

1. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of the diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183-1197.
2. Costa A, Conget I, Treserras R, Gomis R. Utilidad de la glucemia basal y de la hemoglobina glicada para la detección de tolerancia anormal a la glucosa en familiares de pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Med Clin (Barc)* 1999; 112: 241-244.
3. Costa A, Ríos M, Casamitjana R, Gomis R, Conget I. High prevalence of abnormal glucose tolerance and metabolic disturbances in first degree relatives of type 2 diabetic patients. A study in Catalonia, a mediterranean community. *Diab Res Clin Pract* 1998; 41: 191-196.
4. Costa A, Ríos M, Fernández M, Gomis R, Conget I. The 1997 ADA diabetes diagnostic categories: impact on employees' annual medical examination. *Diabet Med* 1999; 16: 528-529.
5. Costa A, Carmona F, Martínez S, Quintó L, Levy I, Conget I. Postpartum reclassification of glucose tolerance in women previously diagnosed with gestational diabetes mellitus. *Diabet Med* 2000; 17: 595-598.
6. Chiasson JC, Gomis R, Hanefeld M, Josse RG, Karasik A, Laakso M, and The STOP-NIDDM trial group. The STOP-NIDDM trial. An international study on the efficacy of an  $\alpha$ -glucosidase inhibitor to prevent type 2 diabetes in a population with impaired glucose tolerance: rationale, design, and preliminary screening data. *Diabetes Care* 1998; 21: 1720-1725.
7. Fernández-Real JM, Gutiérrez C, Ricart W, Casamitjana R, Fernández-Castañer M, Vendrell J et al. The TNF- $\alpha$  gene Nco I polymorphism influences the relationship among insulin resistance, percent body fat and increased serum leptin levels. *Diabetes Care* 1997; 46: 1468-1472.
8. Fernández-Real JM, Ricart W, Arroyo E, Balanca R, Casamitjana R, Cabreiro D et al. Serum ferritin as a component of the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care* 1998; 21: 62-68.
9. Haffner SM, D'Agostino R, Mykkonen L, Tracy R, Howard B, Rewers M et al. Insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes. Relationship to cardiovascular risk factors: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes Care* 1999; 22: 562-568.



## Moratoria para el test de Kveim

**Sr. Editor:** Hemos leído con gran interés la reciente revisión sobre la sarcoidosis publicada por Mañá en su Revista<sup>1</sup>. El artículo resalta, entre otros aspectos, por la exhaustividad de los criterios diagnósticos y por la incorporación de las recientes novedades terapéuticas. El autor describe la prueba de Kveim-Siltzbach (TK-S), determinando la rentabilidad en las distintas situaciones clínicas e indicando lo infundado de las dudas acerca de la seguridad sobre la transmisión de enfermedades. Hemos creído conveniente hacer algunas consideraciones con respecto al diagnóstico, concretamente en lo referente al TK-S. En este apartado el autor sostiene que los temores con respecto a la posible transmisión de enfermedades son infundados. En relación con este último aspecto, quisieramos indicar la necesidad de evaluar la posibilidad de transmisión del agente causal de la variante de la enfermedad de Creutzfeld-Jakob (vECJ). Actualmente se asume que esta enfermedad está provocada por una proteína anómala, a la que se ha denominado prion de la ECJ, que por homología con la secuencia primaria de aminoácidos del resto de priones se ha denominado comúnmente proteína del prion del *scrapie* (PrP<sup>sc</sup>)<sup>2</sup>. Se sabe que en pacientes con

vECJ, la PrP<sup>sc</sup> se encuentra en el sistema nervioso central (SNC) y en el tejido linforreticular, específicamente el bazo<sup>3</sup> incluyendo la Organización Mundial de la Salud (OMS) este tejido dentro de la categoría de tejidos con alto título de infectividad y habiéndose demostrado que la inoculación de este material infectado transmite el prion al receptor<sup>4</sup>.

Esta proteína se ha demostrado resistente a la radiación ionizante y a la esterilización estándar en autoclave, así como parcialmente al fenol<sup>5</sup>, por lo que la OMS recomienda como inactivación la asociación de hidróxido de sodio a 20 °C durante una a 2 h junto con inactivación física con esterilización por calor húmedo (18 min a 3,10 kg/cm<sup>2</sup> a temperatura superior o igual a 134 °C)<sup>6</sup>. Esta dificultad de descontaminación eficaz sin alterar las propiedades antigenicas utilizadas para el diagnóstico ha determinado las recientes recomendaciones del Spongiform Encephalopathy Advisory Committee (SEAC) y del Committee on the Safety of Medicines (CSM)<sup>7</sup>, que indican que sólo debería utilizarse para la elaboración del TK-S bazo de donantes procedentes de países libres de encefalopatía espongiforme bovina (EEB) y siempre, además, que se haya descartado en este material la presencia de la PrP<sup>sc</sup>. Recomiendan así mismo que se retire cualquier lote actualmente remanente de este material. Otros organismos de salud pública aconsejan, además, que independientemente del país de origen estos donantes no se encuentren en grupos de alto o bajo riesgo de padecer ECJ<sup>8</sup>. El procedimiento actual para el manejo de material esplénico seguido por los Laboratorios de Salud Pública del Reino Unido cumple con las recomendaciones de la European Pharmacopoeia. Someten al donante de bazo a una completa historia clínica asegurándose de que no ha recibido trasplante, hormona de crecimiento o transfusiones de sangre o plasma. Se descarta en sangre la existencia de enfermedades transmisibles (virus de la inmunodeficiencia humana 1 y 2, virus de la hepatitis B, *Coxiella burnetti*, *Chlamydia psittaci*, *Mycoplasma pneumoniae*, citomegalovirus, virus de la influenza A y B, adenovirus y virus respiratorio sincitial) y posteriormente, una vez extraído el bazo, se le somete a fenolización, irradiación a 25 kGy y posterior autoclave convencional. Hasta noviembre de 1998 el Departamento de Salud del Reino Unido no aceptó las recomendaciones del SEAC y del CSM referidas previamente.

Asumiendo la aplicación correcta de aquellas recomendaciones, hay dos aspectos que condicionan no obstante la seguridad. En cuanto a la recomendación de países libres o con bajo riesgo de EEB, hay que indicar que desde la fecha de esta recomendación, la extensión geográfica de países afectados ha sido notable (hasta diciembre 2000 son Reino Unido, Irlanda, Portugal, Suecia, Francia, Bélgica, Liechtenstein, Dinamarca, Luxemburgo, Alemania, Omán, Italia, España y Canadá), por lo que actualmente ninguno de los habitantes de estos países sería tributario de donación de bazo. Sin embargo, atendiendo a lo ocurrido en los últimos 2 años, ¿es razonable que en la situación actual se admitan bazos de países no incluidos en esta relación? En segundo lugar, la detección del PrP<sup>sc</sup> tiene sus limitaciones, ya que los sistemas de detección inmunohistoquímica se han desarrollado en el SNC y con estrategia de prevalencia. Su uso para la detección en tejido linfolíde humano y con estrategia de cribado no ha sido completamente validado, no siendo posible asegurar, por tanto, un valor predictivo negativo del 100%.

Actualmente el tejido esplénico utilizado por los Laboratorios de Salud Pública del Reino Unido para el TK-S procede de pacientes con sarcoidosis esplenectomizados, habiéndose utilizado en los últimos 12 años sólo dos bazos para la producción de esta prueba, sin que los donantes hasta la fecha hayan desarrollado enfermedad neurológica y sin que hasta 1990 se hayan descrito vECJ en pacientes sometidos a esta prueba<sup>9</sup>. La incubación prolongada de hasta 30 años en ECJ iatrógena no permite descartar con seguridad que el material no pudiera estar contaminado ni que los receptores la desarrollen en el futuro.

¿Es posible evaluar el riesgo? Resulta difícil precisar con seguridad cuántos test de Kveim se han realizado en España desde 1986, pero se sabe que de cada bazo se extraen entre 1.000 y 1.500 dosis de test. La escasa cantidad de tejido utilizado (menos de 0,5 mg), junto a la vía de administración (subcutánea), hace pensar razonablemente que el riesgo sea bajo, pero no nulo. En definitiva, si bien es verdad que el uso del TK-S es muy infrecuente y que hasta la fecha no se han descrito casos de vECJ asociados a la realización de esta prueba, teniendo en cuenta las recomendaciones del SEAC y CSM, que la lista de países afectados por la EEB es cada vez mayor, que la latencia de la enfermedad imposibilita diferenciar con seguridad si el donante está afectado, que es necesario evaluar mejor la sensibilidad y especificidad del estudio inmunohistoquímico (máximo cuando la falta de prevalencia fiable impide establecer el valor pronóstico negativo) y que la sensibilidad del TK-S en las formas crónicas es muy escasa, parece razonable establecer una moratoria para este test, que debería descartarse por el momento como prueba diagnóstica.

## Agradecimiento

A la Sra. Remedios Berenguer Jiménez (Hemeroteca de la Facultad de Medicina) por su apoyo documental.

Antonio Fernández Moyano,  
José Luis Callejas Rubio,  
César Palmero Palmero y José López Haldón

Hospital San Sebastián. Écija. Sevilla.

1. Mañá J. Sarcoidosis. *Med Clin (Barc)* 2001; 116: 307-311.
2. Prusiner SB. The prion diseases. *Sci Am* 1995; 272: 48-57.
3. Weissmann C, Raebel AJ, Montrasio F, Hegyi I, Frigg R, Klein MA et al. Prions and the lymphoreticular system. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2001; 356: 177-184.
4. Tateishi J, Hikits K, Kitamoto T, Nagara H. Experimental Creutzfeldt-Jakob disease: induction of amyloid plaques in rodents. En: Prusiner SB, McKinley MP, editores. *Prions: novel infectious pathogens causing scrapie and Creutzfeldt-Jakob disease*. Londres: Academic Press, 1987; 415-426.
5. Brown P, Wolff A, Gadusek DC. A simple and effective method for inactivating virus infectivity in formalin-fixed tissue samples from patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 1990; 40: 887-890.
6. WHO infection control guidelines for transmissible spongiform encephalopathies: report of a WHO Consultation; 23-26 de marzo de 1999.
7. Spongiform Encephalopathy Advisory Committee: anual report, 1998/99 (april 1999): (<http://www.maff.gov.uk/maffhome.htm>).
8. National Health and Medical Research Council. Creutzfeldt-Jakob disease and other human transmissible spongiform encephalopathies. Guidelines on patient management and infection control. 1995. (<http://www.health.gov.au/nhmrc/publicat/>
9. De Silva R, Will R. Moratorium on Kveim test. *Lancet* 1993; 342: 173.