

Vacas locas 8 años después, gripe aviar 4 años después, gripe A hoy

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob ¿qué ha pasado desde entonces?, ¿qué se hace en estos momentos?

José María Arteagoitia Axpe

*Jefe del Servicio de Vigilancia Epidemiológica y Vacunas. Dirección de Salud Pública.
Departamento de Sanidad y Consumo. Gobierno Vasco.*

Introducción

Las encefalopatías espongiformes constituyen un conjunto de enfermedades que afectan tanto a los seres humanos, como el Kuru o la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ), como a los animales, *scrapie* en ovinos o la encefalopatía espongiforme bovina (EEB). Son enfermedades transmisibles de distribución universal y, aunque tienen un período de incubación muy largo (pueden ser décadas) una vez diagnosticadas evolucionan fatalmente en pocos meses. Existen tanto formas esporádicas, más frecuentes, como familiares y adquiridas¹. Están causadas por una proteína infecciosa denominada prión (PrP^{sc}), que

deriva de isoformas anómalas de una glucoproteína de membrana denominada proteína priónica celular (PrP^c)². Estas proteínas anormales se acumulan a nivel intracelular en el sistema nervioso central y presentan una clínica de demencia rápidamente progresiva, ataxia y mioclonías, asociada a actividad periódica en el electroencefalograma (EEG) y muerte antes de los 6 meses. Histológicamente se caracteriza por la tríada típica de cambio espongiforme, pérdida neuronal, gliosis y depósito de PrP^{sc}.

En 1986 aparecieron en el Reino Unido los primeros casos de la EEB, que aumentaron rápidamente hasta alcanzar más de 180.000 y entre uno y tres millones de reses pudieron

estar afectadas por la enfermedad, muchas de las cuales se desviaron al consumo humano antes de presentar síntomas de la misma³. La posterior relación epidemiológica de la EBB con la llamada nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (vECJ), a partir del consumo de carne de vacuno, supuso una de las grandes crisis de salud pública a finales del siglo XX^{4,5}. A raíz de este hecho las enfermedades por priones, que hasta entonces eran un asunto de científicos especializados, se colaron en las portadas de los medios de comunicación.

Al igual que en otras enfermedades denominadas emergentes, el agente causal implicado era poco conocido, incluso desconocido en el caso de la nueva variante, con importantes lagunas en relación con la población expuesta, la infecciosidad, el periodo de reincubación o la posible susceptibilidad genética. Tampoco se conocían bien las posibles vías de transmisión hipotéticas y desconocidas en la vECJ (sangre y productos sanguíneos, procedimientos médicos y quirúrgicos, cosméticos, transmisión materno-fetal, etc.)⁶. También se ignoraba la fisiopatología, e incluso la clínica de la enfermedad y la posible

existencia de expresiones fenotípicas o formas de la enfermedad relacionadas con la EEB no del todo conocidas. Todo ello hizo que la necesidad de monitorizar y mejorar el conocimiento epidemiológico de estas enfermedades pasase a ser una prioridad de la salud pública⁷.

Características de la vigilancia de las encefalopatías espongiformes transmisibles humanas en España

En primer lugar hay que destacar que la vigilancia de las encefalopatías espongiformes transmisibles humanas (EETH) no es sencilla, ya que se trata de un sistema complejo por las propias características de las mismas, de baja incidencia y alta gravedad. Así, debe integrar la vigilancia de varios tipos de EETH con sus particularidades propias (esporádicas, familiares, nueva variante) y con niveles de sospecha clínica no siempre fácil. Además, se trata de patologías cuya descripción y registro epidemiológico es complejo, con una importante cantidad de variables a considerar y un seguimiento estrecho de los casos notificados hasta su fallecimiento⁸.

La definición de caso de ECJ se realiza a partir de los criterios actuales

vigentes definidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁹. Es necesario disponer de una amplia información epidemiológica que abarca signos y síntomas clínicos y/o psiquiátricos y un conjunto diverso de pruebas diagnósticas, algunas muy específicas (EEG y neuroimagen, genética, proteína 14-3-3 en líquido cefalorraquídeo, etc.). Por último, las pruebas confirmatorias definitivas que requieren análisis neuropatológico tras la necropsia (inmunohistoquímica, análisis de proteína priónica). Todos ellos son hoy imprescindibles para estudiar y clasificar adecuadamente los casos sospechosos de EETH⁸.

La vigilancia de la ECJ en España comenzó en 1995, al amparo de una acción concertada (BIOMED II) que se estaba desarrollando en otros países europeos desde 1993. Se creó un registro de la ECJ y otras enfermedades por priones que es gestionado a nivel central por el Área de Epidemiología Aplicada del Centro Nacional de Epidemiología (CNE) del Instituto de Salud Carlos III. El CNE es responsable de la coordinación de la red de vigilancia, el mantenimiento del registro y el intercambio de información inter-

nacional en el marco de la Unión Europea y con otros países⁸.

El Registro se regula en la Orden de 21 de octubre de 1996, que amplía la de 21 de julio de 1994, por la que se regulan los ficheros con datos de carácter personal gestionados por el Ministerio de Sanidad y Políticas Sociales¹⁰. Posteriormente se modificó en otra orden del 18 de julio de 2001¹¹.

Como antecedentes para la creación del registro se tuvo en cuenta la Decisión 2119/98/CE del Parlamento Europeo y del Consejo del 24 de septiembre de 1998, por la que se crea una Red de Vigilancia Epidemiológica y de Control de las Enfermedades Transmisibles en la Comunidad, entre las que se encuentra las enfermedades producidas por agentes no convencionales, incluida la ECJ¹². También la Decisión de la Comisión 2000/96/EC de 22 de diciembre de 1999, relativa a las enfermedades transmisibles que deben ser objeto de vigilancia epidemiológica de la red comunitaria y que en su anexo I, punto 2.5., cita a las EETH¹³.

Asimismo, mediante una Orden Ministerial del 21 de febrero de 2001 se reguló la vigilancia epidemiológica de las EETH: ECJ, incluida la

variante de la enfermedad, síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker y el insomnio familiar fatal, en el ámbito de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, en coordinación con los servicios de las Comunidades Autónomas (CCAA) y de acuerdo con las exigencias de la correspondiente Red de las Comunidades Europeas. En esta orden y, con el objeto de mejorar y sistematizar la vigilancia epidemiológica de las EETH, estas enfermedades pasan a ser Enfermedades de Declaración Obligatoria al sistema de vigilancia epidemiológica¹⁴. Esta orden fue posteriormente incorporada a la legislación de las diferentes CCAA¹⁵.

El registro de las EETH tiene base poblacional y la declaración de caso se basa en los criterios establecidos por el Grupo de Trabajo para la Vigilancia de la Enfermedad en España que, a su vez, son coincidentes con los establecidos por el Grupo Europeo de la Vigilancia de la Enfermedad. El Grupo de Trabajo para la Vigilancia de las EETH tuvo inicialmente un papel técnico y de coordinación entre el CNE y las CCAA, pero en el año 1998 pasó a ser un grupo oficial de la Comisión de Salud Pública y desde entonces sus reu-

niones son convocadas por el Ministerio de Sanidad y Política Social.

El registro de EETH recoge los casos que se han declarado en España desde el año 1993 y se nutre de las notificaciones de los Servicios de Vigilancia Epidemiológica de las distintas CCAA que comparten los objetivos de vigilancia establecidos desde la creación del Registro Nacional de las EETH⁸.

Los objetivos de la vigilancia epidemiológica de las EETH realizadas en nuestro país son:

1. Estimar la incidencia real de estas enfermedades.
2. Conocer mejor su perfil clínico y epidemiológico.
3. Detectar la aparición de formas iatrogénicas.
4. Registrar y monitorizar los casos de nueva variante de la ECJ.
5. Identificar factores de riesgo asociados.
6. Establecer comparaciones epidemiológicas con otros países.

Datos del Registro Nacional de encefalopatías espongiformes transmisibles humanas

En el periodo que abarca desde el año 1993 a junio de 2009 se habían

notificado al Registro Nacional de EETH un total de 1.136 casos sospechosos, de los cuales 169 se descartaron. Del resto, un total de 920 fueron clasificados como ECJ, de los cuales 872 (90,1%) eran ECJ esporádicos: 53 fueron ECJ posibles (6,0%), 369 probables (42,3%) y 450 confirmados (51,6%). Además se han registrado otros 42 casos de ECJ familiares y 6 de ECJ iatrogénicos¹⁶.

Otras formas familiares registradas han sido 41 casos de insomnio familiar letal (18 de ellos en el País Vasco) y un caso de síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, también en el País Vasco.

Además, a partir del año 2005 se han registrado y confirmado 5 casos de la nueva variante de la ECJ en Madrid, Cantabria y Castilla-León (tres casos).

La incidencia de casos de ECJ esporádica (probable y confirmada) en España entre el periodo 1993-2009 es de 1,23 por millón, cifra que ha aumentado a 1,46 casos por millón en el periodo 1998-2009. Probablemente este aumento refleja una mejora en la vigilancia epidemiológica de estas enfermedades. Persisten, aunque más atenuadas, diferencias de incidencia entre las CCAA del nor-

te y las del sur, destacando con una incidencia superior a la media las comunidades de Cantabria, Castilla-León y País Vasco¹⁶.

Papel de las Comunidades Autónomas en la vigilancia de las encefalopatías espongiiformes transmisibles humanas

Durante estos años el nivel de declaración y la calidad general de la misma ha seguido una línea ascendente. Para ello, ha sido clave una buena coordinación entre el nivel central del CNE y el papel desarrollado por los servicios de vigilancia de las CCAA. En cada CA se articuló un equipo encargado de llevar a cabo la vigilancia a partir de la doble figura del coordinador clínico, responsable de proporcionar asesoramiento clínico y apoyo diagnóstico, y coordinador epidemiológico, encargado de dirigir la vigilancia en cada CA. Sus funciones son complementarias y ambos han sido responsables de centralizar el trabajo de clínicos declarantes (neurólogos fundamentalmente) y los epidemiólogos de las unidades territoriales, cuyo trabajo ha sido capital en la sospecha, declaración y registro de casos.

Como se ha comentado, las EETH son enfermedades de declaración obligatoria desde 2001, y la notificación por parte del clínico a los servicios de salud pública debe hacerse en las siguientes 48 horas al diagnóstico de un caso sospechoso. Posteriormente los epidemiólogos, en colaboración con el neurólogo que declara el caso, recogen los datos en un cuestionario, que a su vez es remitido, a través de las Unidades de Vigilancia Epidemiológica a las Direcciones de Salud Pública de las CCAA, y de allí al Registro Nacional en el CNE.

Los diferentes componentes del sistema de vigilancia en nuestro país y los recursos necesarios para el diagnóstico de casos sospechosos, han adquirido durante estos años una alta especialización: participación de especialistas en Neurología (diagnóstico y declaración del caso sospechoso) y epidemiólogos (sistema de información y registro). Además, dada la importancia del diagnóstico confirmatorio anatomopatológico de las EETH, ha sido también fundamental la aportación de los anatomopatólogos al registro. En algunas CCAA se crearon unidades de referencia para las autopsias de los casos sospechosos registrados, otras tienen

su centro de referencia de autopsias en Madrid (Hospital de Alcorcón). Esto ha sido posible con la colaboración de los Servicios de Anatomía Patológica que estaban muy motivados por trabajar en esta enfermedad. Hay que destacar, por lo tanto, la aportación de patólogos interesados o especializados en la Neuropatología, que junto a los responsables de cada hospital han conseguido adecuar los servicios de Anatomía Patológica a las exigencias de bioseguridad de este tipo de autopsias.

Dada la importancia de las autopsias clínicas, desde las Direcciones de Salud Pública y los servicios de vigilancia epidemiológica de las diferentes CCAA, se han puesto en marcha procedimientos para conseguir las en los casos sospechosos. Así, para facilitar el consentimiento de las familias para la realización de las autopsias se han establecido ayudas económicas para sufragar los costes derivados del transporte de los cadáveres desde el domicilio mortuorio (hospital o casa del fallecido) hasta el hospital de referencia donde se realizaban las autopsias y su posterior entrega a la familia. También se han facilitado circuitos de información para no perder autopsias de

casos que fallecieron fuera del hospital. Con estas iniciativas se ha logrado un importante nivel de confirmación de casos y una apreciable homogeneidad en el diagnóstico.

Con todo lo anterior, y sin entrar en las diferencias existentes entre CCAA, la situación global de la vigilancia de las EETH en España podemos considerarla, en general, muy buena, gracias al enorme interés demostrado por los clínicos, fundamentalmente neurólogos hospitalarios, y por los responsables de salud pública.

Sin embargo, y dada la experiencia de estos años, es necesario que desde el CNE y las CCAA se hagan esfuerzos adicionales para no perder casos y mantener la calidad del registro. Es imprescindible que todos los profesionales sanitarios conozcan la importancia de la vigilancia y los circuitos de notificación en su CA correspondiente. Lo anterior es particularmente importante entre aquellos que puedan tener más posibilidades de contacto con casos sospechosos de EETH. Para ello, además del papel esencial de los neurólogos, es necesario hacer un esfuerzo para mantener constantemente informados a médicos generales, psi-

quiатras, especialistas en geriatría y personal sanitario de residencias de ancianos.

También debe incentivarse la realización de autopsias clínicas. Recientemente en el País Vasco se han registrado tres casos de EETH confirmados por autopsia en pacientes cuyo grado de sospecha clínica era muy bajo o inexistente, y con una duración de la enfermedad superior a dos años. Si no se hubiera realizado la autopsia, estos casos no se hubieran diagnosticado como EETH y hubiesen quedado fuera del registro.

Otro aspecto interesante sería establecer protocolos de evaluación periódica del sistema de vigilancia de EETH, que permitiese conocer los atributos de la misma, valorar si se cumplen los objetivos previstos y aplicar criterios de mejora¹⁷. El País Vasco realizó un estudio en este sentido y en 2004 evaluó el sistema de vigilancia constatando que ofrecía una sensibilidad del 98,2% y un valor predictivo positivo del 86,7%, destacando también la alta aceptabilidad de los notificadores (98%), y como aspectos a mejorar se señalaba la retroalimentación del sistema y difusión de la información a los profesionales sanitarios¹⁸.

Medidas para evitar la transmisión de la enfermedad

Aunque las EETH, al menos en sus formas clásicas, no se transmiten fácilmente¹⁹, los priones constituyen unos agentes especiales debido a la extraordinaria resistencia a la desinfección por los métodos habituales²⁰. En este sentido, si bien los trabajadores sanitarios en su conjunto no tienen un riesgo elevado de transmisión, la realización de ciertos procedimientos quirúrgicos o el manejo de muestras biológicas de pacientes sospechosos de tener una enfermedad por priones sí pueden considerarse de riesgo²¹.

Esto ha obligado a las comisiones de control de infecciones de los hospitales a la elaboración de normas y guías de trabajo para prevenir la infección nosocomial por priones que, además de destacar la importancia de mantener las precauciones universales, incluyen aspectos como la identificación de personas con riesgo a quienes se debe aplicar precauciones especiales, el nivel de infectividad de los tejidos y fluidos y las medidas fundamentales del control de la infección en el manejo quirúrgico de pacientes con diagnóstico confirmado o de sospecha de ECJ: descontaminación de

equipos, instrumental y superficies. Asimismo, se recogen normas específicas de esterilización (ciclo de priones) para estas enfermedades, sobre todo en los procedimientos de mayor riesgo: Neurocirugía, Oftalmología (cataratas) y Otorrinolaringología (cirugía de amígdalas)^{8,22}.

No obstante, la aparición de casos de nueva variante en España debería llevar aparejada una nueva revisión de estos protocolos en particular con ciertos procedimientos de riesgo (por ejemplo endoscopias) y su adaptación a los hospitales, a semejanza de las que se aplican en el Reino Unido²³.

Los datos epidemiológicos sugieren que las transfusiones de sangre no suponen un mayor riesgo como fuentes de transmisión en la ECJ esporádica²⁴, pero no ocurre lo mismo en el caso de la vECJ, que posee características biológicas y epidemiológicas distintas²⁵. Este riesgo se ha visto incrementado con la aparición en Reino Unido de tres casos de vECJ en personas que recibieron transfusiones de donantes que posteriormente sufrieron la enfermedad^{26,27}. De hecho, desde el inicio de la enfermedad se han realizado esfuerzos para conocer y reducir los riesgos de transmisión por transfusión y hemoderivados, ante

la trascendencia epidemiológica derivada de la posible existencia de donantes, aparentemente sanos, que pudieran ser portadores de prionopatías, especialmente de la nueva variante de la ECJ²⁸.

Nuestro país, al igual que otros en Europa, ha introducido medidas de salud pública para reducir el riesgo. Debido a que se trata la mayoría de las veces de medidas de precaución, no siempre basadas en la evidencia total, su implantación ha sido progresiva y desigual en muchos países europeos.

Entre las medidas tomadas para minimizar el riesgo de transmisión por EETH en centros de transfusión y hemoderivados —que ya en 1987 habían eliminado como donantes de sangre de receptores de hormona de crecimiento de origen humano, duramadre y córnea— a partir de 1999 se recomienda excluir como donantes a las personas que hayan vivido más de 6 meses en el Reino Unido entre 1980 y 1996²⁹; en 2002 se excluye a los donantes que hayan vivido más de tres meses en dicho país y más de 5 años en Francia desde 1980 y posteriormente se trasladada a toda Europa para donantes de sangre³⁰.

A finales de la década de 1990 se introduce en casi todos los países la leucorreducción universal como método para disminuir la posible infectividad de los componentes sanguíneos. En España se inició a partir del año 2000 y la primera CCAA en implantarlo fue el País Vasco.

Ante el desconocimiento de bastantes aspectos, muchas de las medidas expuestas se han basado en aplicar el principio de precaución, considerando que actualmente no es posible describir las pautas y procedimientos que cubran todos los tipos posibles de incidentes implicados en la transmisión. Por lo tanto hay que considerar cada incidente caso por caso. Este tipo de abordaje del riesgo tiene su mejor ejemplo en el Reino Unido, que ha creado un panel (*CJD Incidents Panel*) para evaluar cada caso de forma individual y dar un asesoramiento del riesgo *ad hoc*. Recientemente el CNE ha constituido en nuestro país un grupo de expertos con este mismo objetivo.

Conclusiones

La irrupción de las EETH, al igual que otras enfermedades emergen-

tes, ocasionó un considerable problema de salud pública con la consiguiente alarma social. Ello obligó a las autoridades y expertos en salud pública a establecer una respuesta rápida en un entorno de gran incertidumbre. Con la perspectiva de unos años podemos considerar que, en general, desde las administraciones autonómicas y central se ha respondido al reto con rapidez y eficacia.

Aunque el nivel de alarma inicial ha descendido, el desconocimiento de muchos aspectos de estas enfermedades en su patogenia, factores de riesgo, posibles vías de transmisión, etc., justifica la vigilancia epidemiológica y la investigación como la mejor defensa frente a ellas. Además, la reciente aparición, a partir del año 2005, de los primeros casos de la nueva variante de la ECJ en España nos indica que queda mucha tarea por hacer en los próximos años. El reto actual está en perfeccionar los mecanismos de salud pública y mejorar la coordinación con los clínicos e investigadores, para mantener los logros conseguidos y afrontar los desafíos pendientes, con la mejor información y seguridad posibles.

Agradecimientos

Quiero expresar mi profundo agradecimiento a las personas que me han facilitado información muy valiosa para realizar este trabajo, empezando por el profesor Juan José Zarranz, coordinador clínico del registro de EETH en el País Vasco. También quiero agradecer muy especialmente su trabajo y dedicación a mis compañeras de las Unidades de Vigilancia Epidemiológica del País Vasco, Eva Alonso, M^a Cres Tobalina, Juncal Artieda y Larraitz Arriola. Asimismo quiero agradecer el apoyo que nos han facilitado todos estos años a Begoña Atarés e Isabel Guerra, del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital de Txagorritxu, Miguel Ángel Vesga, Director del Centro Vasco de Transfusiones y Hemoderivados, Begoña Carrandi y Margarita Viciola, de los Servicios de Medicina Preventiva de los Hospitales de Cruces y San Eloy, Belén Rodríguez y Ramón Juste, de Neiker-Tecnalia y Marian Martínez de Pancorbo, de la Universidad del País Vasco. Por último, dar las gracias por su colaboración a Odorina Tello, Jesús de Pedro y a Fuencisla Avellanal, del Centro Nacional de Epidemiología.

BIBLIOGRAFÍA

1. Johnson RT, Gibbs CJ. Creutzfeldt-Jakob disease and related transmissible spongiform encephalopathies. *N Engl J Med.* 1998;339:1994-2004.
2. Prusiner SB. Prion diseases and the BSE crisis. *Science.* 1997;278:245-57.
3. Smith PG, Bradley R. Bovine spongiform encephalopathy (BSE) and its epidemiology. *Br Med Bull.* 2004;66: 185-98.
4. Will RG, Ironside JW, Zeidler M, Cousens SN, Estibeiro K, Alperovitch A, et al. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet.* 1996;347:921-5.
5. Collinge J, Sidle KC, Heads J, Ironside J, Hill AF. Molecular analysis of prion strain variation and the aetiology of 'new variant' CJD. *Nature.* 1996;383:685-90.
6. Collinge J. Variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet.* 1999;354:317-23.
7. Belay ED, Schonberger LB. The Public Health impact of prion diseases. *Annu Rev Public Health.* 2005;26:191-212.
8. Guía de Información y recomendaciones para el personal sanitario. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. Secretaría General Técnica; 2003.
9. WHO manual for surveillance of human transmissible spongiform encephalopathies including variant Creutzfeldt-Jakob disease. ANNEX I. Surveillance case definitions for the classification of human transmissible spongiform encephalopathies World Health Organization. Communicable Disease Surveillance and Response; 2003.
10. BOE núm. 264 de 1 de noviembre de 1996. Orden de 21 de octubre de 1996, por la que se amplía la de 21 de julio de 1994, por la que se regulan los ficheros con datos de carácter personal gestionados por el Ministerio de Sanidad. p. 33148-9.
11. BOE núm. 190 de 9 de agosto de 2001. ORDEN de 18 de julio de 2001 por la que se regula el Registro Nacional de Encefalopatías Espongiformes Transmisibles Humanas y que modifica la de 21 de octubre de 1996. p. 29912.
12. Diario Oficial de las Comunidades Europeas (3-10-1998), Decisión No. 2119/98/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 24 de septiembre de 1998 por la que se crea una red de vigilancia epidemiológica y de control de las enfermedades transmisibles en la Comunidad.
13. Diario Oficial de las Comunidades Europeas (3-02-2000), Decisión de

- la Comisión de 22 de diciembre de 1999 relativa a las enfermedades transmisibles que deben quedar progresivamente comprendidas en la red comunitaria, en aplicación de la Decisión no 2119/98/CE del Parlamento Europeo y del Consejo (notificada con el número C [1999] 4015).
14. BOE núm. 52 de 1 marzo 2001. Orden de 21 de febrero de 2001 por la que se regula la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, en relación con las encefalopatías espongiformes transmisibles humanas Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y otras Encefalopatías Espongiformes Transmisibles Humanas. p. 7676-7.
 15. BOPV, viernes 7 de septiembre de 2001. Orden de 20 de julio de 2001, del Consejero de Sanidad, por la que se regulan las encefalopatías espongiformes transmisibles en humanos en el ámbito del sistema de vigilancia epidemiológica de la Comunidad Autónoma del País Vasco.
 16. Instituto de Salud Carlos III. Centro Nacional de Epidemiología. Datos actualizados del Registro Nacional de Encefalopatías Espongiformes Transmisibles Humanas. Disponible en: <http://www.isciii.es/htdocs/pdf/Datos-RegistroCreutzfeldtJacob2.pdf>
 17. Klaucke DN. Guidelines for evaluating surveillance systems. MMWR. 1988; 37 Suppl 5:1-18.
 18. Arriola L, Arteagoitia JM, de Pedro J, Martínez Navarro F, Varela Santos C. Evaluación del sistema de vigilancia de encefalopatías espongiformes transmisibles humanas en la Comunidad Autónoma Vasca 1993-2003. XXII Reunión Científica de la Sociedad Española de Epidemiología. Cáceres 27-29 de octubre 2004. Gacet Sanit. 2004; 18 Supl 3:119.
 19. Budka H, Aguzzi A, Brown P, Brucher J-M, Bugiani O, Collinge J, et al. Tissue handling in suspected Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) and other human spongiform encephalopathies (prion diseases). Brain Pathol. 1995;5: 319-22.
 20. Weber D, Rutala A. Managing the risk of nosocomial transmission of prion diseases. Curr Opin Infect Dis. 2002; 15:421-5.
 21. World Health Organization (WHO). WHO infection control guidelines for transmissible spongiform encephalopathies. Report of a WHO consultation in Geneva, Switzerland, 23-26 march 1999. Geneva:WHO; 2000.
 22. Comisión INOZ. Recomendaciones específicas (enfermedad de Creutzfeldt-Jakob). Guía para la gestión del

- proceso de esterilización. País Vasco: Ed. Osakidetza-Servicio Vasco de Salud; 2004.
- 23.** Department of Health. United Kingdom. Guidance from the ACDPTSE Working Group. Disponible en: <http://www.dh.gov.uk/ab/ACDP/TSEguidance/index.htm>
- 24.** Wilson K, Code C, Ricketts MN. Risk of acquiring Creutzfeldt-Jakob disease from blood transfusions: systematic review of case-control studies. *BMJ*. 2000;321(7252):17-9.
- 25.** WHO Guidelines on tissue infectivity distribution in transmissible spongiform encephalopathies. Geneva: WHO; 2006.
- 26.** Hewitt PE, Llewelyn CA, Mackenzie J, Will RG. Creutzfeldt-Jakob disease and blood transfusion: results of the UK transfusion medicine epidemiological review study. *Vox Sang*. 2006; 91:221-30.
- 27.** Hewitt PE, Llewelyn CA, MacKenzie J, Will RG. Three reported cases of variant Creutzfeldt-Jakob disease transmission following transfusion of labile blood components. *Vox Sang*. 2006;91:265-75.
- 28.** Wilson K, Ricketts M. The success of precaution? Managing the risk of transfusion transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Transfusion*. 2004;44:1475-8.
- 29.** FDA 1999. Guidance for Industry. Revised precautionary measures to reduce the possible risk of transmission of Creutzfeldt-Jakob Disease (CJD) and new variant Creutzfeldt-Jakob Disease (nvCJD) by blood and blood products. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Center for Biologics Evaluation and Research (CBER); 1999.
- 30.** FDA 2002. Guidance for Industry. Revised preventive measures to reduce the possible risk of transmission of Creutzfeldt-Jakob Disease (CJD) and variant Creutzfeldt-Jakob Disease (vCJD) by blood and blood products. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Biologics Evaluation and Research (CBER); 2002. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Blood/ucm079711.pdf>

