Centro de Referencia Neuropatológico y de Biología Molecular para las Encefalopatías Espongiformes Transmisibles

Dirección y coordinación: Dra. Ana Lía Taratuto
Neuropatólogos: Dra. Ana Lía Taratuto; Dr. Gustavo Sevlever
Biólogos Moleculares: Dr. Christián Begué; Dr. Horacio Martinetto (consultor)
Histotecnólogos: Marcelo Schultz; Estefania Rojas
Secretaria: Noemí Giantinoto

El Centro de Referencia Neuropatológico de Encefalopatías Espongiformes Transmisibles se estableció en el Departamento de Neuropatología del Instituto de Investigaciones Neurológicas Raúl Carrea en 1983, por sugerencia del Dr. Carleton Gajdusek, premio Nóbel por sus estudios sobre la transmisión experimental del Kuru. En 1997, siguiendo las recomendaciones de la OMS de incrementar la vigilancia sobre la Enfermedad Creutzfeldt-Jakob y otras Encefalopatías Espongiformes Transmisibles (EETs) en respuesta a la aparición de la variante de CJD (vCJD) en el Reino Unido, se crea un Comité de Vigilancia Epidemiológica para CJ en conjunto con la Sociedad Argentina de Neurología y Patología integrado por los Dres. R. Forlenza, M. Somoza y A. L. Taratuto.
Se estableció una red multidisciplinaria y un registro según criterios de la OMS para la identificación de casos de Creutzfeldt-Jakob *posibles, probables o definidos* con el objetivo de:
• Colaborar en el monitoreo de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y en la posible detección precoz de vCJD si se presentara algún caso.
• Clasificar los casos según planilla de declaración; análisis del LCR para WB de proteína 14.3.3; revisión central de EEG y RM; estudio neuropatológico del SNC (biopsia o autopsia); sangre (extracción de DNA).
• Identificar el tipo de enfermedad esporádica o familiar.
• Transferir los datos obtenidos a la Secretaría de Salud Pública así como a EUROCJD y a la OMS cada vez que sean requeridos.
Las publicaciones científicas referidas a casos individuales (si fuera pertinente) se efectuarán en colaboración con los médicos referentes.

Índice

1. Formulario de Notificación (ver también apéndice al final del documento)

2. Programa de Vigilancia de Encefalopatías Espongiformes Trasmisibles (Comité de Vigilancia Epidemiológica de Creutzfeldt-Jakob y otras EETs)

3. Definición de caso de Creutzfeldt-Jakob Esporádico (sCJ) según la OMS/EuroCJD

4. Definición de caso de Creutzfeldt-Jakob variante (vCJ) según la OMS/EuroCJD

5. Diferencias entre Creutzfeldt-Jakob esporádico y Creutzfeldt-Jakob variante

6. Definición de caso de Encefalopatía Espongiforme Transmisible (EET) iatrogénica

7. Definición de caso de EET Genético

8. Actividad Diagnóstica

9. Protocolos

a. Protocolo para obtención de LCR para Western Blot de proteína 14.3.3

b. Protocolo para obtención de sangre

c. Protocolo para obtención de biopsia cerebral

d. Protocolo de Autopsia

- Completa
- Parcial

10. El agente etiológico de las EETs y algunas características generales.

11. Métodos de descontaminación

12. Registro de Casos

13. Contacto

- Contacto con el Centro de Referencia
- Contacto con el Comité de Vigilancia Epidemiológica

1. Formulario de Notificación

El medico notificador de un caso con sospecha de diagnostico de EET debe completar un Formulario de Notificación acompañando el LCR para WB de proteína 14.3.3, la RM con Difusión -DWI- y FLAIR y/o el EEG (ver formulario adjunto al final del documento). El caso debe ser notificado desde el nivel de sospecha a las autoridades de Epidemiología correspondientes a su jurisdicción.

2. Programa de Vigilancia de Encefalopatías Espongiformes Transmisibles en Humanos

Desde la aparición en Gran Bretaña de la epidemia de la Encefalopatía Espongiforme Bovina (BSE) y la de una variante de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (vCJD) en humanos, con características diferentes a los subtipos de Creutzfeldt –Jakob esporádico (sCJD) (edad más temprana, síntomas psiquiátricos, mayor duración de la enfermedad, entre otros) surge la necesidad de efectuar una Vigilancia Intensificada de estas enfermedades tanto en humanos como en animales. Por ello si su paciente reúne características compatibles con las Encefalopatías Espongiformes Trasmisibles humanas, complete los datos del formulario de notificación y envíelo al Centro de Referencia.

3. Definición de caso. Creutzfeldt – Jakob Esporádico (OMS/ EuroCJD 2010)

Caso Definido

Confirmación neuropatológica / inmunocitoquímica /biología molecular (implica biopsia o autopsia)

Caso Probable:

(I) + 2 signos o más de (II) + duración < de 2 años

Y agrega alguna o varias de las pruebas accesorias a continuación (III y/o IV y/o V)

(III): EEG típico

(IV): Señal intensa en caudado / putamen en RM (secuencia FLAIR o DWI)

(V): Proteína 14-3-3 positiva en LCR

Caso Posible:

(I) + 2 signos o más de (II) + duración < de 2 años

(I): Demencia rápidamente progresiva

(II): (Clínica)

A) Mioclonias

B) Problemas visuales o cerebelosos

C) Signos piramidales o extrapiramidales

D) Mutismo akinético

4. Definición de caso. CJ Variante (vCJD)

Caso Definido

(I A) y confirmación neuropatológica de vCJD (detalle v)

Caso Probable

(I) + 4 o más de (II) + (III) A y/o (III) B

(I) + (IV A) (iv)

Caso Posible

(I) + 4 o más de (II) y (III A)

Signos; pruebas accesorias y detalles:

(I): A. Trastorno neuropsiquiátrico progresivo
B. Duración clínica > 6 meses
C. No diagnóstico alternativo por estudios de rutina
D. No antecedente de exposición iatrogénica
E. No evidencia de EET familiar

(II): A. Síntomas psiquiátricos precoces (i)
B. Síntomas sensoriales dolorosos persistentes (ii)
C. Ataxia
D. Mioclonías o Corea o Distonía
E. Demencia

(III): A. EEG no descargas periódicas de sCJD en etapas precoces de la enfermedad
B. señal intensa en pulvinar bilateral en la RM

(IV): A. Biopsia de amígdala positiva (iv)

Detalles específicos:

(i) depresión, ansiedad, apatía, retraimiento, alucinaciones

(ii) incluye dolor franco y/o disestesias

(iii) El EEG típico de sCJD, consistente en complejos periódicos trifásicos generalizados de aprox. 1 por segundo, puede ocasionalmente observarse en etapas tardías de vCJD.

(iv) la biopsia de amigdala no se recomienda de rutina, pero puede ser útil en casos sospechosos de vCJD en los que la RM no muestra signo del pulvinar

(v) cambios espongiformes y extenso depósito de PrP con placas floridas en cerebro y cerebelo

5. Diferencia entre Creutzfeldt - Jakob esporádico y Creutzfeldt – Jakob variante

CJD esporádico

Edad de comienzo: Media: 59 a, rango: 38-81 a

Duración Media: 6 meses

Rango: 1 – 24 meses

Clínica: difiere, desarrolla más precozmente signos neurológicos

EEG descargas periódicas: SI

RM: señal en G B / corteza

PATOLOGIA: Cambios espongiformes clásicos

Variante CJD

Edad de comienzo: Media: 26 a, rango: 12-74 a

Duración: Media: 13 meses

Rango: 6 – 39 meses

Clínica: 6 meses de evolución trastornos psiquiátricos/sensoriales

EEG descargas periódicas: en gral en etapas tardías

RM: señal en pulvinar

PATOLOGIA: placa florida

6. Definición de Encefalopatía Espongiforme Transmisible (EET) iatrogénico

Definido

CJ *definido* con un factor de riesgo iatrogénico (ver tabla)

Probable

Síndrome cerebeloso progresivo en receptor de hormona pituitaria humana

CJD *probable* con factor de riesgo iatrogénico conocido

7. Definición de EET Genético

Definido

EET *Definido* + EET *definido* o *probable* en pariente de 1er grado ó

EET *definido* con una mutación patogénica

Probable

Trastorno neuropsiquiátrico progresivo más EET *definido o probable* en familiar de 1er grado ó

Trastorno neuropsiquiátrico progresivo más mutación patogénica en PRNP ó

Exposición a factor de riesgo relevante para la Clasificación de CJD Iatrogénico

• Tratamiento con hormona de crecimiento de origen pituitaria humana o trasplante de duramadre

• Injerto de cornea de un dador con CJ *Definido* o *Probable*

• Exposición a instrumentos neuroquirúrgicos previamente usados en un caso de CJ humano *Definido* o *Probable*

8. Actividad Diagnóstica

Las técnicas que se realizan en el laboratorio en el marco de estas patologías son:

- Investigación de proteína 14-3-3 en LCR, útil cuando es positiva en el contexto de una declaración de caso de CJ *posible*, esto permite reclasificarlo como caso *probable*, los casos *probables* junto con los casos *definidos* (por biopsia o autopsia) tienen valor epidemiológico.
- Neuropatología (biopsia o autopsia) en tejido fijado, desde la creación del Centro de Referencia.
-Inmunohistoquímica para proteína PrP en el material de biopsia o autopsia, siguiendo un protocolo de consenso.
- Western blot (WB) para PrP (en tejido congelado).
- Análisis del gen de PrP (PRNP), previamente los estudios de WB para PrP y genética se realizaban en la Universidad de Indiana (Dr. Bernardino Ghetti y Pedro Piccardo).
- Se estableció un banco de cerebro de Creutzfeldt-Jakob.

9. Protocolos

a. Protocolo para obtención de LCR para WB de proteína 14.3.3

b. Protocolo para obtención de sangre

c. Protocolo para obtención de biopsia cerebral

d. Protocolo de Autopsia

- Completa

- Parcial

a. Protocolo para obtención de LCR para WB de proteína 14.3.3.

El operador debe tomar precauciones como para HIV (guantes y camisolín descartables). Todo el material utilizando debe descartarse (en descartador y bolsa roja). El LCR debe obtenerse por punción lumbar. Obtener 2-5 ml de LCR cristal de roca, sin sangre (la sangre es 14.3.3 positiva). La muestra debe enviarse en el día en tubo estéril de plástico o vidrio con tapón seguro, bien protegido, con frigopack en conservera apropiada. Si no fuera posible el envío en el día, guardar en heladera a 4℃ hasta el día siguiente. No se debe congela r y descongelar. Enviar al Centro de Referencia con familiar o por Jetpack u otro transporte privado, si es desde el interior del país, en lo posible en los primeros días de la semana. Adjuntar planilla de notificación y copia del CD de RM (con difusión-DWI- y FLAIR) y EEG para revisión central por expertos. Avisar telefónicamente o por e-mail que se envía la muestra (n° de guía aérea). El informe del estudio será enviado por e-mail al médico/s que refieren el caso según el formulario de notificación. Puede también ser retirado o solicitado por e-mail por un familiar.

b. Protocolo para obtención de sangre

En caso de sospecha de caso familiar (ie. genético), o si el paciente es de origen chileno, o si el Centro lo considera, se obtendrá sangre con EDTA para obtención de DNA en el Centro de Referencia, por lo que pueden considerarse las mismas condiciones que para el LCR, incluso a temperatura ambiente, con los mismos recaudos de manejo del material utilizado (aguja, jeringa). Previamente se deberá firmar el Consentimiento Informado para estudio genético (ver adjunto al final del documento).

c. Protocolo para obtención de biopsia cerebral

Se deja constancia que la OMS sugiere no realizar biopsia, salvo en casos donde se sospeche un diagnóstico diferencial de patología tratable, por el riesgo de transmisión por instrumental quirúrgico.

En caso de efectuarse la biopsia deben tomarse todos los recaudos necesarios que se detallan debajo.

1. Para estudios bioquímicos-moleculares: congelar-70°C (o a -20°C o en hielo seco) aproximadamente 0,1-0,5 g de tejido (sustancia gris cerebral) y enviar al Centro de Referencia.
2. Para estudio neuropatológico: material de corteza y sustancia blanca, obtenido por aguja o bien a cielo abierto, un fragmento de 1 cm cúbico de lado, se debe fijar en formol (al 10%) por un mínimo de 24 hs y enviar al laboratorio. Enviar por separado del material congelado (la muestra en formol no debe congelarse).

d. Protocolo de Autopsia

El Centro de Referencia ofrece la posibilidad de efectuar autopsia de cerebro, previa coordinación con el profesional / Institución referente, para recibir el cuerpo en ambulancia o coche fúnebre en el Centro de Referencia (FLENI). Alternativamente, a solicitud de los patólogos se puede enviar un técnico de autopsia al Centro/Hospital referente/Morgue, para que extraiga el cerebro.

<u>Autopsia completa</u>

La autopsia debe restringirse al Sistema Nervioso Central. Evitar heridas accidentales, protección con guantes de látex o nitrilo (opcional: guantes metálicos por debajo de los guantes de latex), usar camisolín descartable, y protección de ojos y boca. Evitar la contaminación de la mesa de superficies mediante plástico no-permeable descartable rojo. Remoción del cerebro: Cabeza en posición habitual, con una gruesa capa de celulosa por debajo (absorbente), el cráneo debe abrirse en lo posible con sierra mecánica (no eléctrica, pues es más fácil de decontaminar y no produce aerosol). Antes de fijar el cerebro en formol al 10%, separar un polo frontal (en doble bolsa de plástico hermético y guardar a -70℃ o a - 20℃ o congelar a -4℃ por corto tiempo hasta envia r al Centro de Referencia. Enviar el resto del cerebro (en formol) en recipiente plástico de boca ancha (colocar 5 volúmenes de formol en relación al volumen del cerebro). La pieza en formol se debe dejar fijar durante mínimo dos semanas antes de su procesamiento. Al enviar ambas muestras (congelada y en formol) al Centro de Referencia asegurarse que la pieza en formol esté perfectamente hermética y que no llegue a perder durante el traslado, así mismo esta nunca debe congelarse y debe estar bien separada del fragmento congelado. Tomar las precauciones necesarias.

Todos los instrumentos utilizados así como las superficies deben ser decontaminadas siguiendo sus protocolos (ver más adelante). Los tejidos remanentes, detritus productos de corte y la solución de formaldehído deben descartarse apropiadamente en contenedor plástico.

<u>Autopsia Parcial</u>

Si no se puede obtener el cerebro, se sugiere obtener un fragmento similar a biopsia ampliada en formol al 10% y un fragmento para congelar, tomando los mismos recaudos que para la autopsia completa, enviándolos por separado al Centro de Referencia. Este material puede ser obtenido por un neurocirujano/residente. Si el procesamiento (del cerebro) se desea realizar localmente en la Institución/Hospital referente, antes de ser consultado con el Centro de Referencia, debe luego de la fijación colocar los bloques para histología, en ácido fórmico concentrado (95 – 100%) durante una hora, y posteriormente formaldehído al 10% por 48 hs.

10. El agente etiológico de las Encefalopatías Espongiformes Transmisibles, algunas características generales y recomendaciones.

Las EETs son causadas por un agente infeccioso no convencional, el consenso es que se trata de proteínas con capacidad infectante (aparentemente sin mediación de ácidos nucleicos) llamados *priones*, que no tienen las mismas propiedades que virus y bacterias. La proteína *prion* es una proteína normal del huésped, pero en las EETs los *priones* pasan por un cambio estructural en su plegamiento normal, lo que les confiere resistencia a la degradación total y está asociado a la infectividad y patología. Las isoformas anormales de la proteína *prion* solo se encuentran en las EETs, pero aún su mecanismo y sitio de conversión no están definidos.

Una característica común de las EETs es la aparición de vacuolas microscópicas en la sustancia gris del SNC, de aspecto esponjiforme de donde deriva su nombre, este cambio es acompañado de la acumulación de las formas anormales de la proteína *prion* en el SNC, que se detecta con anticuerpos para PrPres..

La forma más común de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) es la esporádica, de causa desconocida, que representa aproximadamente el 90% de los pacientes con una EET. Las formas genéticas, producidas por una mutación susceptibilizante representan aproximadamente el 10% restante. Muchas, aunque no todas, las formas genéticas han sido transmitidas experimentalmente a animales.

Las EETs no son contagiosas pero pueden ser transmitidas experimentalmente por inoculación y en algunos casos de forma oral. La transmisión de una EET a los humanos ha ocurrido tanto por origen humano como bovino, resultando en las formas iatrogénicas y la *ECJ variante* respectivamente. Otras EETs animales como el *Scrapie* (ovino) no parecen contagiar enfermedad a los humanos.

El agente de las EETs no se distribuye uniformemente en los tejidos de los individuos afectados y los niveles de infectividad varían en los distintos estadíos de la incubación. En general, durante la etapa clínica, el SNC (incluyendo la retina) posee alto riesgo, tejido linfoide, cornea y dura madre poseen menor riesgo y la mayoría de los fluidos corporales y otros tejidos riesgo insignificante.

El agente de las EETs tiene una inusual resistencia a los métodos de descontaminación químicos o físicos convencionales. No son significativamente afectados por los desinfectantes como la formalina o el oxido de etileno y la infectividad persiste luego del autoclavado estándar (134℃ por 3 minutos). También son extremadamente resistentes a altas dosis de radiación UV o ionizante y la infectividad residual mostró poder sobrevivir por largos períodos.

Todas las EETs son invariablemente progresivas y fatales una vez que la sintomatología clínica comienza, no se conoce tratamiento o profilaxis efectiva a pesar de ser un área de investigación muy activa con ensayos clínicos establecidos en humanos.

No ha habido casos confirmados de transmisión de una EET asociados a una ocupación. Si una EETs se transmitiera en el marco ocupacional probablemente se debería a una inoculación directa con tejido o material infectado (ej: pinchazos, cortes o contaminación sobre una herida (piel)).

Alcance de las recomendaciones

Las recomendaciones sugeridas están dirigidas principalmente al cirujano o eviscerador en el marco de la obtención de una muestra de SNC para luego ser enviada al laboratorio de patología. En las lecturas sugeridas (*papers* adjuntos o links externos) se encontrará información amplia dirigida a todas las personas que de algún modo estén relacionadas de manera directa o indirecta (ej: enfermeras, personal de laboratorio, familiares, servicio fúnebre o de logística de muestras) que compartan espacios comunes donde potencialmente puedan estar expuestos al agente de las EETs.

Escenarios de obtención de muestras de SNC de pacientes con sospecha de una EET.

Los escenarios posibles:
A) Obtención de una muestra de biopsia. Procedimiento en quirófano e instrumental a descontaminar: de cirugía.
B) Obtención de la autopsia del SNC (parcial o total). Procedimiento probablemente en la morgue e instrumental a descontaminar: de autopsia,
En ambos escenarios son importantes lo recaudos de
- Seguridad del operador.
- Cuidados y seguridad del paciente.
- Cuidados, seguridad y logística de la muestra para diagnóstico.
- Descontaminación del instrumental y del área de trabajo.

Estos puntos serán desarrollados más abajo pero es importante que las personas involucradas lean los documentos generados por otras instituciones (*links* a continuación) donde se describen no solo los métodos y recaudos que combinados son efectivos en eliminar la potencial infectividad residual, sino también los métodos que no son efectivos e incluso son perjudiciales al tener propiedades fijadoras. En particular el documento: "dh_108602 - Descontaminación y eliminación de residuos (anexo C).pdf" describe exhaustivamente todo el proceso desde la limpieza inicial y lavado; métodos químicos, preparación de soluciones, orden en que se deben usar o no usar, y métodos físicos con sus fortalezas y debilidades.

Algunas fuentes recomendables con contenidos detallados de protocolos de prevención y descontaminación del agente de las EETs

- Guías de procedimientos y recomendaciones para la minimización del riesgo de transmisión de una EET provistos por el departamento de Salud del Reino Unido.
Con anexos detallados para distintas especialidades tales como: endoscopia, oftalmología, urología, etc.

http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/+/www.dh.gov.uk/ab/ACDP/TSEguidance/index.htm

- Otra guía de origen norteamericano, Univ de North Carolina.

Guideline for Disinfection and Sterilization of Prion-Contaminated Medical Instruments
William A. Rutala, PhD, MPH; David J. Weber, MD, MPH
http://www.shea-online.org/Assets/files/other_papers/Prion.pdf

11. Métodos de decontaminación*

(*Adaptado del Centro de Control y Prevención de Enfermedades o CDC (EE.UU).
Preguntas y respuestas: *Creutzfeldt-Jakob Disease Infection - Control Practices.*
http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/cjd/qa_cjd_infection_control.htm/)

¿Como debería esterilizarse el material quirúrgico utilizado en personas con diagnóstico presuntivo o confirmado de Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (u otra EET)?

Los métodos de decontaminación recomendados para el instrumental potencialmente contaminado con el agente que produce las EETs surgen primariamente de estudios de inactivación *in vitro* de tejido u homogenato cerebral o de otros tejidos, los cuales son un gran desafío para cualquier proceso de esterilización. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha desarrollado recomendaciones para el control de infecciones (referencia al final del documento) que pueden ser una guía valiosa para el personal de control de infecciones u otros trabajadores de la salud involucrados en el cuidado de pacientes con ECJ.

Aunque la destrucción del instrumental quirúrgico resistente al calor, que haya entrado en contacto con los tejidos con alta infectividad, sea el método más seguro para evitar la potencial infección iatrogénica, este método puede no ser aplicable en la práctica tal como describe la OMS.

Debería utilizarse alguno de los tres métodos más efectivos descriptos en el Anexo III del manual de la OMS para descontaminar instrumental quirúrgico resistente al calor que haya estado en contacto con tejidos (sean de alta o de baja infectividad) durante una cirugía, tanto en pacientes con sospecha de ECJ como con ECJ confirmada o familiares sanos de pacientes que hayan tenido alguna forma genética de EET.

Tejidos con alta infectividad (para una EET) son: cerebro, médula espinal y ojos. Tejidos con baja infectividad son: líquido cefalorraquídeo, riñones, hígado, pulmones, ganglios linfáticos, bazo, epitelio olfatorio, y de placenta.

Los Tejidos de alta o baja infectividad se definieron sobre la base de datos experimentales, como se describe en la Tabla 2 de las Recomendaciones de la OMS.

El instrumental utilizado debe mantenerse húmedo y no permitir que se seque al aire durante todo el procedimiento quirúrgico, mediante la inmersión en agua o solución con detergente enzimático.

¿Cuáles son los métodos de esterilización (en autoclave) y químicos más eficientes, descriptos en el Anexo III de las directrices de la OMS para el control de infección de las EETs?

Tres de los métodos más eficientes de esterilización para los instrumentos resistentes al calor, descriptos en el Anexo III de la OMS se detallan a continuación, en orden de mayor a menor efectividad. Los instrumentos deben ser decontaminados mediante una combinación entre métodos químicos y autoclavado. Primero deben ser lavados ciudadosamente retirando cualquier resto de tejido (con esponja descartable), luego someterlos al método específico y luego realizar la esterilización de rutina. El hipoclorito de sodio (NaOCl) puede ser muy corrosivo para algunos instrumentos.

1. Sumergir el instrumental dentro de un contenedor **con hidróxido de sodio 1N (NaOH) y autoclavar juntos** a 121°C durante 30 minutos (autoclavado húmedo); e njuague en agua y limpie, luego realice la esterilización de rutina. El contenedor que ingresa al autoclave y que contiene el hidróxido de sodio debe tener una tapa adecuada y evitarse cualquier derrame de hidróxido de sodio dentro del autoclave. Así mismo, para evitar la exposición del autoclave a la condensación gaseosa de hidróxido de sodio que se produce al autoclavar, la tapa del recipiente contenedor debe tener una goma con borde diseñada para contener la condensación y gotear dentro del contenedor. Las personas que realizan este procedimiento deben ser cautelosas en el manejo de una solución caliente de hidróxido de sodio (después del autoclavado) y también evitar la exposición potencial al hidróxido de sodio gaseoso en todas las fases de esterilización, se debe permitir que el autoclave, los instrumentos y soluciones que se enfríen antes de retirar la bandeja. En un experimento realizado por la *Food and Drug Administration* (FDA), los investigadores observaron que el uso de recipientes y tapas de contención apropiados evitaron el escape de vapores de hidróxido de sodio que pueden causar daños al autoclave (Brown y Merritt Am J Infect Control 2003; 31:257 - 260).
http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/cjd/resources/BrownS_Am_Jour_Infec_Control.pdf].

2. Sumergir el instrumental en NaOH 1N o hipoclorito de sodio (20.000 ppm de cloro disuelto) durante 1 hora; **transferirlos a contenedor conteniendo agua en una bandeja abierta y autoclavar** (calor húmedo) a 121°C o en autoclave para material poroso a 134℃ durante 1 hora, limpiar, y continuar con la esterilización de rutina. (Nota: el hipoclorito de sodio puede ser corrosivo para algunos instrumentos).

3. Sumergir el instrumental en NaOH 1N o hipoclorito de sodio (20.000 ppm de cloro disuelto) durante 1 hora; enjuagar en agua, limpiar, **pasar a una bandeja abierta sin secarlos y autoclavar** a 121°C (calor húmedo) o en autoclave para material poroso a 134℃ (calor hú medo) durante 1 hora, limpiar, y continuar con la esterilización de rutina. (Nota: el hipoclorito de sodio puede ser corrosivo para algunos instrumentos).

La FDA evaluó los efectos que tuvieron los protocolos de esterilización, descriptos anteriormente, sobre los instrumentos quirúrgicos usados, algunos de los protocolos evaluados sometieron a los instrumentos a condiciones más duras que las anteriormente indicadas. Sus conclusiones indican que la mayor parte de los daños causados por el autoclavado en hidróxido de sodio fue cosmético y no afecta al rendimiento o a la limpieza de los instrumentos. La inmersión en hidróxido de sodio tuvo un efecto poco dañino en los instrumentos; la inmersión en lejía de hipoclorito de sodio causó graves daños a algunos instrumentos. El artículo de la FDA que resume los resultados de estos experimentos por Brown et al., fue publicado en la revista Journal of Biomedical Materials Research (versión electrónica publicada en octubre de 2004) PDF (191 KB/5 páginas).
http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/cjd/resources/BrownS_J_Biomed_Mat_Res.pdf.

12. Registro de casos (1980 – 2013)

Año	Definido A/B	Probable	Posible	Sin criterios mínimos según OMS/EuroCJD	Excluido por A/B/Seguim clinico	Suma anual
1980-1996	22	--	--	--	--	22
1997	7	2	3	0	3	15
1998	9	4	5	0	0	18
1999	8	6	4	0	3	21
2000	7	9	4	8	3	31
2001	8	3	8	9	17	45
2002	4	12	10	10	7	43
2003	8	10	5	7	4	34
2004	5	13	6	4	7	35
2005	11	15	13	13	15	67
2006	9	5	8	3	29	54
2007	12	16	4	21	28	81
2008	12	18	5	10	30	75
2009	6	18	12	16	18	70
2010	11	21	16	12	18	78
2011	8	19	8	11	17	63
2012	6	11	7	16	27	67
2013	7	26	9	21	17	80
Total	160	208	127	161	243	899

Valor Epidemiológico: Categorías Definido y Probable: Total 367.
Las autopsias confirmadas se adjudican al año en que fueron notificadas.

La Nación alcanzó en 2010 la más alta incidencia desde que se estableció la vigilancia.
La Ciudad de Buenos Aires (CABA) siempre muestra incidencias superiores a la Nación, en promedio fue 2.3 veces mayor. Durante el cuatrienio, la Nación, en conjunto, tuvo una incidencia similar.

Año	**Nación**	**CABA**	**Provincia de Buenos Aires**	**Gran B.A.**
2008	0.83	1.80	1.08	0.92
2009	0.66	2.16	0.36	0.35
2010	0.88	1.44	0.94	1.04
2011	0.67	1.73	0.77	0.71
Promedio cuatrienio	**0.76**	**1.78**	**0.79**	**0.76**

* Dado el tiempo de duración de la enfermedad, no se puede cerrar aún la incidencia del año 2012.

13. Contacto

Centro de Referencia, DEPARTAMENTO DE NEUROPATOLOGIA, FLENI
MONTAÑESES 2325, 1428 BUENOS AIRES, ARGENTINA
Teléfono 5777-3200 interno 2325
Fax 5777-3209/5777-3200. Interno 2321
Dra Ana Lia Taratuto, e-mail: atarratuto@fleni.org.ar
Dr Christián Begué, e-mail: cbegue@fleni.org.ar
Secretaría, Sra Noemi Giantinoto, e-mail: ngiantinoto@fleni.org.ar
Teléfono 5777-3200 Interno 2325
Fax 5777-3209/ 5777-3200 Interno 2321

Comité de Vigilancia Epidemiológica
Dr. Manuel J. Somoza, e-mail: msomoza@arnet.com.ar, Tel./fax: (011) 4802-9098
Dr. Raúl H. Forlenza (Secretaría de Salud – Ciudad de Buenos Aires), e-mail: rforlenza@buenosaires.gov.ar
Tel. (011) 4323-900, Int. 3309
Dra. Ana Lía Taratuto, e-mail: atarratuto@fleni.org.ar, Tel (011)5777-3200

Comisión Científica Asesora de Encefalopatías Espongiformes Transmisibles en Humanos
(Resolución Secretaría de Programas de Salud, Ministerio de Salud y Acción Social) integrada por: Subsecretaría Comunitaria del Ministerio de Salud y Acción Social. Dirección de Salud Comunitaria del Gobierno de Buenos Aires y representantes de Sociedad Neurológica Argentina, Sociedad Argentina de Patología.

VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA de las ENCEFALOPATÍAS ESPONGIFORMES TRANSMISIBLES EN HUMANOSENFERMEDAD DE CREUTZFELDT-JAKOB Y OTRAS RELACIONADAS

FORMULARIO DE NOTIFICACIÓN Fecha: / /

Estimado profesional,

- **Todos los campos deben ser completados, en especial las fechas; envíe copia de EEG si es caracteristico; y de la RM, en lo posible con secuencia Difusión – DWI - (en CD o alternativamente se digitaliza directamente en el Centro de Referencia).**
- **Por requerimiento del Ministerio de Salud y de Euro-CJD, formularios incompletos no se recibirán.**
- **Revisión central de los estudios (RM y EEG). Se aclara que el fin es optimizar la vigilancia y ayudar con el caso, el material se devuelve al medico referente o familiares del paciente, estos estudios son condición para documentar la orientación del caso en este marco clínico.**
- **Los datos de seguimiento; fecha de fallecimiento; diagnósticos alternativos que descarten CJ, son obligación del médico a cargo enviarlos al Centro de Referencia.**
- **Toda la información que documenta el caso brindada por el profesional referente es volcada en una base de datos.**

IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE

APELLIDO Y NOMBRE: .....Sexo: ..., Fecha nacim:...../...../.....; **DNI**:.....
Ciudad y país de nacimiento: ....., Domicilio (calle y nº): . .....
TE: ....., Localidad: ....., Provincia: .....
País: .....; Domicilio transitorio:.....

PROFESIONAL ACTUANTE.

Profesional: ....., Institución: .....
Domicilio: ....., Fax: .....
Teléfono (del médico): ....., E-mail: .....

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Fecha de inicio de primeros síntomas: ...../...../....., Fecha y lugar de primera consulta: ...../...../....., ...
Signos neurológicos: NO/SI: ....., Deterioro cognitivo: NO/SI: .....

SIGNOS Y SÍNTOMAS	NO	SI	Fecha de comienzo: Día / Mes / Año
Demencia rápidamente progresiva			
Mioclonías			
Trastornos visuales			
Trastornos cerebelosos			
Signos piramidales			
Signos extrapiramidales			
Mutismo akinético			
Insomnio pertinaz			
Convulsiones			
Trastornos psiquiátricos			
Otro/s (que considere relevante nombrar)			
Otro			

ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS	NO	SI	Fecha de realización: Día / Mes / Año
EEG inicial:			
EEG ulteriores:			
¿El / los EEG, tienen complejos periódicos trifásicos generalizados y repetitivos a 1-2 Hz?			
RMN:			
¿El estudio de RMN, se realizó con técnica de DIFUSIÓN?			
¿La RMN, tiene señal hiperintensa en ganglios basales?			
¿La RMN, tiene señal hiperintensa en el tálamo?			
¿Tiene hiperintensidad cortical?			
Estudio de 14.3.3 en LCR			
Anatomía Patológica posible:			

ANTECEDENTES PERSONALES

Ocupaciones (actual y anteriores): / /			
¿Tiene familiares con enfermedad similar? ¿Quienes?			
¿Tuvo procedimientos neuroquirúrgicos?			
¿Recibió hormona de crecimiento?			
¿Recibió injertos de duramadre?			
¿Tuvo transplantes de cornea?			
¿Recibió otros órganos humanos?			
¿Recibió transfusiones de sangre?			
¿Donó sangre para transfundir a otra persona?			

Caso en seguimiento: SI NO , Fallecido:...../...../....., Diagnóstico final:.....

Reservado a la Comisión de Vigilancia de CJ

Clasificación inicial: 1- Sin criterios OMS ; 2– Posible ; 3– Probable

Clasificación final: 1- Sin criterios OMS ; 2– Posible ; 3– Probable ; 4– Definido ; 5- Excluido A/B ; 6- Excluido x SEGUIMIENTO .

Estimado Dr/Dra,

Por favor complete exhaustivamente el formulario de notificación adjunto, son muy importantes las fechas, datos de contacto del médico notificador y del paciente.

Otro requerimiento es que el paciente tenga realizado un EEG y RM con secuencia DIFUSION (DWI) y FLAIR, y que de ambos estudios sea enviada una copia al Centro de Referencia de CJ para revisión central. Estos 3 puntos son requisito obligatorio para realizar el ensayo molecular de Western Blot de proteína 14-3-3.

Para procesar la muestra de LCR esta debe ser CRISTAL DE ROCA, no traumática, no estar contaminada con sangre pues daría forzosamente positivo y es no informativa, la sangre expresa constitutivamente proteína 14-3-3.

El volumen necesario es 1 ml, si es un poco más no es problema, debe venir aquí en cadena de frío (4℃ con frigopak o hielo), si no se puede garantizar la cadena de frío, congelar, lo ideal es no congelar pues el proceso de descongelar disminuye el título de la proteína (que es bastante estable) y si este fuera muy bajo puede caerse del rango de sensibilidad del ensayo, por lo tanto es un compromiso. El envase debe tener triple protección y tapa hermética (ej: frasquito, bolsa, envase plástico o segunda bolsa).

El valor diagnóstico de este ensayo, las proteínas 14-3-3 son un marcador de daño neuronal subagudo útil en el marco clínico de CJ, no es un diagnóstico de certeza, permite reclasificar un paciente *posible* CJ en *probable* CJ según los actuales criterios de la OMS; cuando da negativo no descarta el diagnostico de CJ.

Independientemente, es obligatorio notificar a pacientes desde el nivel de sospecha a las autoridades epidemiológicas.

Por cualquier otra duda puede escribir al Dr Somoza (neurólogo - msomoza@arnet.com.ar) o a la Dra Taratuto (patóloga – ataratuto@fleni.org.ar) int 2325, ambos especialistas en este grupo de enfermedades o al Dr Begué (biólogo molecular – cbegue@fleni.org.ar).

Por cuestiones administrativas hablar o escribir a la secretaria del Dpto de neuropatología, Sra Noemí Giantinoto, ngiantinoto@fleni.org.ar, o Anahi Righetti arighetti@fleni.org.ar , interno 2309.

Las muestras se reciben en el laboratorio de 9 a 16 hs.

Lab. de Biología Molecular.
FLENI. Dpto de NEUROPATOLOGIA
Montañeses 2325. Torre 1. Piso 3.
(1428) Capital Federal
T:54-11-5-777-3200 int 2319 o 2320
F:54-11-5-777-3200 int 2321

Los Datos Personales recabados en el presente formulario serán utilizados para la atención médica y posterior facturación de las prácticas y tratados con la debida confidencialidad según lo establecido en la Ley 25326.El Titular de los Datos Personales tiene la facultad de ejercer el derecho de acceso a los mismos y podrá solicitar la rectificación, actualización y, cuando corresponda, la supresión de los datos incluidos en un banco de datos, en forma gratuita y en los plazos establecidos en la presente Ley. La Dirección Nacional de Protección de Datos Personales, Órgano de Control de la Ley 25326, tiene la atribución de atender las denuncias y reclamos que se interpongan con relación al incumplimiento de la norma de Protección de Datos Personales.