

III. Transmisión y prevención de las enfermedades producidas por priones

S. Madero García¹

RESUMEN

En la tercera parte de esta serie de artículos sobre las enfermedades producidas por priones se revisan los casos publicados hasta el momento de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) transmitida de forma yatrógena involuntaria, con mención especial de los secundarios a la administración de hormona de crecimiento humana y a los injertos de duramadre contaminada. También se analizan los supuestos factores de riesgo para la adquisición de la ECJ, fundamentalmente en lo relativo al ámbito sanitario. Por último, se exponen las medidas de prevención que deben ser adoptadas en el medio hospitalario para evitar la diseminación del agente etiológico de esta enfermedad, así como las formas de descontaminación del material e instalaciones que ha tenido contacto con material biológico procedente de pacientes con ECJ.

PALABRAS CLAVE: encefalopatía espongiiforme - enfermedad de Creutzfeldt-Jakob - prión - proteína priónica - hormona de crecimiento - duramadre - exposición laboral - ácido fórmico

Med Mil (Esp) 1996;52 (1): 55-60

TRANSMISIÓN YATRÓGENA DE LA ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT-JAKOB

El inicio de la transmisión yatrógena accidental de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) se sitúa en 1974, cuando Duffy et al. publican el caso de un paciente que desarrolló la enfermedad tras recibir un trasplante de córnea de un donante que falleció más tarde con un cuadro florido de ECJ (1).

Desde entonces se han descrito casos relacionados con la utilización de electrodos de electromiografía contaminados, con la realización de diversos procedimientos neuroquirúrgicos, con la aplicación de injertos de duramadre, con la administración de hormona de crecimiento humana y de gonadotropinas adenohipofisarias, y con el trasplante hepático (Tabla 1) (2). Además, se ha planteado la posibilidad de transmisión de la ECJ mediante transfusión de sangre (3).

Hasta el momento sólo se ha descrito un caso comprobado de transmisión de la ECJ por trasplante corneal (1), y se ha demostrado que la córnea y otros tejidos oculares neurales de animales de experimentación con EPP presentan niveles muy elevados de replicación de la isoforma PrP^{Sc} (4).

La exploración electroencefalográfica estereotáxica con electrodos contaminados debido a su utilización previa en una paciente con ECJ originó dos casos de transmisión yatrógena que fueron publicados en 1977 (5). Casi tres años después de su utilización en personas, y tras ser sometidos a tres ciclos de

Tabla 1. Enfermedades producidas por priones de carácter yatrógeno*

| Vehículo o mecanismo de transmisión | Número de casos (%) |
|-------------------------------------|---------------------|
| Trasplante corneal | 1 (1, 4) |
| Electrodos de EEG contaminados | 2 (2, 7) |
| Procedimientos neuroquirúrgicos | 4 (5, 5) |
| Injerto pericárdico | 1 (1, 4) |
| Injerto de duramadre | 15 (20, 6) |
| Hormona de crecimiento humana | 46 (63) |
| Gonadotropina humana | 3 (4, 1) |
| Trasplante hepático | 1 (1, 4) |
| Total | 73 (100) |

* Modificado de Prusiner SB. Genetic and infectious prion diseases. Arch Neurol. 1993; 50:1129-1153.
EEG = Electroencefalografía.

limpieza y esterilización mediante etanol al 70 % y vapor de formaldehído, estos mismos electrodos fueron implantados en la corteza cerebral de un chimpancé que -al cabo de 18 meses- desarrolló la ECJ (6).

El mecanismo por el que diversos procedimientos neuroquirúrgicos han dado lugar a la transmisión demostrable de la ECJ en 4 pacientes ha sido la inoculación cerebral inadvertida y accidental de priones por instrumentos quirúrgicos contaminados previamente debido a su utilización en pacientes con ECJ (7,8).

En último lugar en cuanto a inoculación central, también se han observado casos de transmisión de la ECJ a través de injertos. En concreto, se ha descrito un caso en un paciente que recibió un homoinjerto de membrana pericárdica —procedente de un paciente que desarrolló más tarde la ECJ— para la reparación de una perforación timpánica (9); además, se han publicado varios casos asociados a homoinjertos de duramadre procedente de cadáver. Desde 1987 se han publicado al menos 15 casos de transmisión de la ECJ a través de la implantación de injertos de

¹ Médico adjunto. Anatómo-patólogo
Departamento de Anatomía Patológica, Sección de Neuropatología.
Hospital "Doce de Octubre". Madrid

Dirección para la correspondencia: Dr. Santiago Madero García.
Sección de Neuropatología (Dpto. Anatomía Patológica). Hospital "Doce de Octubre".
Carretera de Andalucía, km. 5,400. 28041 Madrid.

Fecha de recepción del manuscrito: 8 de enero de 1996; en forma revisada: 10 de abril de 1996

Fecha de aceptación del manuscrito: 19 de abril de 1996

duramadre para la reparación de defectos quirúrgicos (10-18), 4 de ellos en nuestro país (19). En la mayor parte de estos casos, la duramadre trasplantada procedía de un único fabricante que recogía el tejido de los departamentos universitarios de anatomía patológica y lo sometía a un protocolo de esterilización consistente en peróxido de hidrógeno al 10 % y radiación ionizante (25 kGy), antes de liofilizarlo y empaquetarlo para su comercialización (7). Los casos restantes habían sido comercializados por fabricantes distintos que habían seguido el mismo protocolo de tratamiento del tejido. Tras la publicación de estos casos, que demuestran la ineficacia de los procedimientos señalados para impedir la transmisión de la ECJ, en la actualidad se ha modificado el protocolo de tratamiento de la duramadre incluyendo su exposición durante 1 hora a NaOH 1N (7).

En lo que respecta a la transmisión de la ECJ mediante inoculación periférica accidental, se ha observado con relación a la administración de hormonas extraídas de adenohipófisis humana procedente de cadáver. El ejemplo más espectacular de transmisión yatrógena de la ECJ ha sido la descripción de al menos 46 casos de esta enfermedad —desde 1985 hasta ahora— en pacientes jóvenes (10 a 41 años de edad) que habían sido tratados con inyecciones de hormona de crecimiento humana cada 2 a 4 días y durante 4 a 12 años (7,20-22). De la misma forma que con respecto a los injertos de duramadre, se demostró que el proceso de extracción de la hormona de crecimiento no inactivaba el agente infeccioso de la ECJ (23), y aun hoy día no está claro que procedimientos como la extracción con ácido acético glacial y la preservación en acetona sean completamente seguros en lo relativo a la transmisión de la PrP infectante (24); de cualquier manera, la comercialización de hormona de crecimiento recombinante ha eliminado este problema en la práctica clínica (2). El riesgo de fallecimiento por ECJ en los pacientes con hipopituitarismo que fueron tratados con hormona de crecimiento procedente de hipófisis de cadáver es de 1 por cada 200 pacientes, mientras que esta misma proporción referida a las personas de la población general menores de 40 años y a la forma esporádica de la ECJ es del orden de 1 por cada 20 millones (21). Por otra parte, se han descrito al menos 3 casos de mujeres que recibieron gonadotropina humana procedente de hipófisis de cadáver como tratamiento de cuadros de infertilidad, y que desarrollaron la ECJ (2,7).

Otras posibles fuentes de transmisión yatrógena de la ECJ que han sido recogidas en la literatura médica son la transfusión de sangre y el trasplante hepático. Aunque a la transfusión de sangre se le ha atribuido la posibilidad de transmitir el agente de la ECJ en clínica humana (25), en el momento actual esta hipótesis parece descartada desde el punto de vista epidemiológico (26,27). A pesar de ello, en el terreno experimental, la sangre humana ha servido como vehículo para la transmisión de la ECJ a animales (28,29). Por tanto, se ha llamado la atención acerca del posible riesgo de transmisión que podrían conllevar las donaciones de sangre de pacientes con ECJ, familiares de estos pacientes y personas que hayan recibido hormona de crecimiento humana por cualquier causa (26). En el año 1995 se ha publicado un caso de ECJ tras trasplante hepático (30), aunque en ningún momento se ha podido descartar la posibilidad de que la enfermedad en el receptor del injerto haya sido debida a una asociación aleatoria de ECJ esporádica con el propio trasplante.

Las características clínicas, los períodos de incubación y las alteraciones neuropatológicas de los casos de ECJ yatróge-

na —sobre todo de los referidos a la hormona de crecimiento humana, que son los más abundantes— son más parecidos a los que se observan en el kuru que a los de las formas esporádica y familiar de la ECJ (31,32). Esto ha llevado a Brown et al. a sugerir que la ECJ yatrógena y el kuru son formas realmente secundarias a infección de origen exógeno, mientras que las formas esporádica y familiar —en las que la fuente de infección, que posiblemente no exista, es desconocida— son variantes de origen puramente genético (31).

La susceptibilidad a la ECJ por exposición a la infección exógena también está fuertemente influida por el genotipo del huésped, de manera que el estado de homocigoto para la valina en el codon 129 del gen PRNP es mucho más frecuente en los pacientes con ECJ yatrógena por inoculación periférica que en los pacientes con ECJ esporádica (31-34). Este hecho sorprende porque no sólo se observa en el caso de transmisión yatrógena por inoculación periférica —en la que parece lógico que las características del huésped desempeñen algún papel— sino también en el de inoculación central (por ejemplo, por injertos de duramadre contaminados), aunque en este último caso se podría esperar que la introducción directa del agente patógeno en el tejido cerebral hiciera innecesarios los factores del huésped tal y como se puede observar en los animales de experimentación (31). Por otro lado, los pacientes con ECJ esporádica presentan una frecuencia muy elevada de estado homocigoto para la metionina en el codon 129 del gen que codifica la síntesis de PrP (33), y es precisamente este dato —el genotipo homocigoto para un polimorfismo en el codon 129— lo que ha llevado a sugerir que la ECJ esporádica podría tener también un origen ambiental y que en la población general podrían existir personas con un elevado grado de susceptibilidad a la misma, igual que ocurre en la ECJ yatrógena (35).

TRANSMISIÓN DE LA ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT-JAKOB POR EXPOSICIÓN LABORAL

La posibilidad de que la exposición laboral pudiera representar un factor de riesgo para la ECJ fue investigada inicialmente para descartar que el contacto con cabras y ovejas infectadas por el scrapie conllevara algún peligro en este sentido.

Los estudios epidemiológicos descriptivos y analíticos que se han efectuado hasta el momento en relación con esta posibilidad no han aportado ninguna prueba convincente de que la ocupación laboral —cualquiera que sea— se asocie a un incremento en el riesgo de padecer la ECJ, a pesar de que el pequeño número de casos que se han producido en grupos de exposición laboral de riesgo «no permite establecer conclusiones definitivas acerca del riesgo relativo, independientemente de las pruebas estadísticas utilizadas» (36).

La posibilidad de que el contacto con pacientes de ECJ pudiera conllevar un incremento del riesgo ha dado lugar a la realización de análisis cuidadosos de la frecuencia de la ECJ en los médicos y en el resto del personal sanitario. Aunque en uno de estos primeros análisis se observó un aparente incremento de la frecuencia de ECJ en estos grupos laborales (37), en estudios de carácter más sistemático —incluyendo un análisis caso-control de la exposición laboral a lo largo de toda la vida— no se ha demostrado un aumento global del riesgo de ECJ en los pro-

Enfermedades producidas por priones

Tabla 2. *Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en profesionales sanitarios*

| Año de publicación (referencia) | Edad (en años) | Sexo | Profesión | Período de incubación (en años) |
|---------------------------------|----------------|--------|-----------------------------|---------------------------------|
| 1981 (41) | 54 | Hombre | Neurocirujano | 7 (?) |
| 1988 (4) | 74 | Hombre | Técnico anatomía patológica | ≤ 19 |
| 1988 (43) | 62 | Mujer | Técnico neuropatología | 11-16 |
| 1992 (44) | 70 | Hombre | Patólogo | ? |
| 1993 (45) | 58 | Hombre | Internista | 31 |
| 1993 (46) | 45 | Mujer | Enfermera | ? |
| 1993 (46) | 45 | Hombre | Cirujano general | 25 (?) |
| 1993 (47) | 55 | Hombre | Traumatólogo | 18-21 |

fesionales sanitarios que trabajan con pacientes con ECJ o con muestras biológicas procedentes de los mismos (38). Todo ello indica que es muy improbable que el contacto con personas que sufren la ECJ represente un riesgo en sí mismo, lo que también queda demostrado por la evidencia epidemiológica —ya comentada previamente— de que los cónyuges y las personas que viven con estos pacientes no presentan una incidencia de ECJ mayor de la que se observa en la población general (39).

En el terreno experimental se ha demostrado que es posible transmitir la ECJ a primates no humanos y a roedores pequeños de experimentación mediante inoculación de tejido neural por vía intracerebral, subcutánea, intraperitoneal, intramuscular e intravenosa (40). Por otra parte, además de los tejidos del SNC (incluyendo el líquido cefalorraquídeo [LCR] y los tejidos intraoculares), también pueden transmitir la enfermedad —aunque con menor grado de infectividad— otros tejidos y productos de excreción como hígado, pulmón, ganglio linfático, riñón, leucocitos, sangre y orina; no se ha demostrado transmisibilidad con saliva, secreciones externas y heces (40). Todos estos factores podrían ser importantes en la consideración del riesgo de ECJ por exposición laboral.

Los casos de ECJ descritos en personas en las que se podría considerar la exposición laboral como factor de riesgo quedan recogidos en la Tabla 2 (41-47). Además, en dos publicaciones se citan superficialmente otros casos similares: un médico, un dentista y cinco enfermeras (38), y un técnico de neuropatología (36).

La mayor parte de los autores de las publicaciones en las que se recogen estos casos dudan de la relevancia que puedan tener los mismos en cuanto a una posible relación causa-efecto entre la ocupación laboral y la ECJ (38,43,45,46), aunque advierten sobre la adopción de las mayores precauciones en el medio sanitario. Otros autores opinan que cualquier relación de tipo causal entre la ECJ y la exposición laboral es especulativa y debe ser considerada en el contexto de los datos epidemiológicos conocidos, que han demostrado la ausencia de dicha relación (39). Como ha señalado Taylor, «... [en el ámbito sanitario] han existido múltiples oportunidades para que se produjera la transmisión —por ejemplo, en accidentes con cuchillas de microtomos—, pero no existen pruebas de que haya sido así. Además, durante el período de 40 años que va desde el reconocimiento de la ECJ como una entidad clínica hasta la primera sospecha de que era una enfermedad transmisible, el tejido cerebral de los pacientes ha sido manipulado sin precauciones especiales, a pesar de lo cual no parece haber existido un riesgo laboral detectable» (48).

Lo mismo se podría decir de la reciente descripción de un caso de ECJ en un paciente que había presentado exposición laboral a la encefalopatía espongiforme bovina (49), teniendo en

cuenta que si los estudios epidemiológicos sistemáticos tuvieran una duración suficiente aparecerían representadas todas las profesiones y ocupaciones laborales. En concreto, en el estudio caso-control que se está llevando a cabo en este momento en el Reino Unido —en relación con la epidemia de encefalopatía espongiforme bovina, ya citada— no se han detectado hasta el momento diferencias estadísticamente significativas entre los casos y los controles, y —en particular— no han existido diferencias entre las diferentes ocupaciones laborales «de riesgo» (trabajadores de mataderos, granjeros, carniceros) en las que podría teóricamente existir una exposición laboral al tejido cerebral de los animales infectados, y las ocupaciones laborales control (39).

PREVENCIÓN DE LA TRANSMISIÓN DE LA ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT-JAKOB

La necesidad de adopción de medidas especiales en la manipulación de muestras biológicas procedentes de pacientes con ECJ viene dictada por el hecho de que (1) es una enfermedad transmisible; (2) una vez que se inicia tiene una evolución uniformemente mortal; y (3) el agente causal no se inactiva con los métodos habituales de descontaminación (40). A ello se debe añadir que, por los datos que poseemos en el momento presente, el agente causal aparece concentrado en los tejidos nerviosos, el LCR y los tejidos linfoides (50); por tanto, son los neurocirujanos, neurólogos, patólogos, neuropatólogos, técnicos de laboratorio de anatomía patológica y neuropatología, y celadores de las salas de autopsias, los profesionales del medio sanitario teóricamente más expuestos a la transmisión de la enfermedad (40). No obstante, en vida de los pacientes, y con excepción del LCR y del tejido linfoide, no parece existir un riesgo especial con las muestras procedentes de estos pacientes —incluida la sangre— (26).

En todos los casos, la exposición a las muestras procedentes de pacientes con ECJ —o sospecha de la misma— debe ser la mínima compatible con la consecución del objetivo diagnóstico o terapéutico necesario (51).

Como **precauciones de tipo general**, se deben seguir las habituales: las muestras de pacientes con diagnóstico -o sospecha diagnóstica- de ECJ remitidas a los laboratorios de bioquímica, anatomía patológica y neuropatología deben identificarse adecuadamente en este sentido. Es necesario utilizar guantes desechables en todo momento, y en el caso de que se produzca el contacto de la piel con este tipo de material es necesario lavar la zona con hidróxido sódico 1N durante varios minutos (40).

La realización de **biopsia cerebral** para la confirmación del diagnóstico de ECJ sólo está justificada en aquellos casos en los

que «... exista una probabilidad razonable y seriamente justificada de que el paciente pueda presentar alguna otra alternativa diagnóstica para la que haya tratamiento» (31). Aunque algunas autoridades en la materia sostienen que la biopsia cerebral presenta características neuropatológicas diagnósticas en el 95 % de los casos (31), otras señalan que «... no está indicada la realización de la biopsia cerebral debido a que con mucha frecuencia es negativa en las situaciones en las que las lesiones son focales» (52 [citado en 50]). Con respecto a la microscopia electrónica, y aunque las alteraciones ultraestructurales observadas en las neuronas en casos de ECJ tienen valor para el diagnóstico neuropatológico, autoridades como Gajdusek señalan claramente que «... en ninguno de nuestros casos fue necesario el estudio ultraestructural, que —de todas maneras— no es recomendable dada la imposibilidad de descontaminar los instrumentos utilizados para llevarlo a cabo.» (31). En cualquier caso, la justificación de esta medida diagnóstica —la biopsia cerebral— queda supeditada hoy en día a la valoración clínica y electroencefalográfica (53), a la determinación de los niveles de ubiquitina (54) y de enolasa específica de neuronas (55) en el LCR y -sobre todo- al análisis de genética molecular (en el ADN de leucocitos de sangre periférica) del gen PRNP para la detección de polimorfismos o inserciones de pares de bases que permitiría detectar las formas familiares y —posiblemente— las esporádicas (56).

Con respecto al instrumental quirúrgico utilizado en la biopsia cerebral, y debido a los casos de transmisión iatrogénica de la ECJ por la contaminación del mismo, el UK Department of Health señala que «Los instrumentos utilizados en intervenciones quirúrgicas sobre pacientes con —o con sospecha de— ECJ o de EGSS deben ser destruidos, tanto si son desechables como si no lo son» (57).

El escenario profesional en el que probablemente es necesario adoptar precauciones más estrictas es la **autopsia clínica**, tanto la completa como la limitada al estudio del SNC. A diferencia de la biopsia cerebral, la autopsia del SNC en los pacientes con —o con sospecha de— ECJ está plenamente justificada dado (1) la ausencia de datos epidemiológicos que indiquen la transmisión de la ECJ en este contexto (39), y (2) el interés que la obtención del SNC tiene para el diagnóstico del caso y para la investigación de las EPP y las demencias atípicas (58).

Durante la autopsia sólo debe acceder a la zona de trabajo el personal estrictamente necesario, y éste debe protegerse con bata de celulosa, mascarilla, gafas y dos pares de guantes de látex, todo ello desechable. La extracción del cerebro se lleva a cabo según la técnica habitual con las siguientes modificaciones: (1) la cabeza (y el cuerpo en caso de autopsia completa) se debe lavar con hidróxido sódico 1N; (2) la cabeza del paciente se debe introducir en una bolsa de plástico transparente lo suficientemente amplia como para que sea posible manejar la sierra eléctrica en su interior, con objeto de evitar el aerosol que se produce al serrar la calota craneal; (3) la persona que realiza esta tarea debe llevar -además de los dos pares de guantes de látex- un par de guantes de malla encadenada, que evitan los cortes aunque no los pinchazos; (4) todo el instrumental necesario se debe colocar sobre una almohadilla absorbente (como un «campo estéril»), de manera que no se produzca la contaminación de las superficies adyacentes, y (5) la mesa de autopsia se debe proteger con una cobertura impermeable desechable. Una vez extraídos el cerebro y la hipófisis, todo el instrumental utilizado se introduce en un contenedor de acero inoxidable, que se

sella y se somete a autoclave con vapor a 136 °C durante 1 hora, tras lo cual se puede limpiar con los métodos habituales. La parte eléctrica de la sierra (que no se puede introducir en el autoclave) se debe limpiar mediante frotamiento repetido con hidróxido sódico 2N. La almohadilla absorbente sobre la que se colocó el instrumental, todo el material desechable de protección física (guantes, ...) y la cobertura impermeable que protege la mesa de autopsia, deben ser introducidos en un contenedor de seguridad e incinerados. En los casos en los que se haya producido la contaminación de cualquier superficie, ésta se debe limpiar mediante frotamiento repetido con una solución de hidróxido sódico 2N. El agua utilizada para limpieza -si ello fuera necesario- se debe recoger e incinerar, evitando su drenaje a los sistemas generales de evacuación (40,58,59).

Tabla 3. Procedimientos de esterilización para los tejidos e instrumentos contaminados por el agente de la ECJ*

| |
|---|
| <p>Procedimientos totalmente eficaces (recomendados)</p> <p>Autoclave de vapor a 136° C durante 1 hora.</p> <p>Inmersión en solución 1N de hidróxido sódico durante 1 hora y a temperatura ambiente.</p> <p>Inmersión en ácido fórmico al 96 % durante 1 hora (sólo para tejido).</p> <p>Procedimientos parcialmente eficaces</p> <p>Autoclave de vapor a 121, 132 ó 136° C durante 15 a 30 minutos.</p> <p>Inmersión en solución 1N de hidróxido sódico durante 15 minutos, o bien en hidróxido sódico a menor concentración (< 0,5N) durante 1 hora.</p> <p>Inmersión en lejía (sin diluir, o hasta una dilución máxima de 1: 10) durante 1 hora.</p> <p>Procedimientos no eficaces</p> <p>hervor (cocción), radiación ultravioleta, esterilización con óxido de etileno, etanol, formalina, betapropiolactona, detergentes, compuestos de amonio cuaternario, Lysol, alcohol yodado, acetona, permanganato potásico, autoclave con desplazamiento por gravedad, aire caliente, radiación gamma, ácido peracético</p> |
|---|

* Modificado de Committee on Health Care Issues, American Neurological Association. Precautions in handling tissues, fluids, and other contaminated materials from patients with documented or suspected Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 1986; 19:75-77.

El cerebro se debe colocar en un contenedor de seguridad con formalina al 10 % hasta su fijación y estudio neuropatológico macroscópico, en el que se deben aplicar las mismas medidas de seguridad que se acaban de exponer. Los cortes histológicos elegidos deben ser descontaminados antes de su inclusión en parafina, mediante inmersión en ácido fórmico al 96 % durante 1 hora (60). El tratamiento de las muestras de tejido con ácido fórmico tiene la ventaja añadida de que incrementa la demostración inmunohistoquímica de antígenos (61), además de que al parecer elimina de forma eficaz el agente de las EPP en tejido (60). De todas formas, y sobre todo en lo que se refiere a los casos anteriores a 1990, los procesos de inclusión en parafina, elaboración de los bloques, corte de los mismos y tinción de las preparaciones histológicas, se deben llevar a cabo con extraordinarias medidas de seguridad debido a que se ha demostrado fehacientemente que incluso el tejido de la preparación histológica teñida (es decir, fijado en formalina e incluido en parafina) es capaz de transmitir la enfermedad

(62). Todos los instrumentos utilizados en el procesamiento de las muestras tisulares se deben descontaminar en autoclave de vapor a 136 °C, excepto el material desechable que es incinerado en contenedores de seguridad.

Los **procedimientos específicos de esterilización** que se deben aplicar a los tejidos y materiales contaminados por el agente de la ECJ, propuestos por el Committee on Health Care Issues de la American Neurological Association (ANA), se recogen en la Tabla 3 (40); se ha añadido la utilización de ácido fórmico al 96 % para la descontaminación del tejido fijado en formalina, procedimiento que ha sido introducido con posterioridad a las recomendaciones de la ANA.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Duffy P, Wolf J, Collins G et al. Posible person to person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease. *N Engl J Med* 1974; 290:692-693.
- 2 Prusiner SB. Genetic and infectious prion diseases. *Arch Neurol* 1993; 50:1129-1153.
- 3 Klein R, Dumble LK. Transmission of Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. *Lancet* 1993; 341:768.
- 4 Buyukmihci N, Rorvik M, Marsh RF. Replication of the scrapie agent in ocular neural tissues. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 1980; 77:1169-1171.
- 5 Bernoulli C, Sigfried J, Baumgartner G et al. Danger of accidental person-to-person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease by surgery. *Lancet* 1977; i:478-479.
- 6 Gibbs CJ Jr, Asher DM, Kobrine A, Amyx HL, Sulima MP, Gajdusek DC. Transmission of Creutzfeldt-Jakob disease to a chimpanzee by electrodes contaminated during surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57:757-758.
- 7 Brown P, Preece MA, Will RG. 'Friendly fire' in medicine: Hormones, homografts, and Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 1992; 340:24-27.
- 8 Will RG, Matthews WB. Evidence for case-to-case transmission of Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982; 45:235-238.
- 9 Tange RA, Troost D, Limburg M. Progressive fatal dementia (Creutzfeldt-Jakob disease) in a patient who received homograft tissue for tympanic membrane closure. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1990; 247:199-201.
- 10 Otto D. Jakob-Creutzfeldt disease associated with cadaveric dura. *J Neurosurg* 1987; 67:149.
- 11 Thadani V, Penar PL, Partington J et al. Creutzfeldt-Jakob disease probably acquired from a cadaveric dura mater graft: case report. *J Neurosurg* 1988; 69:766-769.
- 12 Nisbet TJ, MacDonaldson I, Bishara SN. Creutzfeldt-Jakob disease in a second patient who received a cadaveric dura mater graft. *JAMA* 1989; 261:1118.
- 13 Masullo C, Pocchiari M, Macchi G et al. Transmission of Creutzfeldt-Jakob disease by dural cadaveric graft. *J Neurosurg* 1989; 71:954.
- 14 Willison HJ, Gale AN, McLaughlin JE. Creutzfeldt-Jakob disease following cadaveric dura mater graft. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54:940.
- 15 Miyashita K, Inuzuka T, Kondo H et al. Creutzfeldt-Jakob disease in a patient with a cadaveric dural graft. *Neurology* 1991; 41:940-941.
- 16 Esmonde T, Lueck CJ, Symon L, Duchon LW, Will RG. Creutzfeldt-Jakob disease in lyophilised dura mater grafts: report of two cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56:999-1000.
- 17 Martinez Lage JF, Poza M, Sola J et al. Accidental transmission of Creutzfeldt-Jakob disease by dural cadaveric grafts. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57:1091-1094.
- 18 Yamada S, Aiba T, Endo Y, Hara M, Kitamoto T, Tateishi J. Creutzfeldt-Jakob disease transmitted by a cadaveric dura mater graft. *Neurosurgery* 1994; 34:740-743.
- 19 Creutzfeldt-Jakob disease in patients who received a cadaveric dura mater graft, Spain 1985-1992. *Morb Mortal Wkly Rep* 1993; 42:560-563.

- 20 Gibbs CJ Jr, Joy A, Heffner R et al. Clinical and pathological features and laboratory confirmation of Creutzfeldt-Jakob disease in a recipient of pituitary-derived human growth hormone. *N Engl J Med* 1985; 313:734-738.
- 21 Fradkin JE, Schonberger LB, Mills JL et al. Creutzfeldt-Jakob disease in pituitary growth hormone recipients in the United States. *JAMA* 1991; 265:880-884.
- 22 Buchanan CR, Preece MA, Milner RDG. Mortality, neoplasia and Creutzfeldt-Jakob disease in patients treated with pituitary growth hormone in the United Kingdom. *BMJ* 1991; 302:824-828.
- 23 Pocchiari M, Peano S, Conz A et al. Combination ultrafiltration and 6 M urea treatment of human growth hormone effectively minimizes risk from potential Creutzfeldt-Jakob disease virus contamination. *Horm Res* 1991; 35:161-166.
- 24 Adlard P, Preece MA. Safety of pituitary growth hormone. *Lancet* 1994; 344:612-613.
- 25 Heye N, Hensen S, Muller N. Creutzfeldt-Jakob disease and blood transfusion. *Lancet* 1994; 343:298-299.
- 26 Esmonde TF, Will RG, Slattery JM et al. Creutzfeldt-Jakob disease and blood transfusion. *Lancet* 1993; 341:205-207.
- 27 Matthews WB. Transmission of Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 1994; 343:1575-1576.
- 28 Manuelidis EE, Kim JH, Mericangas JR, Manuelidis R. Transmission to animals of Creutzfeldt-Jakob disease from human blood. *Lancet* 1985; ii:896-897.
- 29 Tateishi J. Transmission of Creutzfeldt-Jakob disease from human blood and urine into mice. *Lancet* 1985; ii:1074.
- 30 Créange A, Gray F, Cesaro P et al. Creutzfeldt-Jakob disease after liver transplantation. *Ann Neurol* 1995; 38:269-272.
- 31 Brown P, Gibbs CJ Jr, Rodgers-Johnson P et al. Human spongiform encephalopathy: The National Institutes of Health series of 300 cases of experimentally transmitted disease. *Ann Neurol* 1994; 35:513-529.
- 32 Billette de Villemeur T, Gelot A, Deslys JP et al. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease in three growth hormone recipients: a neuropathological study. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1994; 20:111-117.
- 33 Collinge J, Palmer MS, Dryden AJ. Genetic predisposition to iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 1991; 337:1441-1442.
- 34 Brown P, Cervenakova L, Goldfarb LG et al. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease: an example of the interplay between ancient genes and modern medicine. *Neurology* 1994; 44:291-293.
- 35 Deslys JP, Marce D, Dormont D. Similar genetic susceptibility in iatrogenic and sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J Gen Virol* 1994; 75:23-27.
- 36 Brown P, Cathala F, Raubertas RF, Gajdusek DC, Cataigne P. The epidemiology of Creutzfeldt-Jakob disease: Conclusion of a 15-year investigation in France and review of the world literature. *Neurology* 1987; 37:895-904.
- 37 Masters C, Harris JO, Gajdusek DC, Gibbs CJ Jr, Bernoulli C, Asher DM. Creutzfeldt-Jakob disease: patterns of worldwide occurrence and the significance of familial and sporadic clustering. *Ann Neurol* 1979; 5:177-188.
- 38 Harries-Jones R, Knight R, Will RG et al. Creutzfeldt-Jakob disease in England and Wales, 1980-1984: a case-control study of potential risk factors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51:1113-1119.
- 39 Will RG. Epidemiology of Creutzfeldt-Jakob disease. *Br Med Bull* 1993; 49:960-970.
- 40 Committee on Health Care Issues, American Neurological Association. Precautions in handling tissues, fluids, and other contaminated materials from patients with documented or suspected Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 1986; 19:75-77.
- 41 Schoene WC, Masters CL, Gibbs CJ Jr et al. Transmissible spongiform encephalopathy (Creutzfeldt-Jakob disease): atypical clinical and pathological findings. *Arch Neurol* 1981; 38:473-477.
- 42 Sitwell L, Lach B, Atack E, Atack D, Izukawa D. Creutzfeldt-Jakob disease in histopathology technicians. *N Engl J Med* 1988; 318:854.
- 43 Miller DC. Creutzfeldt-Jakob disease in histopathology technicians. *N Engl J Med* 1988; 318:853.
- 44 Gorman DG, Benson DF, Vogel DG, Vinters HV. Creutzfeldt-Jakob disease in a pathologist. *Neurology* 1992; 42:463.
- 45 Berger JR, David NJ. Creutzfeldt-Jakob disease in a physician: a review of the disorder in health care workers. *Neurology* 1993; 43:205-206.

- 46 Berger JR, David NJ. CJD in health care workers. *Neurology* 1993; 43:2421.
- 47 Weber T, Tumani H, Holdorf B et al. Transmission of Creutzfeldt-Jakob disease by handling of dura mater. *Lancet* 1993; 341:123-124.
- 48 Taylor DM. Inactivation of spongiform encephalopathies agents. *Br Med Bull* 1993; 49:810-821.
- 49 Sawcer SJ, Yuill GM, Esmonde TGF et al. Creutzfeldt-Jakob disease in an individual occupationally exposed to BSE. *Lancet* 1993; 341:642.
- 50 Bell JE, Ironside JW. Neuropathology of spongiform encephalopathies in humans. *Br Med Bull* 1993; 49:738-777.
- 51 Gajdusek DC, Gibbs CJ, Asher DM et al. Precautions in medical care of, and in handling materials from, patients with transmissible virus dementia (Creutzfeldt-Jakob disease). *N Engl J Med* 1977; 297:1253-1258.
- 52 Department of Health: Dr JS Metters. Neuro and Ophthalmic surgery procedures in patients with, or suspected to have, or at risk of developing CJD or GSS. Letter PL(92)CO/4 to Consultants and Health Managers 7/12/92.
- 53 Matthews WB. Definition of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuroepidemiology* 1988; 7:53-55.
- 54 Manaka H, Kato T, Katagiri T et al. Marked increase in cerebrospinal fluid ubiquitin in Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurosci Lett* 1992; 139:47-47.
- 55 Zerr I, Bodemer M, Racker S et al. Cerebrospinal fluid concentration of neuron-specific enolase in diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 1995; 345:1609-1610.
- 56 Tateishi J, Kitamoto T. Development in diagnosis for prion diseases. *Br Med Bull* 1993; 49:971-979.
- 57 Farrington M. Use of surgical instruments in Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 1995; 345:194.
- 58 Bell JE, Ironside JW. How to tackle a possible Creutzfeldt-Jakob necropsy. *J Clin Pathol* 1993; 46:193-197.
- 59 Budka H, Aguzzi A, Brown P, et al. Tissue handling in suspected Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) and other human spongiform encephalopathies (prion diseases). *Brain Pathol* 1995; 5:319-322.
- 60 Brown P, Wolff A, Gajdusek DC. A simple and effective method for inactivating virus infectivity in formalin-fixed tissue samples from patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 1990; 40:887-890.
- 61 Kitamoto T, Ogomori K, Tateishi J, Prusiner SB. Formic acid pretreatment enhances immunostaining of cerebral and systemic amyloids. *Lab Invest* 1987; 57:230-236.
- 62 Brown P, Gibbs CJ Jr, Gajdusek DC, Cathala F, LaBauge R. Transmission of Creutzfeldt-Jakob disease from formalin-fixed, paraffin-embedded human brain tissue. *N Engl J Med* 1986; 315:1614-1615.

ADDENDUM

LA ENCEFALOPATÍA ESPONGIFORME BOVINA Y SU POSIBLE RELACIÓN CON UNA NUEVA VARIANTE DE LA ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT-JAKOB EN INGLATERRA

La encefalopatía espongiforme bovina (EEB) es una enfermedad producida por priones que afecta a la vaca doméstica y que era desconocida antes de 1986 (1). Los estudios epidemiológicos señalaron desde casi el inicio que el origen de la EEB había sido la administración al ganado vacuno de piensos de origen animal procesados comercialmente y contaminados por un agente similar al del scrapie de las ovejas (2). La magnitud de la epidemia de EEB queda reflejada en el hecho de que entre junio de 1987 y noviembre de 1994 la cifra de ani-

males enfermos pasó de 9 a 138.359, todos ellos en Inglaterra (3). Este incremento exponencial en la incidencia de la EEB se ha atribuido a que, hasta julio de 1988 en que el ministerio de agricultura británico elaboró una normativa de carácter prohibitorio, los restos de los animales enfermos sacrificados se utilizaban para la elaboración de piensos para alimentación de ganado vacuno (4).

El 20 de marzo de 1996 el gobierno británico decide trasladar al conocimiento de la opinión pública mundial la existencia de 11 casos de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) atípica, y la posible relación de estos casos con la EEB que afecta a la ganadería vacuna inglesa. Esta decisión es trascendente por las consecuencias económicas, sociales, epidemiológicas y de salud pública —entre otras— que conlleva, e incluso en un primer momento el Ministerio de Agricultura se muestra dispuesto al sacrificio de los 11 millones de vacas —sanas y enfermas— que constituyen la cabaña vacuna del Reino Unido.

En el número de *The Lancet* de 6 de abril de 1996 se publican los 11 casos que han llevado a las autoridades inglesas a dar por cierta la relación entre una enfermedad priónica animal (la EEB) y una enfermedad priónica del ser humano (la ECJ) (5,6). Se ha supuesto que la comercialización para su consumo de la carne procedente de animales enfermos puede haber dado lugar a la transmisión de los priones de las vacas con EEB al ser humano, afectando a éste en forma de ECJ.

Los 11 casos citados parecen representar una forma atípica y hasta ahora no descrita de ECJ. Se diferencia de la ECJ convencional en que la edad de los pacientes es mucho menor, la clínica es diferente, las alteraciones electroencefalográficas no son las clásicas de la ECJ, y las alteraciones neuropatológicas presentan una localización distinta. A pesar de ello, presenta los suficientes puntos en común con la ECJ como para ser considerada una nueva variante clínico-patológica de la ECJ. Los autores consideran que la exposición al agente de la EEB es la «explicación más razonable» para esta nueva forma de ECJ, aunque reconocen que «en el momento presente no existe ninguna prueba objetiva de que esto sea así, y también son posibles otras explicaciones» (5).

En resumen, los hechos son que entre 1994 y 1995 se han detectado en Inglaterra 11 casos de una nueva variante de ECJ, que en este país existe desde hace 10 años una epidemia de EEB, y que la relación causal entre ambos sucesos dista mucho de haber sido epidemiológicamente demostrada. A pesar de ello, la ingestión de productos alimentarios derivados de animales con EEB podría representar «la aparición de un nuevo factor de riesgo para la ECJ» (6).

REFERENCIAS

- 1 Wells GAH, Scott AC, Johnson CT, et al. A novel progressive spongiform encephalopathy in cattle. *Vet Rec* 1987; 121:419-420.
- 2 Wilesmith JW, Wells GAH, Cranwell MP, Ryan JBM. Bovine spongiform encephalopathy: epidemiological studies. *Vet Rec* 1988; 123:638-644.
- 3 Wells GAH, Wilesmith JW. The neuropathology and epidemiology of bovine spongiform encephalopathy. *Brain Pathol* 1995; 5:91-103.
- 4 Wilesmith JW. Epidemiology of bovine spongiform encephalopathy. *Semin Virol* 1991; 2:239-245.
- 5 Will RG, Ironside JW, Zeidler L, et al. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 1996; 347:921-925.
- 6 Report of a Meeting of Physicians and Scientists, St. Thomas'Hospital, London. Creutzfeldt-Jakob disease in a young woman. *Lancet* 1996; 347:945-948.