



**LAS ENCEFALOPATÍAS ESPONGIFORMES
TRANSMISIBLES HUMANAS.
UNA VISIÓN DESDE LA SALUD PÚBLICA.**

**Registro Nacional de Encefalopatías
Espongiformes Transmisibles Humanas**

Area de Epidemiología Aplicada

Centro Nacional de Epidemiología. ISCIII.

Versión 10 Abril 2008



LAS ENCEFALOPATÍAS ESPONGIFORMES TRANSMISIBLES HUMANAS. UNA VISIÓN DESDE LA SALUD PÚBLICA.

**Registro Nacional de Encefalopatías Espongiformes Transmisibles Humanas
(RNEETH)**

Área de Epidemiología Aplicada

Centro Nacional de Epidemiología. ISCIII. Madrid.

Las encefalopatías espongiformes transmisibles (EET) o prionopatías son un grupo de enfermedades neurodegenerativas causadas por un agente patógeno transmisible que afectan tanto al hombre como a los animales. En humanos, este grupo de enfermedades incluye a la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ), el kuru, el síndrome de Gerstmann-Straüssler-Sheinker (GSS), el insomnio familiar fatal (IFF) y la variante de la ECJ (vECJ)(1). La encefalopatía espongiforme bovina (EEB) del ganado vacuno y el scrapie o tembladera del ganado ovino y caprino representan las prionopatías animales más importantes.

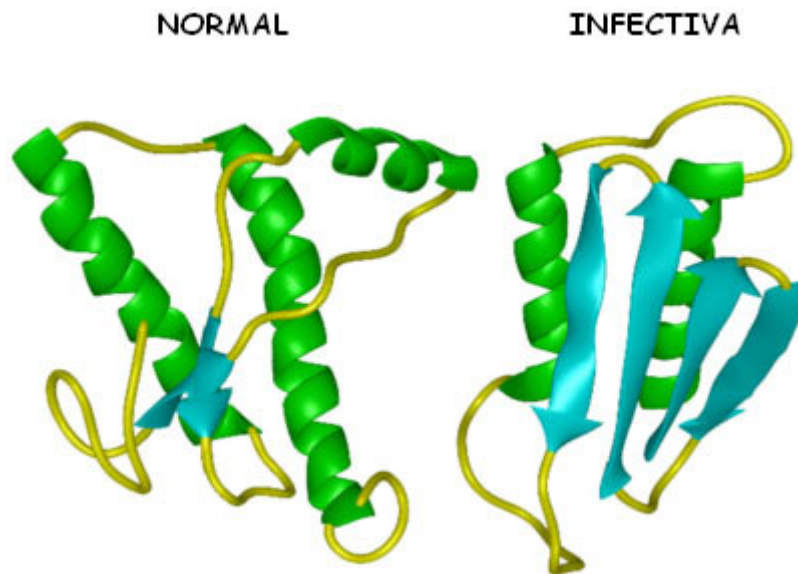
Aunque la tembladera del ganado ovino y caprino había sido descrita hace más de 2 siglos, la primera referencia de una prionopatía en humanos la realizaron Creutzfeldt y Jakob, patólogos alemanes, que llevaron a cabo las primeras descripciones de la enfermedad. Sus trabajos fueron publicados a comienzo de los años 20, detallando el caso de algunos pacientes con síndromes neurológicos complejos, que evolucionaban rápidamente y que no se identificaban con ninguna de las entidades conocidas hasta ese momento.

1. AGENTE CAUSAL: PRIÓN

Desde el punto de vista patológico estas enfermedades presentan una combinación variable de pérdida neuronal, gliosis (multiplicación de células no neuronales), espongiosis (vacuolización del tejido cerebral) y amiloidosis (depósitos extracelulares de la proteína PrP). Desde el punto de vista molecular, las prionopatías se caracterizan por la existencia de isoformas anormales de la proteína del prion (PrP).

Durante los últimos años, numerosas líneas de evidencia indican que el agente patógeno de las EETs es una partícula transmisible denominada "prion" que está compuesta únicamente por la isoforma anormal, infecciosa (PrP^{Sc}) de una proteína celular normal (PrP^C) (ver Fig. 1). Actualmente se cree que PrP^{Sc} deriva de PrP^C mediante un proceso post-traducciona l que involucra un cambio conformacional, que se manifiesta en el aumento del contenido en estructuras en hojas beta. Este cambio convierte a la PrP^{Sc} en susceptible de auto-asociación, formando agregados estables y resistentes a la digestión por proteasas, que son responsables de la transmisibilidad de la enfermedad.

Figura 1. Estructura tridimensional de proteína priónica, PrP^C vs. PrP^{Sc}



Los priones son agentes patógenos con características únicas derivadas de su especial naturaleza, y que se enumeran a continuación:

- Son agentes transmisibles no convencionales carentes de ácidos nucleicos
- El único componente conocido es una proteína endógena incorrectamente plegada (PrP^{Sc})
- Presentan una gran resistencia a la mayoría de los procedimientos de desinfección tradicionales.
- Producen una respuesta inmune e inflamatoria casi inexistente
- En tejidos accesibles (sangre, orina) se encuentran en muy baja concentración
- Su distribución en distintos tejidos es irregular, expresándose principalmente en el SNC, y tejido linforreticular
- Las enfermedades causadas por estos agentes tienen largos periodos de incubación

Actualmente, los procedimientos recomendados por la OMS para la desinfección de material contaminado con priones son el tratamiento con hidróxido sódico 1M o hipoclorito sódico 2% durante 1 hora y el autoclavado a 134^º durante al menos 18 min. Sin embargo, estos procedimientos son extremadamente drásticos y no son aplicables en numerosas situaciones. Por ello, se están desarrollando métodos alternativos de descontaminación que permitan su utilización con instrumental delicado y en otras situaciones en las que no son aplicables los métodos anteriores (World Health Organization. WHO Guidelines on Tissue Infectivity Distribution in Transmissible Spongiform Encephalopathies, 2006.)

2. ETIOLOGÍA DE LAS EET EN HUMANOS

Según su etiología, las EET pueden clasificarse en tres categorías: esporádicas, hereditarias y adquiridas (Ver tabla 1). Las prionopatías humanas adquiridas incluyen la ECJ iatrogénica, el kuru y la variante de la ECJ (vECJ). Los casos esporádicos de ECJ ocurren en todos los países con una distribución homogénea y una incidencia de aproximadamente entre uno y dos casos por millón de habitantes y año. Alrededor del 15 % de los casos de EET humanas son de carácter hereditario y están asociados a mutaciones en el gen que codifica para la proteína del prion (PRNP) (Prusiner, 2001).

Tabla 1. Enfermedades por priones en humanos. Clasificación etiológica

TIPO CAUSAL	ENTIDAD ANATOMOCLINICA
Esporádica	ECJ típica (cumple criterios para clasificación epidemiológica) ECJ formas atípicas
Adquirida	ECJ yatrogénica Kuru Variante ECJ
Genética (hereditaria)	ECJ Familiar IFL GSS

ECJ: Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob; IFL: Insomnio Familiar Letal; GSS: Síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker

2.1 FORMAS CON IMPACTO EN MEDIDAS DE SALUD PÚBLICA ACTUALMENTE LIMITADO

De causa no conocida o esporádicas

La ECJ esporádica se caracteriza clínicamente por una demencia rápidamente progresiva, que lleva a la muerte generalmente antes del año desde la aparición de los primeros síntomas. Los síntomas de comienzo pueden ser variados, lo más frecuente es la presencia de deterioro cognoscitivo, aunque pueden aparecer síntomas focales, alteraciones de la conducta, trastornos de coordinación motora (ataxia cerebelosa), signos o síntomas piramidales y extrapiramidales y alteraciones visuales de origen en corteza cerebral y, sobre todo posteriormente, mioclonias (sacudidas o contracciones musculares bruscas e involuntarias). El curso clínico es rápido con una media de duración de 4 a 7 meses. La edad de afectación más frecuente oscila en un rango de 45 a 75 años. La causa de las formas esporádicas no está aclarada, aunque se ha planteado como hipótesis la aparición de una mutación somática o incluso – para una proporción considerable – la transmisión quirúrgica.

En el Registro Nacional a fecha de 3 de abril de 2008 se acumulan datos de 735 casos de ECJ esporádica confirmada o probable. Las incidencias de ECJ esporádico en España son similares a las descritas en países de nuestro entorno (incluidas las altas

tasas de la CA de Cantabria y País Vasco similares a las recientemente halladas en Suiza, Bélgica o Austria).

Adquiridas o de causa conocida

Las EETH a las que puede ser adscrita una causa y un tiempo de comienzo del proceso causal se caracterizan por su largo periodo de incubación, que puede ser frecuentemente de entre 5 y 10 años, aunque se han descrito incluso próximos a dos décadas.

Las formas iatrogénicas o transmitidas accidentalmente se manifiestan anatomopatológicamente con una mayor afectación del cerebelo y ganglios basales, que se traduce en una sintomatología predominantemente motora de tipo cerebeloso, seguida de deterioro cognoscitivo. Los casos iatrogénicos (Tabla 3) se deben principalmente a implantes de duramadre biológica y al tratamiento con hormona del crecimiento y gonadotropina derivada de glándula pituitaria, todos ellos obtenidos de cadáveres humanos. También se han atribuido casos, aunque de forma excepcional, al uso de instrumentos de neurocirugía contaminados y al trasplante de córnea. En Reino Unido, EEUU y Francia se han descrito más de 80 casos debidos a hormona del crecimiento. Globalmente, los casos registrados como iatrogénicos en todo el mundo superan la cifra de 400.

Tabla 3
Causas de transmisión iatrogénica de la ECJ
- Hormona de crecimiento y gonadotropina
- Injertos de duramadre
- Trasplante de córnea
- Electrodo, instrumentos de neurocirugía
- Riesgo quirúrgico: estudios caso-control no concluyentes

Actualmente el riesgo de transmisión iatrogénica ha disminuido debido a que se han tomado una serie de medidas como la obtención de hormona de crecimiento por tecnología recombinante o la sustitución de duramadre por otros tejidos conectivos o por material sintético. En España, todos los casos iatrogénicos están relacionados con implantes de duramadre liofilizados anteriores a 1989, fecha en que se modificaron los procedimientos industriales de extracción de estos tejidos. La literatura recoge al menos 6 casos iatrogénicos españoles. En el Registro Nacional de ECJ se reconocen actualmente 6 casos iatrogénicos, todos por implantes de duramadre (Lyodura), que dadas las fechas de sus intervenciones pertenecerían a lotes de épocas en las que no se había introducido el tratamiento que garantiza la denaturación de posibles priones contaminantes.

La forma familiar de la ECJ se debe a una mutación en el gen que codifica la proteína priónica y se transmite de forma autosómica dominante. Este gen se localiza en el brazo corto del cromosoma 20. Es mucho menos frecuente que la forma esporádica. Aproximadamente de un 10% a un 15% de los casos de ECJ son formas familiares, siendo 36 casos los recogidos en el Registro Español.

En 1986, Lugaresi y colaboradores (2) describieron un nuevo cuadro familiar caracterizado por insomnio progresivo y disautonomía en forma de hipertermia, sudoración, miosis y trastornos esfinterianos a los que se añadía posteriormente un estado confusional que llegaba hasta el coma, provocando la muerte a los 9 meses. La

enfermedad, que se denominó Insomnio Familiar Letal (IFL), se transmite también de forma dominante y se debe a una mutación en el gen que codifica la proteína priónica. En España, a 3 de abril de 2008, se han declarado al Registro Nacional 37 casos de IFL; la mayoría de ellos se han dado en el País Vasco donde constituyen una clara agrupación.

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

El Kuru es otra encefalopatía producida por priones detectada únicamente en la tribu *fore* de Papua Nueva Guinea. En 1957 Gajdusek y Zigas describieron una enfermedad entonces desconocida, de carácter letal, definida por pérdida de coordinación motora (ataxia) que solía acabar en demencia y fallecimiento, que muchos de los habitantes de esa zona y fundamentalmente jóvenes de ambos sexos y mujeres adultas presentaban. Los individuos afectados probablemente adquirirían el Kuru a través del canibalismo ritual. Esta práctica se abolió hacia 1965 y actualmente esta forma ha desaparecido casi por completo.

Diagnóstico de las EET humanas

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 cual es fundamental realizar la necropsia en aquellos casos en los que se sospecha enfermedad por priones. La identificación de la proteína priónica en tejido cerebral es actualmente el marcador diagnóstico más fiable en esta patología; esta proteína puede ser detectada mediante técnicas de Western blot, pero tienen el inconveniente de que necesitan procesamiento de tejido cerebral fresco lo cual disminuye su uso debido a la capacidad infectiva de la proteína priónica en estos tejidos. Otra posibilidad es la detección mediante técnicas de inmunohistoquímica (basadas en la reacción antígeno-anticuerpo) realizadas con material tratado con ácido fórmico que anula la infectividad.

Una prueba importante para el diagnóstico de 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 disminuye en cerebro y aumenta en LCR. De acuerdo con series amplias, esta prueba ha mostrado altos valores predictivos y actualmente se considera una herramienta muy útil, aunque no decisiva en el diagnóstico premortem de la ECJ.

El EEG es otra prueba que ha demostrado utilidad en el diagnóstico de la ECJ, aunque el trazado típico no aparece en todos los pacientes. Este patrón típico consiste en complejos de ondas agudas y lentas (complejos trifásicos), periódicos, sincrónicos, ampliamente distribuidas en ambos hemisferios cerebrales. No obstante en diferentes fases de la enfermedad se pueden observar otro tipo de patrones.

Para la asignación del carácter hereditario de la enfermedad es suficiente la identificación de mutaciones en el gen que codifica para la proteína priónica (*PRNP*), lo que a menudo sucede en casos sin antecedentes familiares de enfermedad por priones. Hasta el momento se han identificado más de 20 tipos de mutaciones diferentes. Estas mutaciones no se encuentran en los casos esporádicos, ni en las transmitidas accidentalmente.

Otro 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).

Independientemente del juicio clínico sobre el que se asienta la opinión diagnóstica en cada caso, existen unos criterios definidos para establecer el grado de certeza en el diagnóstico que se aplican para la clasificación epidemiológica de los casos. Estos criterios fueron modificados en 1998, y desde entonces se denominan criterios OMS, revisados por Zerr et al (Neurology 2000; 55: 811-815), actualizados en [Bratislava 2003](#) y en vías de publicación.

2.2 LA VARIANTE DE LA ECJ

Antecedentes, causalidad y características clínicas

En 1990, debido fundamentalmente a la emergente epidemia de Encefalopatía Espongiforme Bovina (EEB) también conocida como el "mal de las vacas locas", el Reino Unido puso en funcionamiento en Edimburgo la Unidad de Vigilancia Epidemiológica de la ECJ con el fin de detectar cualquier posible cambio que surgiera en la epidemiología de la ECJ. A partir de 1993 en otros países de la Unión Europea también se fueron instaurando estas Unidades de Vigilancia. En España se creó una de ellas en el Instituto de Salud Carlos III en 1995, que recoge casos desde 1993. En Marzo de 1996, la Unidad de Vigilancia de Edimburgo y un grupo de investigadores extranjeros asociados describieron 10 enfermos que habían presentado recientemente una forma de ECJ que se diferenciaba de los casos esporádicos de esta enfermedad y que se denominó nueva variante de ECJ (nvECJ) (3). Actualmente se prefiere utilizar el nombre de variante de ECJ (vECJ). Las principales características diferenciales entre la forma clásica de ECJ y esta variante descrita en 1996 se sintetizan en la Tabla 4.

Tabla 4. Diferencias entre la forma esporádica y la variante de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob * Datos a 3 de abril de 2006

Forma esporádica de la ECJ	Variante de la ECJ
Identificada por Creutzfeldt y Jakob en los años 20.	Descrita en Gran Bretaña en 1996.
Incidencia Aproximadamente 1-1.5 casos por millón de habitantes y año.	Incidencia* Identificada en un total de 207 personas (166 en Reino Unido y 41 en otros países) aunque sin confirmación neuropatológica en algunos casos.
Edad de comienzo La gran mayoría por encima de 55 años.	Edad de comienzo La gran mayoría en un rango de 15 a 55 años.
Etiología Forma esporádica (~ 90 %) P Desconocida Forma familiar (~ 10%) P Genética Forma yatrogénica P Intervención médica	Etiología Posiblemente por consumo alimentario de productos que contienen tejido nervioso de ganado vacuno afectado de encefalopatía espongiiforme bovina. En Reino Unido se han identificado 3 <u>casos secundarios</u> de vECJ confirmada y un caso de enfermedad priónica sin afectación neurológica, de probable transmisión por transfusión sanguínea de donante que luego desarrolló la vECJ
Síntomas mas frecuentes Demencia rápidamente progresiva, mioclonias y mutismo acinético. En algunas ocasiones alteraciones cerebelosas.	Síntomas mas frecuentes Síntomas psiquiátricos tempranos y/o síntomas sensitivos (disestesias, dolor) posteriormente síntomas neurológicos.
Duración de la enfermedad En general es inferior al año, con una media de duración entre 4 y 6 meses.	Duración de la enfermedad Algo más de un año (un promedio de 14 meses).
Diagnóstico Complejos periódicos de ondas agudas y lentas en el EEG. Alta sensibilidad de la prueba de la proteína 14-3-3 en LCR. Estudio anatomopatológico o identificación de proteína priónica en tejido cerebral por Western blot .	Diagnóstico Ausencia de complejos periódicos de ondas agudas y lentas en el EEG. Baja sensibilidad de la prueba de la proteína 14-3-3 en LCR Estudio anátomopatológico: identificación de placas amiloides ("placas floridas") o de proteína priónica en tejido cerebral por Western blot.

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

La vECJ se caracteriza por presentar síntomas iniciales psiquiátricos o sensitivos (dolor o disestesias) y posterior aparición de un cuadro neurológico. Aunque los síntomas psiquiátricos que manifiestan estos pacientes son muy heterogéneos, la gran mayoría de ellos presentan depresión, ideas delirantes y/o alucinaciones. Posteriormente se instauran síntomas, que incluyen ataxia, movimientos involuntarios (corea, mioclonias, etc.) y alteraciones cognitivas y los pacientes evolucionan negativamente en sus déficits neurológicos estableciéndose una demencia. En las fases finales se da con frecuencia la aparición de mutismo acinético. Los síntomas neurológicos claros suelen aparecer aproximadamente a los 6 meses del comienzo clínico de la enfermedad.

Además de por las características clínicas, estos nuevos casos también diferían de la forma esporádica de ECJ en sus características genéticas y neuropatológicas. Mientras la forma esporádica aparece generalmente en edades avanzadas, con un pico de incidencia a los 70 años, la vECJ ocurre en personas mucho más jóvenes, con una media de edad de alrededor de 27 años (aunque la Unidad de Vigilancia de Edimburgo comunicó el primer caso diagnosticado en una persona de edad avanzada, 74 años). El curso clínico no es tan rápido como en la forma esporádica, y suele durar más de un año. La histología de la vECJ se caracteriza por la formación de notables depósitos de proteína priónica en tejido cerebral rodeados de vacuolas (*placas floridas*) y, a diferencia de la forma esporádica, se han encontrado también depósitos de esta proteína en órganos linfoides periféricos (amígdala faríngea, plexo rectal, etc.) cuya presencia – identificada en algunas piezas quirúrgicas de apendicectomías – precedía a la aparición de síntomas clínicos neurológicos.

Las manifestaciones clínicas de la vECJ varían geográficamente. Los casos franceses, de aparición cronológicamente posterior, se inician a edades más tardías y su duración de enfermedad es mayor. Los casos secundarios del Reino Unido también presentan inicio a edades más avanzadas. En general se admite que la vECJ u otro tipo de enfermedad priónica puede adquirir formas nuevas de expresión clínica.

Relación de la variante de ECJ con la Encefalopatía Espongiforme Bovina

Los primeros casos de la vECJ fueron relacionados rápidamente con la epidemia de EEB que había surgido en el Reino Unido hacía unos 10 años. LA EEB afecta a ganado vacuno y fue reconocida como enfermedad específica del ganado en 1985. Sin embargo, desde hace unos 250 años se conoce una encefalopatía de similares características denominada *scrapie* o "*tembladera*", que afecta al ganado ovino con cierta frecuencia, en prácticamente todo el mundo y se da con alta prevalencia en Reino Unido.

Existen varias razones por las que la vECJ se ha relacionado con la EEB. Las más importantes son la demostración de la similitud molecular de los priones causantes de la vECJ y de la EEB que pone en evidencia que estas dos enfermedades están causadas por la misma cepa de prión, diferente de las cepas que producen la forma clásica de la enfermedad. Así mismo, experimentos de transmisión en animales de laboratorio han demostrado un comportamiento similar de los agentes infecciosos presentes en la variante de la enfermedad y en la EEB y su diferencia con aquellos propios de otras encefalopatías espongiformes.

La fuente de contaminación parece estar relacionada con el consumo de animales bovinos y sus derivados. Sin embargo, en las investigaciones llevadas a cabo no se ha podido demostrar en ninguna de las formas de EETs que el agente infeccioso esté presente en cantidades importantes en músculo. Por ello, se cree que la transmisión es consecuencia de la contaminación de la carne de ternera con tejido nervioso. Esta contaminación se habría podido producir por varios mecanismos, siendo posiblemente el más importante la presencia de residuos de médula espinal y ganglios paraespinales en la pasta de "carne obtenida mecánicamente" (un extracto de carne de reses obtenido mediante chorros de agua a presión) que podía legalmente ser añadido a los productos de carne preparada, tales como pasteles de carne, salchichas y hamburguesas de baja calidad. Ya inicialmente en el RU, y posteriormente en el resto de países afectados incluido España, se implantaron medidas para eliminar estas fuentes de potencial contaminación.

Susceptibilidad a la infección

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

Sin embargo, la ausencia hasta este momento de casos de vECJ en portadores de valina en el codon 129 probablemente no significa que esta variante genética confiera una protección absoluta contra la vECJ, de forma que se excluya la posibilidad de que en algún momento puedan aparecer casos de enfermedad en estos genotipos (metionina/valina o valina/valina). Alternativamente, podría especularse que estas personas son más resistentes a la enfermedad y la desarrollarían después de periodos de incubación más largos. Estas incertidumbres se deben a que la vECJ es una enfermedad de reciente aparición, siendo pronto todavía para sacar conclusiones a este respecto.

Posibles casos secundarios

La existencia de casos de vECJ u otras patologías secundarios – originados a partir de los denominados primarios o por transmisión alimentaria – ha sido recientemente sugerida. En 2004 se publicó un caso del Reino Unido de edad relativamente avanzada con antecedentes de recepción de sangre completa de un donante que desarrolló la vECJ 3.5 años después de la donación. En el mismo año en el RU, tras seguimiento de una cohorte de receptores de sangre o hemoderivados provenientes de donantes que posteriormente desarrollaron la vECJ, se identificó un fallecimiento por causa no neurológica de un receptor con depósito de proteína priónica en bazo, que era portador de un alelo codica para valina en el codón 129 del gen PRNP. Posteriormente se han descrito en Reino Unido otros dos casos de vECJ atribuidos a transfusión sanguínea. Las implicaciones de estas observaciones sobre las medidas de salud pública son de gran importancia, particularmente en el Reino Unido.

Diagnóstico de la Variante de ECJ

Al igual que en la forma esporádica, el diagnóstico definitivo de la vECJ también requiere la confirmación por anatomía patológica. Como ya se ha comentado, las alteraciones neuropatológicas de la variante de la ECJ difieren de aquellas de los casos típicos esporádicos. Presentan un pronunciado aspecto esponjiforme en los ganglios basales y el tálamo junto con una severa astrocitosis talámica, así como placas floridas (formadas por un núcleo denso y rodeadas por un halo de aspecto esponjiforme), distribuidas en un elevado número por la corteza cerebral, particularmente en el lóbulo occipital y en el cerebelo.

En los casos de vECJ, el EEG no es útil para ayudar a establecer el diagnóstico, ya que no aparecen los complejos periódicos típicos de la ECJ al generarse un patrón de anomalías no específico. Excepcionalmente los casos de vECJ presentan patrón de EEG típico de ECJ esporádico en fases muy avanzadas de la enfermedad, lo cual puede inducir a errores diagnósticos atribuyendo el caso a la enfermedad esporádica. Tampoco la prueba de la proteína 14-3-3 es de utilidad diagnóstica ya que se ha visto que tanto la especificidad como la sensibilidad y los valores predictivos son bajos en esta nueva forma de la enfermedad.

Para el diagnóstico de probabilidad de la vECJ es importante la realización de la resonancia magnética ya que parece muy constante (sensibilidad próxima al 90%) la existencia de hiperintensidad característica en la porción posterior del tálamo (signo del pulvinar). La biopsia de amígdala podría llegar a ser una prueba útil para el diagnóstico de vECJ, ya que se ha visto que es posible detectar la proteína priónica infectiva mediante técnicas de Western blot y de inmunohistoquímica en tejido linfático. La utilidad de este diagnóstico se restringe a enfermos con sospecha de otras patologías .

Hasta la fecha, no se han demostrado procedimientos eficaces de tratamiento de la enfermedad en ninguna de sus variantes.

Casos notificados de variante de ECJ y predicciones sobre su evolución a nivel mundial

Hasta abril de 2008 han sido diagnosticados 204 casos primarios de vECJ y 3 casos secundarios a transfusión (Tabla 5) en todo el mundo. De ellos la mayor parte han sido notificados en Reino Unido.

Tabla 5. Casos acumulados de variante de ECJ. Actualizado abril de 2008

País	Casos primarios (vivos)	Casos secundarios a transfusión (vivos)	Residencia acumulada en el RU >6 meses entre 1980-96
RU	163 (3)	3 (0)	166
Francia	23 (2)	-	1
Irlanda	4 (0)	-	2
Italia	1 (0)	-	0
EEUU	3 [†] (0)	-	2
Canada	1 (0)	-	1
ArabiaSaudi	1 (1)	-	0

Japón	1* (0)	-	0
Holanda	2 (0)	-	0
Portugal	2 (1)	-	0
España	3 (0)	-	0

La evolución de la epidemia de esta enfermedad en humanos es todavía impredecible pero resulta evidente el marcado descenso de casos nuevos en el Reino Unido desde 1999 y de defunciones desde el 2000. La mayor parte de la incertidumbre sobre la extensión de la epidemia se puede atribuir al hecho de que el periodo de incubación es desconocido, a la imposibilidad de descartar que se produzcan casos en individuos con valina en el codon 129 y a la dificultad de interpretación etiológica y pronóstica de los posible casos secundarios de vECJ o de otras patologías relacionadas con priones y todavía mal conocidas, como el caso subclínico en 2004 citado anteriormente.

La epidemia de vECJ en el RU y en Francia parece haberse limitado a números próximos al límite inferior de la predicciones realizadas inicialmente teniendo en cuenta modelos matemáticos que asumían periodos de incubación largos (décadas), oscilando el intervalo de casos totales en RU desde poco mas de un centenar de personas hasta decenas de miles. Este comportamiento sugiere un periodo medio de incubación de entre 5 y 10 años con las primeras infecciones en humanos ocurridas a mediados o finales de los 80, cuando la exposición a la EEB fue máxima. Si este comportamiento persiste, los casos de vECJ seguirían siendo escasos porque las medidas para eliminar la exposición en humanos en RU se introdujeron en 1989. El comienzo de la epidemia constituida por casos de vECJ en residentes en otros países como en el caso de Francia, sin antecedente de estancias de media o larga duración – seis o más meses - en el Reino Unido, podría sugerir que en este caso la máxima exposición fue posterior a 1989.

Otro posible riesgo es la transmisión de la vECJ de persona a persona. En este caso, si un gran número de personas estuvieran en periodo de incubación de la enfermedad, el riesgo potencial de transmisión podría ser importante. En particular y casi exclusivamente, esto podría estar sucediendo en el RU. Estas personas, aparentemente sanas y no identificables en su condición de portadores, están siendo sometidas a las mismas intervenciones médicas y quirúrgicas que la población general, incluyendo endoscopias, cateterismos, operaciones quirúrgicas y donación de sangre y tejidos. Ya que la distribución del agente infeccioso en los tejidos de los pacientes con vECJ es diferente a la que presentan las otras formas de ECJ, las intervenciones quirúrgicas y procedimientos médicos u odontológicos podrían entrañar un riesgo superior al "casi insignificante" que clásicamente se ha considerado para la ECJ esporádica. El departamento de salud del RU dispone de una organización –el HPA-CJD Incidents panel- dedicada al trazado y seguimiento de varios centenares de estas personas en y fuera del RU, procurando asesoramiento para prevenir una posible diseminación secundaria a terceros (4).

La vECJ en España

Sin encontrarse indicios de su existencia hasta 2005, la presencia de casos de vECJ en España ha sido investigada por el sistema de vigilancia desde sus comienzos, analizando incluso casos declarados de EETH en fechas previas a la publicación en 1996 de los primeros casos en el Reino Unido. Según el Boletín Epidemiológico de Febrero 2003 (5) y comunicación a la Sociedad Española de Epidemiología (Cáceres, octubre 2004), cuatro casos habían cumplido en algún momento criterios de variante

de ECJ posible, dos en época previa a su declaración al Registro, y otros dos, posteriormente, confirmándose en uno la ECJ esporádica y exhibiendo biopsia amigdalina negativa el otro. Es útil considerar que muchas encefalopatías, a veces incluso posteriormente reversibles, cumplen criterios de posible vECJ, lo que en la práctica hace que un caso de posible vECJ tenga una muy baja probabilidad de tratarse realmente de vECJ, no siendo finalmente notificada a la red europea ni computada en las estadísticas de vECJ.

El primer caso español de la variante de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob fue notificado al registro nacional en Mayo de 2005 cumpliendo también criterios de ECJ esporádico probable. Se trataba de una joven nacida en 1978, residente en Madrid que falleció en julio de 2005 tras un cuadro clínico e imagen en resonancia magnética atípicos. El estudio neuropatológico e histoquímico confirmó el diagnóstico de vECJ en Agosto de 2005.

El segundo caso correspondió a un hombre nacido en 1967, residente en la Comunidad de Castilla y León, que comenzó con síntomas en mayo de 2007 falleciendo en febrero de 2008, y confirmándose el caso en el estudio post-mortem.

El tercer caso se dio en una mujer nacida en 1957, residente en la Comunidad de Castilla y León. Comenzó con síntomas en febrero de 2006 y falleció el 28 de diciembre de 2007. La prueba de proteína 14-3-3 en líquido cefalorraquídeo negativa, confirmándose el caso en estudio post-mortem.

En ninguno de los tres casos se identificaron factores de riesgo asociados con la vECJ, ni mutaciones. Los tres casos fueron homocigotos Metionina/Metionina en el codón 129 del gen *PRNP*.

Predicciones para España en lo referente a vECJ

Durante el final de la pasada década, en diversas ocasiones y a demanda de los usuarios del sistema de vigilancia Español para EETH, el personal del Registro ha caracterizado las expectativas respecto a los casos esperados de vECJ en nuestro país. Las primeras predicciones arrojaron cifras de entre 2 y 70 casos citadas en documentos internos. En general: 1) el nivel de exposición de la población española a factores de riesgo para vECJ ha sido difícil de calcular ante la falta de datos oficiales y fiables respecto a la EEB local e importaciones desde el RU; 2) el desarrollo de la epidemia en Reino Unido y Francia ha seguido un curso con cifras próximas a las predichas por autores de dichos países, 194 casos en RU y 33 en Francia (6,7); 3) datos recientes y comparativos respecto a cifras de RU y Francia (magnitud de la afectación de la cabaña nacional y de las importaciones de carne de vacuno desde el RU, como se señala mas adelante) sugieren que el nivel de exposición acumulada a tejido de vacuno afectado por la EEB en España podría ser al menos unas 60 veces inferior al experimentado por la población de Reino Unido y unas cinco veces inferior al de la población francesa. Desconocemos la existencia estudios predictivos de ese tipo en nuestro país, aunque la necesidad de este tipo de datos es notoria. Teniendo en cuenta estas incertidumbres, y salvo cambios inesperados en la incidencia de vECJ en esos países, el número de casos de vECJ esperados en España en esta y la siguiente década no debería superar la decena.

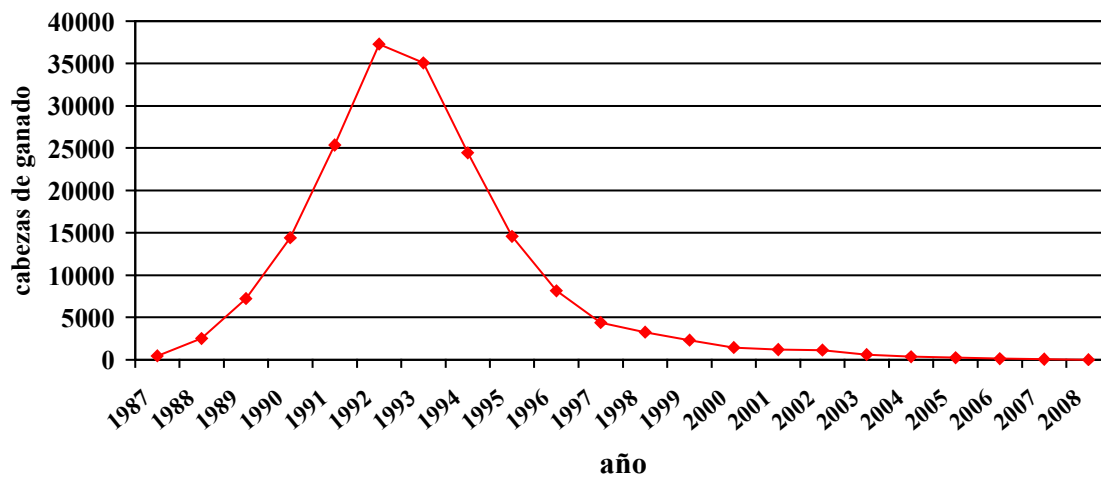
3.- LA EPIZOOTIA DE ENCEFALOPATÍA ESPONGIFORME BOVINA

En Reino Unido la epizootia de EEB empezó en 1985 y ha afectado ya al menos a 200.000 cabezas de ganado vacuno (Figura 2). Casos de EEB han aparecido en otros

países (Tabla 6), incluido España, como resultado de la importación de animales infectados o de alimentos con suplementos cárnicos para el ganado. En la mayor parte de los países excepto Japón y algunos de la Europa del Este las cifras muestran un descenso en la epizootia.

Figura 2. Evolución de la EEB en Reino Unido.

Datos actualizados a 30 de marzo de 2008.



La interpretación de las cifras de la tabla 6 es problemática, ya que depende del tipo de vigilancia llevada a cabo de forma predominante (por identificación morfológica de lesiones o por detección en reses sin o con manifestaciones clínicas por test rápidos). Desde el 1 de enero de 2001, se realizan obligatoriamente en todos los países de la Unión Europea – aunque su implementación inicialmente dependía de la disponibilidad técnica para su realización - de las pruebas rápidas post-mortem específicas para EEB (Western Blot o ELISA en muestras de tronco cerebral). Esto produjo un aumento de los casos diagnosticados en la mayoría de los países y la aparición de los primeros casos en aquellos países donde todavía no se había detectado ninguno, como en España.

Tabla 6. Casos notificados en Europa de EEB**Número de casos de encefalopatía espongiforme bovina**Fuente: Oficina Internacional de Epizootias (OIE) www.OIE.int.

Ultima actualización: 31/03/2008

Pais/Año	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Austria	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2	2	1	
Bélgica	0	0	0	0	0	0	0	0	1	6	3	9	46	38	15	11	2	2		
Canadá	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	1	5	3	1
Chequia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	4	7	8	3	2	
Dinamarca	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	6	3	2	1	1	0		
Finlandia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0		
Francia	0	0	5	0	1	4	3	12	6	18	31	161	274	239	137	54	31	8		
Alemania	0	0	0	1	0	3	0	0	2	0	0	7	125	106	54	65	32	16	4	
Grecia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0		
Irlanda	15	14	17	18	16	19	16	73	80	83	91	149	246	333	183	126	69	41	24	6
Israel	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
Italia	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	48	38	29	7	8	7	2	
Japón	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	2	4	5	7	10	3	
Liechtenstein	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0		
Luxemburgo	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	
Holanda	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2	20	24	19	6	3	2		
Polonia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	5	11	19	10	7	
Portugal	0	1	1	1	3	12	15	31	30	127	159	149	110	86	133	92	46	33		
Eslovaquia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	6	2	7	3	0		
Eslovenia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	2	1	1	1	
España	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	82	127	167	137	98	68	26	
Suecia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1		
Suiza	0	2	8	15	29	64	68	45	38	14	50	33	42	24	21	3	3	5	0	
Reino Unido	7 228	14 407	25 359	37 280	35 090	24 438	14 562	8 149	4 393	3 235	2 301	1 443	1202	1144	611	343	225	114	69	3
EEUU	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	

* Casos clasificados según el año de confirmación del diagnóstico

4.- MEDIDAS PREVENTIVAS Y SERVICIOS DE SALUD PÚBLICA.

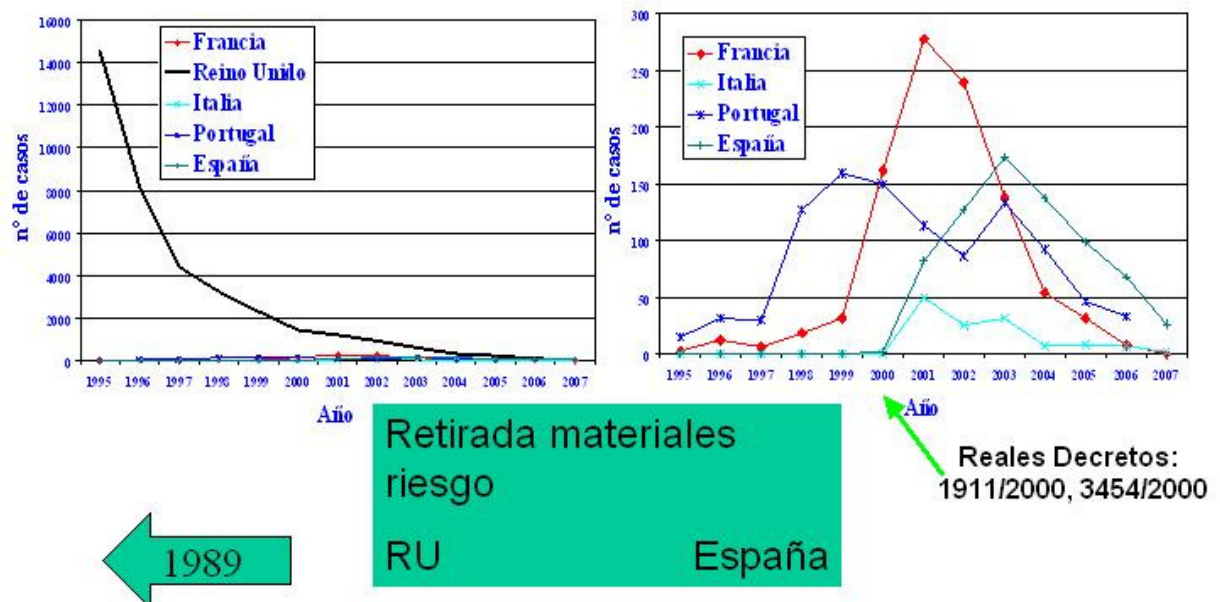
Los problemas de salud pública derivados de esta enfermedad son variados, pero fundamentalmente cuatro (seguridad alimentaria; sangre y hemoderivados; cosméticos-medicamentos-vacunas; y contaminación ambiental-higiene hospitalaria incluido el manejo de pacientes). Dada la puesta en práctica desde 2001 en países de la Unión Europea de las medidas preventivas alimentarias (retirada de materiales especificados de riesgo), es imperativo prestar una atención especial a la problemática derivada del riesgo de transmisión por productos sanguíneos y el riesgo que plantea la utilización del material médico y quirúrgico. Ello es particularmente significativo, ya que puede existir en la población individuos portadores no-identificables de la vECJ que se encuentren en el periodo de incubación. Es importante reseñar, que la seguridad en el medio asistencial ya ha sido objeto de atención preferente en nuestro país (8)

Riesgo de transmisión por vía alimentaria

Los datos de casos diagnosticados de EEB en distintos países (posiblemente inciertos para el periodo 1994-2000) representados en la Figura 3 (ver tabla 6 con datos mas recientes) muestran la magnitud de la epizootia de EEB en el Reino Unido y sugieren que tanto en España, como en Francia, Italia o Portugal algunas reses afectadas de EEB pudieron haber pasado a la cadena alimentaria entre 1995 y 2001, cuando la eficacia de la vigilancia de la EEB, basada únicamente en el diagnóstico mediante técnicas anatomopatológicas y dirigida a animales sintomáticos, era baja.

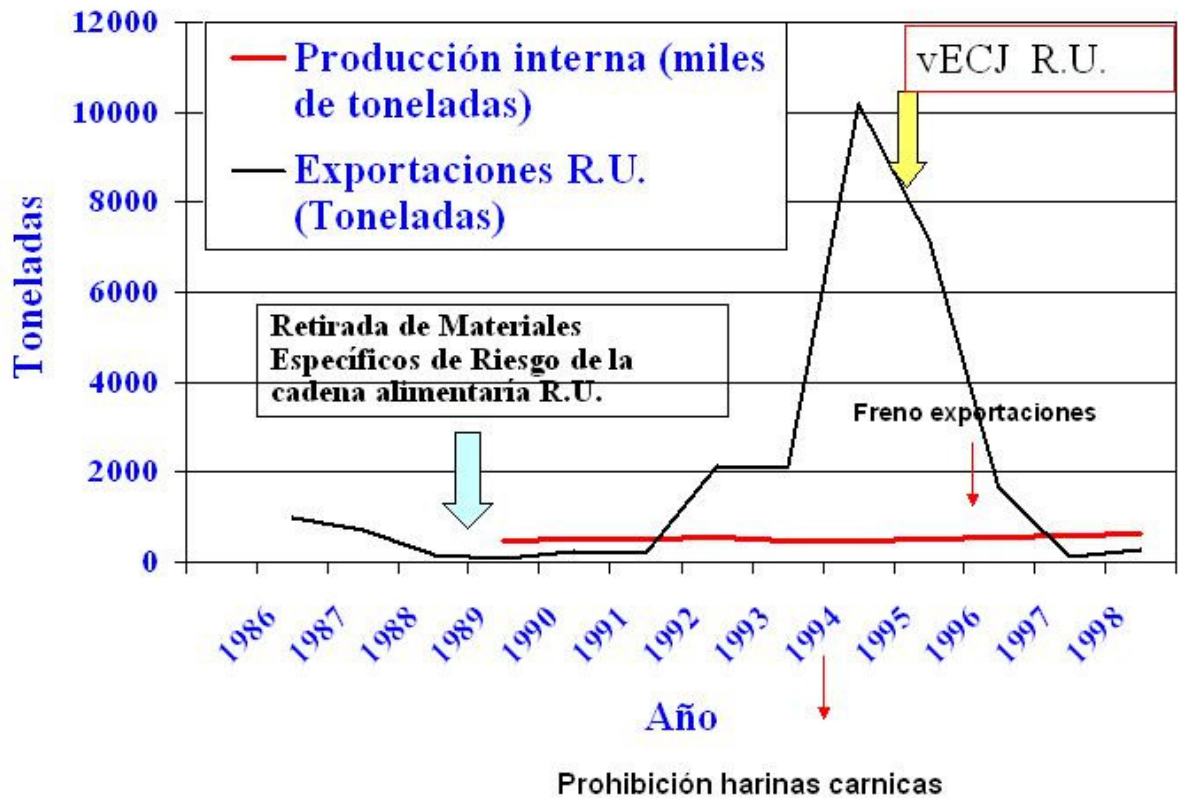
Figura 3. Visión comparada de epizootias de EEB en diversos países

Casos de EEB en diversos países europeos



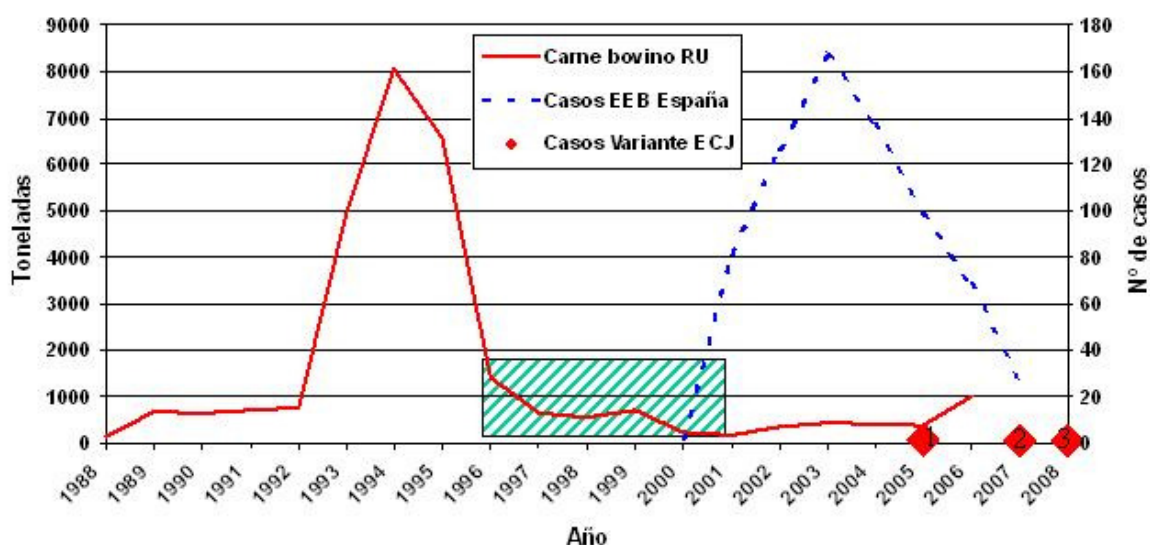
La Figura 4 muestra con datos del Ministerio Español de Agricultura, Ganadería y Pesca la estabilidad de la producción cárnica bovina en España y con datos del Ministerio Británico de Comercio los importantes incrementos de la exportación de vacuno británico a nuestro país en 1994 y 1995, coincidiendo con épocas de todavía gran auge de la epizootia de EEB en el RU, y su brusca interrupción en 1996 tras la descripción de la vECJ en ese país. Entre los años 1994-95 la razón de las importaciones versus la producción nacional fue de 2 a 100 .

Figura 4. Exportaciones de carne bovina desde el Reino Unido a España (Ministerio Británico de Comercio) y producción cárnica bovina en nuestro país.



La figura 5 muestra en rojo el pico de importaciones de vacuno procedente del Reino Unido y en verde el periodo precedente a la introducción de los tests rápidos que optimizan la vigilancia en vacuno hasta entonces basada en estudios anatómopatológicos. La imagen sugiere que desde 1993 a 2000 podría haber tenido lugar la exposición más importante de la población española a tejidos de vacuno afectados por EEB. Al comienzo del periodo debido a las importaciones provenientes del RU, y al final del periodo (y antes de la introducción de los tests rápidos) debido al consumo de ganado nacional afectado, en consonancia con la existencia de EEB en Portugal y Francia. .

Figura 5. Importaciones de carne de bovino desde el Reino Unido a España (Códigos TARIC seleccionados, Fuente:Agencia Española de Administración Tributaria-<http://www.aeat.es/>), casos de EEB registrados en España, casos de vECJ españoles por año de diagnóstico y (rectángulo de trama) periodo de mayor probabilidad de consumo de vacuno local afectado de EEB en España.



Riesgo de transmisión por productos sanguíneos

Debido a que el riesgo de transmisión de la enfermedad por productos sanguíneos no puede descartarse, tanto por los resultados experimentales como por las observaciones descritas mas arriba, la política seguida actualmente por muchos gobiernos es tomar medidas para minimizar el riesgo. En la Tabla 7 se resumen las medidas adoptadas a este respecto.

Tabla 7. Medidas adoptadas para la prevención de la transmisión de la ECJ por productos sanguíneos

1. Criterios de exclusión de donantes de sangre:
 - 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 los 6 meses (EEUU) o 12 meses (España)
2. Retirada de productos sanguíneos si un donante desarrolla la vECJ
3. No utilización de productos sanguíneos de Reino Unido
4. Extracción de glóbulos blancos a la sangre destinada a transfusiones (Leucorreducción).

Con el fin de evitar la posible transmisión de la ECJ, la OMS y la Comunidad Europea recomiendan eliminar de la donación de sangre y de la donación de tejidos y órganos a los enfermos de ECJ, a las personas con historia familiar de ECJ y a los que hubieran recibido implantes de duramadre biológica o de córnea u hormonas hipofisarias de origen humano.

En cuanto a la vECJ, como medida de precaución, tanto la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos como por la FDA, recomiendan la retirada del mercado de cualquier lote de hemoderivados cuando un donante que haya contribuido al volumen de plasma empleado en su fabricación sea posteriormente 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 (i.e. Reino Unido). En Reino Unido, toda la sangre y hemoderivados utilizados son importados.

La FDA norteamericana aprobó tempranamente una medida adicional con objeto de reducir la posible transmisión de la vECJ a través de sangre y/o sus derivados que consiste en la exclusión como donantes de aquellas personas que hayan pasado 6 meses o más (como periodo acumulativo) en el Reino Unido durante los años 1980-1996. Además de EEUU, diversos países (Canadá, Australia, Nueva Zelanda, Suiza, Japón, Alemania, etc) han adoptado ya esta medida, aunque su eficacia ha sido cuestionada al observarse el primer caso de vECJ en Japón en un adulto con antecedentes de residencia en el RU de corta duración (un mes) .

El Comité Asesor sobre Encefalopatías Espongiformes de la Unión Europea en su reunión de junio de 1998 concluyó que si hubiera infectividad a través de productos sanguíneos de la vECJ, la mayor probabilidad es que se encontrara en los glóbulos blancos y recomendó que se extendiera el uso de la leucorreducción (extracción de los glóbulos blancos) a toda la sangre destinada a transfusiones, práctica que se puso en marcha en diversos países y en las diversas CCAA españolas de forma progresiva a comienzo de esta década.

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 (9). 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, por ejemplo, se recomienda evitar el secado espontáneo de los instrumentos tras las intervenciones someténdolos 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 guías española y de la OMS sobre el control de la infección de ECJ (8). En el caso de endoscopios utilizados en el diagnóstico de encefalopatías por medio de biopsia de intestino para identificar la enfermedad de Whipple, se recomienda su cuarentena, y en el caso de identificarse que se trata de vECJ se deshecharán o serán dedicados a investigación (10).

Servicios de vigilancia de las EETH

En España, la vigilancia de la ECJ y del resto de EETH comienza en 1995, al amparo de una Acción Concertada que se estaba desarrollando en otros países europeos desde 1993. Se crea entonces un Registro Nacional de esta enfermedad que se

coordina desde el Centro Nacional de Epidemiología (Instituto de Salud Carlos III - Ministerio de Sanidad y Consumo). En enero de 1995 comienza la recogida prospectiva de casos, aunque el Registro incluye también los casos de esta enfermedad con comienzo desde 1993, que se recogieron de forma retrospectiva. Este Registro queda regulado por la orden de 21 de octubre de 1996 del Ministerio de Sanidad (BOE nº 264, de 1 de noviembre de 1996). El Registro, de base poblacional, ha venido funcionando ininterrumpidamente y con notificación voluntaria suministrando datos según los criterios de declaración establecidos por el Grupo de Trabajo para la Vigilancia de la Enfermedad en España, de acuerdo con el Grupo Europeo de Vigilancia.

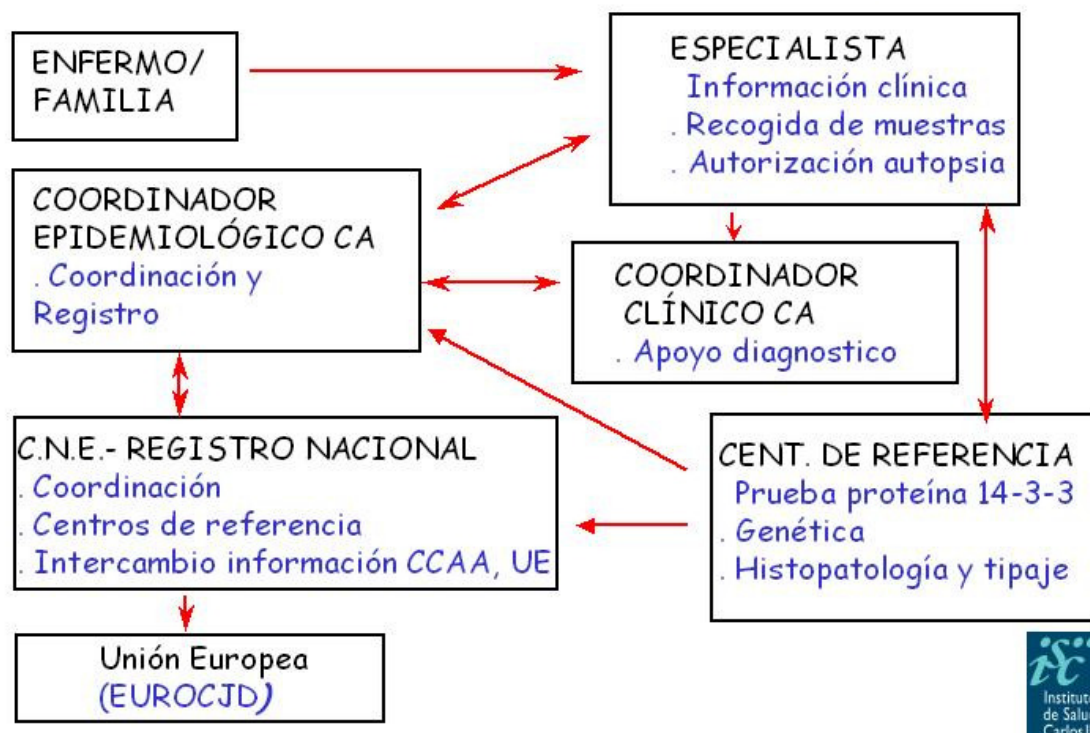
En 2001, ante la identificación de la EEB en España se estableció la declaración obligatoria de las EETH en España, integrándolas en la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (Orden Ministerial 21 de febrero de 2001 -BOE de 1 marzo- por la que se regula la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica en relación con las Encefalopatías Espongiformes Transmisibles Humanas).

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

1. Conocer el perfil clínico-epidemiológico de estas enfermedades.
2. Monitorizar su incidencia en España y estudiar su distribución.
3. Identificar posibles factores de riesgo.
4. Detectar la aparición de casos iatrogénicos.
5. Detectar la aparición de casos de variante de ECJ.

La estructura de la red de vigilancia epidemiológica de la ECJ y del resto de EETH se esquematiza en el cuadro siguiente.

VIGILANCIA DE LA ECJ EN ESPAÑA



Los casos de EETH son sospechados o diagnosticados en el medio hospitalario generalmente por un especialista en neurología. El médico responsable del paciente suele ponerse en contacto con los centros diagnósticos de referencia a los que envía las muestras de LCR para la realización del test de la 14-3-3 y de sangre para el estudio genético de la enfermedad. En general, este especialista también se encarga de obtener el permiso para la realización del estudio anatomopatológico una vez que el paciente fallece. Normalmente es este médico el que recoge la información clínica y completa el cuestionario del caso, aunque en ocasiones el declarante pertenece al Servicio de Medicina Preventiva del hospital o es el coordinador clínico o epidemiológico de cada Comunidad.

En cada Comunidad y Ciudad Autónoma se dispone de un coordinador clínico para el apoyo diagnóstico y clínico de los pacientes con sospecha de estas enfermedades. Siguiendo la pauta de la vigilancia de las enfermedades transmisibles, en cada CCAA el servicio de epidemiología cuenta con un responsable para coordinar la vigilancia de la enfermedad que, a menudo, incluye el seguimiento de los casos dados de alta en el sistema hospitalario.

El CNE se encarga de la coordinación de la red de vigilancia, del mantenimiento del Registro y del intercambio de información con la Unión Europea ya que existe también una red de vigilancia epidemiológica de la enfermedad a nivel europeo. El CNE mantiene también una estrecha relación con la Unidad de Encefalopatías Espongiformes del Centro de Microbiología del ISCIII donde se realizan la prueba de la 14-3-3 en LCR y el estudio genético, y con la Unidad de Referencia Anatomopatológica situada en el Hospital Fundación Alcorcón que sirve a algunas Comunidades y Ciudades Autónomas.

El funcionamiento del sistema de vigilancia de la ECJ en España a lo largo del periodo de unos 15 años de funcionamiento (dos de ellos -1993 y 1994- con datos retrospectivos) esta consolidado aunque su funcionamiento ha variado en función de: 1) disponibilidad de recursos y/o nuevas técnicas diagnósticas; 2) aparición de vECJ en Reino Unido; 3) aparición de EEB en España; 4) aparición de normativa de declaración obligatoria de la sospecha de enfermedad, etc.

La Orden Ministerial (O.M. 4093, de 21-2-2001, publicada en el BOE núm 52, de 1-3-2001) estableció la declaración obligatoria de las EETH, integrándolas en la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica española. La normativa europea la incluye con otras cinco patologías prioritarias en las redes de vigilancia del UE. En el momento actual uno de los aspectos a mejorar es la confirmación postmortem del diagnóstico; existe un porcentaje elevado de casos (alrededor del 50%) en los que no se llega a un diagnóstico de certeza. Desde el comienzo existe un plan de vigilancia de la enfermedad consensuado con CCAA y grupos europeos que especifica aspectos del proceso diagnóstico y vigilancia. Se dispone a través del Registro en el CNE de un servicio de información y apoyo diagnóstico y de manejo clínico en línea permanente con la Unidad de Edimburgo que centraliza la vigilancia en la UE, particularmente útil en casos de sospecha de vECJ.

5. BIBLIOGRAFIA

1. Prusiner S, Hsiao KK. Human prion diseases. *Ann Neurol* 1994; 35:385-395
2. Lugaresi E, Medori R, Montagna P, Baruzzi A, Cortelli P, Lugaresi A et al. Fatal familial insomnia and dysautonomia with selective degeneration of thalamic nuclei. *N Engl J Med* 1986; 315:997-1003.
3. Will RG, Ironside J, Zeidler M, Cousens SN, Estibeiro K, Alperovitch A et al. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 1996; 347:921-925.
4. UK CJD Incidents Panel
<http://www.hpa.org.uk/webw/HPAweb&Page&HPAwebAutoListName/Page/1204031511121?p=1204031511121>
5. Variante de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en España, 1993-2003. *Boletín Epidemiológico semanal*. 2002;10:277-284
6. Cooper JD, Bird SM. Predicting incidence of variant Creutzfeldt-Jakob disease from UK dietary exposure to bovine spongiform encephalopathy for the 1940 to 1969 and post-1969 birth cohorts. *Int J Epidemiol*. 2003;32:784-91.
7. Chaudeau-Hyam M, Alperovitch A. Risk of variant Creutzfeldt-jakob disease in France. *International Journal of Epidemiology* 2005;34:46-52.
8. [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](#)
9. Ward HT, Everington D, Cousens S, et al. Risk factors for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Annals of Neurology* 2008;63:347-54.
10. UK ACDP TSE Working group Guidelines
<http://www.advisorybodies.doh.gov.uk/acdp/tseguidance/Index.htm>