

VIGILANCIA DE LAS ENCEFALOPATÍAS ESPONGIFORMES TRANSMISIBLES HUMANAS (EETH) EN LA COMUNIDAD DE MADRID, 2010 – 2016

ÍNDICE:

Resumen	2
Introducción	3
Objetivos	4
Metodología	4
Resultados.....	6
1. Situación de los casos de EETH en la Comunidad de Madrid (2010-2016)	6
2. Situación de los casos de ECJ-e en la Comunidad de Madrid (2010-2016)	11
Conclusiones	12

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). En España, para la vigilancia de estas enfermedades, se crea en 1995 un Registro Nacional coordinado desde el Centro Nacional de Epidemiología del Instituto de Salud Carlos III.

Objetivo:

El objetivo de este informe es presentar la incidencia de las EETH desde 2010 a 2016, 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 2010 hasta el 2016 se han notificado 89 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 86,6% son casos de Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) esporádico, el 12,2% son ECJ familiar y el 1,2% son casos de Insomnio Familiar Letal (IFL). En este periodo no se ha registrado ningún caso de transmisión accidental o iatrogénica ni de vECJ.

Conclusiones:

La incidencia de ECJ esporádico se encuentra estabilizada. Los casos detectados se han diagnosticado según los estándares recomendados, si bien se debería mejorar la utilización de los estudios neuropatológicos postmortem.

INTRODUCCIÓN

Las encefalopatías espongiformes 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 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, de causa desconocida. La ECJ adquirida accidentalmente en el medio sanitario se debe principalmente al implante de duramadre biológica y al tratamiento con hormona del crecimiento y gonadotropina derivada de glándula pituitaria de cadáveres humanos. También se han atribuido casos, aunque de forma excepcional, al uso de instrumentos de neurocirugía contaminados y al trasplante de córnea. 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 vECJ se atribuye a exposición alimentaria por ingesta de carne de vacuno afectado por 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 durar más de un año.

Otras enfermedades familiares o genéticas son el síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (SGSS) y el 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*).

En España, la vigilancia de las EETH se viene realizando desde 1995, cuando se crea el Registro Nacional, coordinado desde el Centro Nacional de Epidemiología, para recoger los casos comunicados por las distintas Comunidades Autónomas. El Registro incluye también casos identificados de forma retrospectiva desde el año 1993. En la Comunidad de Madrid, la Orden 150/2001 de 18 de Abril del Consejero de Sanidad (BOCM nº 104 de 3 de Mayo de 2001), establece las EETH como enfermedades de declaración obligatoria y crea el Registro Regional de Creutzfeldt-Jakob. Actualmente la normativa que lo regula es 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.

OBJETIVOS

El objetivo de este informe es presentar la incidencia de las EETH desde 2010 a 2016, tanto a nivel global como según tipos, en los diferentes grupos de edad y según pruebas diagnósticas realizadas.

METODOLOGÍA

Las **EETH objeto de vigilancia** son: ECJ esporádica, ECJ iatrogénica, Enfermedad familiar por priones (ECJ familiar, IFL y SGSS) y la Variante de ECJ. 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

Criterios diagnósticos

La sospecha de estas enfermedades surge a partir de las manifestaciones clínicas, pero el diagnóstico definitivo se realiza mediante el estudio anatomopatológico del tejido cerebral. Los criterios de clasificación se elaboran a partir de tres tipos de información: clínica, de laboratorio y epidemiológica.

Ante una sospecha diagnóstica de enfermedad por priones deben de ser solicitadas al laboratorio de apoyo diagnóstico las siguientes pruebas complementarias:

- Determinación de proteína 14-3-3 en LCR
- Estudio genético (mutación PRNP, polimorfismo del codón 129)
- Estudio molecular (presencia y patrón de glicosilación de PRNP)
- RT-QuIC en LCR (desde 2017)

Estas pruebas diagnósticas se pueden realizar en el siguiente centro diagnóstico de referencia:

- Unidad de Encefalopatías Espongiformes
Centro Nacional de Microbiología
Instituto de Salud Carlos III
Ctra. Majadahonda – Pozuelo Km. 2
28220 Majadahonda (Madrid)
Tfno. 918223657

Además, en la actualidad el estudio neuropatológico postmortem es el único método diagnóstico que permite establecer categóricamente el diagnóstico de la ECJ y de cualquier otra variedad de enfermedad por priones. Estos estudios se pueden realizar en:

- Laboratorio de Neuropatología
Fundación Hospital Alcorcón
Unidad Biobanco
C/ Budapest nº 1
28922 Alcorcón (Madrid)
Tfno. 916 219 859
Banco de tejidos Tfno: 662 539 522 (24 horas)

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

Las fuentes de información 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, disponibles en la página web de la Consejería de Sanidad:

http://www.madrid.org/cs/Satellite?c=PTSA_Generico_FA&cid=1142337084999&language=es&pageid=1142337086965&pagename=PortalSalud%2FPTSA_Generico_FA%2FPTSA_pintarGenericoIndice&pv=1142337079090&vest=1159289986941

2. Los Centros diagnósticos de referencia:

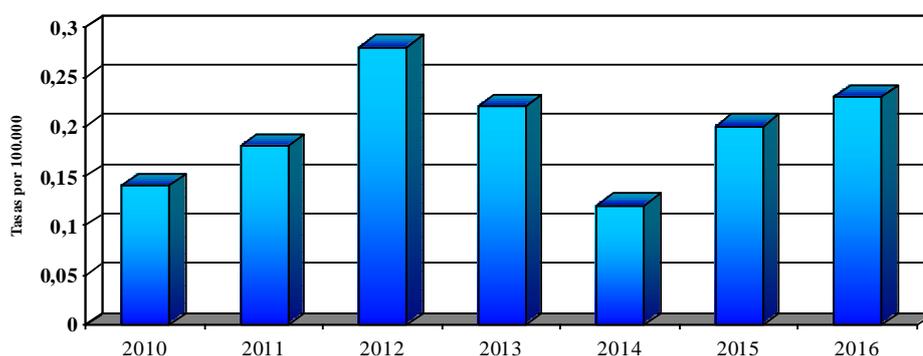
- Unidad de Encefalopatías Espongiformes del Centro Nacional de Microbiología del Instituto Carlos III
- Laboratorio de Neuropatología de la Fundación Hospital Alcorcón.

RESULTADOS

1. SITUACIÓN DE LOS CASOS DE EETH EN LA COMUNIDAD DE MADRID, 2010 – 2016.

Desde el año 2010 hasta el 2016 se han notificado 89 casos de EETH que suponen una incidencia anual media de 0,19 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 2014, 8 casos (0,12 casos por 100.000) (Gráfico 1). La media de casos por año ha sido de 12,7 (DT 3,4) (Tabla 1).

Gráfico 1.- Tasa de incidencia de EETH. Comunidad de Madrid 2010-2016

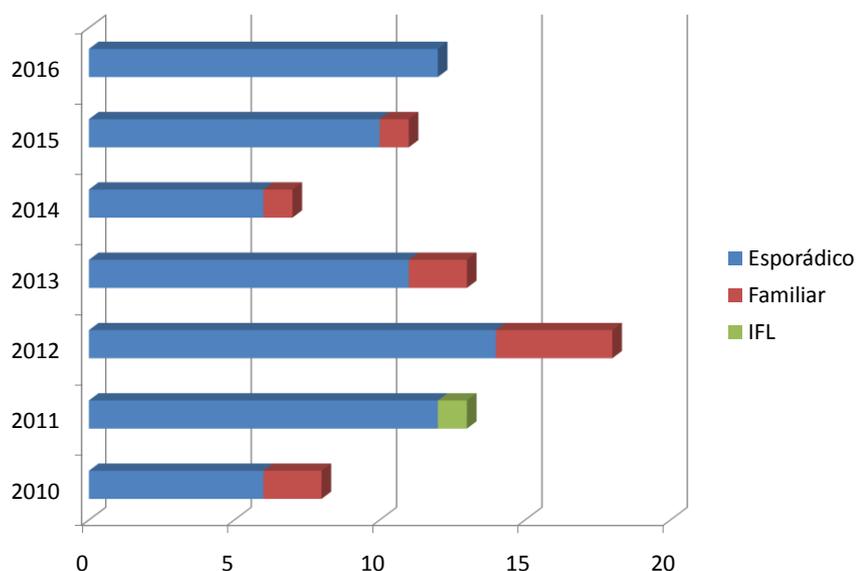


La clasificación de los casos según diagnóstico clínico y año de diagnóstico se presenta en la Tabla 1 y en el Gráfico 2.

Tabla 1. Clasificación clínico-epidemiológica de EETH por año de diagnóstico. Comunidad de Madrid (2010-2016)

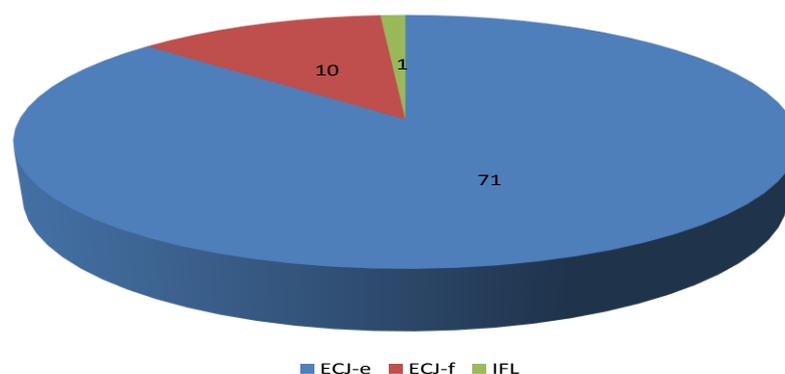
Año	ECJ-e	ECJ-f	IFL	Total EETH
2010	6	2		8
2011	12		1	13
2012	14	4		18
2013	11	2		13
2014	6	1		7
2015	10	1		11
2016	12			12
Total	71	10	1	82

Gráfico 2.- Distribución de los casos de las EETH y subtipos de ECJ por año de diagnóstico. Comunidad de Madrid, 2010-2016



El 86,6% son casos de ECJ esporádico, el 12,2% son ECJ familiar y el 1,2% son casos de Insomnio Familiar Letal (IFL) (Gráfico 3).

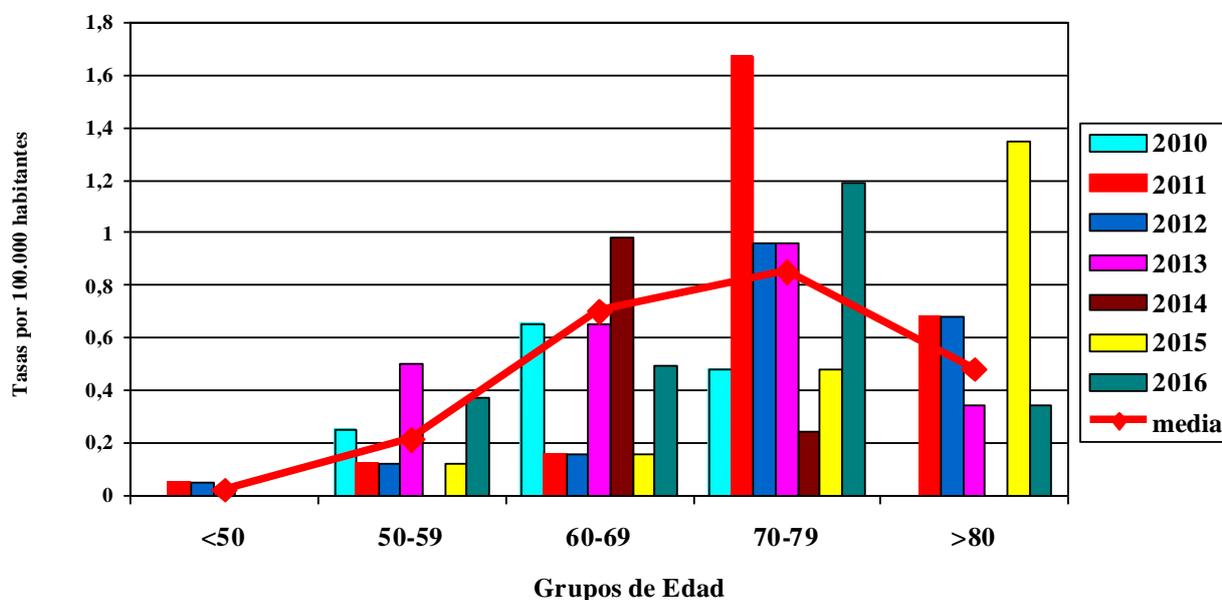
Gráfico 3.- Clasificación clínico epidemiológica de las EETH. Comunidad de Madrid 2010-2016



En cuanto al sexo el 51,2% son mujeres y el 48,8% hombres. En cuanto a la edad, sólo se han detectado 5 casos menores de 50 años, de estos 3 son ECJ esporádico, 1 IFL y 1 ECJ familiar. El 79,3% de los casos tienen 60 o más años.

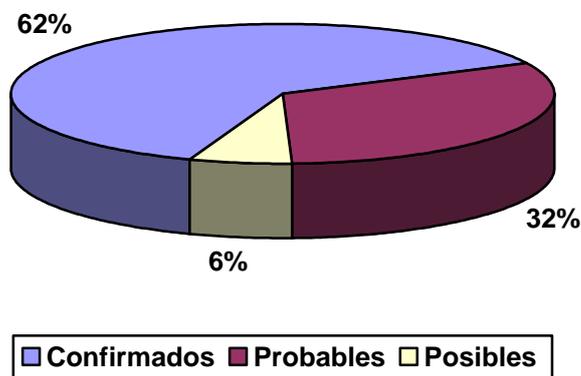
Al analizar la incidencia por grupos de edad y año de diagnóstico, se aprecian las siguientes diferencias. La incidencia media por grupos de edad se ve superada en el grupo de 50 a 59 años en el año 2013, en el de 60 a 69 años en el 2014, en el grupo de 70 a 79 en los años 2011, 2012, 2013 y 2016 y en los mayores de 80 años en 2011, 2012 y 2015 (Gráfico 4).

Gráfico 4. Tasas de incidencia anual y media anual por grupos de edad de las EETH en la Comunidad de Madrid 2010-2016



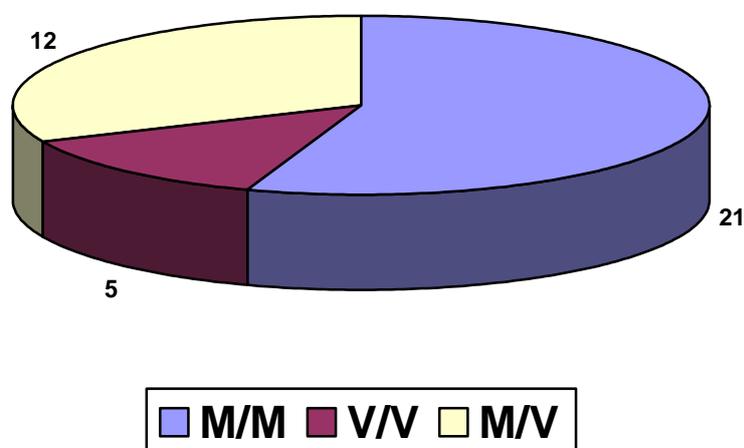
Referente a la clasificación diagnóstica de los casos, el 62,2% (51 casos) han sido confirmados, el 31,7% (26 casos) se han clasificado como probables y un 6,1% (5 casos) se han quedado como posibles (Gráfico 5).

Gráfico 5.- Clasificación diagnóstica de las EETH. Comunidad de Madrid 2010-2016



Respecto a las pruebas diagnósticas específicas para el diagnóstico diferencial de las EETH, el 63% de los casos se han confirmado por anatomía patológica, la determinación de la Proteína 14.3.3 se ha efectuado en el 90% de los casos y han sido positivas el 79% de las realizadas. En el 97% se ha practicado la Resonancia Magnética. Se ha realizado estudio genético en el 46% de los casos, al analizar los resultados de este estudio en el periodo indicado, el 68% son homocigóticos en el codón 129, de ellos un 80,8% son metionina/metionina (M/M), un 19,2% valina/valina (V/V). Un 32% son heterocigóticos metionina/valina (M/V) (Gráfico 6).

Gráfico 6.- Estudio genético. Polimorfismo del codón 129. Comunidad de Madrid 2010 a 2016

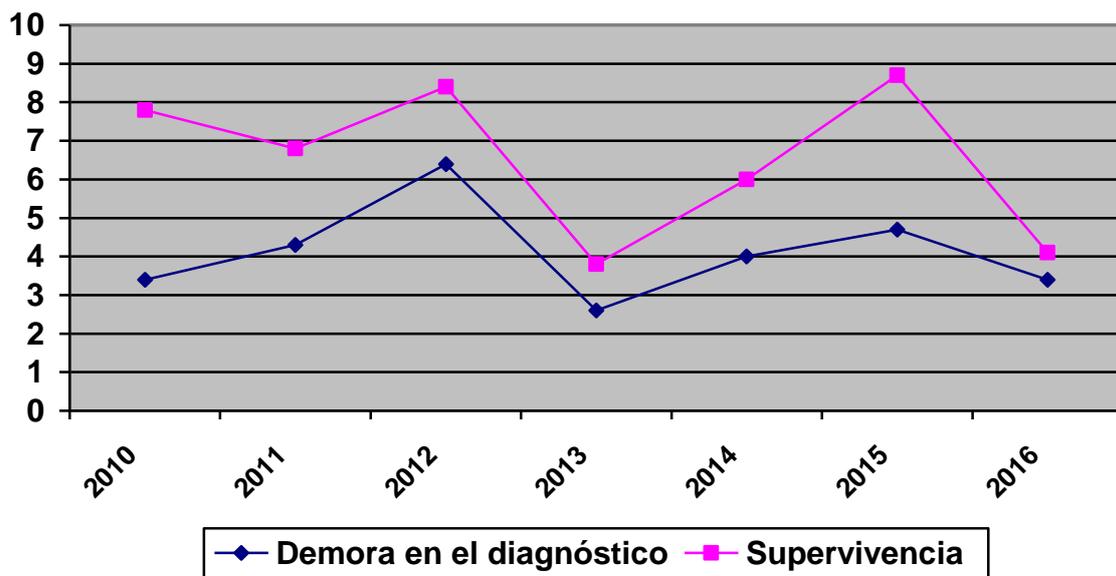


Se ha calculado la supervivencia media de los casos confirmados, mediante la estimación del número de meses transcurridos desde la fecha de inicio de los síntomas hasta la fecha de fallecimiento sobre los casos confirmados, la supervivencia media ha sido

de 6,45 meses, con una supervivencia mínima de 1 mes y máxima de 24 meses y una desviación típica de 6,45 (Gráfico 7).

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, sobre 51 casos confirmados, la demora media ha sido de 4,17 meses, con una demora mínima de 1 mes y máxima de 18 meses y una desviación típica de 3,88 (Gráfico 7).

Gráfico 7.- Supervivencia y demora en el diagnóstico medias, expresada en meses, desde el inicio de síntomas en los casos confirmados. Comunidad de Madrid 2010 a 2016.



2. SITUACIÓN DE LOS CASOS DE ECJ ESPORÁDICOS EN LA COMUNIDAD DE MADRID, 2010 – 2016.

El grupo diagnóstico más importante dentro de las EETH es el correspondiente a ECJ esporádica, que supone el 86,6% de todas las EETH declaradas en este periodo (2010 a 2016).

La tabla 2 muestra la incidencia de ECJ-esporádica por año de diagnóstico.

Tabla 2. Casos y Tasas por 100.000 habitantes de ECJ-e, por año de diagnóstico. Comunidad de Madrid 2010 a 2016

Año	Casos ECJ-e	Tasa por 100.000
2010	6	0,09
2011	12	0,18
2012	14	0,22
2013	11	0,17
2014	6	0,09
2015	10	0,16
2016	12	0,19
Total	71	0,16

En cuanto a la distribución por grupos de edad de la ECJ esporádica, el 84,5% de los casos se dan en mayores de 59 años y un 70% tenían una edad entre los 60 y los 79 años (Tabla 3). Según género el 55% son mujeres y el 45% hombres.

Tabla 3. Casos de ECJ-e, por grupos de edad. Comunidad de Madrid 2010 a 2016

Grupo de Edad	Casos ECJ-e	%
< 50	3	4,2
50 a 59	8	11,3
60 a 69	25	35,2
70 a 79	25	35,2
> 80	10	14,1

El 63,4% de los casos (45) son confirmados atendiendo a los criterios diagnósticos de clasificación, el 29,6% (21 casos) están clasificados como probables y el 7% (5 casos) se quedan como posibles.

El número de pruebas diagnósticas específicas para el diagnóstico diferencial de la ECJ esporádica, por año de realización se presenta en la Tabla 4. En el periodo analizado, el 65% 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 Electro-encefalograma se ha practicado en el 93% de los casos.

Tabla 4. Número de casos de ECJ-e y porcentaje de realización de estudios específicos por año de diagnóstico. Comunidad de Madrid 2010 a 2016

Año	14.3.3 n (%)	R.M. n (%)	Genética n (%)	E.E.G. n (%)	A.P. n (%)
2010	6 (100)	6 (100)	2 (33)	6 (100)	4 (66)
2011	12 (100)	11 (91)	5 (41)	11 (91)	8 (66)
2012	12 (86)	13 (93)	2 (14)	12 (86)	8 (57)
2013	11 (100)	11 (100)	1 (9)	11 (100)	9 (82)
2014	6 (100)	6 (100)	4 (66)	6 (100)	2 (33)
2015	9 (90)	10 (100)	6 (60)	9 (90)	7 (70)
2016	8 (66)	12 (100)	7 (58)	11 (92)	8 (66)
Total	64 (90)	69 (97)	27 (38)	66 (93)	46 (65)

CONCLUSIONES

- La incidencia de ECJ-e se encuentra estabilizada en los últimos años.
- 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.
- El grupo diagnóstico más importante dentro de las EETH es el correspondiente a ECJ-esporádica, que supone el 86,6% de las EETH declaradas en este periodo.
- No se ha detectado ningún caso de transmisión accidental o iatrogénica ni de vECJ.
- La vigilancia epidemiológica de este grupo de enfermedades ha funcionado de forma adecuada en el periodo analizado.