

ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT-JAKOB: EPIDEMIOLOGIA Y MEDIDAS PREVENTIVAS.

MARIA SANDE MEIJIDE
ANTONIO BLANCO SAMPAYO
BERTA URIEL LATORRE ¹

RESUMEN: La ECJ es una rara enfermedad degenerativa subaguda del cerebro que cursa con demencia de curso clínico rápidamente progresivo y fatal. Causada, como otras encefalopatías espongiformes, por agentes no convencionales similares a virus denominados priones, también se detectan agregaciones familiares y en determinados grupos étnicos que aportan un componente genético. La presentación de la enfermedad es mundial (tasa de incidencia de 0,5 a 1 caso por millón de personas y año). La transmisión de la enfermedad es poco conocida, aunque hay casos de transmisión iatrogénica (receptores de hormona de crecimiento derivada de cadáveres, colocación de electrodos contaminados en intervenciones neuroquirúrgicas, trasplantes de córnea, injertos de duramadre y pericardio). Aunque se han descrito casos en profesionales sanitarios, el riesgo ocupacional de éste colectivo se considera pequeño. El agente de la ECJ es resistente a los procedimientos rutinarios de desinfección y esterilización. El agente químico más efectivo encontrado parece ser el hidróxido sódico. Los métodos de esterilización más eficaces son por medio de vapor. Se establecieron una serie de medidas preventivas que se refieren a la no donación de órganos o tejidos por parte de pacientes con la enfermedad de ECJ, la cremación de los cadáveres de éstos pacientes y las precauciones que se deben tomar en zonas donde se manejan tejidos con potencial altamente infeccioso como el sistema nervioso central, es decir, quirófanos, laboratorios de anatomía patológica y salas de autopsia.

1. INTRODUCCION

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob es una causa poco frecuente de demencia que forma parte junto con el Kuru y la enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheincker, de un grupo de enfermedades degenerativas subagudas no inflamatorias del cerebro causadas por agentes no convencionales, similares a virus, denominados priones, caracterizadas por periodos de incubación muy largos y por la ausencia de respuesta inmunitaria demostrable.

2. DESCRIPCION

El periodo de incubación de la enfermedad se desconoce pero oscila entre 15 meses a posiblemente más de 20 años en los casos de transmisión iatrogénica.

¹ Médicos Especialistas en Medicina Preventiva y Salud Pública. Servicio de Medicina Preventiva, Complejo Hospitalario Cristal-Pinar (Oviedo).

De comienzo insidioso, la sintomatología más común incluye confusión, demencia progresiva, ataxia cerebelar y sacudidas mioclónicas, además de signos neurológicos multifocales dependiendo del área cerebral afectada y de la evolución de la enfermedad.

La mayoría de los casos se presentan entre 50 y 75 años, aunque se han presentado casos en niños y en personas de hasta 80 años de edad.

El curso clínico es rápidamente progresivo y fatal. El 80% de los individuos mueren en el año que sigue al diagnóstico. La duración promedio de la enfermedad es de 7 a 8 meses; aproximadamente en el 5-10% de los casos la enfermedad dura dos ó más años.

Los estudios del líquido cefalorraquídeo habituales son normales, con excepción de una ligera elevación de proteínas. No hay respuesta inmune celular ó humoral a la enfermedad. No aparece fiebre. El TAC y la RMN pueden mostrar signos inespecíficos como atrofia cortical. El electroencefalograma puede ser útil para hacer el diagnóstico, mostrando descargas periódicas de alto voltaje y cambios progresivos a lo largo de la enfermedad.

El diagnóstico definitivo antemortem requiere biopsia cerebral, sin embargo ésta puede fallar si el tejido biopsiado no se encuentra afectado por la enfermedad. Otra forma de conseguir un diagnóstico definitivo es mediante la transmisión de la enfermedad a animales a partir de muestras de biopsia. Anatomopatológicamente cerebro y cerebelo son las áreas de afectación predominante. El examen microscópico muestra un estado esponjoso generalizado, pérdida de células nerviosas y gliosis intensa. Aparece una fina vacuolización en axones, dendritas y fibras gliales. No hay reacción inflamatoria.

Los estudios ultraestructurales del cerebro demuestran fibrillas anómalas, de composición no aclarada, y de aspecto similar a las que se observan en el scrapie (enfermedad neurológica de las ovejas). Se han observado igualmente en el cerebro de pacientes con ECJ proteínas resistentes a las proteasas (Pr^{PE}CJ) que reaccionan con anticuerpos activos frente a las proteínas PrP del scrapie, y que al agregarse forman placas tipo amiloideas.

3. EPIDEMIOLOGIA

3.1.-AGENTE CAUSAL

La enfermedad fue identificada simultáneamente por Creutzfeld y Jakob a principios de los años 20. La naturaleza infecciosa de la misma fue confirmada 40 años después por Gibbs y colaboradores al conseguir transmitir la enfermedad a chimpancés que se alimentaron de órganos procedentes de animales infectados. La enfermedad de Creutzfeld-Jakob es similar a otras enfermedades humanas causadas por agentes no convencionales similares a virus y que producen una vacuolización en el neuropilo y por ello se denominan *encefalopatías virales espongiiformes subagudas*. Por tratarse de enfermedades con largo periodo de incubación y que cursan con una

infección sin respuesta inflamatoria detectable o de inmunidad celular, sus agentes causales, no totalmente precisados, se han denominado **agentes no convencionales de infecciones lentas**. Comparte igualmente características con la "scrapie", una enfermedad neurológica de las ovejas, con la enfermedad crónica degenerativa en alces y ciervos, con la encefalopatía transmisible de los visones y con la encefalopatía espongiiforme bovina de las vacas.

En un 5-10% de los casos de ECJ se dan agregaciones familiares, probablemente genéticamente determinadas, con un patrón de herencia dominante. Investigaciones recientes sugieren mutaciones en un gen específico denominado PRP (gen productor de la prion protein); estas mutaciones son diferentes en los distintos grupos o agregaciones de la enfermedad (ej: en el grupo étnico de judíos libios se detectaron mutaciones puntuales en el codón 200).

La proteína PrP (prion protein) ha sido implicada en la patogénesis (acúmulos de dicha proteína como componente de la sustancia amiloide) y transmisión de la ECJ, scrapie y otras enfermedades relacionadas, pero la relación entre el agente infeccioso y la proteína PrP permanece sin dilucidar. No se sabe si representan una forma de agente infeccioso o bien productos patológicos modificados.

Esta situación ha llevado a hablar de un origen doble de la enfermedad infeccioso y genético.

3.2.-DISTRIBUCION GEOGRAFICA

La enfermedad de Creutzfeld-Jakob tiene una presentación mundial (se ha observado en más de 50 países del mundo), con una tasa de incidencia de 0.5-1 caso por millón de personas y año.

Se han identificado clusters (agrupamientos) de la enfermedad en determinados grupos étnicos con alta incidencia local de mutaciones en el gen precursor PRP (prion protein): judíos libios en Israel, habitantes rurales de Checoslovaquia e inmigrantes norteafricanos en Francia.

Diferentes países han establecido registros de la enfermedad, tanto de incidencia como de mortalidad, detectándose en el mundo un patrón de frecuencia y distribución constante, con una incidencia estable.

Actualmente se están llevando a cabo programas de vigilancia de la ECJ en 5 países de la CEE (Reino Unido, Francia, Alemania, Holanda e Italia) en el marco de una Acción concertada de coordinación de los programas nacionales de vigilancia, en la que se incluirá España en breve. El objetivo de éstos programas es conocer la situación existente dada la preocupación por el potencial, aunque remoto, riesgo de transmisión de las encefalopatías espongiiformes de los animales (ej: la denominada "enfermedad de las vacas locas") a la población humana.

Se exponen a continuación (TABLA 1) datos procedentes de éstos países europeos:

TABLA 1: Número de casos de ECJ en países de la CEE en 1993.

	FRANCIA	ALEMANIA	ITALIA	HOLANDA	REINO UNIDO
ECJ definitiva	6	6	11	2	24
Probable ECJ	22	13	20	8	8
TOTAL	28	19	31	10	33

En España, según los datos del Centro Nacional de Epidemiología, la tasa de mortalidad por millón de habitantes entre 1981-1989 oscila entre 0.01 en 1981 y 0.75 en 1989.

En Galicia durante el periodo 1987-1993 se registraron 6 fallecimientos por esta causa (Registro de Mortalidad, Consellería de Sanidade-Xunta de Galicia) cuyas características demográficas se describen en el siguiente cuadro (TABLA 2).

TABLA 2. Mortalidad por la ECJ en Galicia (1987-93)

AÑO	EDAD	SEXO	AYUNTAMIENTO
1989	76	mujer	Ferrol
	84	mujer	Santiago
1991	48	varon	Santiago
1992	76	varon	Lugo
	57	mujer	Coruña
1993	69	varon	Santiago

3.3.-POSIBLES FACTORES DE RIESGO

En diferentes estudios se han intentado buscar diferentes factores de riesgo: sexo, nivel socioeconómico, hábitos dietéticos, consumo de carne de determinados animales, traumatismos, cirugía de cabeza ó cuello, exámenes oftálmicos con tonómetro, contacto con animales salvajes, historia de herpes zoster, demencia en familiares, enfermedad psiquiátrica previa, etc. Sin embargo no se han encontrado asociaciones concluyentes ni consistentes y la relación permanece sin confirmar.

Añadido a posibles factores ambientales parece existir una susceptibilidad genética o tendencia familiar apoyada por las agregaciones familiares ya mencionadas en un 5-10% de los casos.

3.4.-TRANSMISIÓN

Se conoce poco acerca del modo de transmisión natural de la enfermedad. Las evidencias epidemiológicas prácticamente excluyen la transmisión de persona a persona de modo vertical u horizontal, excepto en raros casos iatrogénicos. Los casos de origen iatrogénico presentaron los siguientes mecanismos de transmisión:

- Colocación de electrodos profundos durante intervenciones neuroquirúrgicas procedentes de pacientes con la enfermedad y que habían sido desinfectados de modo convencional.

- Receptores de hormona de crecimiento extraída de glándula pituitaria de cadáveres. Hasta 1992 se han registrado 23 pacientes que contrajeron la enfermedad por ésta vía. También se ha descrito la enfermedad en dos pacientes receptores de gonadotropina derivada de hipófisis humana.

- Transplante de tejidos procedentes de donantes con enfermedad desconocida, entre los que se incluyen córnea, injertos de duramadre y de pericardio. En 1988 se comunicó el primer caso de transmisión a través de un injerto de duramadre procedente de cadáver; en España se notificaron a los CDC (Centros de Control de Enfermedades, Atlanta-EEUU) 4 casos de transmisión por ésta vía que ocurrieron en pacientes intervenidos neuroquirúrgicamente y que recibieron un injerto de duramadre procedente de cadáver en el periodo 1983-1984 en un hospital de Murcia.

El riesgo ocupacional para los trabajadores sanitarios se considera pequeño. Se han descrito casos en distintos profesionales sanitarios: un neurocirujano, 3 casos en técnicos patólogos, un cirujano ortopédico, un caso en un patólogo, un dentista, varios en enfermeras. Sin embargo la asociación entre la ECJ y el trabajo como sanitario debe ser analizada con precaución. Por un lado parece no detectarse un exceso de casos entre este grupo y por otro, debido a las características epidemiológicas de la enfermedad: su rareza, el prolongado periodo de incubación y la imposibilidad de obtener una historia detallada de cada caso.

No obstante, el hecho de que la ECJ haya sido transmitida a ratones a través de la inyección de sangre humana contaminada y orina habla de un posible riesgo ocupacional.

En relación con lo anterior, señalar que el agente de ECJ se encuentra altamente concentrado en el cerebro y sistema nervioso central. Estos tejidos, incluido tejido óptico y líquido cefalorraquídeo son altamente infecciosos. Se ha señalado igualmente que tejidos linfoides y otros órganos probablemente sean infecciosos incluso antes de que se manifieste la enfermedad. El sudor, la saliva, otras secreciones externas y deposiciones sin embargo, no han demostrado su infecciosidad.

Los casos humanos constituyen el único reservorio conocido de la enfermedad, aunque se ha postulado que diferentes animales en que se ha aislado el agente o a los que se ha transmitido experimentalmente la enfermedad pudieran actuar como reservorio. Sin embargo no hay datos de enfermedad en el hombre transmitida desde los animales.

4.-MEDIDAS PREVENTIVAS

4.1.-INACTIVACION DEL AGENTE

El agente infeccioso de la ECJ es resistente a los procedimientos rutinarios de desinfección, esterilización y limpieza empleados en los centros sanitarios (resiste al calor, formaldehído, glutaraldehído, radiación ionizante, congelado, desecado y detergentes orgánicos).

Para analizar la efectividad de los distintos procedimientos físicos y químicos empleados en la destrucción del agente de la ECJ, dada la no disponibilidad del agente, se utiliza como prototipo el prion del scrapie, causante de una encefalopatía esponjiforme en las ovejas. Aunque no se conocen diferencias en la susceptibilidad entre ambos agentes, dicha sustitución supone una limitación en los estudios.

Los agentes químicos analizados mostraron una eficacia diversa. La mayoría de ellos sólo fueron parcialmente efectivos. El agente químico más efectivo encontrado hasta ahora parece ser el hidróxido sódico. A concentración de 1.0 Eq/L durante 60 minutos resultó ser efectivo en un estudio llevado a cabo en el año 86, aunque posteriores estudios hallaron sólo una efectividad parcial, incluso empleado a concentración de 2.0 Eq/L durante 120 minutos. La lejía (hipoclorito sódico) al 2.5% durante 60 minutos es sólo parcialmente efectivo y el hidróxido sódico es menos corrosivo que ésta. El formaldehído y glutaraldehído empleados durante semanas resultaron el primero inefectivo y el segundo parcialmente efectivo. Hay que señalar que la fijación convencional con formaldehído no descontamina los tejidos.

Los métodos más eficaces de esterilización hasta ahora son:

- Esterilización por vapor, con un esterilizador con prevacío. Tratamiento a 134° durante 18'.
- Esterilización por vapor, mediante sistema de gravedad estándar. Tratamiento a 132° durante 60 minutos. Después de una hora de exposición a hidróxido sódico, la esterilización por éste método pero a temperatura de 121° durante 30-60 minutos resultó ser efectiva.

La esterilización de tejidos fijados con formaldehído supone una dificultad adicional pues el proceso de esterilización más severo, el autoclave con prevacío a 134° durante 18 minutos, no redujo significativamente la infectividad del tejido fijado en un estudio y el calor seco a 360° durante una hora sólo fue parcialmente efectivo.

4.2.-PREVENCIÓN

Diferentes organismos han elaborado una serie de recomendaciones para prevenir la transmisión de la enfermedad en el ámbito sanitario, con la puntualización de que son susceptibles de modificación en cuanto se disponga de mayor información sobre la enfermedad.

Se recogen a continuación las recomendaciones propuestas por Steelman en la revista *American Journal of Infection Control* (1994):

Las medidas propuestas han de ser adoptadas en unión a las precauciones universales

observadas para prevenir la transmisión de otras enfermedades infecciosas y se centran en una serie de apartados:

-Donación de tejidos:

-Los pacientes con ECJ no deben donar órganos, tejidos, componentes de la sangre o fuentes de tejidos o productos biológicos, tales como duramadre, hormonas e interferón.

-Los receptores de hormonas derivadas de la hipófisis tampoco deben ser donantes. Los servicios de transfusión deberían incluir éste factor en los exámenes previos a la donación.

-Precauciones generales:

-Etiquetado de los tejidos o muestras enviados al laboratorio de anatomía patológica claramente como procedentes de un paciente con la ECJ.

-El hidróxido sódico debido a su alto pH es una sustancia peligrosa, requiriendo neutralización previa a su eliminación. Utilización de guantes desechables para cualquier contacto con materiales contaminados, seguido de un aclarado con hidróxido sódico (1Eq/L) durante varios minutos.

-Aconsejar a la familia de los pacientes con ECJ el uso de la cremación.

-Quirófanos, laboratorio de anatomía patológica y salas de autopsia:

Se focalizan las medidas en éstas zonas por ser áreas donde se manejan tejidos altamente infecciosos (cerebro, sistema nervioso central, tejido óptico, líquido cefalorraquídeo).

-Restringir la circulación a las personas necesarias solamente.

-Retirar de la sala todo el equipo e instrumental innecesario.

-No utilizar instrumental que requiera esterilización por óxido de etileno.

-El material utilizado debe ser desechable siempre que sea posible.

-Llevar ropa protectora: gorro, mascarilla, gafas protectoras, batas, guantes y cubrezapatos.

-El personal del equipo durante la operación ó autopsia debe llevar doble guante.

-Uso de sierras manuales, no mecánicas, en la craneotomía debido al desconocimiento de la infectividad de la aerosolización de sangre y fluidos corporales.

-Recoger todos los líquidos para descontaminación.

-Limpiar el cadáver con hidróxido sódico (1Eq/L).

-Desinfectar todas las superficies con hidróxido sódico (1 Eq/L), después limpiarlas de modo rutinario.

-Los tejidos deben ser procesados frescos, no fijados con formol.

-Tratamiento postexposición:

-Lavar la piel con hidróxido sódico (1Eq/L) durante varios minutos, después aclarar a fondo con agua.

-Declarar la exposición a través de los canales de rutina.

-Descontaminación:

-Pasar un paño al instrumental antes de la esterilización; no lavarlo.

-Esterilización por vapor, con prevacío durante 18 minutos a 134°.

- Esterilización por vapor, gravedad estándar, durante 60 minutos a 132°.
- Incineración de todos los desechos, objetos punzantes y restos de tejidos.
- Cuando estas medidas no son posibles, sumergir durante una hora en hidróxido sódico (1Eq/L), seguido de esterilización mediante vapor, gravedad estándar, durante 1 hora a 121°.
- Cuando el equipo ha entrado en contacto directo con elementos contaminados y no son posibles las medidas anteriores, se debe sumergir el material durante una hora en hidróxido sódico (1 Eq/L).
- Recoger e incinerar los líquidos de desecho, incluida el agua de lavado.

Como conclusión remarcar que la ECJ continúa siendo un enigma en muchos aspectos, y que el estudio de la enfermedad es difícil debido a sus características epidemiológicas; en todo caso, es una patología que abre múltiples líneas de investigación en el campo de la medicina clínica, medicina preventiva, microbiología, biología molecular, genética, etc y que su conocimiento probablemente implique una mayor profundización en la patogénesis de otras enfermedades.

BIBLIOGRAFIA

- Harrison. Principios de Medicina Interna. 12ª Edición. Vol II; págs: 2358-2363.
- Benenson A. El control de las enfermedades transmisibles en el hombre. OPS. 15ª Edición; págs: 118-121.
- Kahana E., Alter M., Braham J., Sofer D.. Creutzfeldt-Jakob disease: focus among Libyan Jews in Israel. *Science* 1974; 183:90-91.
- Harries-Jones R., Knight R., Wil R.G., Cousens S., Smith P.G. Mathews W.B. Creutzfeldt-Jakob disease in England and Wales, 1980-1984: a case-control study of potential risk factors. *J. Neurol. Neurosurg Psych.* 1988; 51:1113-1119.
- Masters C.L., Harris J.O., Gaydusek D.C., Gibbs C.J. Jr., Bernoulli C., Asher D.M. Creutzfeldt-Jakob disease: patterns of worldwide occurrence and the significance of familiar and sporadic clustering. *Ann Neurol* 1979; 5:177-8.
- Brown P., Gajdusek D.C., Gibbs C.J., Asher D.M. Potential epidemic of Creutzfeldt-Jakob disease from human growth hormone therapy. *N Engl J Med* 1985; 313: 728-31.
- Esmonde T.F.G. et al. Creutzfeldt-Jakob disease and blood transfusion. *Lancet* 1993; 341:205-207.
- Brown P., Cathala F., Raubertes R.F., Gaydusek D.C., Castaigne 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.
- Creutzfeldt-Jakob disease in patients who received a cadaveric dura mater graft-Spain, 1985-1992. *MMWR (Morbidity and Mortality Weekly Report)* 1993 Jul 23; 42(28): 560-3.
- Brown P., Preece M.A., Will R.G. Friendly fire in medicine: hormones, homografts and Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 1992; 340: 24-27.
- Berger J.R., David N.J. Creutzfeldt-Jakob disease in a physician: a review of the disorder in health care workers. *Neurology* 1993; 43: 205-206.
- McGravey Steelman V et al. Creutzfeldt-Jakob disease: Recommendations for infection control. *Am J Infect Control.* 1994; 22: 312-8.
- Taylor D.M. Inactivation of the unconventional agents of scrapie, bovine spongiform encephalopathy and Creutzfeldt-Jakob disease. *Journal of Hospital Infection* 1991; 18: 141-146