

## VIGILANCIA DE LAS ENCEFALOPATÍAS ESPONGIFORMES TRANSMISIBLES HUMANAS (EETH) EN LA COMUNIDAD DE MADRID, 2000 – 2017

### ÍNDICE:

Resumen.....	2
1. Introducción.....	3
2. Metodología.....	4
3. Resultados.....	5
3.1 Situación de los casos de EETH en la Comunidad de Madrid (2000-2017).....	5
3.2 Situación de los casos de ECJ-e en la Comunidad de Madrid (2000-2017).....	12
4. Conclusiones.....	14

## RESUMEN:

### **Antecedentes:**

Las Encefalopatías Espongiformes Transmisibles Humanas (EETH) constituyen un problema de patología emergente en nuestro medio, especialmente desde la aparición en 1996 de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (vECJ) y su relación con la encefalopatía espongiforme bovina (EEB).

### **Objetivo:**

El objetivo de este informe es presentar la incidencia de las EETH desde 2000 a 2017, tanto a nivel global como según tipos, en los diferentes grupos de edad y según pruebas diagnósticas realizadas.

### **Metodología:**

El Registro se nutre de los casos notificados por los médicos que diagnostican estas enfermedades, también son fuentes importantes en la notificación los Centros de Referencia diagnóstica: La Unidad de Encefalopatías Espongiformes del Centro Nacional de Microbiología del Instituto de salud Carlos III y el Laboratorio de Neuropatología de la Fundación Hospital Alcorcón. Se establecen criterios diagnósticos para la diferenciación y diagnóstico de las diversas EETH.

### **Resultados:**

Durante el periodo 2000 hasta el 2017 se han notificado 203 casos de EETH que suponen una incidencia anual media de 0,19 casos por 100.000 habitantes, la mayor incidencia se registra en el año 2012 (0,28 casos por 100.000) y la menor en 2014 (0,12 casos por 100.000). El 85,2% son casos de Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádico, el 12,2% son ECJ familiar y el 1,2% son casos de Insomnio Familiar Letal. En 2005 se notificó un caso de variante ECJ.

### **Conclusiones:**

Entre 2000 y 2017 el grupo diagnóstico más importante dentro de las EETH fue ECJ-esporádico. Los casos detectados se han diagnosticado según los estándares recomendados, si bien se debería mejorar la utilización de los estudios neuropatológicos postmortem.

# 1. INTRODUCCIÓN

Las encefalopatías espongiformes transmisibles humanas (EETH) constituyen un grupo de enfermedades transmisibles de baja incidencia (1-2 casos por millón de habitantes al año) caracterizadas por pérdida neuronal con depósitos de proteína priónica (PRNP), espongiosis y gliosis, que se presentan en general con una demencia de evolución rápida y siempre fatal.

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) es la EETH más frecuente. Por su modo de adquisición se han descrito cuatro modalidades o tipos de esta enfermedad: esporádica, iatrogénica o transmitida accidentalmente, familiar o genética y variante. El 80-90% de los casos de ECJ en el mundo son esporádicos (ECJ-e), de causa desconocida. La ECJ adquirida accidentalmente en el medio sanitario se debe principalmente a injertos de duramadre, trasplantes de córnea, tratamientos con hormona de crecimiento y gonadotropina procedentes de cadáveres humanos. La transmisión accidental es altamente improbable en España en la actualidad. La ECJ familiar se debe a una mutación en el gen que codifica la proteína priónica y se transmite de forma autosómica dominante. La variante (vECJ) se atribuye a exposición alimentaria por ingesta de carne de vacuno afectado por encefalopatía espongiforme bovina (EEB). Se han notificado casos secundarios a transfusión sanguínea en Reino Unido. La edad media de los casos es de alrededor de 30 años y el curso clínico no es tan rápido como en las formas clásicas y suele tener una duración de más de un año.

Otras enfermedades familiares o genéticas son el síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (SGSS) y el Insomnio Familiar Letal (IFL). Se trata de enfermedades familiares muy poco frecuentes de las que existen algunos casos descritos en España. Se producen por distintas mutaciones en el gen de la proteína priónica (PRNP).

Es un grupo de enfermedades de notificación obligatoria, incluido en el sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO) que viene regulado por la Orden SSI/445/2015, de 9 de marzo, por la que se modifican los anexos I, II y III del Real Decreto 2210/1995, de 28 de diciembre, por el que se crea la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, relativos a la lista de enfermedades de declaración obligatoria, modalidades de declaración y enfermedades endémicas de ámbito local.

Los principales objetivos de la vigilancia epidemiológica de este grupo de enfermedades son:

- 1- Detectar la aparición de casos de variante de ECJ.
- 2- Detectar la aparición de casos transmitidos accidentalmente.
- 3- Conocer el perfil clínico-epidemiológico de estas enfermedades.
- 4- Monitorizar su incidencia y estudiar su distribución.
- 5- Identificar posibles factores de riesgo.
- 6- Establecer comparaciones epidemiológicas con otros países.

En este informe se presenta un análisis descriptivo de los casos registrados desde 2000 a 2017 que tenían su residencia en la Comunidad de Madrid en el momento del diagnóstico.

## 2. METODOLOGÍA

En la Comunidad de Madrid la vigilancia epidemiológica de esta enfermedad se realiza en las Secciones de Epidemiología de los Servicios del Área Única de Salud Pública y a nivel regional en el Servicio de Epidemiología.

Las fuentes de información fundamentales para la detección y la recogida de información sobre los casos son:

1. La notificación de los profesionales sanitarios, tanto del sector público como privado, que sospechen el diagnóstico, de acuerdo con los criterios de caso establecidos. La notificación debe de realizarse en el plazo de cuarenta y ocho horas del diagnóstico de sospecha, en el cuestionario establecido a tal efecto.
2. Los Centros diagnósticos de referencia: la Unidad de Encefalopatías Espongiformes del Centro Nacional de Microbiología del Instituto Carlos III y el Laboratorio de Neuropatología de la Fundación Hospital Alcorcón.

Las **EETH objeto de vigilancia** son: ECJ-e, ECJ iatrogénica, Enfermedad familiar por priones (ECJ familiar, IFL y SGSS) y la vECJ. Para el diagnóstico de estas enfermedades se utilizan los siguientes métodos diagnósticos:

- Clínica
- Electroencefalograma
- Proteína 14-3-3 en líquido cefalorraquídeo (LCR)
- RT-QuIC en LCR (desde 2017)
- Estudio genético
- Estudio molecular
- Neuro-imagen (TAC)
- Biopsia cerebral o de amígdala
- Autopsia

La determinación de proteína 14-3-3 en LCR, el estudio genético (mutación PRNP, polimorfismo del codón 129), el estudio molecular (presencia y patrón de glicosilación de PRNP) y la RT-QuIC en LCR (desde 2017) se pueden realizar la Unidad de Encefalopatías Espongiformes del Centro Nacional de Microbiología (CNM), que es centro diagnóstico de referencia. Respecto al estudio neuropatológico postmortem que es el único método diagnóstico que permite establecer categóricamente el diagnóstico de la ECJ y de cualquier otra variedad de enfermedad por priones se pueden realizar en: Laboratorio de Neuropatología de la Fundación Hospital Alcorcón

### **CAMBIO EN CRITERIOS DIAGNÓSTICOS**

En enero de 2017 se introdujeron algunos cambios en los criterios diagnósticos y de clasificación de los casos en el protocolo de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica en consonancia con la decisión del Comité de Coordinación de EuroCJD:

- Para la clasificación como caso confirmado se exige el síndrome neurológico progresivo además de la confirmación neuropatológica o inmunohistoquímica o bioquímica.
- Para la clasificación como caso probable ya no es necesaria la duración de la enfermedad menor de dos años cuando la proteína 14.3.3 en LCR es positiva.
- En los criterios sobre hallazgos en la RM cerebral se incluye ahora “hiperseñal en al menos dos regiones corticales” para la clasificación como caso probable siguiendo vigente el de hiperseñal en caudado/putamen.
- Introducción del test de diagnóstico rápido RT QuIC para clasificación como caso probable siempre que exista síndrome neurológico progresivo.

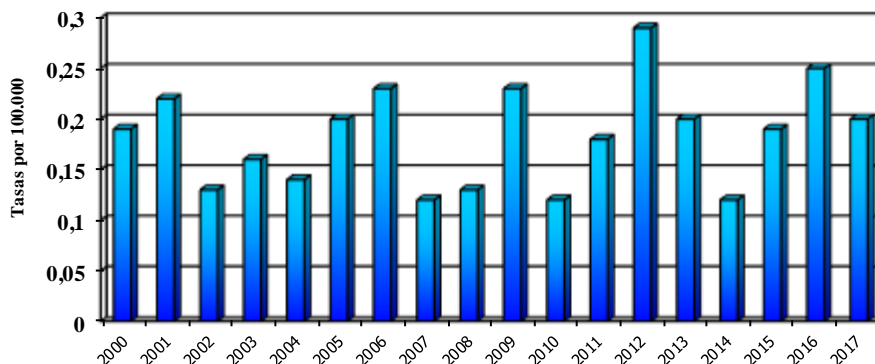
La ficha de notificación y los criterios diagnósticos y de clasificación a efectos de vigilancia epidemiológica está disponible en la página web de la Comunidad de Madrid en: <http://www.comunidad.madrid/servicios/salud/enfermedades-declaracion-obligatoria-edo>

### 3. RESULTADOS

#### 3.1.- SITUACIÓN DE LOS CASOS DE EETH EN LA COMUNIDAD DE MADRID, 2000 – 2017.

Desde el año 2000 hasta el 2017 se han notificado 203 casos de EETH que suponen una incidencia anual media de 0,18 casos por 100.000 habitantes (DT 0,05), la mayor incidencia se registra en el año 2012 con 18 casos (0,28 casos por 100.000) y la menor en 2002 y 2007 con 7 casos (0,12 casos por 100.000) (Gráfico 1). La media de casos por año ha sido de 11,3 (DT 3,3) (Tabla 1).

**Gráfico 1. Tasa de incidencia de EETH. Comunidad de Madrid 2000-2017.**

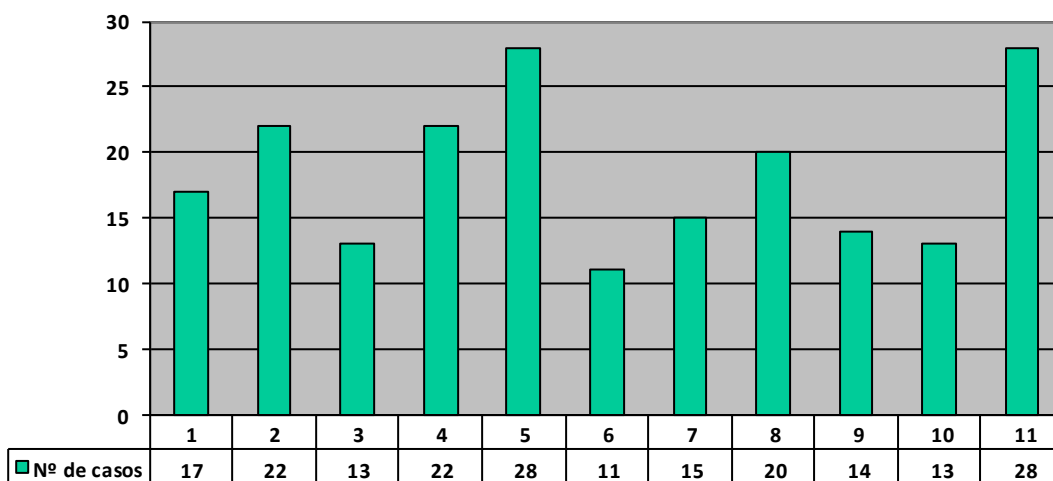


En cuanto a la distribución según Servicio del Área Única de Salud Pública de residencia, destacan el 5 y el 11 con 28 casos cada uno. El 6 con 11 casos es el de menor incidencia (Tabla 1 y Gráfico 2).

**Tabla 1. Casos notificados de EETH por año de diagnóstico y Servicio del Área Única de Salud Pública.**

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Total
2000	2			3		1		1			3	10
2001	2	2			2		1	2		2	1	12
2002	1	1			1	2	1				1	7
2003	1	2	1	2	1		1				1	9
2004	1				2			1		2	2	8
2005	2	1		1	1		2	3	1		1	12
2006		2	1	3	2		1	1	1		3	14
2007		1	1		1		1		1		2	7
2008			2	1			2	1			2	8
2009	1	2	1	3		3		1	1	3		15
2010	1	2					1	1		2	1	8
2011	1		1	1		1		3	2	1	3	13
2012		2	2	3	5				3	1	2	18
2013	1	1		1	4	2		1	1		2	13
2014	1	2	3					2				8
2015		2		1	3	1	2		2	1		12
2016	2	2	1	1	4	1	1	1			3	16
2017	1			2	2		2	2	2	1	1	13
Total	17	22	13	22	28	11	15	20	14	13	28	203

**Gráfico 2.-Número de casos de EETH por Servicio del Área Única de Salud Pública. Comunidad de Madrid, 2000-2017.**

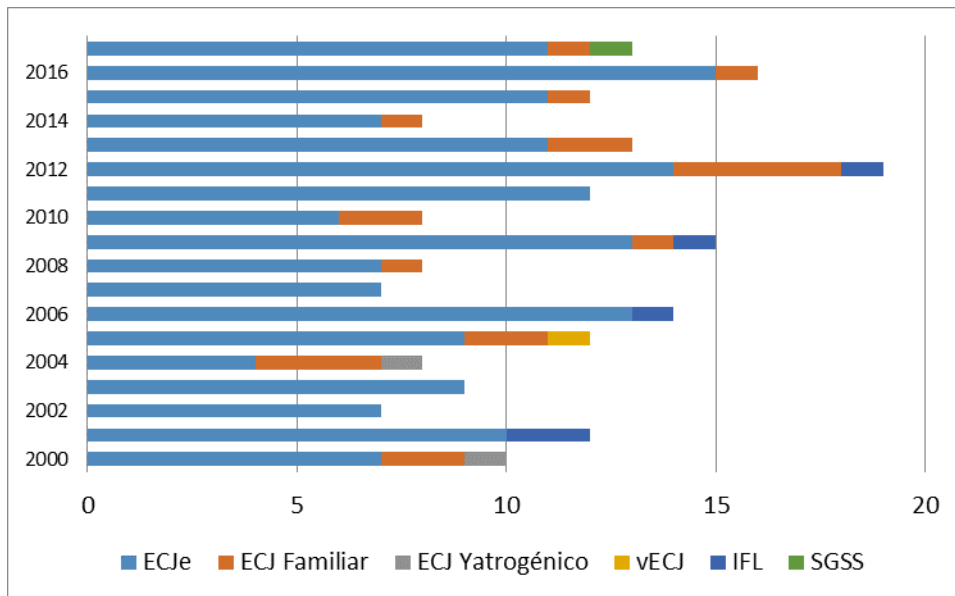


La clasificación de los casos según diagnóstico clínico y año de diagnóstico se presenta en la Tabla 2 y en el Gráfico 3.

**Tabla 2. Clasificación clínico-epidemiológica de los casos de EETH por año de diagnóstico. Comunidad de Madrid, 2000-2017.**

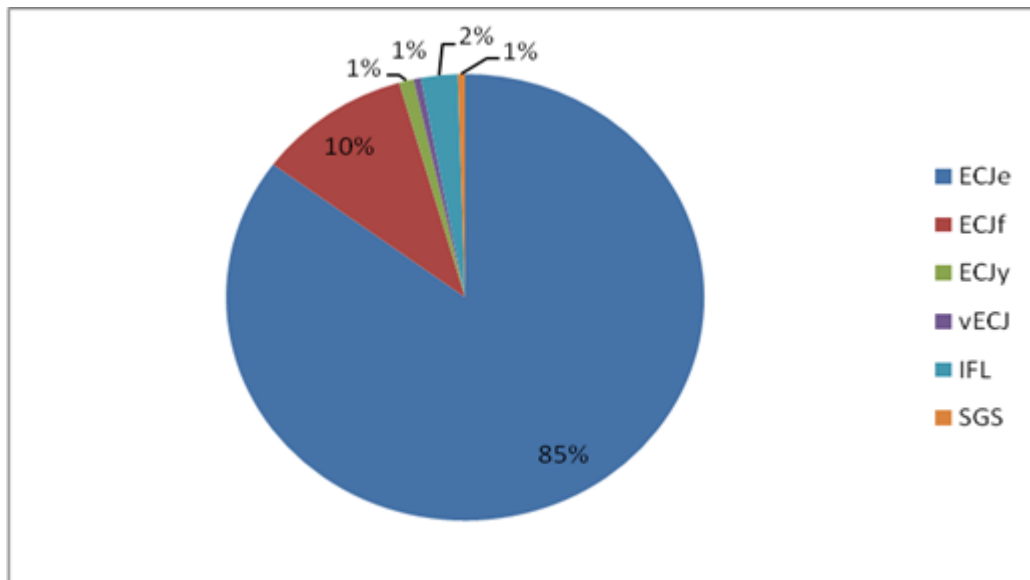
	ECJ Esporádico	ECJ Familiar	ECJ Iatrogénico	ECJ Variante	IFL	SGSS
2000	7	2	1			
2001	10				2	
2002	7					
2003	9					
2004	4	3	1			
2005	9	2		1		
2006	13				1	
2007	7					
2008	7	1				
2009	13	1			1	
2010	6	2				
2011	12					
2012	14	4			1	
2013	11	2				
2014	7	1				
2015	11	1				
2016	15	1				
2017	11	1				1

**Gráfico 3. Distribución de los casos de EETH y subtipos de ECJ por año de diagnóstico. Comunidad de Madrid, 2000-2017.**



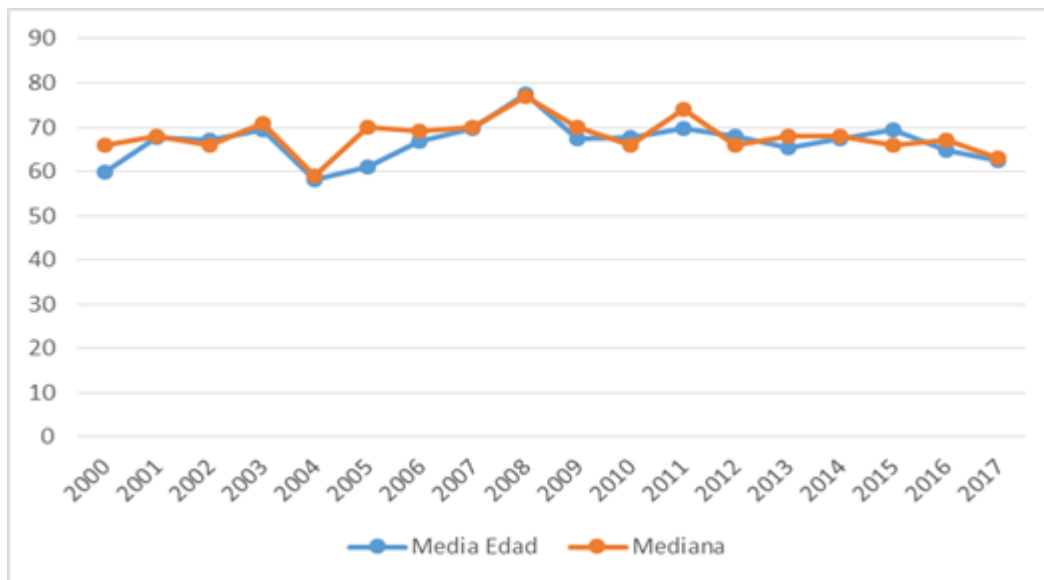
El 85,2% son casos de ECJ-e, el 10,3% son ECJ familiar, el 2,5% son casos de Insomnio Familiar Letal (IFL), el 1% ECJ iatrogénica y un 0,5% de cada una de SGSS y un caso de vECJ que fue el primero notificado en España (Gráfico 4).

**Gráfico 4. Clasificación clínico epidemiológica de las EETH. Comunidad de Madrid, 2000-2017.**



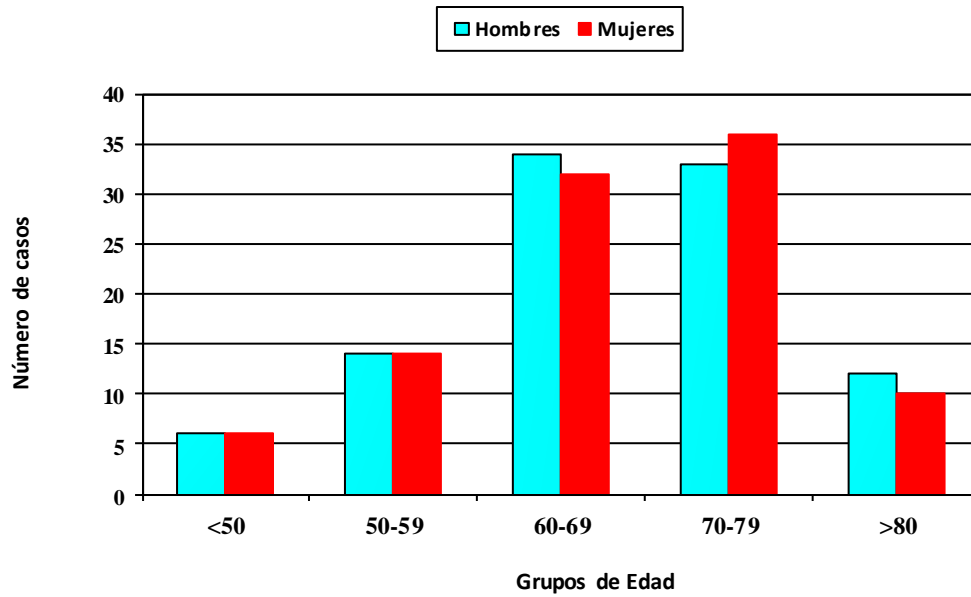
En cuanto al sexo se reparten al 50% entre hombres y mujeres y respecto a la edad, se han detectado 18 casos menores de 50 años, de estos 9 son ECJ-e, 4 ECJ familiar, 2 ECJ iatrogénico, 2 IFL y 1 vECJ. El 79,6% de los casos tienen 60 o más años. En la última década se observa un ligero descenso en la media de edad y en la mediana de la edad (Gráfico 5 y 6).

**Gráfico 5. Mediana y media de edad de los casos confirmados de EETH por año de diagnóstico. Comunidad de Madrid 2000-2017.**



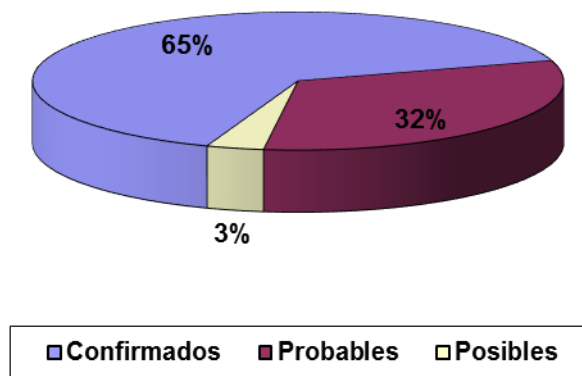


**Gráfico 6. Número de casos de EETH por grupos de edad y sexo. Comunidad de Madrid 2000-2017.**

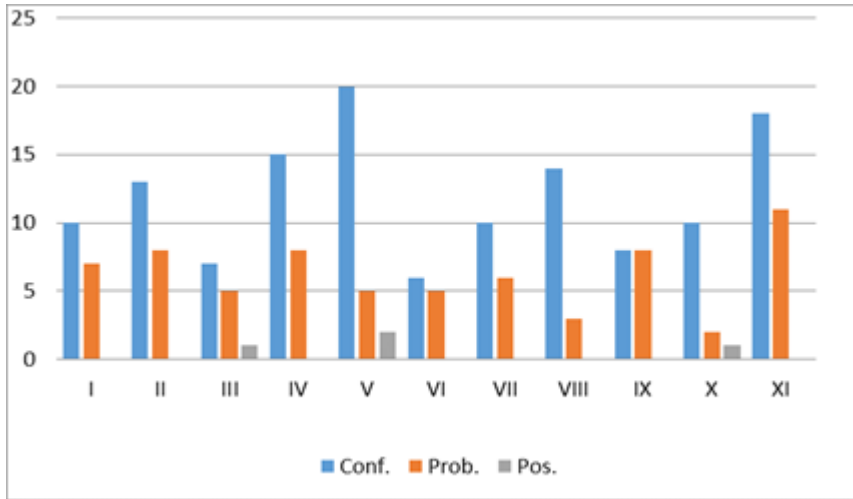


Referente a la clasificación diagnóstica de los casos, el 64,7% (130 casos) han sido confirmados, el 31,8% (64 casos) se han clasificado como probables y un 3,5% (7 casos) como posibles (Gráfico 7). En los gráficos 8 y 9 se presenta la clasificación diagnóstica de los casos por Servicio del Área Única de Salud Pública de residencia y año del diagnóstico.

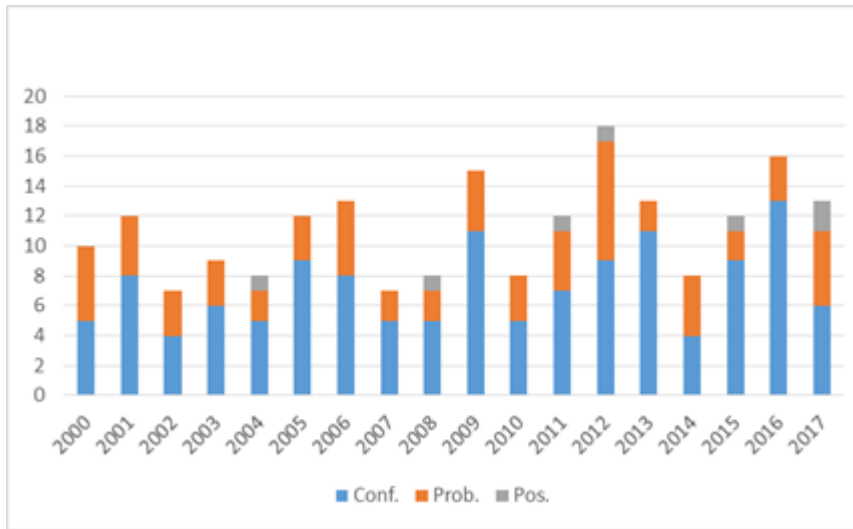
**Gráfico 7.- Clasificación diagnóstica de las EETH. Comunidad de Madrid 2000-2017.**



**Gráfico 8.- Casos de EETH según clasificación diagnóstica por Servicio del Área Única de Salud Pública de residencia. Comunidad de Madrid 2000-2017.**



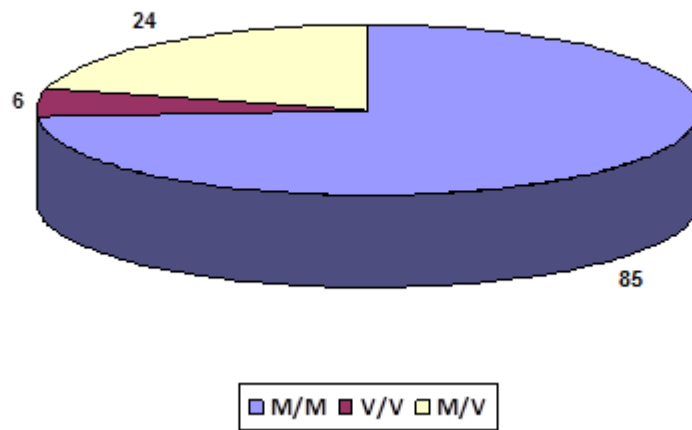
**Gráfico 9.- Casos de EETH según clasificación diagnóstica por año de diagnóstico. Comunidad de Madrid 2000-2017.**



Respecto a las pruebas diagnósticas específicas para el diagnóstico diferencial de las EETH, el 63,9% de los casos se han confirmado por anatomía patológica, la determinación de la Proteína 14.3.3 se ha efectuado en el 91,6% de los casos y han sido positivas el 81,6% de las realizadas. En el 94% se ha practicado la Resonancia Magnética.

Se ha realizado estudio genético en el 56,9% de los casos, al analizar los resultados de este estudio en el periodo indicado, el 79,1% son homocigóticos en el codón 129, de ellos un 93,4% son metionina/metionina (M/M), un 6,6% valina/valina (V/V). Un 20,1% son heterocigóticos metionina/valina (M/V) (Gráfico 10).

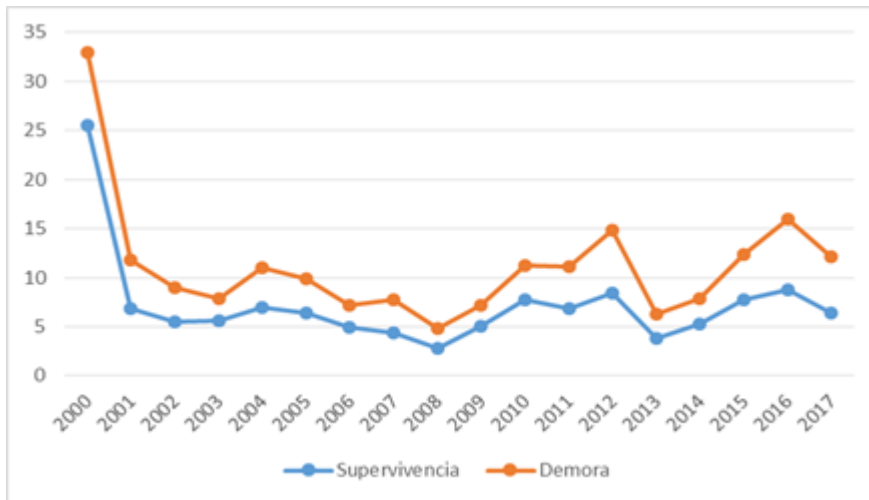
**Gráfico 10.- Distribución de los casos según resultado del estudio genético. Polimorfismo del codón 129. Comunidad de Madrid 2000-2017.**



Se ha calculado la supervivencia media de los casos confirmados por año de diagnóstico, mediante la estimación del número de meses transcurridos desde la fecha de inicio de los síntomas hasta la fecha de fallecimiento sobre los casos confirmados, la supervivencia media ha sido de 7,17 meses, con una supervivencia mínima media de 2,8 meses y máxima media de 25,5 meses y una desviación típica de 4,71 (Gráfico 11).

Respecto a la demora en el diagnóstico de los casos confirmados, se ha estimado mediante el cálculo de número de meses transcurridos desde la fecha de inicio de los síntomas hasta la fecha de diagnóstico, la demora media ha sido de 4,02 meses, con una demora media mínima de 2 meses y máxima de 7,5 meses y una desviación típica de 1,69 (Gráfico 11).

**Gráfico 11.- Supervivencia y demora en el diagnóstico medias, expresada en meses, desde el inicio de síntomas en los casos confirmados. Comunidad de Madrid 2000-2017.**



### 3.2.- SITUACIÓN DE LOS CASOS DE ECJ ESPORÁDICA EN LA COMUNIDAD DE MADRID, 2000 – 2017.

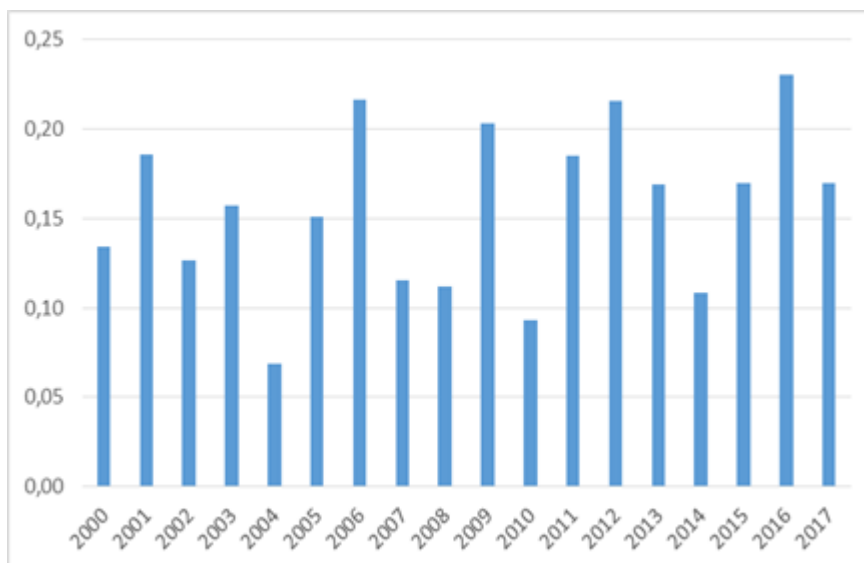
El grupo diagnóstico más importante dentro de las EETH es el correspondiente a ECJ-e, que supone el 85,2% de todas las EETH declaradas en este periodo (2000 a 2017).

En la tabla 3 y en el gráfico 12 se muestra la incidencia de ECJ-e por año de diagnóstico. En el año 2016 se dio la mayor incidencia 0,23 casos por 100.000 habitantes, seguida por los años 2006 y 2012 con una incidencia de 0,22. Los años de menor incidencia fueron 2004 con 0,07, 2010 con 0,09 y 2008 y 2014 con 0,11 casos por 100.000 habitantes cada uno.

**Tabla 3. Casos y Tasas por 100.000 habitantes de ECJ-e, por año de diagnóstico. Comunidad de Madrid, 2000-2017.**

Año	Casos ECJ-e	Tasa por 100.000
2000	7	0,13
2001	10	0,19
2002	7	0,13
2003	9	0,16
2004	4	0,07
2005	9	0,15
2006	13	0,22
2007	7	0,12
2008	7	0,11
2009	13	0,20
2010	6	0,09
2011	12	0,18
2012	14	0,22
2013	11	0,17
2014	7	0,11
2015	11	0,17
2016	15	0,23
2017	11	0,17

**Gráfico 12.- Incidencia de ECJ-e por año de diagnóstico. Comunidad de Madrid 2000-2017.**



En cuanto a la distribución por grupos de edad de la ECJ-e, el 82,6% de los casos se dan en mayores de 59 años y un 69,9% tenían una edad entre los 60 y los 79 años (Tabla 4). Según género el 51,5% son mujeres y el 48,5% hombres.

**Tabla 4. Casos de ECJ-e, por grupos de edad. Comunidad de Madrid 2000-2017.**

Grupo de Edad	Casos ECJ-e	%
< 50	8	4,6
50 a 59	22	12,7
60 a 69	54	31,2
70 a 79	67	38,7
> 80	22	12,7

El 67,6% de los casos (117) son confirmados atendiendo a los criterios diagnósticos de clasificación, el 28,9% (50 casos) están clasificados como probables y el 3,5% (6 casos) se quedan como posibles.

El número de pruebas diagnósticas específicas para el diagnóstico diferencial de la ECJ-e, por año de realización se presenta en la Tabla 5. En el periodo analizado, el 68% de los casos se han confirmado por anatomía patológica, la determinación de la proteína 14.3.3 se ha realizado en el 90% de los casos, la resonancia magnética en el 97% y el electroencefalograma se ha practicado en el 93% de los casos.

**Tabla 5. Número de casos de ECJ-e y porcentaje de realización de estudios específicos por año de diagnóstico. Comunidad de Madrid 2000 a 2017.**

Año	Proteína 14.3.3 n (%)	Resonancia Magnética n (%)	Estudio Genético n (%)	Electroencefalograma n (%)	Anatomía Patológica n (%)
2000	7 (100)	6 (86)	5 (71)	7 (100)	3 (43)
2001	9 (90)	9 (90)	7 (70)	10 (100)	4 (40)
2002	7 (100)	6 (86)	5 (71)	7 (100)	4 (57)
2003	7 (78)	8 (89)	4 (44)	8 (89)	6 (66)
2004	3 (75)	3 (75)	1 (25)	4 (100)	1 (25)
2005	9(100)	8 (91)	9 (100)	9 (100)	7 (78)
2006	12 (100)	11 (92)	7 (58)	12 (100)	8 (67)
2007	7 (100)	7 (100)	4 (57)	7 (100)	5 (71)
2008	6 (86)	6 (86)	3 (43)	7 (100)	5 (71)
2009	13 (100)	12 (92)	6 (46)	12 (92)	11 (85)
2010	6 (100)	6 (100)	2 (33)	6 (100)	4 (66)
2011	11 (100)	10 (91)	5 (45)	10 (91)	7 (64)
2012	12 (86)	13 (93)	2 (14)	12 (86)	8 (57)
2013	11 (100)	11 (100)	1 (9)	11 (100)	9 (82)
2014	7 (100)	7 (100)	4 (57)	7 (100)	3 (43)
2015	10 (91)	11 (100)	7 (64)	10 (91)	8 (73)
2016	11 (73)	15 (100)	9 (60)	15 (100)	12 (80)
2017	11 (100)	11 (100)	5 (45)	11 (100)	7 (64)

## CONCLUSIONES

- Entre 2000 y 2017, el grupo diagnóstico más importante dentro de las EETH es el correspondiente a ECJ-e, que supone el 85,2% de las EETH declaradas en este periodo.
- Los casos se han diagnosticado según los estándares recomendados, si bien se debería mejorar la utilización de los estudios de genética y anatomía patológica post-mortem.
- El patrón de presentación de los casos ha sido el habitual para estos procesos.
- En el año 2005 se declaró el único caso de vECJ registrado en nuestra Comunidad.
- En el periodo analizado (años 2000–2017) se han notificado dos casos de ECJ iatrogénico, el último en el año 2004.
- La vigilancia epidemiológica de este grupo de enfermedades ha funcionado de forma adecuada en el periodo analizado.