

# BOLETÍN *epidemiológico* SEMANAL

Semanas 44-45-46-47

Del 31/10 al 27/11 de 2016 ISSN: 2173-9277  
2016 Vol. 24 nº 8 / 116-132 ESPAÑA



## SUMARIO

Situación epidemiológica de las Encefalopatías Espongiformes Transmisibles Humanas en España ... 116

## SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE LAS ENCEFALOPATÍAS ESPONGIFORMES TRANSMISIBLES HUMANAS EN ESPAÑA

**Fuencisla Avellanal Calzadilla, Javier Almazán Isla, Enrique Alcalde Cabero, María Ruiz Tovar, Jesús de Pedro Cuesta. Área de Epidemiología Aplicada. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III.**

*Unidades de Vigilancia de Encefalopatías Espongiformes Transmisibles Humanas de las comunidades autónomas.*

### Resumen

Las Encefalopatías Espongiformes Transmisibles Humanas (EETH) son enfermedades de declaración obligatoria, de baja incidencia, provocadas por depósitos de proteína priónica que cursan en general con demencia rápidamente progresiva. El Registro Nacional de EETH (RNEETH) recoge datos de los casos españoles desde 1995.

En este informe se presentan las características de los casos de EETH de España. Los datos proceden de las notificaciones hechas por las unidades de vigilancia epidemiológica de las comunidades autónomas al RNEETH hasta el 1 de julio de 2016.

La forma más común es la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica (ECJe, se desconoce la causa) cuya incidencia anual en España es de 1,1 casos por millón de habitantes y año. El grupo de edad con mayores tasas de ECJe es el de 70 a 79 años. El 55% de todos los casos son mujeres.

En los años 2005, 2007 y 2008 se recogen cinco casos de variante de ECJ (vECJ), dos de ellos en una mujer y su hijo, única agrupación familiar descrita. En el RNEETH constan también siete casos de ECJ transmitida accidentalmente por implantes de duramadre y 152 casos genéticos: 68 en forma de Insomnio Familiar Letal (IFL), 81 de ECJ familiar (ECJf) y 3 de síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (SGSS). El País Vasco presenta una incidencia de formas familiares por encima de las demás comunidades autónomas.

Los datos que constan en el Registro Nacional de EETH reflejan una situación epidemiológica similar a la descrita en otros países de nuestro entorno salvo para las formas genéticas.

### Summary

Human Transmissible Spongiform Encephalopathies (HTSE) are notifiable diseases with low-incidence caused by prion protein (PrP) deposits. HTSE are generally characterized by rapidly progressive dementia. The National Registry of HTSE (NRHTSE) collects data from Spanish cases since 1995.

This report summarizes the characteristics of the cases of HTSE in Spain. Data come from notifications made by the Epidemiological Surveillance Units of the Autonomous Regions to the NRHTSE until 1 July 2016.

The most common form is sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease (sCJD) whose annual incidence in Spain is 1.1 cases per million inhabitants per year. The age group with the highest CJD rates is 70 to 79 years. 55% are women.

In 2005, 2007 and 2008, 5 cases of variant CJD (vCJD) were recorded, two of them in a woman and her son, the only family group described. In the NRHTSE there are 7 cases of CJD accidentally transmitted by dura mater implants and 152 genetic cases: 68 of Familial Insomnia (FFI), 81 of familial CJD (fCJD) and 3 of Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome (GSSS). The Basque country has an incidence of family forms above the other Autonomous Regions.

The data of the NRHTSE reflect an epidemiological situation similar to other countries of our environment except for genetic forms.

## Introducción

Las encefalopatías espongiiformes constituyen un grupo de enfermedades transmisibles de baja incidencia caracterizadas por pérdida neuronal, gliosis y espongiosis con depósitos de proteína priónica, que se presentan en general con una demencia de evolución rápida y siempre fatal.

Entre ellas destaca la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) de la que se conocen diversas formas según su origen. Así, se describieron formas de transmisión iatrogénica (ECJ<sub>i</sub>) debidas a injertos de duramadre, trasplantes de córnea, tratamientos con hormona de crecimiento y gonadotropina procedentes de cadáveres humanos. En las formas «esporádicas» (ECJ<sub>e</sub>) se desconoce la fuente de transmisión. Se dan también casos «familiares» en los que la alteración de determinados genes facilita la aparición de la enfermedad.

Como consecuencia de la epidemia de encefalopatía espongiiforme bovina (EEB) que comenzó en 1985, en 1995 se detectan en Reino Unido los primeros casos de una nueva forma en humanos, denominada «variante» (vECJ), transmitida a través de la ingesta de carne de vacuno con EEB. En 1998 la Unión Europea propone a sus miembros llevar a cabo vigilancia epidemiológica de la enfermedad creándose la red europea EuroCJD.

En España, la vigilancia epidemiológica de la ECJ y del resto de Encefalopatías Espongiiformes Transmisibles Humanas (EETH) comenzó en 1995 con la creación de un Registro Nacional (RNEETH) coordinado desde el Centro Nacional de Epidemiología (Instituto de Salud Carlos III) que recoge los casos de estas enfermedades comunicados y gestionados por las comunidades autónomas (CCAA). En enero de 1995 se inició la recogida prospectiva aunque el Registro incluye también casos diagnosticados desde 1993 e identificados de forma retrospectiva.

La Orden Ministerial de 21 de febrero de 2001, por la que se regula la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica en relación con las EETH, establece la declaración obligatoria de estas enfermedades, tanto de caso posible/sospechoso como probable y confirmado, por los médicos del sector público y privado que deben hacerlo, en el plazo de cuarenta y ocho horas desde el diagnóstico de sospecha, al registro de su comunidad autónoma utilizando un cuestionario unitario y homogéneo. Los registros de las CCAA deben enviar la información recogida sobre nuevos casos, y las actualizaciones derivadas de su seguimiento hasta el cierre con el estudio anatomopatológico, en el plazo de un mes al Registro Nacional.

## Las Encefalopatías Espongiiformes Transmisibles Humanas en España. 1993-julio 2016

En este informe se presentan las características de los casos de EETH de España a partir de los datos acumulados por el RNEETH entre 1995 y julio de 2016, procedentes de las notificaciones formuladas por las unidades de vigilancia epidemiológica de las comunidades autónomas.

En la [tabla 1](#) se presenta el número de notificaciones anuales al RNEETH por año de diagnóstico y comunidad autónoma.

En 2001, cuando estas enfermedades pasan a ser de declaración obligatoria al aparecer la encefalopatía bovina en España, se observa un pequeño aumento. Lo mismo ocurre en los años 2005 y 2008 coincidiendo con la aparición del primero y los tres últimos casos de vECJ de entre los cinco detectados en nuestro país. Respecto a 2016, las notificaciones son de los seis primeros meses.

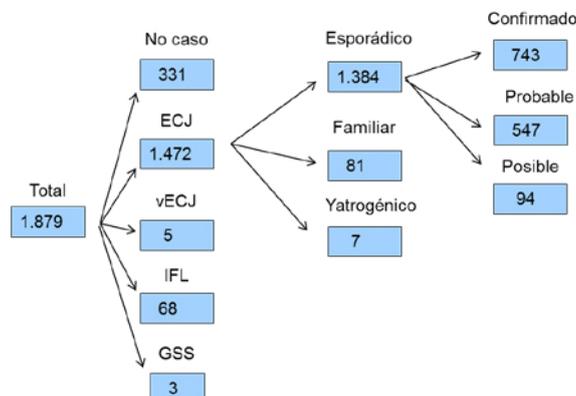
**Tabla 1. Número de notificaciones por año de diagnóstico y comunidad autónoma. (Hasta 1 de julio de 2016)**

CCAA	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Andalucía	4	6	2	2	5	4	8	11	16	14	9	11	16
Aragón	0	0	1	0	5	4	1	3	4	0	2	0	5
Asturias, Principado de	2	0	2	0	1	2	3	2	2	0	5	2	2
Baleares, islas	1	2	0	1	1	0	2	0	1	1	1	3	1
Canarias	0	0	0	0	4	4	4	2	2	2	2	2	2
Cantabria	1	2	0	0	2	4	3	3	0	2	0	0	1
Castilla-La Mancha	0	1	1	2	2	1	2	2	1	2	0	2	5
Castilla y León	2	1	6	2	7	4	4	6	8	5	6	6	7
Cataluña	8	6	3	6	6	15	16	9	12	12	7	19	17
C. Valenciana	1	3	3	7	5	12	11	10	12	13	17	10	8
Extremadura	0	0	0	1	1	2	2	0	0	3	1	0	2
Galicia	1	1	3	0	0	11	3	5	8	7	1	7	6
C. de Madrid	4	4	5	7	5	7	9	10	16	7	12	8	13
Murcia	1	0	0	0	1	0	1	0	2	3	2	2	3
Navarra	1	0	0	2	1	0	2	2	1	0	0	0	4
Pais Vasco	2	3	1	6	4	8	5	8	8	9	7	6	11
La Rioja	2	0	0	0	1	1	0	0	1	0	1	0	1
Melilla	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>TOTAL</b>	<b>30</b>	<b>29</b>	<b>27</b>	<b>36</b>	<b>51</b>	<b>79</b>	<b>76</b>	<b>73</b>	<b>94</b>	<b>80</b>	<b>73</b>	<b>78</b>	<b>104</b>

CCAA	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	TOTAL
Andalucía	15	12	21	14	13	15	17	16	15	10	0	<b>256</b>
Aragón	2	2	5	4	4	4	4	2	3	3	2	<b>60</b>
Asturias, Principado de	0	1	0	1	3	0	3	0	0	1	0	<b>32</b>
Baleares, islas	0	0	2	4	0	4	3	1	4	0	0	<b>32</b>
Canarias	3	3	1	4	3	2	1	1	1	3	0	<b>46</b>
Cantabria	0	0	2	0	2	0	0	0	0	0	0	<b>22</b>
Castilla-La Mancha	3	5	6	9	3	9	5	5	4	7	1	<b>78</b>
Castilla y León	7	8	12	8	8	8	6	4	12	7	2	<b>146</b>
Cataluña	16	17	15	12	14	14	21	16	14	13	0	<b>288</b>
C. Valenciana	8	19	16	11	22	13	20	21	23	18	10	<b>293</b>
Extremadura	7	5	3	1	0	1	0	1	4	1	1	<b>36</b>
Galicia	6	4	5	5	4	0	0	2	5	2	0	<b>86</b>
C. de Madrid	16	8	9	16	12	13	17	16	11	12	4	<b>241</b>
Murcia	1	6	2	3	2	0	4	5	4	3	0	<b>45</b>
Navarra	4	0	0	1	1	2	4	3	1	0	0	<b>29</b>
Pais Vasco	11	11	9	4	12	10	9	8	7	8	6	<b>173</b>
La Rioja	0	1	0	0	3	0	0	2	0	2	0	<b>15</b>
Malilla	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	<b>1</b>
<b>TOTAL</b>	<b>99</b>	<b>102</b>	<b>108</b>	<b>97</b>	<b>106</b>	<b>95</b>	<b>114</b>	<b>103</b>	<b>109</b>	<b>90</b>	<b>26</b>	<b>1.879</b>

Del total de 1.879 notificaciones recibidas hasta el 1 de julio de 2016 en el RNEETH, 1.477 corresponden a casos de ECJ confirmados, probables o posibles (incluyendo 1.384 de ECJe, 81 de ECJf, 7 de ECJi y 5 de vECJ), en 68 se diagnosticó Insomnio Familiar Letal (IFL) y en tres síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (SGSS) descartándose en 331 la presencia de una EETH por no cumplir criterios epidemiológicos (Figura 1).

Figura 1. Distribución de notificaciones según clasificación diagnóstica



Fuente: Registro Nacional EETH. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III

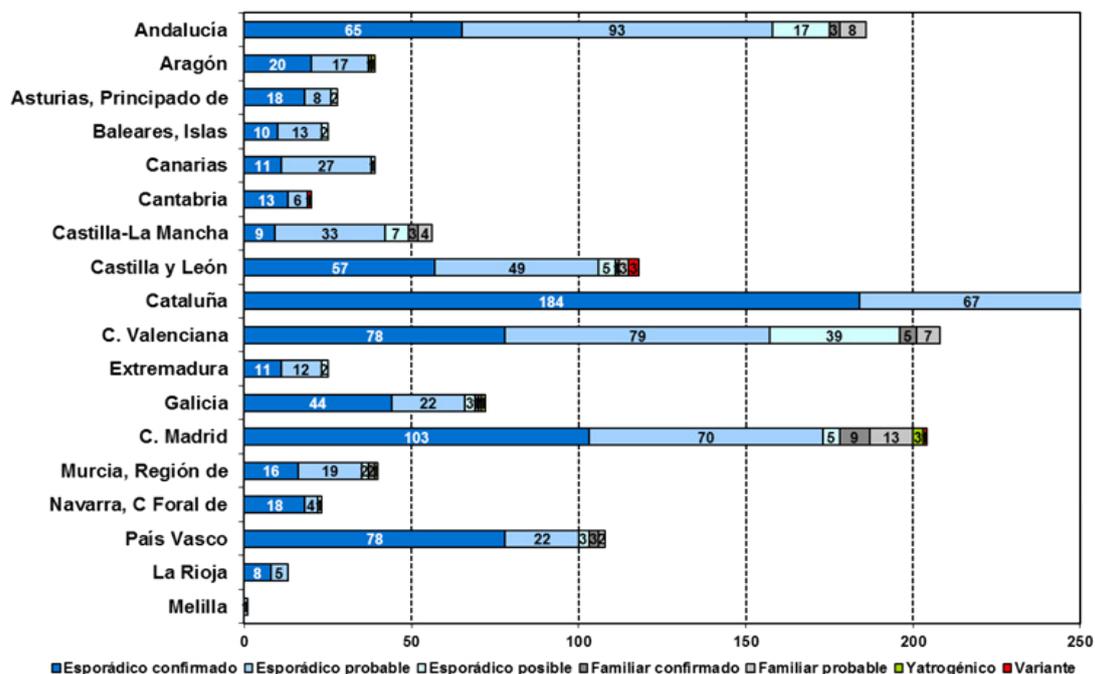
De los casos confirmados y probables, el 89% son de ECJ esporádica y el 10% de formas genéticas.

En las figuras 2 y 3 se puede observar la distribución de los casos de ECJ confirmados, probables y posibles por comunidad autónoma y año de diagnóstico.

En el año 2005 se notifica desde Madrid el primer caso de vECJ en una mujer de 26 años. En 2007 y 2008 se diagnostican otros cuatro, tres de los cuales residían en Castilla y León y el último en Cantabria. Las encuestas epidemiológicas no revelaron antecedentes de estancia significativa en Reino Unido ni de recepción de sangre ni derivados sanguíneos. En dos casos había antecedentes de consumo habitual de cerebro de vacuno. Se trata de una mujer y su hijo que constituyen la primera agrupación familiar descrita.

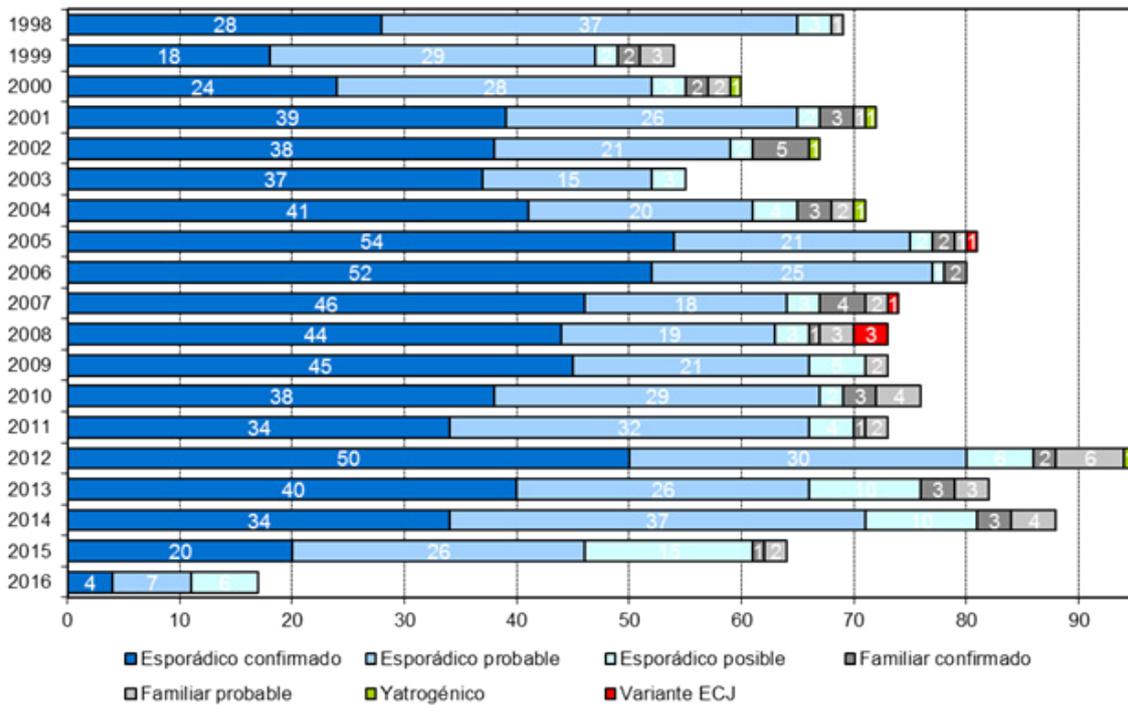
Todos los casos iatrogénicos (seis confirmados y uno probable) se produjeron por implante de duramadre antes de 1987 en que se introducen nuevos procesamientos del tejido.

Figura 2. Casos de ECJ confirmados, probables y posibles por CCAA



Fuente: Registro Nacional EETH. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III

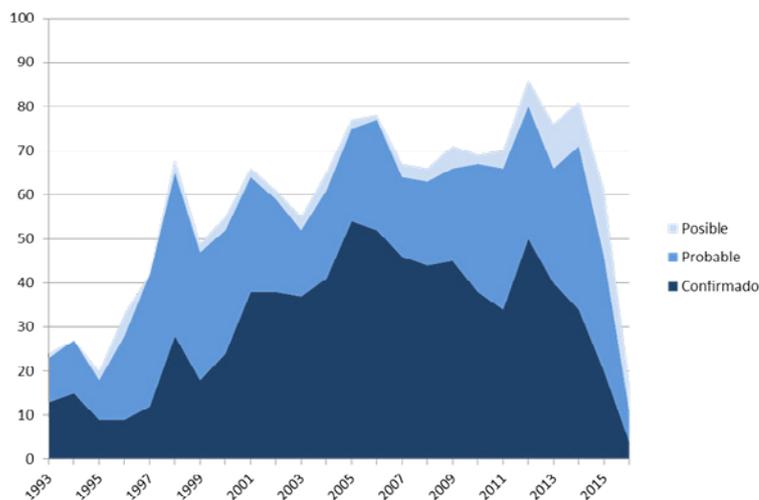
Figura 3. Casos de ECJ confirmados, probables y posibles por año de diagnóstico



Fuente: Registro Nacional EETH. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III

La notificación debe realizarse por el clínico en cuanto existe sospecha de encefalopatía espongiiforme transmisible humana, antes, por tanto, de la confirmación diagnóstica. Posteriormente, se deben completar de forma protocolizada los datos más relevantes del estudio clínico y epidemiológico. La figura 4 muestra la proporción de notificaciones de ECJ esporádica según el grado de certeza diagnóstica a partir de todos los datos que constan en el RNEETH.

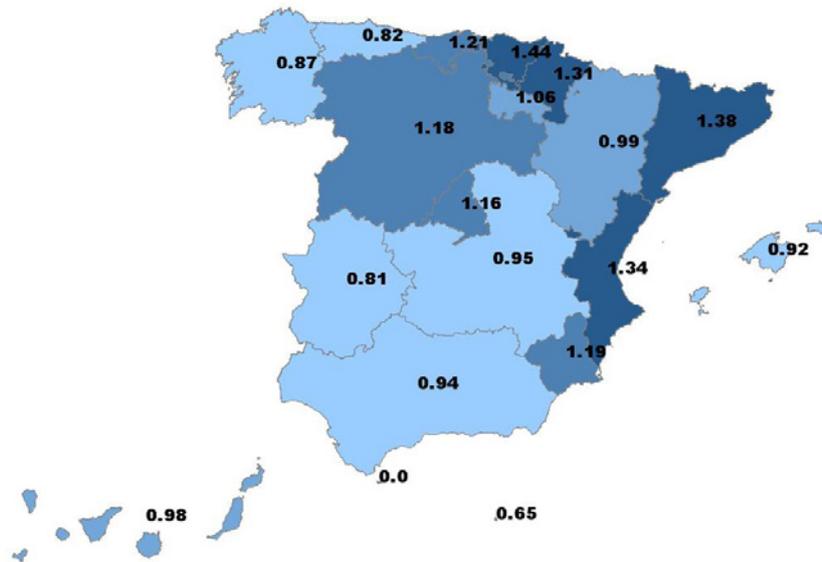
Figura 4. ECJ esporádica según grado de certeza diagnóstica



Fuente: Registro Nacional EETH. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III

La tasa de incidencia de ECJ esporádica confirmada y probable en España, ajustada por edad, es de 1,13 casos por millón de habitantes y año hasta diciembre de 2015 (último año completo del que se dispone información), similar a la de otros países. Destacan con las tasas más altas País Vasco y Navarra en el norte y Cataluña y la Comunidad Valenciana en el este. Las tasas más bajas se dan en Asturias y Extremadura.

**Figura 5. Incidencia media anual de ECJ esporádica confirmada y probable diagnosticada en el periodo 1998-2015. Tasas por millón de habitantes ajustadas por edad**

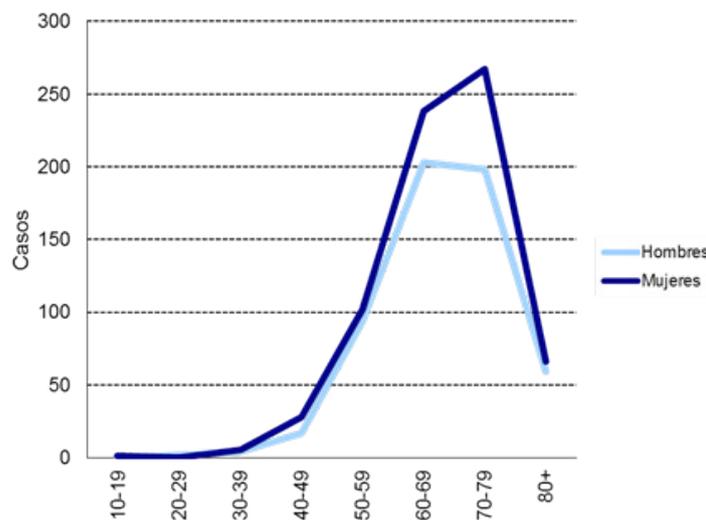


Fuente: Registro Nacional EETH. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III

La edad mediana a la que se diagnostican los casos de ECJ esporádica confirmados y probables es de 69 años en mujeres y 68 en hombres. El 55% son mujeres. En la [figura 6](#) aparece la distribución por grupos de edad y en la [figura 7](#) la evolución de las tasas de cada grupo de edad a lo largo de los años.

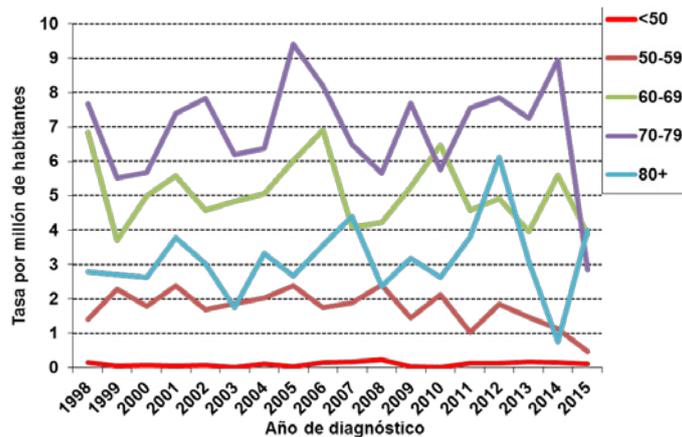
El grupo de edad más afectado por esta enfermedad es el de 70 a 79 años en mujeres y de 60 a 79 en hombres.

**Figura 6. Casos de ECJ esporádica confirmados y probables por sexo y grupos de edad**



Fuente: Registro Nacional EETH. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III

Figura 7. ECJ esporádica confirmada y probable. Evolución de las tasas anuales por grupos de edad



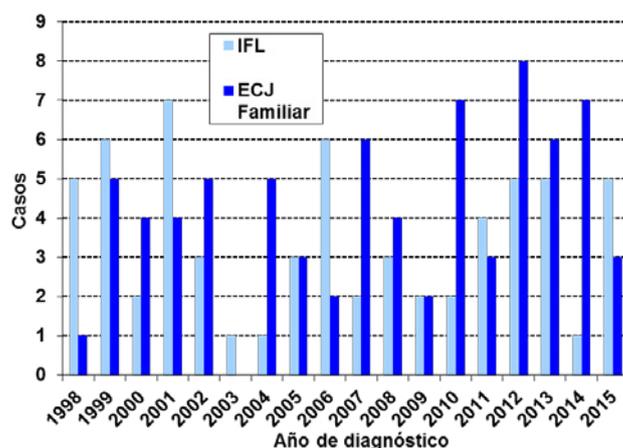
Fuente: Registro Nacional EETH. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III

En los casos de ECJ esporádica confirmados y probables en los que se hizo estudio del polimorfismo del codon 129 el 61% presenta M/M el 20% V/V y el 19% eran heterocigotos (tabla 2).

Tabla 2. Polimorfismo del codon 129 en los casos confirmados y probables

Codon 129	ECJ Esporádica	ECJ Familiar	ECJ Iatrogénica	Variante ECJ	IFL	SGSS
M/M	423	42	5	5	47	0
M/V	133	28	0	0	15	0
V/V	139	4	0	0	0	3
Desconocido	595	7	2	0	6	0
<b>TOTAL</b>	<b>1.290</b>	<b>81</b>	<b>7</b>	<b>5</b>	<b>68</b>	<b>3</b>

Figura 8. Encefalopatías transmisibles humanas genéticas por año de diagnóstico



Fuente: Registro Nacional EETH. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III

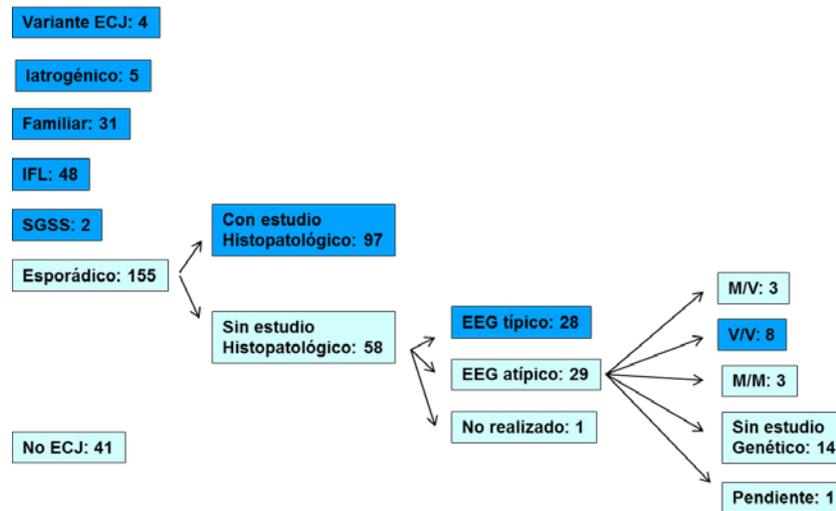
En la figura 8 se puede observar la distribución de las formas genéticas en el tiempo.

De los 68 casos declarados de IFL, 28 eran residentes en el País Vasco.

Los casos en menores de 55 años se siguen especialmente con el fin de identificar presencia de variante ECJ, iatrogenia o mutaciones. En la figura 9 se pueden ver algunas de las pruebas en las que se basa el diagnóstico. De 155 casos en los que se diagnosticó ECJ esporádica, en 58 no se realizó

estudio histopatológico (por tanto, no se pudo confirmar el diagnóstico) y, entre ellos, 29 no presentaron EEG típico y, de estos últimos, en 15 se desconocía la estructura del codon 129. Entre estos 15, en tres con polimorfismo M/M y en uno sin EEG y sin estudio del codon 129 hubiera podido encontrarse algún caso de vECJ incompletamente estudiado y sin diagnosticar.

Figura 9. Notificaciones en pacientes de 55 años o menos



Fuente: Registro Nacional EETH. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III

Entre los confirmados o probables menores de 40 años (25 casos), se encuentran registrados cuatro de ECJ familiar, dos de ECJi, uno de vECJ, uno de SGSS, cinco de IFL y doce de ECJe. Destaca un caso de ECJ esporádica confirmado en una niña de 11 años sin mutaciones ni factores de riesgo conocidos. No se encuentran casos tan jóvenes en la literatura. Por otro lado, figura un caso de Insomnio Letal sin antecedentes familiares de EETH, confirmado según necropsia, en un hombre de 38 años en el que no se encontró mutación. En 2007 se diagnostica ECJ esporádica a un hombre de 25 años, sin mutaciones, que había sido operado de meduloblastoma a los 5 años y tratado con hormona de crecimiento no extractiva sin que en el estudio post-mortem se hallasen cambios en estructuras anatómicas en el área vecina a la intervención que sugiriesen uso de plastia de duramadre.

## Conclusiones

La vigilancia epidemiológica de las EETH muestra avances en diagnóstico, incidencia de ECJ esporádica similar a las de países de nuestro entorno, y de EETH genéticas similares a las más habituales, a excepción de la gran incidencia de IFL en el País Vasco. La curva de casos iatrogénicos por duramadre también parece mimetizar el patrón occidental en clara regresión. Los casos de ECJ esporádica en jóvenes presentan algunas características genéticas atípicas (mutaciones de naturaleza probablemente no causal) y clínicas (un caso de muy baja edad). La vECJ aparece tardíamente en pequeño número, a edades más altas que en el resto de la UE, con una agrupación familiar relacionada con antecedentes individuales y compartidos de ingesta de productos de casquería incluyendo sesos de vacuno, y sin sospechas de nuevos casos en los últimos siete años.