

Sumario

Encefalopatías espongiformes transmisibles humanas en España 77

Estado de las enfermedades de Declaración Obligatoria 81

Encefalopatías espongiformes transmisibles humanas en España

Javier Almazán, Fuencisla Avellanal, Enrique Alcalde, María Ruiz y Jesús de Pedro Cuesta

Área de Epidemiología Aplicada, Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III. Madrid

Resumen

La perspectiva poblacional de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) y otras encefalopatías espongiformes transmisibles en España es razonablemente conocida desde 1995. Durante estos 15 años se asiste probablemente a la desaparición de las formas iatrogénicas por implantes de duramadre y al tardío surgimiento y cese de un reducido brote de la variante de la ECJ. Persisten las frecuencias medias de ECJ esporádica, escasamente diferenciables geográficamente a excepción de las más altas en el País Vasco donde se da también la única, elevada incidencia de formas genéticas. Es la ECJ esporádica la que viene a constituir mundialmente un nuevo reto, en el momento en el que la atención en salud pública se comienza a dirigir hacia su posible transmisión nosocomial.

Introducción

Las encefalopatías espongiformes constituyen un grupo de enfermedades transmisibles de baja incidencia caracterizadas por pérdida neuronal con depósitos de proteína priónica, espongirosis y gliosis, que se presentan en general con una demencia de evolución rápida y siempre fatal¹.

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 (ECJi), debidas a injertos de duramadre y a tratamientos con hormona de crecimiento o gonadotropinas procedentes de cadáveres humanos. Se dan también casos familiares, en los que la alteración del gen que expresa la isoforma anormal de la PrP o prion determina la aparición de la enfermedad. En las formas esporádicas (ECJe) se desconoce el origen o causas de la enfermedad, aunque

umentan las evidencias de que una parte constituye una infección nosocomial transmitida a través de instrumental quirúrgico y con gran latencia²⁻⁴.

En 1995 se detectan en Reino Unido (RU) los primeros casos de una nueva forma, denominada variante de ECJ (vECJ), atribuidos a exposición alimentaria con motivo de la ingesta de carne de vacuno afectado por la epidemia de encefalopatía espongiforme bovina (EEB) que comenzó en 1985. Es entre 1996 y 1998 cuando se decide en muchos países europeos llevar a cabo la vigilancia epidemiológica de estas enfermedades. Más recientemente se han detectado en el RU varios casos de vECJ secundarios a transfusión sanguínea y uno subclínico en un enfermo con hemofilia, de posible adquisición por factor de coagulación de origen humano^{5,6}.

Vigilancia

En España, antes del conocimiento de la existencia de la vECJ, se crea en 1995 el Registro Nacional de Encefalopatías Espongiformes Transmisibles Humanas (RNEETH) con los objetivos de monitorizar la incidencia de la ECJ, conocer el perfil clínico-epidemiológico de la enfermedad, detectar la aparición de casos iatrogénicos o posibles casos relacionados con la EEB e identificar factores de riesgo.

El RNEETH, de base poblacional, ha venido funcionando ininterrumpidamente (se incluyen casos de 1993 y 1994 recogidos retrospectivamente), acumulando datos sobre sospechas y casos posibles, probables o confirmados, según los criterios de declaración establecidos por el grupo de trabajo para la vigilancia epidemiológica de la enfermedad en España. Estos criterios están de acuerdo con las recomendaciones del Grupo Europeo de Vigilancia

Tabla 1

Notificaciones RNEETH por año y Comunidad Autónoma

CCAA	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	TOTAL
Andalucía	9	3	6	3	2	14	16	13	11	15	14	12	11	20	18	9	176
Aragón	0	1	2	7	1	2	3	1	2	1	5	1	3	5	4	2	40
Asturias	3	0	0	2	2	3	4	0	3	4	1	0	0	0	0	0	22
Baleares	2	1	2	0	1	1	1	0	0	4	2	0	0	1	2	2	19
Canarias	0	0	4	3	4	2	2	3	2	1	3	3	3	1	2	2	35
Cantabria	0	3	1	4	3	4	0	2	0	0	0	0	0	3	0	0	20
Castilla la Mancha	0	4	2	1	0	4	0	3	0	1	6	2	3	8	8	4	46
Castilla y León	2	7	5	3	4	9	7	5	6	6	6	10	4	14	7	7	102
Cataluña	7	5	1	17	3	22	19	15	7	14	18	2	18	23	10	15	196
Valencia	0	13	5	5	14	12	9	11	19	10	13	7	20	14	10	10	172
Extremadura	0	1	0	3	0	2	0	2	2	0	2	5	5	4	2	0	28
Galicia	1	3	0	6	7	0	11	3	5	0	6	5	10	6	0	0	63
Madrid	0	14	2	9	6	11	16	10	12	11	14	14	8	10	14	10	161
Murcia	1	0	1	0	1	0	1	3	2	3	3	1	3	5	2	1	27
Navarra	1	1	2	0	1	3	1	0	0	0	2	2	2	0	0	1	16
País Vasco	5	4	3	7	5	7	11	10	8	6	10	11	11	8	5	5	116
La Rioja	2	0	1	0	1	0	0	1	0	1	0	1	1	0	0	0	8
TOTAL	33	60	37	70	55	96	101	82	79	77	105	76	102	122	84	68	1.247

de EETH^{7,8}. El Registro incluye casos de ECJ en todas sus formas, Síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS) e Insomnio Familiar Fatal (IFF) y se enmarca en la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, desarrollándose en coordinación con las comunidades autónomas (CCAA) y de acuerdo con las exigencias de la red europea.

La fuente de información suele ser los facultativos del sector público o privado implicados en diagnóstico y asistencia. De acuerdo con los criterios de definición de caso establecidos, éstos notifican al registro de su comunidad autónoma, utilizando un cuestionario estandarizado. Los registros de las comunidades autónomas comunican al Registro Nacional, ubicado y gestionado por el Centro Nacional de Epidemiología (CNE) del Instituto de Salud Carlos III. La autoridad competente de cada comunidad autónoma regula el circuito de información, incluyendo seguimiento y confirmación diagnóstica, en su territorio. La coordinación con otros países se lleva a cabo desde el CNE.

En la última reunión del grupo europeo EUROCJD, Rotterdam 18 Junio 2010, se acordó la ampliación de criterios para clasificación de caso como "probable" ECJ esporádica, de modo que la presencia de hiperseñal en caudado-putamen en la resonancia magnética adquiere un valor equivalente a la existencia de un EEG típico para dicha consideración, siempre que se cumplan los requisitos clínicos.

Situación de las EETH en España

Hasta agosto de 2010, se han recibido 1.247 notificaciones, 203 de las cuales corresponden a casos que finalmente se descartaron como EETH. 501 son casos confirmados de ECJ esporádica, 379 más son casos probables y 53 posibles. Se han confirmado cinco casos de variante de ECJ, 47 de IFL y dos de síndrome de GSS.

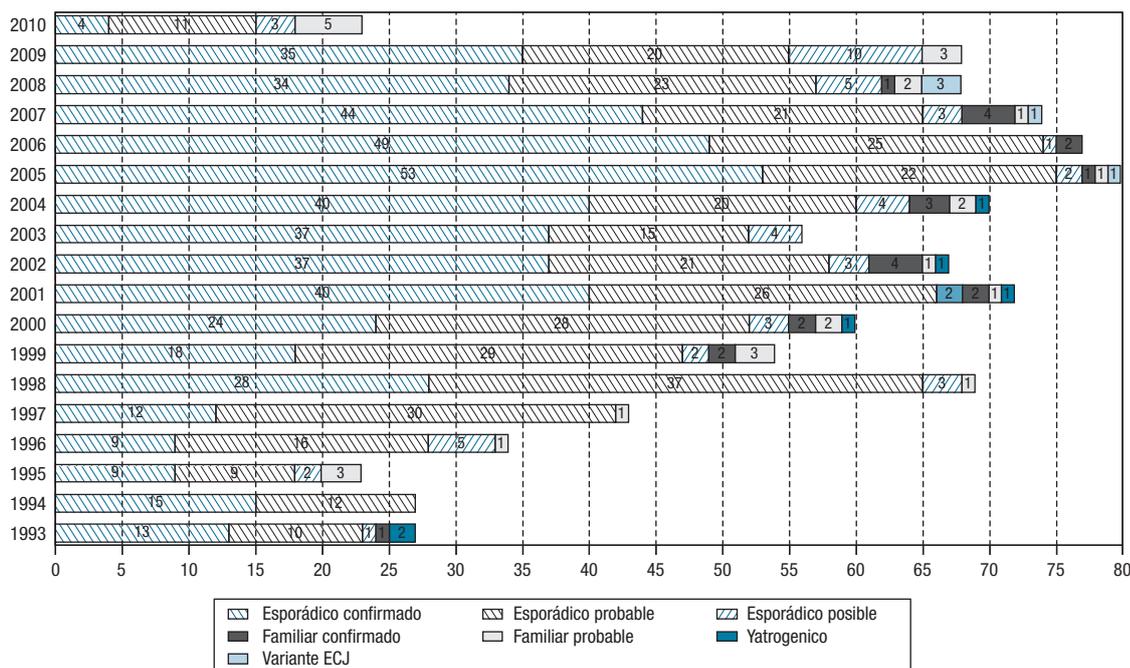
La distribución de notificaciones por comunidad autónoma y año se puede ver en la Tabla 1. Se observan aumentos de notificaciones en los años 1998, 2000, 2005 y 2008 que coinciden con: los primeros años de la epidemia de vECJ en Reino Unido y la generalización de la detección de proteína 14-3-3 en líquido céfaloraquídeo (LCR) como prueba diagnóstica, en el primer caso; la detección de EEB en España y la inclusión de las EETH entre las Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO) (BOE de 1 de marzo de 2001); la aparición del primer caso de vECJ en España en 2005 y, por último, el ascenso de 2008 coincide con la declaración de dos casos de vECJ relacionados familiarmente. Por otro lado, es posible que además de diferencias cuantitativas subyazcan cambios en los contenidos de la notificación. Por ejemplo, en el periodo 1995-2010 el 16,29 % de las notificaciones resultaron no ser casos, mientras, en 2008, esta proporción es de 25,5 % ($p=0,0001$).

En la Figura 1 se presenta el número de casos de ECJ por año, según el tipo y el grado de certeza diagnóstica. Los casos iatrogénicos se acumulan al principio del periodo mientras los casos de variante aparecen al final. La confirmación del diagnóstico en los casos esporádicos, que aumenta hasta 2008, parece disminuir a partir de entonces, a pesar de que los datos más recientes no están consolidados. Existen diferencias notables entre las CCAA en lo que se refiere a confirmación del diagnóstico fundamentalmente superior en algunas CCAA del norte peninsular (Figura 2). De los 47 casos declarados de IFF, 20 eran residentes en el País Vasco.

La incidencia de ECJ esporádica confirmada y probable es de 1,42 casos por millón de habitantes y año, cifra similar a la de otros países de nuestro entorno. En las distintas comunidades autónomas oscila entre 0,74 de Islas Baleares y 2,16 del País Vasco. (Figura 3). El 56% son mujeres y el 44% hombres. La ECJ esporádica, como en otros

Figura 1

Distribución de casos de ECJ por año diagnóstico



países, afecta en España sobre todo a personas entre los 60 y los 80 años de edad con especial incidencia el grupo de 70 a 79 años.

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 hay antecedentes de consu-

mo habitual de cerebro de vacuno. Se trata de una mujer y su hijo que suponen la primera agrupación familiar descrita. En dos casos de sospecha de vECJ con residencia o historia de residencia en esa zona o próximas, con alta incidencia de EEB y curso clínico más largo no se llegó a confirmar la vECJ, descartándose en uno por estudio post-mortem (Figura 4). La breve epidemia de vECJ en España 2005-2008 parece haber acontecido tras las dos precedentes en RU y en el resto de UE no habiéndose notificado hasta la actualidad otras sospechas de vECJ⁹.

Figura 2

Distribución de casos de ECJ y vECJ por Comunidad Autónoma, 1993-2010

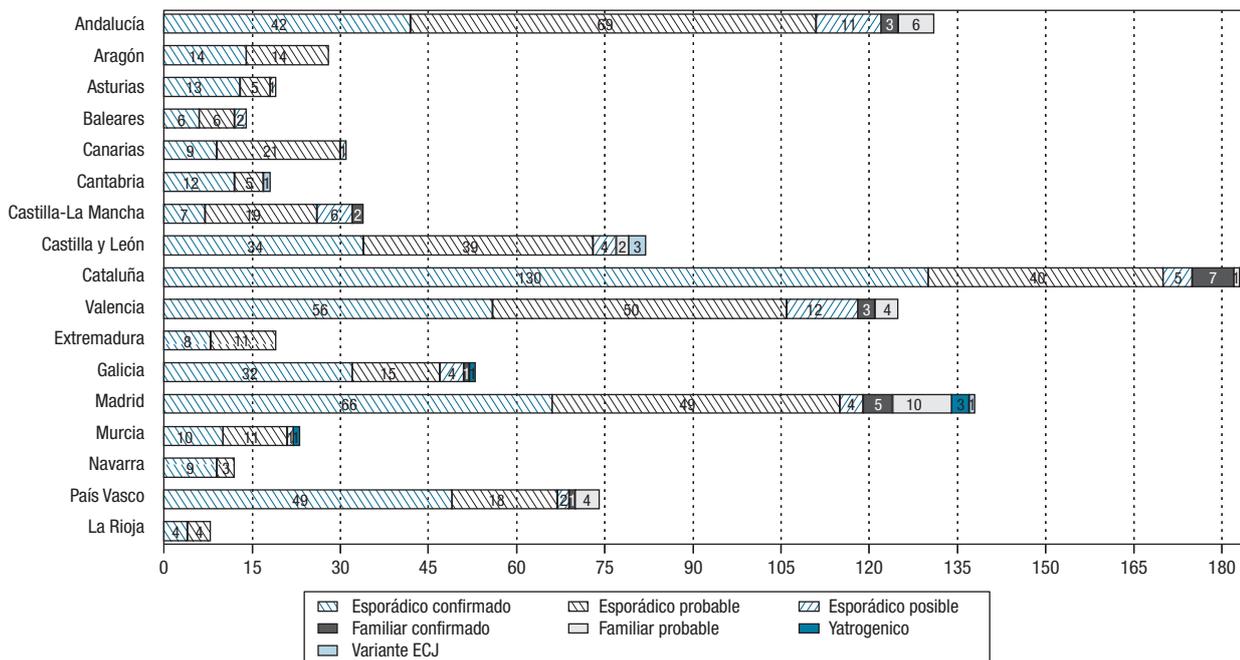
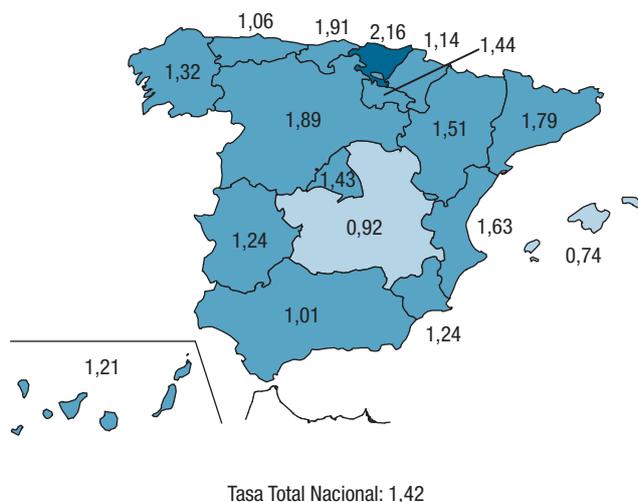


Figura 3

Incidencia de ECJ esporádica confirmada y probable en 1998-julio 2010. Tasas por millón



En resumen, en el terreno de las EETH, encontrándose en regresión y posiblemente yugulados dos brotes de ECJ y vECJ, persisten frecuencias medias de ECJ esporádica escasamente diferenciables geográficamente a excepción de las del País Vasco donde se da una alta frecuencia de EETH genéticas y más en concreto de IFF.

La calidad de la vigilancia de las EETH durante los últimos años podría estar descendiendo debido a la caída de las notificaciones y la disminución de la confirmación postmortem que en parte se añade al patrón de retraso habitual en notificación y confirmación.

Aunque la posibilidad de aparición de nuevos casos de vECJ en España, no puede descartarse, la utilidad en el futuro de esta vigilancia podría además depender de la paulatina confirmación científica de la posible transmisión nosocomial de la ECJ esporádica por cirugía general.

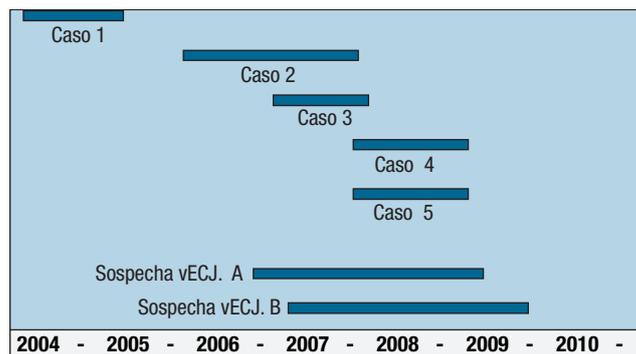
Grupo Técnico

En la reunión del Grupo de Trabajo de Encefalopatías Espongiformes Transmisibles Humanas, con representación de todas las comunidades autónomas y del Ministerio de Sanidad, que tuvo lugar en junio de 2008, se acordó la creación del Grupo Técnico de Encefalopatías Espongiformes Transmisibles Humanas con el objetivo general de mejorar el control de las EETH evitando la propagación secundaria de la vECJ y la transmisión accidental de ECJ. Este se constituyó en enero de 2009, con expertos en las distintas áreas de trabajo: descontaminación, seguridad alimentaria, transfusiones de sangre y hemoderivados, epidemiólogos de CCAA con casos de variante de ECJ; con los siguientes objetivos:

1. Analizar cuestiones relativas a salud pública en cuatro aspectos fundamentales: alimentación, manejo de sangre y hemoderivados, manejo hospitalario de pacientes y materiales quirúrgicos y de diagnóstico y seguridad de los fármacos.
2. Seguimiento de posibles incidentes y propuesta de respuesta técnica.

Figura 4

Curso clínico (de comienzo a fallecimiento) de casos de vECJ y sospechas recientes de la enfermedad



3. Tratar problemas no previstos que puedan plantear el Ministerio de Sanidad, las comunidades autónomas o el Registro Nacional de EETH.

El Grupo Técnico ha valorado tres incidentes relacionados con endoscopios utilizados en pacientes con diagnóstico o sospecha diagnóstica de vECJ, con el consiguiente asesoramiento a las unidades de Medicina Preventiva de los hospitales que lo solicitaron.

Agradecimientos

A Pablo Martínez Martín, CNE/UIPA FC-FRS por comentarios. A los coordinadores clínicos y epidemiológicos de registros de las comunidades autónomas que proporcionan los datos al registro nacional y asesoran localmente en aspectos diagnósticos.

REFERENCIAS

1. Prusiner SB. The prion diseases. *Brain Pathol.* 1998; 8: 499-513.
2. Ward HJ, Everington D, Cousens SN, et al. Risk factors for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 2008; 63: 347-54.
3. Mahillo-Fernandez I, de Pedro-Cuesta J, Bleda MJ, et al: Surgery and risk of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in Denmark and Sweden: registry-based case-control studies. *Neuroepidemiology* 2008; 31: 229-240.
4. Pedro-Cuesta J, Mahillo-Fernandez I, et al. (2010). Nosocomial transmission of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: results from a risk-based assessment of surgical interventions. *JNNP*. DOI: 10.1136/jnnp.2009.188425.
5. Llewelyn CA, Hewitt PE, Knight RS, et al. Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. *Lancet.* 2004; 363: 417-21.
6. Peden A, McCardle L, Head MW, Love S, Ward HJ, Cousens SN, Keeling DM, Millar CM, Hill FG, Ironside JW. Variant CJD infection in the spleen of a neurologically asymptomatic UK adult patient with haemophilia. *Haemophilia.* 2010 Jan 12.
7. Enfermedad de Creutzfeldt-Jacob y otras Encefalopatías Espongiformes Transmisibles Humanas. Guía de información y recomendaciones para personal sanitario. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid 2003.
8. Zerr I, Pocchiari M, Collins S, et al. Analysis of EEG and CSF 14-3-3 proteins as aids to the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology.* 2000; 55: 811-815.
9. http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Pages/Variant_Creutzfeldt_Jakob_disease_Factsheet.aspx.