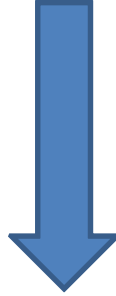


EVIDENCIA CIENTIFICA ESTERILIZACION EN PRIONES

DRA. ADIELA M. CORTES C.
BACTERIOLOGA-EPIDEMIÓLOGA-MICROBIOLOGA

Artículos científicos publicados

Diferencia (Impacto y toma decisiones en salud)



Evaluar la calidad de la evidencia

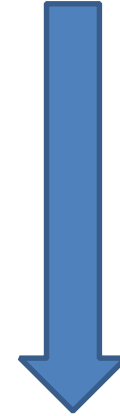
Calidad de la evidencia científica

El **análisis de la validez** de los hallazgos en virtud de la **calidad metodológica** de las **investigaciones** que los soportan.



Acercamiento a la veracidad

científica



Verdad

**Se puede traducir en recomendaciones
(valoración crítica de los estudios) aplicar
a problemas clínicos o evento de interés**

Niveles de evidencia

- Herramientas o escalas que clasifican, jerarquizan y valoran la evidencia disponible.
- Análisis nos permita emitir juicios de recomendación.

Tabla 2. Grados de recomendación para intervenciones de prevención (CTFPHC)¹²

Grados de recomendación	Interpretación
A	Existe buena evidencia para recomendar la intervención clínica de prevención SE RECOMIENDA HACER
B	Existe moderada evidencia para recomendar la intervención clínica de prevención
C	La evidencia disponible es conflictiva y no permite hacer recomendaciones a favor o en contra de la intervención clínica preventiva; sin embargo, otros factores podrían influenciar en la decisión EVIDENCIA CONFLICTIVA
D	Existe moderada evidencia para recomendar en contra de la intervención clínica de prevención SE RECOMIENDA NO HACER
E	Existe buena evidencia para recomendar en contra la intervención clínica de prevención
I	Insuficiente (en cantidad y en calidad) para hacer una recomendación; sin embargo, otros factores podrían influenciar en la decisión CALIDAD INSUFICIENTE

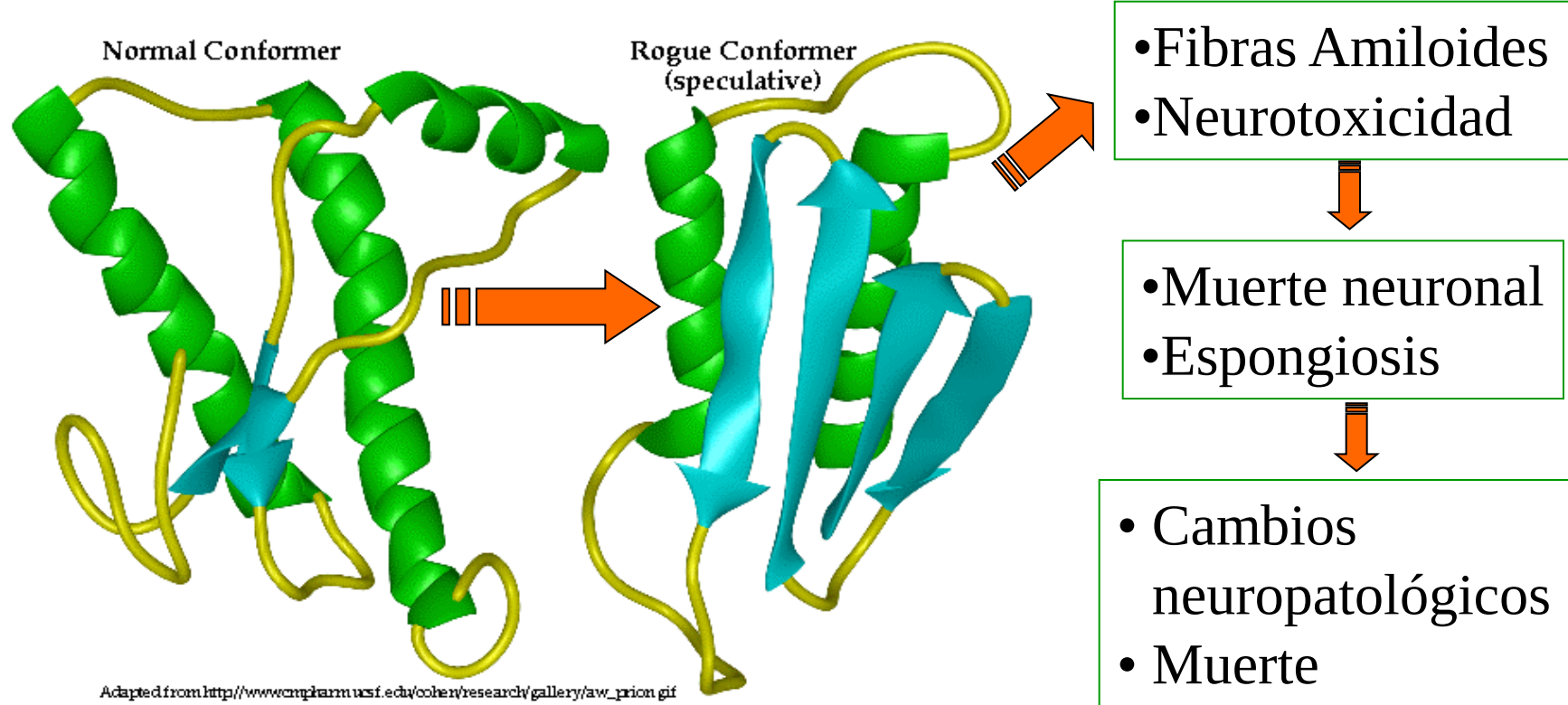
las recomendaciones

Tabla 1. Niveles de evidencia científica

Nivel	Tipo de evidencia científica
Ia	La evidencia científica procede de metanálisis de ensayos clínicos aleatorizados
Ib	La evidencia científica procede al menos de un ensayo clínico aleatorizado
IIa	La evidencia científica procede al menos de un estudio prospectivo controlado bien diseñado sin aleatorizar
IIb	La evidencia científica procede al menos de un estudio casi experimental bien diseñado
III	La evidencia científica procede de estudios observacionales bien diseñados, como estudios comparativos, estudios de correlación o estudios de casos y controles
IV	La evidencia científica procede de documentos u opiniones de comités de expertos y/o experiencias clínicas de autoridades de prestigio

DECISIONES

1 Secuencia → 2 Conformaciones



PrP^C

- Estructura en hoja beta ↓
- Solubilidad ↑
- Tendencia a agregar ↓
- Sensibilidad a proteasas ↑

PrP^{Sc}

- Estructura en hoja beta ↑
- Solubilidad ↓
- Tendencia a agregar ↑
- Resistencia a proteasas ↑

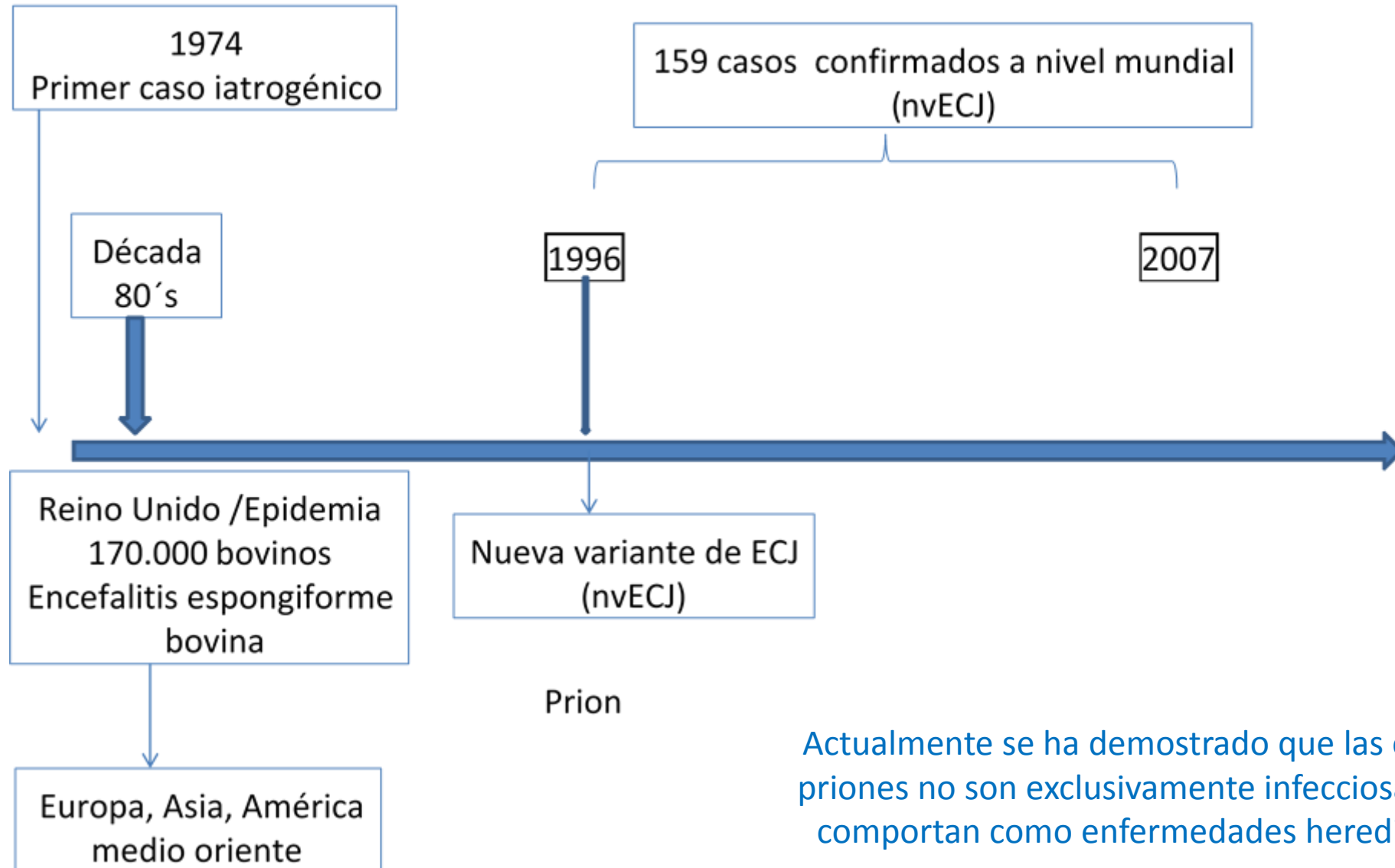
Características físicas y químicas de los priones

- Filtrables por poros de 25 ó 100 nm.
- Invisibles al microscopio óptico y electrónico.
- Resistentes al: Formaldehído, EDTA, proteasas (tripsina-pepsina, aunque está descrito que éstas reducen su capacidad de infectar), nucleasas, yodo, peróxido de hidrógeno, radiación ultravioleta y radiación ionizante, autoclave habitual, alcohol, óxido de etileno.

- Características de los priones
 - Se adhieren fuertemente a las superficies
 - Dificultan el proceso de limpieza

Lipscomb IP, Pinchin H, Collin R, Kevil CW. Effect of drying time, ambient temperature and pre-soaks on prion-infected tissue contamination levels on surgical stainless steel: concerns over prolonged transportation of instruments from theatre to central sterile service departments. J Hosp Infect 2007;65:72–77.

HISTORIA DE CJ



Actualmente se ha demostrado que las enfermedades por priones no son exclusivamente infecciosas en ocasiones se comportan como enfermedades hereditarias afectando a linajes familiares.

Enfermedad de Creutzfeldt Jacob (ECJ)

- Trastorno neurológico degenerativo de los Seres humanos.
- Incidencia en EEUU
 - 1 caso por 1 millón de habitantes año

(Colins & Lawson, LANCET, 2004, 363:51-61)

ECJ → agente infeccioso proteico (PRION)

- Se relaciona con otras patologías espongiformes transmisibles en humanos (EET):
 - El KURU incidencia cero casos (erradicado)
 - Gerstmann-Shau (1 caso pro 40 millones de habitantes año).
 - Síndrome de insomnio familiar fatal (1 caso pro 40 millones de habitantes año).

Infectividad de tejidos y fluidos

108 INFECTION CONTROL AND HOSPITAL EPIDEMIOLOGY FEBRUARY 2010, VOL. 31, NO. 2

TABLE 1. Comparative Frequency of Infectivity in Organs, Tissue, and Body Fluids of Humans with Transmissible Spongiform Encephalopathies (Creutzfeldt-Jakob Disease)

Infectious risk	
High	Cerebro (incluyendo la duramadre), la médula espinal, posterior del ojo, tejido pituitario.
Low	El líquido cefalorraquídeo, hígado, ganglios linfáticos, riñón, pulmón, bazo,
No risk	placenta, epitelio olfativo
	Nervio periférico, intestino, médula ósea, sangre completa, leucocitos, suero, glándula tiroides, glándula adrenal, corazón, esqueleto, músculo, tejido adiposo, de la encía, próstata, testículos, lágrimas, saliva, esputo, orina, heces, semen, secreciones vaginales, leche, sudor.

NOTE. Modi

^a High risk indicates a rate of transmission to inoculated animals of >50%; low risk indicates a rate of transmission to inoculated animals of ≥10%–20% (except for lung tissue, for which transmission is 50%); no risk indicates a rate of transmission to inoculated animals of 0% (several tissues in this category had few tested specimens).

Neurology. 2006 Aug 8;67(3):389-93. Epub 2006 Jul 19.

Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease: the waning of an era.

Brown P, Brandel JP, Preece M, Sato T.

paulvbrown@comcast.net

Erratum in

Neurology. 2006 Oct 24;67(8):1528. Preece, Michael [corrected to Preece, Michael].

Abstract

The outbreaks of iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) from cadaveric human growth hormone and dura mater are winding down and, like the only other environmentally acquired form of CJD (variant CJD due to infection with the agent of bovine spongiform encephalopathy), iatrogenic disease seems to have reached its high water mark during the 1990s. The total number of cases has reached 405, and the diminishing number of new cases is due to extremely long incubation periods from infections acquired before 1985 (up to 23 years for dura mater and 36 years for growth hormone).

Although no cases associated with surgical or other invasive procedures have been identified during the past several decades, the recent discovery of

El CJD se produce por (Mundial)

- a. Enfermedad esporádica → más del 85% casos
- b. Enfermedad familiar o hereditario → 15% casos
- c. Atención Sanitaria → **menos del 1% de los casos asociado a tejidos contaminados**

Brown et al. Neurology 2006; 67:389-393.

Causas de Transmisión Iatrogenica

- HORMONA DE CRECIMIENTO Y GONADOTROPINA.
- INJERTOS DE DURAMADRE
- TRASPLANTE DE CÓRNEA
- ELECTRODOS, INSTRUMENTOS DE NEUROCIRUGÍA
- DERIVADOS SANGUÍNEOS ?
- IMPLANTES CONTAMINADOS

esterilización

TABLE 2. Efficacy of Sterilization Processes in Inactivating Prions

Ineffective ($\leq 3 \log_{10}$ reduction within 1 hour)	Effective ($>3 \log_{10}$ reduction from 18 minutes to 3 hours)
Autoclave at standard exposure conditions (121°C for 15 minutes)	Autoclave at 121°C–132°C for 1 hour (gravity displacement sterilizer) or 121°C for 30 minutes (prevacuum sterilizer)
Boiling	Autoclave at 134°C for 18 minutes (prevacuum sterilizer)
Dry heat	Autoclave at 134°C for 18 minutes immersed in water
Ethylene oxide	Hydrogen peroxide gas plasma (Sterrad NX)
Formaldehyde	Radiofrequency gas plasma
Hydrogen peroxide gas plasma, Sterrad 100S (ASP)	Sodium dodecyl sulfate, 2%, plus acetic acid, 1%, plus autoclave at 121°C for 15–30 minutes
Ionizing radiation	Sodium hydroxide (NaOH), 0.09 N or 0.9 N, for 2 hours plus autoclave at 121°C for 1 hour (gravity displacement sterilizer)
Microwave	Vaporized hydrogen peroxide, 1.5–2 mg/L
UV light	

NOTE. The same process may be listed as both effective and ineffective because of differences in sterilant concentration, exposure time, temperature, etc, or differences in testing methods. All of these experiments were performed without cleaning. Modified from Rutala and Weber,¹⁶ with information from other studies.²⁷⁻⁵²

TABLE 3. Efficacy of Chemicals in Inactivating Prions

Ineffective ($\leq 3 \log_{10}$ reduction within 1 hour)	Effective ($>3 \log_{10}$ reduction within 1 hour at temperatures of 20°C–55°C)
Acetone	Alkaline detergent (specific formulations)
Alcohol, 50%–100%	Chlorine, $>1,000$ ppm
Alkaline detergent (specific formulations)	Copper, 0.5 mmol/L, and hydrogen peroxide, 100 mmol/L
Ammonia, 1.0 M	Enzymatic detergent (specific formulations)
Chlorine dioxide, 50 ppm	Guanidine thiocyanate, >3 M
Enzymatic detergent (specific formulations)	Hydrogen peroxide, 59%
Formaldehyde, 3.7%	Peracetic acid, 0.2%
Glutaraldehyde, 5%	Phenolic disinfectant (specific formulation), $>0.9\%$
Hydrochloric acid, 1.0 N	Quaternary ammonium compound (specific formulation)
Hydrogen peroxide, 0.2%, 3%, 6%, 30%, 60%	Sodium dodecyl sulfate, 2%, and acetic acid, 1%
Iodine, 2%	Sodium hydroxide, ≥ 1 N
Ortho-phthalaldehyde, 0.55%	Sodium metaperiodate, 0.01 M
Peracetic acid, 0.2%–19%	
Phenol/phenolics (concentration variable)	
Potassium permanganate, 0.1%–0.8%	
Quaternary ammonium compound (specific formulation)	
Sodium dodecyl sulfate, 1%–5%	
Sodium deoxycholate 5%	
Tego (dodecyl-di[aminoethyl]-glycine), 5%	
Triton X-100, 1%	
Urea, 4–8 M	

NOTE. The same process may be listed as both effective and ineffective because of differences in chemical concentration, exposure time, temperature, pH, etc, or differences in testing methods. All of these experiments were done without cleaning. Modified from Rutala and Weber,¹⁶ with information from other studies.^{27-30,32-35,37-39,42,44-49,60,61,64,66,78-88}

Detergentes alcalinos o enzimáticos

- Detergentes alcalinos : Prionicidas
- Detergentes enzimáticos:
 - Algunos que aumentan la resistencia del prion al ser sometidos posteriormente a esterilización

Fichet G, Comoy E, Dehen C, et al. Investigations of a prion infectivity assay to evaluate methods of decontamination. J Microbiol Methods 2007;70:511–518.

Yan ZX, Stitz L, Heeg P, Roth K, Mauz P-S. Low-temperature inactivation of prion-protein on surgical steel surfaces with hydrogen peroxide gas plasma sterilization. Zentralbl Steril 2008;16:26–34.

Esterilización en vapor

- Diversos artículos que han evaluado la efectividad del método.

(Murdoch et al, 2006)

- Grumos de tejido infectado 50 a 375 mg
- En la clínica el instrumental la cantidad de tejido es de 8 a 91 mg.

Bajas temperaturas

- Peróxido de hidrógeno
 - “Puede” eliminar la infectividad de priones en los alambres de acero inoxidable y puede ser útil.

Yan ZX, Stitz L, Heeg P, Roth K, Mauz P-S. Low-temperature inactivation of prion-protein on surgical steel surfaces with hydrogen peroxide gas plasma sterilization. Zentralbl Steril 2008;16:26–34.

Rogez-Kreuz C, Yousfi R, Soufflet C, et al. Inactivation of animal and human prions by hydrogen peroxide gas plasma sterilization. Infect Control Hosp Epidemiol 2009;30:769–777.

Yan Z, Stitz L, Heeg P, Pfaff E, Roth K. Infectivity of prion protein bound to stainless steel wires: a model for testing decontamination procedures for transmissible spongiform encephalopathies. Infect Control Hosp Epidemiol 2004;25:280–283.

Fichet G, Antloga K, Comoy E, Deslys JP, McDonnell G. Prion inactivation using a new gaseous

OBJETIVO	ACTIVIDAD	GRADO DE RECOMENDACIÓN
1. NO PERMITIR QUE LOS INSTRUMENTOS SE SEQUEN DESPUES DE SU USO	INMERSION EN SOLUCION CON DETERGENTE ENZIMATICO ALCALINO CON ACTIVIDAD PRIONICIDA	IA
	INVERSION EN AGUA BIDESTILADA	IA
	USO DE PAÑO HUMEDO SOBRE EL INSTRUMENTAL	IA
	USO DE GEL O ESPUMAS DE TRANSPORTE	IA
2. DESCONTAMINAR EL INSTRUMENTAL	LAVADO MECANICA MAS DETERGENTE ENZIMATICO ALCALINO PRIONICIDA	IA
3. ESTERILIZACION	1. AUTOCLAVE 134 °C por 18 MINUTOS AUTOCLAVE PREVACIO	IB
	2. AUTOCLAVE 132°C AUTOCLAVE GRAVITACIONAL POR 1 HORA	IB
	3. INMERSION EN NNAOH POR 1 HORA, RETIRAR ENGUAJAR CON AGUA, RECIPIENTE ABIERTO Y AUTOCLAVAR (121°C DE GRAVEDAD Y 134°C AUTOCLAVE VACIO)	IB
ELIMINAR DISPOSITIVOS DIFICILES DE LAVAR		II
NO UTILIZAR ESTERILIZACION FLASH PARA REPREOCESAR		IB
DESECHE LOS ARTICULOS QUE PERMITEN ESTERILIZACION A BAJAS TEMPERATURAS		IB
RECOMENDACIÓN CON RESPECTO A USO DE TECNOLOGIAS DE BAJAS TEMPERATURAS QUE HAN DEMOSTRADO ACTIVIDAD PRIONICIDA		NO RESUELTO

Desafío.

- Los métodos expuestos eliminarán la mayoría de la infectividad bajo un amplio rango de condiciones, y son los aceptados internacionalmente.
- No obstante ningún método ha mostrado una eficacia absoluta en todas las condiciones de los ensayos.
- Siempre que sea posible utilizar material desechable para el contacto con tejidos de alta infectividad.

infected tissues. For example, infectivity is strongly stabilized by drying or fixation with alcohol, formalin or glutaraldehyde. As a consequence, contaminated materials should not be exposed to fixation reagents, and should be kept wet between the time of use and disinfection by immersion in chemical disinfectants.

Table 6 Ineffective or sub-optimal disinfectants

Chemical disinfectants	Gaseous disinfectants	Physical processes
<u>Ineffective</u> ¹⁷ alcohol ammonia β -propiolactone formalin hydrochloric acid hydrogen peroxide peracetic acid phenolics sodium dodecyl sulfate (SDS) (5%)	<u>Ineffective</u> ethylene oxide formaldehyde	<u>Ineffective</u> boiling dry heat (<300°C) ionising, UV or microwave radiation
<u>Variably or partially effective</u> chlorine dioxide glutaraldehyde guanidinium thiocyanate (4 M) iodophores sodium dichloro-isocyanurate sodium metaperiodate urea (6 M)		<u>Variably or partially effective</u> autoclaving at 121°C for 15 min boiling in 3% sodium dodecyl sulfate (SDS)

¹⁶ Guidelines for the Safe Transport of Infectious Substances and Diagnostic Specimens. Geneva: World Health Organization, 1997. WHO/EMC/97.3.

¹⁷ Some of these chemicals may have very small effects on TSE infectivity and are not adequate for disinfection.

ACIDE PERACÉTIQUE EN REMPLACEMENT DU GLUTARALDEHYDE VIS-A-VIS DU RISQUE PRION : UN CHOIX PERTINENT ?

AUSTRUY G, VIARD C, VADROT C, DARBORD JC

Pharmacie Centrale des Hôpitaux de Paris, 7 rue du fer à moulin, 75005 Paris, France.

Note des auteurs : Ce travail bibliographique a été réalisé en 2006.

Résumé

Le risque de transmission des Agents Transmissibles Non Conventionnels (ATNC-Prions) lié à l'utilisation de dispositifs médicaux lors d'interventions chirurgicales ou d'explorations invasives pose un problème de santé publique dans les établissements de santé. Le prion, très résistant aux méthodes usuelles de décontamination des dispositifs médicaux, a suscité de nombreuses études qui ont donné lieu en 1999 à des recommandations par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). L'OMS classe les différents traitements par groupe d'efficacité croissante sur l'inactivation des ATNC: produit inefficace, efficacité partielle, efficacité importante, efficacité maximale. L'acide peracétique est classé comme produit inefficace et le glutaraldéhyde comme produit d'efficacité partielle. Suite à ces recommandations, une circulaire ministérielle française a été émise en 2001. Elle établit la liste des différents traitements sur la même base que celle fournie par l'OMS. Cependant 2 produits se distinguent : L'acide peracétique est classé comme produit d'efficacité partielle et le glutaraldéhyde comme produit inefficace, en opposition avec l'OMS. Le rejet du glutaraldéhyde par la France a reposé sur des observations faites sur la non efficacité du formaldéhyde. Suite à cette circulaire le glutaraldéhyde a été progressivement remplacé par l'acide peracétique.

Or en l'état actuel des connaissances, on s'interroge sur l'intérêt de ce remplacement et sur la meilleure efficacité de l'acide peracétique par rapport au glutaraldéhyde.

Ce travail permet de faire un état des lieux exhaustif des études qui ont été menées sur le sujet : l'activité des aldéhydes (formaldéhyde et glutaraldéhyde) et de l'acide peracétique sur l'infectiosité du prion et leurs actions sur la fixation des protéines.

Mots clés

Prion, Maladie de Creutzfeldt-Jakob, Acide peracétique, Glutaraldéhyde, Désinfection

Introduction

Le risque de transmission des Agents Transmissibles Non Conventionnels (ATNC-Prions) lié à l'utilisation de dispositifs médicaux lors d'interventions chirurgicales ou d'explorations invasives pose un problème de santé publique dans les établissements de santé. En effet, la répartition tissulaire de l'infectiosité du nouveau variant de la Maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ) est très large puisqu'en plus du système nerveux central et de l'œil, la présence de protéines pathologiques (PrP^{sc} ou PrP^{Res}) est détectée dans l'ensemble du tissu lymphoïde [18,30] ainsi que dans le sang [23,24] et le muscle [21,16]. Il existe donc des patients à risque susceptibles de transmettre l'agent responsable de la vMCJ qui ne sont pas identifiables directement, puisqu'à l'heure actuelle seul un prélèvement cérébral permet de poser le diagnostic. De plus, l'agent infectieux est très résistant à l'en-

Summary

The risk of Non Conventional Transmitted Agents (NCTA) linked to the re-use of medical devices during surgical operations or invasive explorations represents a public health risk in health care institutions. The Prion protein is highly resistant to the usual decontamination methods of medical devices and has been subject to many studies leading to, in 1999, recommendations by the World Health Organisation. The WHO classifies the different treatments by groups of increasing efficiency on the inactivation of NCTA: efficient product, partially efficient product, significantly efficient product, and maximally efficient product. Peracetic acid is classified as an inefficient product and the glutaraldehyde as a product of partial efficiency. Following these recommendations, a French ministerial circular was published in 2001. It establishes the list of the different treatments on the same base as that supplied by the WHO. However, 2 products stand out: peracetic acid is classified as a partial efficiency product and glutaraldehyde as an inefficient product in opposition to the WHO. France's reject of glutaraldehyde rested on observations made on the non-efficiency of formaldehyde. Following this circular the glutaraldehyde was progressively replaced by peracetic acid. However, in the current state of expertise, questions are raised as to the advantage of this replacement and as to the efficiency of the peracetic acid in comparison with glutaraldehyde. This work allows for an exhaustive state of play of the studies conducted on the subject of the activity of aldehydes (formaldehyde and glutaraldehyde) and of peracetic acid on the infectivity of the prion protein and their actions on the fixation of proteins.

Key words

Prion, Creutzfeldt-Jakob disease, Peracetic acid, Glutaraldehyde, Disinfection

ronnement et il n'existe, à l'heure actuelle, aucun traitement curatif. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a édicté, en 1999, des règles générales quant aux procédures à appliquer en cas de risque Prion [31]. Elle classe les différents traitements par groupes d'efficacité croissante sur l'inactivation des ATNC: produits inefficaces, d'efficacité partielle, d'efficacité importante ou d'efficacité maximale. L'acide peracétique est ainsi classé comme produit inefficace et le glutaraldéhyde comme produit d'efficacité partielle. Sur la base des mêmes références scientifiques, les autorités françaises ont rédigé la circulaire N°138 du 14 mars 2001 [10] relative aux précautions à observer dans les établissements de santé en vue de réduire les risques de transmission nosocomiale du Prion. Cette circulaire recommande, en tenant compte de la nature de l'acte, du tissu concerné et du niveau du risque du patient, de

Suite page 18

Reprocesamiento DM

Recomendaciones

SEGÚN LA EVIDENCIA CIENTIFICA

Separar DM utilizados en tejidos de infectividad no detectable

1. Limpieza por inmersión en detergente **ENZIMATICO ALCALINO 15 min.** No limpiarse en lavadoras sin descontaminación previa. (en ese caso ciclo de limpieza en vacío de la lavadora).
2. Desinfección química: - Hidróxido sódico 1N 1 hora – GTA potencializado 1 hora.
3. Esterilización en autoclave de vacío: **AUTOCLAVE 132°C AUTOCLAVE GRAVITACIONAL POR 1 HORA**
AUTOCLAVE 134 °C por 18 MINUTOS AUTOCLAVE PREVACIO Meseta o plasma peróxido 4 inyecciones

CONCLUSIONES PRELIMINARES

- Escasa incidencia de las enfermedades por priones
- La transmisión de priones derivados de la Atención sanitaria → menos del **1%** de los casos a nivel mundial
- Las mediadas propuestas por Guideline for Disinfection and Sterilization of Prion-Contaminated Medical Instrumentos del año 2010, muestran recomendaciones basadas en la evidencia.
 - La esterilización por vapor en ciclos especiales (ciclo de priones) es fuertemente recomendada para instrumental con alto riesgo.
 - La esterilización a bajas temperaturas que han demostrado actividad prioncida, deben seguir siendo evaluadas para mostrar mayor evidencia científica para su utilización a futuro.

Las acciones en busca de el control de la transmisibilidad de los priones asociado a DM sigue pendiente