

Encefalopatías subagudas espongiiformes transmisibles (ESET)

La Teoría Prión – Enfermedades Priónicas
Referencia especial a la vigilancia de la nueva variante de la
Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (vCJ)¹

Académico Dr. Gabriel Toro González*
Dr. Oscar Eduardo Pacheco García**
Dr. Uriel Esteban Sierra Zuleta***
Dr. Mauricio Beltrán Durán****
Dr. Arturo Díaz Gómez*****
Dr. Edgar Alberto Parra Saad*****
Edgar Bonilla Sandoval*****

Hasta 1954 la neuropatología sólo utilizaba la denominación encefalopatía espongiiforme para el scrapie o prurigo lumbar de las ovejas y las cabras y para la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob de aparición esporádica (CJE). El scrapie es una enfermedad fatal que afecta selectivamente el sistema nervioso de ovejas y cabras identificada en Escocia desde 1732 y que ya tras doscientos setenta y tres años se ha podido demostrar en prácticamente toda Europa y fuera de ella en África (Etiopía), en el continente australiano en Australia y Nueva Zelanda; en América los países afectados son Canadá, Estados Unidos y Brasil. Su transmisibilidad oveja-oveja se hace evidente a partir de 1936 (1) y Chandler logra transmitirla al ratón en

1961 utilizando inóculo preparado con cerebro de oveja enferma (2,3). No se ha comprobado transmisión de scrapie al ser humano. En relación con la aparición en 2001 de la llamada variedad atípica de scrapie atribuida a la cepa Nor 98 (por su temprana presencia en Noruega) podemos decir que la Agencia de Laboratorios Veterinarios en Weybridge – Inglaterra que es el laboratorio europeo de referencia para Encefalopatías Subagudas Espongiiformes Transmisibles (ESET) y responsable también de coordinar la investigación de casos atípicos de prurigo lumbar, informó a finales de 2004 que en los últimos tres años ha podido confirmar 83 casos de esta variedad estudiando 110.000 cerebros de ovejas en el Reino Unido. Lo tranquilizante es que

¹ Como todos los protocolos incluidos en el programa Sivigila, éste está sujeto a revisiones periódicas.

Artículo recibido para publicación en Octubre de 2005

* Neuropatólogo, Investigador Emérito del INS – Profesor Emérito y Honorario de la Universidad Nacional – Bogotá.

** Médico Epidemiólogo, Coordinador Grupo de Vigilancia y Control de Enfermedades Transmisibles INS- Bogotá.

*** MVZ - Patólogo, Responsable Nacional de la Prevención y Vigilancia de la Encefalopatía Espongiiforme Bovina (EEB), Instituto Colombiano Agropecuario (ICA) - Bogotá.

**** Bacteriólogo – Epidemiólogo, Coordinador Red Nacional de Bancos de Sangre – INS- Bogotá.

***** Médico Veterinario, Magister en Salud Pública – Profesional especializado Grupo Salud Ambiental, Dirección General de Salud Pública, Ministerio de la Protección Social, Bogotá.

***** Médico Patólogo, Coordinador Grupo Patología INS- Bogotá

***** Químico Farmacéutico de la Universidad Nacional Profesional Universitario de la Subdirección de Medicamentos y Productos Biológicos –INVIMA- Bogotá.

los expertos que realizaron este estudio concluyeron en su reunión del 30 de marzo de 2004 que este hallazgo no debe considerarse homologable con la presencia de Encefalopatía Espongiforme Bovina (EEB) en ovejas (Promed-mail).

Como está aceptado que el scrapie ha sido el punto de partida en la cadena de transmisión de las más impactantes ESET al comprobarse la transmisión oveja- bovino humano, es comprensible que siga vigente el interés por enriquecer el conocimiento sobre el verdadero origen y patogenia del prurigo lumbar (4).

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob de presentación esporádica (CJE) descrita por estos autores entre 1920 y 1921 (5,6) esperó media centuria (hasta 1974) para demostrar su potencial transmisibilidad humano-humano y para, por sus semejanzas con scrapie y con el Kuru, convertirse conjuntamente con estas dos entidades en objeto de un modelo de investigación a partir de la fecha señalada antes (1954); investigación ejemplarizante cuyo itinerario y valiosos hallazgos fueron difundidos en la más voluminosa bibliografía que se haya dedicado a proceso neuropatológico alguno (7-21) y que entre otras cosas demostró por primera vez para las ESET transmisión oral humano-humano propiciada por el canibalismo practicado por las etnias afectadas y ello se comprobó más allá de la duda pues abandonados estos hábitos el kuru ha desaparecido.

La transmisión iatrogénica de la ECJ fue causada primero por un injerto de córnea (16) y después por injerto de duramadre, por extractos de glándula hipófisis (21) y por implantación cerebral de electrodos contaminados.

Conceptos expresados por Mc Farlane Burnet desde 1939 hicieron que el veterinario islandés B. Sigurdsson propusiera para las ESET el nombre Enfermedades virales lentas (7), lo cual fue bien aceptado por el grupo que ya iniciaba en la Nueva Guinea sus investigaciones sobre Kuru, cuya etiología consideraban era "un virus no convencional", propuesta que tras tres décadas (1954-1984) de intensa búsqueda ellos mismos tuvieron que descartar basados en sus propias experiencias, las cuales, a la comprensión del comportamiento clínico y del sustrato neuropatológico agregaban siete características del agente transmisible que hacían poco menos que imposible seguir defendiendo su naturaleza viral.

Esas propiedades biológicas del agente transmisible que a partir de 1984 se denominará Prión son las siguientes: 1. Periodo de incubación muy prolongado, meses, años, décadas, 2. No ocasionar respuesta inflamatoria, 3. Curso crónico progresivo sin pausa, 4. Invisible al microscopio electrónico, 5. No generar respuesta antigénica, 6. Carecer de cuerpos de inclusión, 7. No contener ácido nucléico (ARN, ADN).

Entre los múltiples argumentos opuestos a la etiología viral el que resultó clave para despejar el camino a seguir fue expresado en 1970 por J.S. Griffith y R.

Latarget cuando plantearon la posibilidad de que el agente etiológico de las ESET pudiera tener naturaleza esencialmente proteica.

Teoría Prión – Proteínas priónicas

Los estudios de las ESET condujeron al descubrimiento de una proteína de 27 a 30 kD a la que se denominó proteína priónica [PrP]. La forma normal de esta proteína se encuentra codificada por un gen ubicado en el cromosoma 20. El producto logrado es una proteína celular [PrPc] proteasa sensible de 33 a 35 kD acumulada especialmente en la membrana neuronal y en las sinapsis. Es posible distinguir entonces dos formas de la PrP, una presente en organismos sanos y otra presente en organismos afectados, esta última se asimila a la llamada proteína priónica scrapie [PrPsc] o proteína priónica proteinasa K resistente (Pr Pres), insoluble en detergentes no denaturantes. De la PrPc ya hay fragmentos incluidos en el PDB (Protein Data Bank).

La proteína priónica celular [PrPc] es una proteína proteasa sensible constituida por una sola cadena peptídica; presenta una estructura compacta con 4 hélices alfa (H1 a H4) anclada a la superficie de las neuronas por la glicoproteína I. Consta de 253 aminoácidos en el hombre y es constante en diversas especies incluyendo humanos, ovejas, ratones, hamster y bovinos. En los tejidos de los pacientes con ESET hay una conformación anormal parecida al scrapie designada como proteína priónica [PrPsc], cuya concentración se incrementa progresivamente con la evolución de la enfermedad llegando a acumularse en forma de placas amiloides extracelulares (conglomerados de priones) después de polimerizarse (22,23).

Conversión de [PrPc] en [PrPsc]

Se acepta que las moléculas mutantes no provienen de la transcripción génica tan pronto son sintetizadas porque se esperaría que las personas que poseen mutación génica desarrollarían la enfermedad en la infancia; se sospecha que la mutación de la proteína resulta de la susceptibilidad de plegarse de alfa hélice a la hoja beta plegada. Según la teoría de Stanley Prusiner por la sustitución de un aminoácido por otro en los bordes de las hélices la estructura proteica se desestabiliza aumentando la posibilidad de que se cambie su conformación plegándose sobre sí misma. (24-25).

Para justificar la conversión de [PrPc] en [PrPsc] se han propuesto diversas hipótesis. Según la teoría pura del prión de Prusiner habría una interacción directa entre una molécula de [PrPc] y una de [PrPsc]; la [PrPsc] induciría la conversión de [PrPc] en una

segunda molécula de [PrPsc], copia idéntica de la primera, así [PrPsc]+[PrPc]= nueva [PrPsc](efecto dominó multiplicador).

También se ha propuesto que la modificación estructural podría ser el resultado de un proceso de polimerización en cadena, iniciado por la [PrPsc] inoculada que actuaría como cristal iniciador. Otros Investigadores apoyan la intervención de proteínas chaperonas, las cuales modificarían el plegamiento de [PrPc] o de su precursor; la [PrPsc] incluso podría ser la chaperona de [PrPc]. El punto fundamental para resolver sería impedir que la [PrPc] haga su transformación a [PrPsc], logro que aun parece lejano. (26-28).

Las enfermedades que a partir de 1984 se denominan priónicas aparecen antes de esas fechas en los textos como Encefalopatías espongiformes, Enfermedades virales lentas, Demencias transmisibles y Amiloidosis del sistema nervioso y las entidades que hasta ahora se adscriben a esta etiología las señalamos en los cuadros 1 y 2 incluyendo la patogenia que tiene mayor aceptación; pero de todas ellas nos limitaremos en esta ocasión a tratar la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (vCJ) y antes a una mención breve y panorámica de su antecesora la EEB, resumiendo lo dispuesto hasta el momento para prevenir su ingreso a nuestro país.

CUADRO 1. Enfermedades humanas de etiología priónica y su patogenia

ENFERMEDAD	PATOGENIA
Kuru	Infección a través de rituales de canibalismo
Enf. de Creutzfeldt-Jakob iatrogénica	Infección por agentes contaminados: electrodos, hormona de crecimiento, córnea, duramadre.
Enf. de Creutzfeldt-Jakob nueva variante	Infección por priones bovinos
Enf. de Creutzfeldt-Jakob familiar	Mutación del gen PrP (E200K)
Enf. De Creutzfeldt-Jakob esporádica	Mutación somática o conversión espontánea PrPc a PrPsc
Enf. de Gerstmann Straussler-Scheinker	Mutación gen PrP (codón 102, 105, 145,117)
Insomnio familiar	Mutación gen PrP (D178N, M129)
Insomnio fatal esporádico	Mutación somática o conversión espontánea PrPc a PrPsc

CUADRO 2: Enfermedades causadas por priones en animales y su patogenia

ENFERMEDAD	HUÉSPED	PATOGENIA
Scrapie (tembladera del cordero)	Ovejas	Infección en ovejas genéticamente susceptibles
Encefalopatía Espongiforme Bovina ("Vacas locas")	Ganado vacuno	Infección con carne o comida contaminada por priones de oveja.
Encefalopatía transmisible del visón	Visón	Infección por priones de vacuno u ovejas
Enfermedad caquetizante	Ciervo, venado, alce	Desconocido
Encefalopatía espongiforme felina	Gatos	Infección con carne de vaca contaminada
Encefalopatía de ungulados exóticos	Gran kudu nyala, oryx	Infección con carne o comida contaminada por priones

Encefalopatía espongiforme bovina (EEB) – Prevención y vigilancia

La Encefalopatía Espongiforme Bovina (EEB), es una enfermedad neurológica, degenerativa y mortal de los bovinos. Se diagnosticó por primera vez en

Inglaterra en 1986 y desde entonces hasta la fecha se han registrado más de 187.000 casos en el mundo, incluyendo su diseminación a prácticamente toda Europa, los 10 casos de Japón, 1 caso de Israel, los tres casos de Canadá y el caso de los Estados Unidos en el continente americano. La EEB no sólo se ha constituido

en una enfermedad de altísimo impacto social y político por los riesgos que representa para la sanidad animal y para la salud pública, sino que también ha tenido un significativo impacto económico para los países afectados especialmente en el comercio internacional de animales y sus productos derivados. La OIE (Organización Mundial de Sanidad Animal) y la OMS (Organización Mundial de la Salud) han exhortado a los países a establecer las medidas sanitarias necesarias para prevenir que esta enfermedad ingrese a sus territorios, y a definir su situación en relación con las Encefalopatías Subagudas Espongiformes Transmisibles (ESET) a través de una evaluación de riesgos y del establecimiento de un sistema de vigilancia y seguimiento continuo específico por siete años. La evaluación del estatus de un país o región libre respecto a la EEB, se requiere como requisito previo para las exportaciones de ganado bovino o de sus productos a terceros países, dado que esta enfermedad que el bovino adquiere a través del consumo de alimentos contaminados con el prion o partícula infecciosa de oveja con scrapie, es a su vez el origen de una variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (vCJ) en humanos según quedó demostrado y aceptado desde 1999 (29-35).

Colombia está situada en la zona ecuatorial, sus sistemas de explotación bovina alojados en 36.7 millones de hectáreas de pastos, manejan alrededor de 23 millones de cabezas, de las cuales el 57% se destinan a la producción de carne, el 3% para leche y el 40% para producir carne y leche o sea doble propósito; los sistemas de producción son en su mayoría de tipo extensivo, con posibilidades de pastoreo durante todo el año y alimentación natural abundante y de bajo costo; la suplementación con alimentos balanceados es muy poca y se restringe a ganaderías de selección o alta producción lechera. La industria ganadera oferta ganado vivo en sus diversas fases para actividades ligadas con el sacrificio, producción de carne de bovino para el consumo humano, materias primas derivadas de la ganadería para la industria manufacturera (cueros, pieles, despojos comestibles, grasa y sebos) y procesamiento industrial de la carne en productos cárnicos.

El Instituto Colombiano Agropecuario ICA desde el año 2001 estableció un programa de prevención de la EEB, de carácter nacional y con reglamentación específica que busca aplicar todas las medidas y estrategias recomendadas por la OIE, en el Código Zoosanitario Internacional (CZI), en procura de ser calificados dentro del status de libre o provisionalmente libre de EEB. El programa Nacional de prevención de la EEB se encuentra reglamentado por la Resolución ICA 03153 de 2001 y fija como objetivo, mantener un sistema de vigilancia epidemiológica y seguimiento continuo para la EEB, evaluar los riesgos endógenos y exógenos y establece un sistema nacional de capacitación y divulgación sobre los diferentes aspectos relativos a la EEB y su prevención; así mismo, establece como obligatoria

la notificación inmediata de la existencia de cualquier caso sospechoso por presentar síntomas compatibles con EEB, su atención inmediata y diagnóstico, así como la vigilancia activa a nivel de plantas de sacrificio y la búsqueda, ubicación y seguimiento permanente de todos los bovinos, ovinos y caprinos importados a Colombia de países que en la actualidad registran EEB. Según el Código Zoosanitario Internacional CZI-OIE, Colombia se considera un país provisionalmente libre de EEB pero debe seguir realizando las acciones de búsqueda y prevención por cuatro años más para obtener esta calificación.

Desde 1982, el país cuenta con un sistema de vigilancia epidemiológica de enfermedades endémicas y exóticas que vigila los síndromes neurológicos en animales domésticos. Desde 1998 hasta el año 2004, como actividad de la vigilancia epidemiológica pasiva de la EEB, se han evaluado por histopatología 1001 casos de cuadro neurológico bovino (encéfalos incluyendo tallo encefálico), para diagnóstico diferencial de EEB, no evidenciando cambios morfológicos compatibles con esta enfermedad. En el año 2002 se inició la vigilancia activa en plantas de sacrificio, colectando 1604 tallos encefálicos de bovinos mayores de 24 meses de los 32 departamentos del país; el total de muestras se procesaron por histopatología, el 35% (566) fueron analizadas por la técnica de ELISA y el 12% (182) por inmunoperoxidasa, resultando el 100% de las muestras analizadas negativas. Para los siguientes seis años la OIE determinó como mínimo trabajar 360 muestras las cuales se han cumplido para los años 2003 y 2004 respectivamente; en cuanto a inmunoperoxidasa se viene trabajando al azar 90 muestras por año; hasta la fecha todas han marcado negativas.

El país cuenta con 35 plantas productoras de harinas de origen animal registradas, que a partir de 2001 vienen siendo monitoreadas mediante visitas de control en las que se supervisan los procedimientos de proceso, en cuanto a las condiciones de temperatura, presión y tiempo que garanticen el cumplimiento de estándares de la OIE, y adicionalmente el cumplimiento del rotulado de los productos con la leyenda **Prohibido su uso en la alimentación de rumiantes**, cuando se trate de proteínas de origen mamífero. Igualmente, se han identificado 65 plantas productoras de alimentos suplementarios para bovinos, estas plantas elaboran 385 productos o formulaciones por fase y sistema de producción con volúmenes cercanos a las 500.000 toneladas, los cuales se encuentran registrados ante el ICA, asegurando autoabastecimiento y haciendo innecesaria su importación.

En cuanto al establecimiento de las medidas de gestión de los riesgos exógenos, es decir la importación de bovinos de países que registraron EEB en animales nativos entre 1986 y el 2004, hay registro de importación de 2.918 bovinos distribuidos así; de Francia 9 entre 1987 y 1993, de Alemania 1.117 entre

1987 y 1998, de Bélgica 32 en 1987, de Australia 65 en 1989, de España 956 desde 1994 hasta 1999; y de Canadá 679 entre 1996 y 2002.

Especialmente desde el 2002 el ICA ha mantenido una evaluación y seguimiento del significado de estas importaciones teniendo en cuenta el país de procedencia la fecha del traslado de animales y su propósito, carne, leche o lidia y ha podido concluir que el riesgo generado hasta el momento puede considerarse prácticamente inexistente; sobre este particular puede el lector pedir a esta entidad asesoría para resolver cualquier duda o confusión para lo cual el ICA desde 2002 utiliza una guía de evaluación y un manual para toma y envío de muestras para diagnóstico histopatológico (36,37).

1992-1996 – Comienza la era de la vCJ

No sobra recordar que las mismas semejanzas que ofrecen entre sí el scrapie, la CJE y el Kuru, existen entre estas y la EEB y no es apenas en su cuadro clínico que en las ESET en general tiene como marco de referencia la ataxia y el temblor, en la EEB el animal presenta excitabilidad, cambios de comportamiento, agresividad, hiperestesia, que ha valido el calificativo "vacas locas". No, la semejanza alcanza una identidad de su sustrato histopatológico y por ejemplo el cambio espongiiforme es indistinguible tanto al microscopio de luz como electrónico si se mira el cerebro de una "vaca loca", el de un paciente con Kuru, con Creutzfeldt-Jakob esporádico, con vCJ o el de un primate con ECJ experimental (38-41).

La anterior circunstancia, que ha llevado a unificar la tecnología para el diagnóstico, resulta afortunada para nuestro compromiso de Prevención y Vigilancia porque está bien aceptada la relación causa-efecto EEB-vCJ y porque está vigente el Convenio de Cooperación Técnica INS-ICA, Contrato CN.099-2002.

Pero además del INS, el ICA y en primer lugar el Ministerio de la Protección Social, deben compartir esta Vigilancia dando alcance a la prevención de la vCJ, el INVIMA (en cabeza de su Subdirección de medicamentos y productos biológicos) y los bancos de sangre (también del ámbito del INVIMA y liderados por el grupo de Red de Bancos de Sangre del Instituto Nacional de Salud), tarea que ya vienen desarrollando. El INVIMA en cumplimiento del Artículo 39 del Decreto 3554 de 2004 además incluye normas que reglamentan la preparación y manejo en general de los medicamentos homeopáticos.

La conformación de este grupo multidisciplinario para Vigilancia de la vCJ resulta enteramente acorde con el riesgo latente de exposición potencial a través del comercio internacional de los siguientes materiales considerados específicos de riesgo (MER): ganado vivo, carne y harina de hueso, alimentos que contengan carne, tejidos humanos y bovinos usados en

biológicos, drogas y cosméticos que incluyan MER, sangre y derivados sanguíneos. Los tejidos de más alto riesgo para contraer vCJ a partir de EEB son encéfalo, médula espinal, ojos (retina), ganglios trigeminal y paraespinales, médula ósea (harina de hueso) ileo terminal (OMS-OIE).

Si bien la transmisión de la vCJ a través de transfusión de sangre y de hemoderivados sigue en discusión y requiere mayor documentación, ya contamos con la valiosa experiencia de Llewelyn y colaboradores; su primer caso es un donante de sangre que no presentaba ningún antecedente de riesgo al momento de donar en 1996, murió de vCJ en el año 2000 y el seguimiento realizado demostró que a un receptor de dicha sangre le fue diagnosticada vCJ en el año 2003, enfermedad de la cual falleció (42). El segundo caso fue comunicado en Julio de 2004, este paciente había recibido una transfusión sanguínea en 1999 de un donante que desarrolló posteriormente vCJ, el paciente murió por causas no relacionadas a la vCJ pero la patología post mortem reveló la presencia de la proteína anormal-infecciosa o prion (43).

Estas y otras evidencias respaldan sin duda la norma actual que invita a mantener prendida la alarma y prohíbe la transfusión desde cualquier fuente que implique riesgo. No existe evidencia de transmisión de la vCJ a través de la leche materna.

Nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (vCJ)

El 6 de abril de 1996 la revista Lancet nos trajo la preocupante noticia de que la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob tiene una nueva variante (44) que tres años más tarde (1999) ha permitido concluir que su causa es el consumo de derivados de animal afectado por EEB. Esta entidad, que en breve lapso afectó los primeros once jóvenes ingleses muy ligados al ordeño en diversos hatos, totaliza hasta abril 1 de 2005 en el Reino Unido 155 casos, en Francia 6 (4 hombres, 2 mujeres) comprobados y 2 en estudio, en Irlanda 1, 1 en Italia y según los informes más recientes (ProMED) están siendo analizados un paciente en Canadá, uno en USA y otro en Japón. Se ha notado discreto predominio en el sexo masculino y hasta hoy no existe tratamiento (45-50). En América Latina y específicamente en nuestro país no se ha presentado la vCJ y tampoco hay registro de casos de EEB como ya se anotó. (50). Sin embargo estamos a tiempo y es imperiosa la necesidad de establecer para el país estrategias de vigilancia en el marco del sistema nacional de Vigilancia de eventos de interés en Salud Pública -SIVIGILA- atendiendo normas del Reglamento Sanitario Internacional. Para ordenar estas acciones el gobierno nacional a través de su Ministerio de la Protección Social preparó y sancionó el Decreto No. 2350 del 26 de julio de 2004

que incluye la creación de un Comité Técnico Científico integrado por representantes de: 1. Dirección General de Salud Pública del Ministerio de la Protección Social, 2. Instituto Nacional de Salud, 3. Instituto Nacional de Vigilancia de Alimentos y Medicamentos –INVIMA–, 4. Instituto Colombiano Agropecuario- ICA, 5. Academia Nacional de Medicina.

Con el mismo propósito de poner en marcha la vigilancia de la vCJ y con base en su cuadro clínico y en los hallazgos de laboratorio (51-64) esquematizado en el Cuadro 3, siguiendo instrucciones del Ministerio de la Protección Social, el Instituto Nacional de Salud prepara la Guía para la Prevención, Vigilancia y Control

de la vCJ, la cual después de analizada y ponderada en reunión del Comité de Vigilancia Epidemiológica –COVE- en enero 24 de 2005 ingresa al Protocolo SIVIGILA. (65). Este protocolo puesto a consideración del cuerpo médico nacional pretende dos aspectos fundamentales: a) Cortar la cadena de transmisión bovino-humano, b) Disponer lo necesario para identificar oportunamente y dar el manejo más adecuado al eventual caso de vCJ que se llegue a presentar. No se descarta la eventualidad de que un caso humano de vCJ anteceda la comprobación del primer animal con EEB.

CUADRO 3.
Criterios diagnósticos para vCJ. Modificado de Will RG, 2000

I.	A. Desorden neuropsiquiátrico progresivo B. Duración de la enfermedad < a 6 meses C. Los estudios descartan otros diagnósticos D. No hay historia de exposición iatrogénica a CJE
II.	A. Síntomas psiquiátricos tempranos B. Síntomas sensoriales dolorosos persistentes C. Ataxia D. Mioclonias - corea - distonía E. Demencia
III.	A. EEG no característico de ECJ. B. Aumento de señal en pulvinar bilateral en RM. C. Histopatología: abundantes placas en el cerebro similares a las observadas en kuru y en las otras variedades de ECJ

De esta guía y en atención a su utilidad práctica reproducimos aquí la definición operativa del caso, que es como sigue, 1. **Caso probable:** Todo paciente con edad promedio de 28 años (20 a 40 años) que presente un cuadro neuropsiquiátrico progresivo cuyos síntomas iniciales son depresión, ansiedad, apatía, aislamiento, ilusiones, a los que asocia dolores persistentes o parestesias y más tardíamente ataxia, movimientos involuntarios, mioclonus, corea o distonía, demencia y mutismo aquinético debe considerarse caso probable de vCJ máxime si ha vivido 6 meses o más a partir de 1980 en el Reino Unido o a partir de 1990 en cualquiera de los países que ya han demostrado la presencia de EEB.

2. **Caso confirmado:** La definición de caso confirmado exige que al caso probable se sume el estudio neuropatológico que demuestre: a) Abundantes placas PrP fibrilares (descritas originalmente en Kuru) frecuentemente rodeadas de un halo esponjiforme, b) Numerosas pequeñas placas PrP formando ramilletes en corteza cerebelosa no acompañadas de cambio esponjiforme, c) Depósitos amorfos de PrP rodeando neuronas en corteza del cerebro y cerebelo.

Observaciones finales

Queda claro que haciendo parte de SIVIGILA la vCJ se ciñe al flujograma que utiliza esta red.

Las recomendaciones para prevenir contagio humano-humano no sólo para vCJ sino para las ESET en general a través de tejidos o de instrumental de uso cotidiano vienen comunicándose a la comunidad científica casi siempre en el New England Journal Med. y con el liderazgo de D.C. Gajdusek y Paul Brown (66). Estas normas cuya utilización se inició hace tres décadas han tenido muy amplia difusión sobre todo a partir de 1982 cuando comenzaron a aplicarse integralmente para el manejo del VIH-SIDA.

Para un manejo óptimo de la vCJ la OMS ha hecho una selección de expertos y centros de referencia que incluimos como Anexo 1. El anexo 2 es el texto del Decreto 2350 de 2004 y el anexo 3 es la Guía de Vigilancia para la vCJ.

Bibliografía

1. **Cuillé J., Chelle, PL.** La maladie dite tremblante du mouton est-elle inoculable? *CR Acad Sci (Paris)* 1936; 203: 1552-1554.
2. **Chandler RL.** Encephalopathy in mice produced by inoculation with scrapie brain material. *Lancet* 1961; 1: 1378-1379.
3. **Narang HK.** A chronological study of experimental scrapie in mice. *Virus Research* 1988; 9: 293-306.
4. **Gajdusek DC.** Slow infections with unconventional viruses. *The Harvey Lectures. Series 72. Academic Press. New York* 1976.
5. **Creutzfeldt HG.** Ueber eine eigenartige Erkrankung des Zentralnervensystem- *Z ges Neurol Psychiat* 1920;57:1-18.
6. **Jakob A.** Ueber eigenartige Erkrankungen des Zentralnervensystem mit bemerkenswertem anatomischem Befunde (Spastische Pseudosklerose- Encephalomyelopathie mit disseminierten Degeneration sherden) *Z ges Neurol Psychiat* 1921; 64: 147-228.
7. **Sigurdsson B.** Rida, a chronic encephalitis of sheep with general remarks on infections which develop slowly and some of their special characteristics. *Br Vet J.* 1954; 110: 341-354.
8. **Gajdusek DC., Zigas V.** Degenerative disease of the central nervous system in New Guinea. The endemia occurrence of "Kuru" in the native population. *New England J Med* 1957; 257: 974-978.
9. **Zigas V, Gajdusek DC.** Kuru-clinical study of a new syndrome resembling paralysis agitans in natives of the eastern highlands of Australian New Guinea. *Med J Aust* 1957; 2:745.
10. **Hadlow W.,** Scrapie and Kuru. *Lancet* 1 1959; 1097: 289-290.
11. **Klatzo I, Gajdusek DC, Zigas V.** Pathology of Kuru. *Lab. Invest.* 1959; 8: 799-847.
12. **Gajdusek DC, Gibbs CJ Jr, Alpers M.** Slow, Latent and Temperate virus infections- *NINDB Monograph No.2* Washington DC. 1965.
13. **Gibbs CJ, Gajdusek DC, Asher, DM, et al.** Creutzfeldt-Jakob disease (spongiform encephalopathy): transmission to the chimpanze. *Science* 1968; 161: 388-389.
14. **Kirschbaum WR.** Creutzfeldt-Jakob Disease. *New York – American Elsevier,* 1968.
15. **Gajdusek DC, Gibbs, CJ Jr.** Transmission of two severe (subacute) spongiform encephalopathy of man, kuru and CJD to new world monkey. *Nature* 1971; 230: 180-191.
16. **Duffy Ph, Wolf J., Collins, G. et al.** Possible person to person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease. *New England J Med* 1974; 291: 692.
17. **Alpers MP, Gajdusek DC, Ono SG.** Bibliography of Kuru – *NIH – 1975.*
18. **Bernoulli C, Siegfried J. et. al.** Danger of accidental person to person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease by surgery. *Lancet* 1977; 26 p. 478.
19. **Gibbs CJ, Masters, CI, Gajdusek DC.** Bibliography of Creutzfeldt-Jakob disease. *NIH Publ. No. 79* Washington. 1979.
20. **Kuru.** Early letters and Field - Notes from the collection of D Carleton Gajdusek. Edited by Judith Farquhar. *D Carleton Gajdusek.* Raven Press. 1981.
21. **Brown P, Preece M, Brandel J.P. et al.** Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease at the millennium. *Neurology* 2000; 55: 1075-1081.
22. **Prusiner SB.** Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science* 1982; 216: 136-144.
23. **Beauvais P, Billette de Villemeur T,** *Maladie de Creutzfeldt-Jakob et autres Maladies a Prion.* 1996. *Medicine Sciences-Flammarion-Paris.*
24. **Dearmond SJ, Kretzschmar HA, Prusiner SB.** Prion diseases. en *Greenfield's Neuropathology-David I Graham & Peter L. Lantos (eds) seventh edition 2002 Arnold Vol. 2* p.273-323.
25. **Prusiner SB.** Prion Biology and Diseases. *American Academy of Neurology 2000 –Annual Education Program.*
26. **Budeck H., Aguzzi, A., Brown, P et al.** Neuropathological diagnostic criteria for Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) and other human spongiform encephalopathies (prion diseases). *Brain Pathology* 1995; 5: 459-66.
27. **Chiesa R, Harris DA.** Prion Diseases: What is the neurotoxic molecula? *Neurobiology of Disease* 2001; 8,743-763.
28. **Sánchez E, Toro G, Uribe CS.** Enfermedades causadas por priones. En *fundamentos de Medicina – Neurología 6º.* Edición – Uribe CA, Arana A, Lorenzana P- (eds) *CIB Medellín.* 2002 p- 291-298.
29. **Wells GA, Scott AC, Johnson CT.** A novel progressive spongiform encephalopathy in cattle. *Vet Res.* 1987; 121: 419-420.
30. **WHO** Working group international reference materials for diagnosis and study of transmissible spongiform encephalopathies (TSEs). <http://www.who.int/technology/biological.html>
31. **Bolis CI, and Gibbs CJ.** Proceedings of an International Roundtable on Bovine Spongiform Encephalopathy. Summary Report and Recommendations. *J Am Veterinary Med Assoc.* 1990, 196: 1673-1690.
32. **Collee JG.** Foodborne illness. Bovine spongiform encephalopathy *Lancet* 1990; 336:1300-1303.
33. **Crawford MA, Budowski P, Drury P et al.** The nutritional contribution to Bovine Spongiform Encephalopathy. *Nutr. and Health* 1991, 7: 61-68.
34. **Epstein LG, Brown P.** Bovine spongiform encephalopathy and new variant of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 1997; 48: 569-571.
35. **Brown P.** Bovine spongiform encephalopathy and variant Creutzfeldt-Jakob disease. *BMJ* 2001; 322: 841-844.
36. **Encefalopatía Espongiforme Bobina (EEB.** Toma y envío de muestras para el diagnóstico histopatológico – *Ministerio de Agricultura y Desarrollo Rural e ICA, 2002 (Redactores Héctor Eduardo González y Claudio Alfonso Bohórquez).*
37. **Guía para la evaluación de la situación de la Encefalopatía Espongiforme Bovina (EEB) en Colombia.** *Ministerio de Agricultura y Desarrollo Rural e ICA – 2002.*
38. **Liberski PP, Yanagihara R, Wells, GAH, Gibbs, CJ, and Gajdusek, DC.** Comparative ultrastructural neuropathology of naturally occurring Bovine Spongiform Encephalopathy

- and experimentally induced scrapie and Creutzfeldt-Jakob disease. *J Comp Path* 1992; 106: 361-381.
39. **Liberski PP, Yanagihara R, Wells, GAH, Gibbs, CJ, and Gajdusek, DC.** Ultrastructural pathology of axons and myelin in experimental scrapie in hamsters and Bovine Spongiform Encephalopathy in cattle and a comparison with the Panencephalopathic type of Creutzfeldt-Jakob disease. *J Comp Path* 1992; 106: 383-398.
 40. **Report of a WHO** consultation on clinical and neuropathological characteristics of the new variant of CJD and other human and animal transmissible spongiform encephalopathies. With the participation of the Office International des Epizooties (OIE) Geneva, Switzerland 14 to 16 May 1996. p. 1-19.
 41. **McLean CA, Ironside JW, Alpers MP, Brown PW, Cervenakova L, Anderson RMcd, Masters CL.** Comparative neuropathology of kuru with the new variant of Creutzfeldt-Jakob disease: evidence for strain of agent predominating over genotype host. *Brain Pathology* 1998; 8:429-437.
 42. **Llewellyn CA, et al.** Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. *Lancet* 2003, 363:412-417.
 43. **Llewellyn CA, Hewitt PE, Knight RSG et. al** Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. *Lancet*; 363: 417-421.
 44. **Will RG, Ironside JW, Zeidler M, et al.** A new variant of Creutzfeldt – Jakob disease in the UK. *Lancet* 1996; 347: 921-25.
 45. **Andrews NJ, Farrington CP, Cousens SN, Smith PG, Ward H, Knight RSG, Ironside JW, Will RG.** Incidence of variant Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 2000 356: 481-482.
 46. **Toro G, Diaz A, Saad C.** Ayer hoy ¿y mañana? de la Teoría Prion. *Acta Neurol Colomb.* 2002; 18: 187-203.
 47. **Collinge J.** Variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 1999; 354:317-323.
 48. **Spencer MD, Knight RSG, Will RG.** First hundred cases of variant Creutzfeldt-Jakob disease: retrospective case note review of early psychiatric and neurological features *BMJ.* 2002; 324: 1479-1482.
 49. **Ward HJT.** Surveillance of variant Creutzfeldt-Jakob disease in the UK *Eurosurveillance* 2000; 5 (9): 90-94.
 50. **Cousens SN, Linsell L, Smith PG, et al.** Geographical distribution of variant CJD in the UK (excluding Northern Ireland). *Lancet* 1999 353:18-21.
 51. **Prusiner SB, Hsiao, KK.** Human prion diseases. *Ann Neurol* 1994; 35: 385-395.
 52. **OMS –** The revision of the surveillance case definition for variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD) Edinburgh, United Kingdom 17 may 2001.
 53. **Will RG., Zeidler M, Stewart GE, et al.** Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 2000; 47: 575-582.
 54. **Will RG, Stewart G, Zeidler M, et al.** Psychiatric features of new variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Psychiatric Bulletin* 1999; 23: 264-267.
 55. **Macleod MA, Knight R, Stewart G, Zeidler M., Will R.** Sensory features of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *JNNP* 2000 69: 413-414.
 56. **Ironside J.W.** Pathology of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Virol Suppl* 2000; 16: 143-151.
 57. **Lemstra AW, van Meegen MT, Vrciling JP et al.** 14-3-3 testing in diagnosing Creutzfeldt-Jakob disease. A prospective study in 112 patients. *Neurology* 2000; 55: 514-516.
 58. **Green AJE, Thompson EJ, Stewart G, et al** The use of CSF 14-3-3 and other brain specific proteins in the diagnosis of variant CJD. *J.Neurol Neurosurg Psychiat* 2001 70: 744-748.
 59. **Kawashima T, Furukawa H, Doh-ura K, Iwaki T.** Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease by tonsil biopsy. *Lancet* 1997 350: 68-69.
 60. **Hill AF, Butterworth R J, Joiner S et al.** Investigation of variant Creutzfeldt-Jakob disease and other human prion diseases with tonsil biopsy samples. *Lancet* 1999; 353:183-189.
 61. **Bruce ME, McConnell I, Will RG, Ironside JW.** Detection of variant Creutzfeldt-Jakob disease infectivity in extraneural tissues. *Lancet* 2001 358 : 208-209.
 62. **Bruce ME, Will RG, Ironside JW, et al.** Transmissions to mice indicate that new variant CJD is caused by the BSE agent. *Nature* 1997. 6650: 498-501.
 63. **Hill AF, Desbruslais M, Joiner S, et al** The same prion strain causes vCJD and BSE. *Nature* 1997 389 (6650): 448-450.
 64. **Zeidler M, Sellar RJ, Collie DA et al.** The pulvinar sign on magnetic resonance imaging in variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 2000, 355: 1412-1418.
 65. **Ministerio de la Protección Social – Instituto Nacional de Salud –** Guía para la Prevención, Vigilancia y Control de la variante de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (vCJ) – Integrado a SIVIGILA en abril de 2005 – Resumen en Acta de la reunión del COVE de enero 24 de 2005.
 66. **Gajdusek DC, Gibbs, CJ Jr., Asher, MD., et. al.** Precautions in medical care of and in handling materials from patients with transmissible virus dementia, Creutzfeldt-Jakob disease. *New England J Med* 1977; 297: 1253-1258.