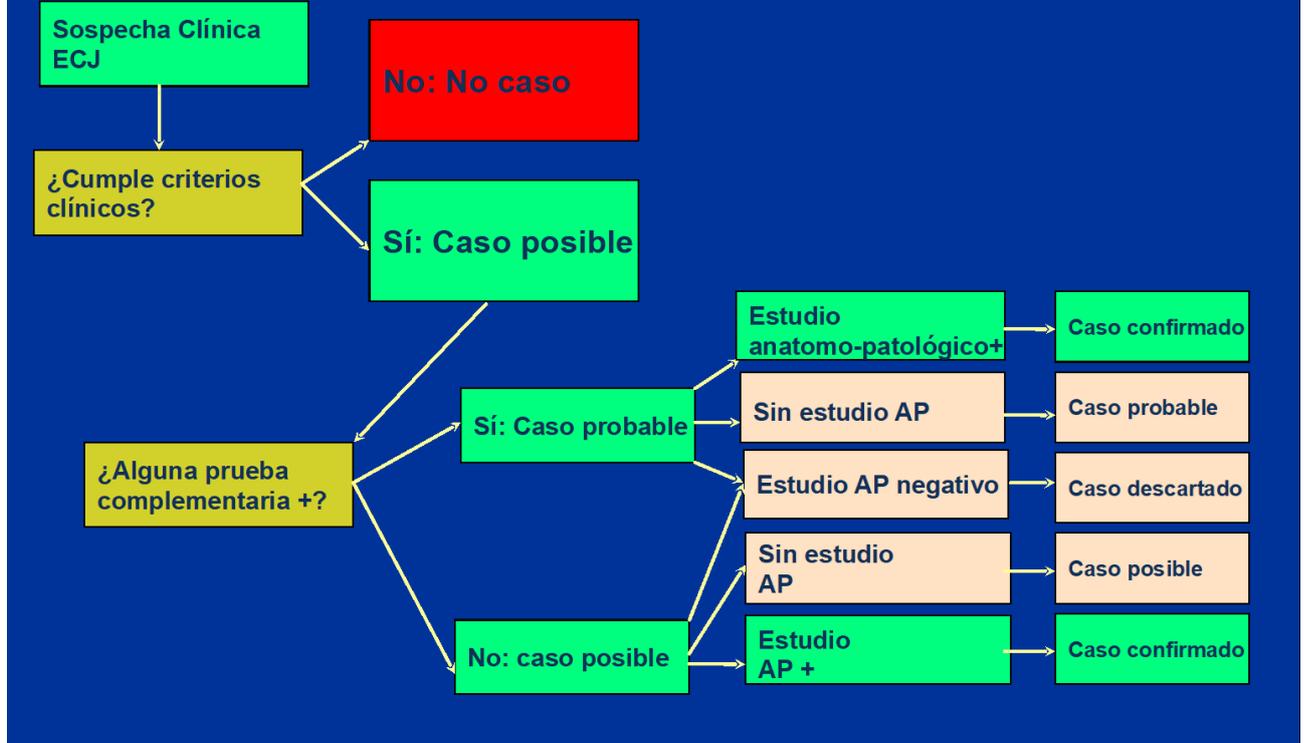
Para que el caso pueda ser considerado como confirmado se tiene que hacer un **estudio anatomopatológico del cerebro** tras la autopsia parcial del órgano (no se recomienda hacer biopsias; en realidad casi nunca se han hecho salvo en un par de ocasiones). Es decir sólo se confirma **con resultado positivo** del citado estudio. **Ninguna prueba de las anteriores del Paso 2 confirma el diagnóstico.**

Notas:

- No hay un criterio epidemiológico para clasificar los casos, sólo se valora en el caso de que se sospeche variante de ECJ.
- Si la enfermedad dura más de dos años y la proteína 14-3-3 es negativa, se excluye el diagnóstico de ECJ esporádica.

¹ La existencia de síntomas en solamente uno de los apartados (por ejemplo síntomas visuales y cerebelosos) pero no en los otros, no se considera criterio clínico. Aunque esta clínica está sujeta a la evolución del enfermo.

ALGORITMO DE DIAGNÓSTICO DE CASOS CON SOSPECHA DE ECJ



ANEXO III

ENCUESTA CLÍNICO/EPIDEMIOLÓGICA DE LAS ENCEFALOPATÍAS ESPONGIFORMES TRANSMISIBLES HUMANAS

A CUMPLIMENTAR EN EL CENTRO NACIONAL DE EPIDEMIOLOGÍA

Fecha de Notificación:	/ /	Nº Identificación	<input type="text"/>						
Registro:	(día/mes/año)								
CA:	Nº Caso CA:	Nº Identificación Europeo	<input type="text"/>						

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

7) Apellidos:	1º:	2º:	Nombre:
8) Fecha de nacimiento:	/ /	Sexo:	Varón <input type="checkbox"/> Mujer <input type="checkbox"/>
	(0 = desconocido) (día/mes/año)		
9) Dirección de residencia habitual:			
Municipio:	Provincia:	C.P.:	
10) Teléfono de contacto:			
11) País de nacimiento:			
12) País de residencia al comienzo de la enfermedad:			
13) Provincia española de residencia al comienzo de la enfermedad:			
14) Actividad laboral habitual más reciente:			

D.- DATOS GENÉTICOS

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

No Sí No consta

20) Mutación PRNP específica de enfermedad.

No Sí Resultado pendiente Test no realizado

Descripción de la mutación PRNP:

21) Polimorfismo del codón 129: MM MV VV

Resultado pendiente Test no realizado

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

22) ¿EEG Típico?

No Sí No realizado No consta

23) Datos disponibles para la clasificación del EEG:

Informe Hospital de origen:

24) Criterios de interpretación de EEG:

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

F.- TEST RT QuIC

25) Positivo en LCR

No Sí No realizado No consta

Resultado dudoso

Técnicamente ininterpretable

Resultado pendiente

26) Positivo en otro tejido

No Sí No realizado No consta

Resultado dudoso

Técnicamente ininterpretable

Resultado pendiente

Si es positivo, especifique tejido:

G.- LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO (LCR)

27) LCR Normal (Células, proteínas, glucosa)

No Sí No realizado No consta

28) ¿Hay proteína 14-3-3 en LCR?

No Sí No realizado No consta

Resultado dudoso

Técnicamente ininterpretable

Resultado pendiente

H.- RESONANCIA MAGNÉTICA (RMN)

29) Hallazgos en RMN:

RM normal RM patológica RM no realizada

30) Informe de RMN a cargo de:

Hospital de origen

31) Anomalías inespecíficas en RMN:

No Sí No consta

32) Atrofia:

No Sí No consta

33) Hiperseñal en caudado y putamen:

No Sí No consta

34) Hiperseñal en dos regiones corticales (temporal, parietal u occipital):

No Sí No consta

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

I.- TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTARIZADA (TAC)

36) TAC normal TAC patológica TAC no realizada No consta

Si la TAC es patológica, especifique:

J.- 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, espongiosis) según informe (especificar):

Técnicas convencionales

Negativa Positiva No concluyente No consta

Confirmación Inmunohistoquímica

Negativa Positiva No concluyente No consta

Confirmación Western blot para PrP

Negativa Positiva No concluyente No consta

Si es positiva especifíquese patrón de glicoformas:

Tipo1 Tipo 2 Tipo 3 Tipo 4 Otro:

K.- FALLECIMIENTO Y OTROS ASPECTOS DIAGNÓSTICOS

40) ¿Ha fallecido? No Sí No consta

A respuesta afirmativa especificar: Fecha de muerte: / /
(día/mes/año)

Fecha Desconocida:

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

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

42) Clasificación clínico-etiológica:

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

43) Durante el seguimiento, ¿se excluyen los anteriores diagnósticos?

No Sí

Si afirmativo, especifique el nuevo:

44) Clasificación de probabilidad según criterios diagnósticos para ECJ:

- Confirmada Probable Posible
- No ECJ No consta

M- FACTORES DE RIESGO Y/O DE INTERÉS EN SALUD PÚBLICA

M1.- FACTORES DE RIESGO DE TRANSMISIÓN ACCIDENTAL:

45) Implante biológico de duramadre No Sí No Consta Año:

46) Otros implantes biológicos: No Sí No Consta Año:

Si afirmativo, especificar tipo:

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

No Sí No Consta Año:

Si afirmativo, especificar:

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

49) Receptor de hormonas biológicas: No Sí No Consta

Si afirmativo, especificar:

Año de la primera administración:

50) ¿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
/ /		<input type="checkbox"/> Sangre Total <input type="checkbox"/> Plasma <input type="checkbox"/> Plaquetas <input type="checkbox"/> Hematíes
/ /		<input type="checkbox"/> Sangre Total <input type="checkbox"/> Plasma <input type="checkbox"/> Plaquetas <input type="checkbox"/> Hematíes
/ /		<input type="checkbox"/> Sangre Total <input type="checkbox"/> Plasma <input type="checkbox"/> Plaquetas <input type="checkbox"/> Hematíes
/ /		<input type="checkbox"/> Sangre Total <input type="checkbox"/> Plasma <input type="checkbox"/> Plaquetas <input type="checkbox"/> Hematíes

M2.- FACTORES DE RIESGO OCUPACIONAL:

51) ¿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:

52) 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:

M3.- FACTORES DE RIESGO FAMILIAR:

53) Antecedentes familiares de ECJ: No Sí No Consta Parentesco:

54) Antecedentes familiares de demencia: No Sí No Consta Parentesco:

55) Antecedentes familiares de Parkinson: No Sí No Consta Parentesco:

M4.- OTROS FACTORES DE INTERÉS:

56) ¿Ha sido donante de sangre? No Sí No Consta

Año/s:

Si afirmativo, especificar:

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

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

No Sí No Consta

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

59) Exposición NO ocupacional a animales o tejidos animales

No Sí No Consta

En caso afirmativo especifique:

Número de años expuesto:

60) Estancia en Reino Unido acumulada mayor de 6 meses entre 1985-1996

No Sí No Consta

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

No Sí No Consta

En caso afirmativo especifique:

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 7-14)

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

C. Manifestaciones clínico-neurológicas (Ítems 15-18)

Ítems 15 y 16. 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 2016: 00 / 00 / 2016.

Ítem 19. Un único y predominante patrón de comienzo.

Ítem 18. Se refiere a las manifestaciones de la enfermedad neurológica identificable como encefalopatía espongiiforme, 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 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 19-21)

Ítem 20. Describir la mutación hallada si la respuesta anterior fue “Sí”.

Ítem 21. “MM” significa “homocigoto para metionina”; “MV”, heterocigoto; “VV”, homocigoto para valina.

E. Electroencefalograma (EEG) (Ítems 22-24)

Se considera típico cuando aparecen complejos periódicos generalizados.

El factor más importante a tener en cuenta antes de rellenar estos ítems 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.- Test RT QuIC (ítems 25-26)

Se considera caso probable cuando el resultado de este test es positivo en paciente con deterioro neurológico progresivo.

G. Líquido cefalorraquídeo (LCR) (Ítems 27- 28)

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.

H. Resonancia magnética (RMN) (Ítems 29- 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. A partir de enero de 2017, se debe considerar también la hiperseñal en al menos dos regiones corticales (temporal, parietal, occipital) en DWI o en FLAIR.

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.

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

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

J. Datos anatomopatológicos (Ítems 37- 39)

K. Fallecimiento y otros aspectos diagnósticos (Ítems 40- 42)

Ítem 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 posible ECJ.

L. Clasificación del diagnóstico (Ítems 42- 44)

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

M. Factores de riesgo y/o de interés en salud pública (Ítems 45- 61)

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.

M1.- Factores de riesgo de transmisión accidental (Ítems 46-51)

Ítem 50. Si la respuesta es afirmativa, es necesario ampliar información para la Comisión Nacional de Hematología y Hemoterapia especificando fecha, lugar y componente transfundido

M2.- Factores de Riesgo Ocupacional (Ítems 51-52)

Ítem 51. Posible respuesta múltiple. Especificar todos los códigos y el número total de años expuesto.

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

M3.- Factores de Riesgo Familiar (Ítems 53-55)

M4.- Otros Factores de Interés (Ítems 56-61)

Ítem 56. Si la respuesta es afirmativa es necesario ampliar información para la Comisión Nacional de Hematología y Hemoterapia especificando fecha y lugar.

Ítem 59. 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.

Ítem 61. 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.

N. Comentarios adicionales

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

ANEXO IV

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). **ATENCIÓN: El LCR hemático invalida el resultado.**

-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 en Andalucía, existe un hospital de referencia en cada una de las provincias. Los hospitales son los siguientes (Circular 2/2001 de 10 de diciembre de 2001):

- 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
- 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 V

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 trasplante 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 nueva forma llamada “variante de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob” (vECJ), atribuida al consumo de carne de vaca afectada por la llamada “enfermedad de las vacas locas” o 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 vECJ.
- 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 VI

MODELO DE DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL 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 VII

DIRECCIÓN GERENCIA DEL SAS

CIRCULAR 2/2001, DE 10 DE DICIEMBRE, SOBRE “REALIZACIÓN DE NECROPSIAS EN ENFERMOS FALLECIDOS POR SOSPECHA DE ENCEFALOPATÍA TRANSMISIBLE HUMANA”

Existen criterios definidos para establecer el grado de certeza en el diagnóstico de las Encefalopatías Espongiformes Transmisibles Humanas que fueron modificados en 1998 y que desde entonces se denominan criterios de la OMS, 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 en el que se observan las alteraciones típicas, por lo que es recomendable realizar la necropsia en los casos de sospecha de enfermedad transmitida por priones. La detección de la proteína priónica en tejido cerebral es actualmente el marcador diagnóstico más fiable en esta patología. La normativa vigente (R.D. 664/97 de 12 de mayo sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos durante el trabajo y la Orden de 25 de marzo d 1998) clasifica los agentes no clasificados asociados a “Encefalopatías espongiformes transmisibles causales de la Encefalopatía” entre los que incluye la Variante de la Enfermedad Creutzfeldt-Jakob y la Encefalopatía espongiforme bovina en el grupo 3 de niveles de contención y establece las medidas que deben aplicarse, para la protección de los trabajadores contra el riesgo relacionado con la posible exposición a estos agentes en las salas de autopsias.

Por todo ello y en uso de las atribuciones que tiene conferida esta Dirección Gerencia se dictan las siguientes

INSTRUCCIONES

1. Constituye el objeto de esta circular establecer las condiciones que garanticen la realización de las necropsias de aquellos pacientes que fallezcan por sospecha de Encefalopatía Espongiforme Transmisible Humana. Se considera caso sospechoso aquél que cumple los requisitos que establece la definición de “caso” (posible o probable) del punto 3 del Protocolo de Vigilancia de las Encefalopatías Espongiformes Transmisibles Humanas de la Consejería de Salud, que además debe haber sido declarado previamente según establece ese mismo protocolos
2. Cuando se produzcan las circunstancias contempladas en el apartado anterior se procederá a la realización de la necropsia para un posterior estudio neuropatológico.
3. La necropsia se realizará en los Hospitales de destino según corresponda, de acuerdo con la distribución de Hospitales efectuada en el Anexo I.
4. Cuando se produzca el “caso”, el Servicio de Medicina Preventiva, del Hospital de origen en el que se ha producido, lo comunicará, después de contrastar la información con el Registro Andaluz de E.E.T.H., a la Dirección Gerencia del Hospital de destino en el que deberá realizarse la autopsia.

5. Producido el fallecimiento y en los casos en los que ha de realizarse la derivación del cadáver para efectuar la autopsia, el Servicio de Atención al Usuario del Hospital de origen, se pondrá en contacto con la Dirección Gerencia del Hospital de destino correspondiente (Anexo IV de este protocolo) para formular la petición de autopsia y acordar las condiciones del traslado del cadáver. Este deberá acompañarse de copia de la Encuesta Epidemiológica de EET.H. contrastada con el Registro Andaluz de casos.

6. El Hospital realizará la necropsia y remitirá el encéfalo, al Hospital Virgen del Rocío para el análisis neuropatológico tal como establece el Protocolo que se adjunta en el Anexo I (de esta instrucción), previa comunicación a la Dirección Gerencia de ese centro.

ANEXO I (de esta Circular)

PROTOCOLO DE AUTOPSIAS EN CASOS DE SOSPECHA DE ENFERMEDADES POR PRIONES EN HOSPITALES DEL SERVICIO ANDALUZ DE SALUD

A. TRASLADO DEL CADÁVER

Los cadáveres se trasladarán del modo habitual a la Sala de Autopsias. En el caso de fallecimiento en fin de semana se conservarán en el frigorífico para realizar la autopsia el lunes a primera hora (siempre que no se hiciera el mismo fin de semana).

B. REALIZACIÓN DE LA AUTOPSIA

1.- VESTIMENTA DEL PERSONAL

Traje verde completo, con gorro y calzase. La bata será de un solo USO, preferiblemente hidrófoba. Dos pares de guantes, uno de ellos anticorte (metálico o de fibra especial). Mascarilla con filtro y gafas.

2.- MATERIAL.

- Sierra con sistema de aspiración, para las estructuras óseas, o preferiblemente sierra manual Bisturí desechable, - Pinzas desechables, Grapadora de piel desechable (opcional).

3.- MESA

Colocar esponjas u hojas de papel de filtro (empapadores) debajo de la cabeza del cadáver, de manera que empapen la sangre y el LCR que drenen al abrir el cráneo.

4.- REALIZACIÓN

Colocar la cabeza y el cuello en una bolsa grande, de material resistente tipo polietileno transparente. Extraer el encéfalo de la manera habitual, con la sierra adecuada, procurando no cortar el parénquima cerebral y que no salga sangre ni LCR. Fijar el cerebro en un recipiente hermético con formol tamponado al 10%, apoyado en empapadores, no colgado. Realizar doble pesada para calcular el peso del cerebro. Si se dispone de ella realizar la sutura de la piel con grapadora desechable. Si no, se debe tener especial precaución con las posibles heridas quemantes por tensar en exceso el hilo de sutura. Una vez realizada la autopsia, la ropa, material de sutura sobrante, mascarillas, gafas, etc. (material desechable) se colocarán en una bolsa destinada a incineración, según las instrucciones que figuran al final de este protocolo. El instrumental reutilizable se esterilizará siguiendo las normas específicas que hay recomendadas al efecto. El cadáver se introducirá en un sudario herméticamente cerrado.

5.- DESINFECCIÓN DEL MATERIAL

El material e instrumental desechable se mandarán a incinerar según las instrucciones que figuran al final de este protocolo. El resto del instrumental se sumerge durante una hora en una solución de las que se usan habitualmente para esterilización y desinfección del material de autopsias, que deberá ser incinerada posteriormente según las instrucciones que figuran al final de este protocolo. Después se pasará a una solución de hidróxido sódico 2N (80 gr. en un litro) durante una hora o de lejía común (hipoclorito sódico) al 50% durante una o dos horas. La solución de hidróxido sódico no debe ser usada sobre material de aluminio o zinc. Los restos de líquidos, tejidos y el material desechable se introducirán en unos contenedores especiales en los que figure la inscripción "INCINERAR ECJ", que deberán solicitarse a la empresa que gestiona los residuos del SAS.

PARA EL ESTUDIO ANATOMO- PATOLÓGICO

El cerebro se introduce en un recipiente hermético con formol tamponado al 10% no colgado sino apoyado en algodón, durante un mes. Posteriormente se remite al Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla).

BIBLIOGRAFÍA

- 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 espongiformes transmisibles humanas. Guía de información y recomendaciones para personal sanitario. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid 2003.
- Las Encefalopatías Espongiformes Transmisibles Humanas, una visión desde la Salud Pública
<http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/Encefalopatiasespongiformes.pdf>
- Orden de 18 de julio de 2001 por el que se regula el Registro Nacional de EETH
<http://www.boe.es/boe/dias/2001/08/09/pdfs/A29912-29912.pdf>
- Orden de 21 de febrero de 2001 por la que se regula la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, en relación con las encefalopatías espongiformes transmisibles humanas
<http://www.boe.es/boe/dias/2001/03/01/pdfs/A07676-07677.pdf>
- Cuadrado N, Ruiz-Bremón A, Gonzalo I, Plitt C, Redondo Y, Rábano A, Tabernero 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, Stoeck K, Mellina V, Puopolo M, Pocchiari M, Zerr I, Kretschmar HA, Brandel JP, Delasnerie-Lauprêtre N, Alpérovitch 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, Varges D, Meissner B, Ladogana A, Schuur M, Haik S, Collins SJ, Jansen GH, Stokin GB, Pimentel J, Hewer E, Collie D, Smith P, Roberts H, Brandel JP, van Duijn C, Pocchiari M, Begue C, Cras P, Will RG, Sanchez-Juan P. Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain.* 2009 Oct;132 (Pt 10):2659-68.
- 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 de febrero de 1996 de desarrollo del real decreto 1854/1993, de 22 de octubre, por la que se determinan los criterios y condiciones de exclusión de donantes de sangre. BOE 41 de 16 de febrero de 1996.
- 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/criteriosBasicosTomoll_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.
- Alcalde-Cabero E, J Almazán-Isla, J P Brandel, M Breithaupt, J Catarino, S Collins, J Haybäck, R Höftberger, E Kahana, G G Kovacs, A Ladogana, E Mitrova, A Molesworth, Y Nakamura, M Pocchiari, M Popovic, M Ruiz-Tovar, A L Taratuto, C van Duijn, M Yamada, R G Will, I Zerr, J de Pedro-Cuesta. Health professions and risk of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease, 1965 to 2010. Eurosurveillance 2012.17(15).
<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20144>
- Directrices europeas y españolas sobre hemoderivados
- CPMP. Biochemistry Working Party. 13-14 November 1995. CMP rapporteur's working document. Risk of transmission of Creutzfeldt-Jakob disease via medicinal products derived from human blood or plasma. Points for discussion for establishing a European policy. London, 14 November 1995. CPMP/BWP/793/95.
- CPMP. Biochemistry Working Party. Report to the CPMP: Risk of transmission of Creutzfeldt-Jakob disease via medicinal products derived from human blood or plasma. London, 14 November 1995. CPMP/BWP/794/95.
- CPMP. CPMP Report. Risk of transmission of Creutzfeldt-Jakob disease via medicinal products derived from human blood or plasma. London, 22 November 1995. CPMP/846/95.
- CPMP. CPMP Position statement of new variant CJD and plasma-derived medicinal products. London, 25 February 1998. CPMP/201/98.
- CHMP. CHMP Position statement on Creutzfeldt-Jakob disease and plasma-derived and urine-derived medicinal products. London 23 June 2004, EMEA/CMP/BWP/2879/02 rev. 1.
- Comisión Nacional de Hemoterapia. Recomendaciones aprobadas en la Comisión Nacional de Hemoterapia. 5 de abril de 2001.

- Circular 1/98 de la Dirección General de Farmacia con instrucciones para evitar que los hemoderivados procedan de donaciones obtenidas en países donde haya acúmulos de casos de vECJ.
- Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Reducción del riesgo de utilización de sangre o plasma procedente de donantes en periodo de incubación de la nueva variante de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en los medicamentos que utilicen durante el proceso de fabricación o que contengan derivados de la sangre o plasma humano (como principio activo o excipiente). Circular 1/98.9 de febrero de 1998.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Circular 3/2005. Reducción del riesgo de transmisión de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en los medicamentos que incluyan derivados de sangre o plasma humano como principio activo, excipiente o durante su proceso de fabricación. 27 de julio de 2005.



Junta de Andalucía
Consejería de Salud y Consumo