



GOBIERNO DE CHILE
MINISTERIO DE SALUD

SUBSECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA
DIVISION DE PLANIFICACIÓN SANITARIA
DEPARTAMENTO EPIDEMIOLOGIA
Dra.XAB/Psic.DGW/Dra.XON

Nº 231

CIRCULAR B511/ 15 /

SANTIAGO, 18 JUL 2007

VIGILANCIA EPIDEMIOLOGICA DE ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT-JAKOB EN CHILE

1. Antecedentes

En la década de los 80 se produjo en el Reino Unido una gran epidemia de Encefalitis Espongiforme Bovina (EEB), que afectó al menos a 170.000 bovinos. La hipótesis más probable para la ocurrencia de esta epidemia, fue el cambio en los procesos de producción de los alimentos para rumiantes, que habrían permitido la contaminación por priones de ovejas enfermas de scrapie¹. Esta epidemia se extendió posteriormente a otros países de Europa, Medio Oriente, Asia y América, aunque en menor escala (CDC, 2002).

En 1996, en el Reino Unido se detectaron casos de una nueva variante de ECJ (nvECJ), que se asoció a la epidemia ocurrida 10 años antes en bovinos, detectándose en los pacientes el mismo agente. Hasta el 2007 se ha acumulado un total de 159 casos confirmados de esta nueva variante, la que se caracteriza por un cuadro con un largo período de incubación (30 años), afecta a personas jóvenes, con una demencia progresiva de dos años de evolución con síntomas psiquiátricos; algunas evidencias apuntan a que se transmitiría por vía digestiva al consumir carne o sus derivados contaminados con el prión de la EEB (University of Edinburgh, 2006¹). La ECJ clásica, en cambio, se caracteriza por una evolución más rápida (4-7 meses), afecta a personas sobre los 50 años, no aparecen síntomas psiquiátricos y presenta un electroencefalograma característico.

La trascendencia y desconocimiento de la nueva variante, hizo que a partir de entonces se intensificara en el Reino Unido la vigilancia, tanto en humanos como en animales. Asimismo, su importancia se debe también al descubrimiento de un nuevo agente infeccioso, el prión, que sería el responsable de todas las encefalopatías espongiformes transmisibles.

En Chile no se han presentado casos de ECJ-nueva variante, ni tampoco casos de encefalopatía espongiforme bovina, cuya vigilancia está a cargo del SAG.

¹ Encefalopatía Espongiforme Transmisible de ovejas y cabras

La forma de presentación más frecuente en Chile es la esporádica. Sin embargo, nuestro país muestra la más alta incidencia a nivel mundial de la forma familiar de la ECJ. En una serie de 69 pacientes diagnosticados entre 1960 y 1985 se vio que esta forma alcanzaba al 22%; la edad promedio de muerte fue de 55 años, con una duración promedio de la enfermedad de 6 a 8 meses². El análisis de casos familiares en Chile muestra que existe una mutación del codón 200 del gen relacionado con la proteína precursora del amiloide en el cromosoma 20, idéntico a la descrita en habitantes de áreas afectadas por la enfermedad en Eslovaquia, en judíos de origen Libio y otros judíos sefarditas (Gálvez et al, 1996).

Al secuenciar el genotipo de la proteína PrP en 50 miembros de 4 diferentes familias chilenas afectadas por la ECJ, se estableció que 32% (16/50) de los sujetos analizados presentaban una mutación doble, en los codones 129 y 200, que definían un genotipo predisponente para contraer la ECJF. En 80% (40/50) de los sujetos, se observó al menos una mutación de susceptibilidad para desarrollar la ECJ, haciendo evidente también, una tendencia a la transmisión dominante de los genotipos predisponentes. Estos hallazgos harían comprensible la inusual alta incidencia de la ECJ familiar y esporádica en Chile. Sin embargo, la mayor incidencia de la enfermedad no parece estar vinculada únicamente a factores genéticos. También pareciera necesaria la participación de otras condiciones aún no definidas, para el desarrollo de la ECJ³.

Las incógnitas relativas a factores protectores, modo de transmisión natural, participación de mecanismos endógenos y factores ambientales, deben ser temas de estudio en Chile. Considerando que tenemos los índices más altos de la ECJ en el mundo, a ello debiera agregarse el desarrollo de procedimientos para el diagnóstico precoz de la enfermedad y búsquedas de alcance terapéutico. En estas condiciones, es muy razonable proponer para Chile el desarrollo de un programa nacional de vigilancia clínico-epidemiológico de los casos sospechosos de ECJ³.

Actualmente, los casos que ocurren a nivel nacional, se obtienen a partir de las causas de muerte expresadas en los certificados de defunción; éstas son en su gran mayoría (98%) por diagnósticos clínicos, sin estudio anatomopatológico, que es la forma de diagnóstico de certeza de la ECJ. Además, sólo en la mitad de los casos (55%), el certificado de defunción es emitido por el médico tratante.

Entre 1985 y 2004 la mortalidad por ECJ en Chile muestra importantes variaciones debido a que el número de muertes es muy pequeño: ha variado entre 17 (1991) y 54 (2004) muertes anuales, representando para el 2004 alrededor del 0,07% de las defunciones totales en los mayores de 15 años.

La mortalidad en Chile se ha mantenido estable en los últimos 20 años, aunque se observa una leve tendencia al aumento, a pesar de no ser estadísticamente significativa. Afecta principalmente a los mayores de 60 años y se observa una mayor mortalidad femenina. Al efectuar el análisis por macroregiones, utilizando la Razón Estandarizada de Mortalidad para dos decenios, se puede concluir que la macroregión norte (I a IV

Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob Clásica

La enfermedad de Creutzfeldt - Jakob (ECJ) es una patología del Sistema Nervioso Central, que afecta principalmente al cerebro, degenerativa e invariablemente mortal, pertenece al grupo de las encefalopatías espongiiformes transmisibles (EET). Puede presentarse de tres formas diferentes:

- **Esporádica:** (85%) afectando a personas entre 50 y 70 años, caracterizándose por demencia progresiva, que comienza con fatiga, alteraciones del sueño y disminución del apetito, progresando rápidamente, con alteraciones motoras, cognitivas y sensitivas, hasta la muerte del paciente. Existen cambios característicos en el EEG, la causa aún permanece no aclarada pero podría estar asociada a un prión, hipótesis que aún no logra confirmarse, aunque se han aislado proteínas priónicas de biopsias nasales de algunos pacientes (¹Tyler K., Creutzfeldt - Jakob Disease. *NEJM* 348 (8):681- 682. 2003)
- **Familiar:** (10-15%), cuadro hereditario asociado a una mutación genética a nivel del codón 200 que provoca la generación y acumulación del prión. Conglomerados de casos en Israel, Eslovaquia y Chile se explican por esta mutación.
- **iatrogénica:** muy rara, es debida a transmisión del prión a través de transplantes de córnea, injertos de duramadre, uso de medicamentos de origen humano o material neuroquirúrgico contaminados.

² Gálvez Sergio, Cartier Luis. Análisis Clínico de una Serie de 69 Casos Definitivos de Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob Ocurridos en Chile entre 1960 y 1985. *Rev.Med.Chile*; 115(12)1148-54. Dic, 1987

³ Cartier R, Luis, Fernández O, Jorge y Ramirez V, Eugenio. Forma familiar de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob: marcadores genéticos en 4 familias chilenas. *Rev. méd. Chile*, sep. 2006, vol.134, no.9, p.1116-1122. ISSN 0034-9887.

regiones), presenta un menor riesgo de mortalidad por ECJ que la población estándar del país.

Para asegurar que no existen casos en nuestro país de la nueva variante de ECJ y avanzar en el conocimiento de la ECJ en nuestro país, la enfermedad es de notificación obligatoria en Chile a partir de la publicación del Decreto 147 (que complementa el Decreto 158), en septiembre de 2005 (en anexo).

2. Objetivo de la Vigilancia

El principal objetivo de la vigilancia consiste en identificar todos los casos de ECJ en Chile para asegurar que no existen casos de la nueva variante en nuestro país.

Objetivos específicos:

- Conocer la incidencia y distribución de ECJ
- Conocer el perfil epidemiológico de ECJ
- Detectar la aparición de la nvECJ
- Investigar factores de riesgo

3. Definición de Caso⁴

a. Caso esporádico:

- **Confirmado:** Diagnóstico confirmado por anatomía patológica, por examen post-mortem de tejido cerebral o inmunocitoquímica.
- **Sospechoso:** Casos con historia de demencia rápidamente progresiva y al menos dos de los siguientes hechos clínicos:
 - Mioclonía
 - Signos visuales y cerebelosos
 - Disfunción piramidal y extrapiramidal
 - Mutismo akinético
 - Electroencefalograma típico y/o

Y

- Duración de la enfermedad < de 2 años
- Resultado positivo a 14-3-3

b. Caso iatrogénico:

Síndrome progresivo cerebeloso en un receptor humano de derivados de hormona pituitaria de cadáver o

Una ECJ esporádica en un paciente con una exposición conocida (por ejemplo, injerto de duramadre o córnea o expuesto a instrumentos neuroquirúrgicos usados previamente en un caso de enfermedad humana causada por priones).

c. Caso Familiar:

ECJ sospechoso o confirmado en un pariente de primer grado y/o
Desorden neuropsiquiátrico **y** mutación genética específica para PrP

d. Caso nueva variante:

- **Caso confirmado:** Diagnóstico confirmado por anatomía patológica, por examen post-mortem de tejido cerebral.
- **Sospechoso:** paciente con desorden neuropsiquiátrico progresivo, con al menos 5 de los siguientes 6 **hechos clínicos:**
 - Síntoma psiquiátricos tempranos (depresión, ansiedad, apatía)
 - Dolor/parestesia/disestesia temprana persistente
 - Ataxia
 - Corea/distonía o mioclonía
 - Demencia
 - Mutismo akinético

⁴ NATIONAL CREUTZFELDT-JAKOB DISEASE SURVEILLANCE DIAGNOSTIC CRITERIA, UK. 2007.
<http://www.cjd.ed.ac.uk/criteria.htm>

La sospecha de un caso de nueva variante se fortalece con los siguientes **criterios:**

- Ausencia de historia de potencial exposición iatrogénica
- Duración clínica mayor de 6 meses
- Edad menor de 50 años
- Ausencia de mutación del gen PrP
- Encefalograma no muestra complejos periódicos típicos
- Las investigaciones de rutina no sugieren diagnóstico alternativo
- A la imagenología por Resonancia Nuclear Magnética (RNM) se puede observar atrofia cortical y señales hiperintensas en los cortes axiales de T2 en ganglios basales, tálamo e hipotálamo y/o de densidad de señal de protón a nivel del pulvinar. La RNM con técnicas de difusión, puede mostrar hiperintensidades en los núcleos estriados (putamen y caudado) y en áreas de la corteza cerebral

Un paciente con un desorden neuropsiquiátrico progresivo y cinco de los seis hechos clínicos y todos los criterios debe ser considerado como un caso sospechoso de nueva variante.

4. Sistema de Vigilancia

La vigilancia de cualquiera de las formas de ECJ se ve complicada por la baja frecuencia de la enfermedad y la falta de una prueba diagnóstica específica. Desde el punto de vista de la salud pública, e igualmente en el plano científico y político, es crucial que se identifiquen todos los casos de nVECJ.

4.1 Organización y funciones de la vigilancia

Forman parte de este Sistema los establecimientos de salud públicos y privados, (ambulatorios u hospitalarios), Autoridad Sanitaria Regional (SEREMI) y Ministerio de Salud (Departamentos de Epidemiología y de Estadísticas e Información en Salud - DEIS).

- **Establecimientos de Salud:** El médico **neurólogo** tratante, realizado el diagnóstico clínico, deberá ingresar la información del paciente en el formulario correspondiente (en anexo).
- **Secretaría Regional Ministerial de Salud (SEREMI), es la responsable de esta vigilancia a nivel regional**, por medio de su Unidad de Epidemiología, cuyas funciones son:
 - Notificar al DEIS, velando por la coherencia e integridad de los datos registrados, mediante formulario electrónico en línea.
 - Analizar la información, elaborar informes y difundirlos
 - Retroalimentar a los niveles locales que notifican
 - Informar a las Autoridades correspondientes y al nivel central del Ministerio
 - Capacitar a los equipos de salud
 - Supervisar a los establecimientos de salud

Esta unidad recibirá la notificación desde los Establecimientos de Salud públicos y privados. El epidemiólogo encargado verificará los datos, y notificará mediante formato electrónico en línea una vez por semana al DEIS/MINSAL.

- **Ministerio de Salud:** A nivel central la vigilancia epidemiológica de la ECJ es responsabilidad del Departamento de Epidemiología, dependiente de la División de Planificación Sanitaria, cuyas funciones son:
 - Desarrollar e implementar el sistema de vigilancia en el país
 - Analizar, publicar y difundir los resultados de la vigilancia
 - Informar a las Autoridades correspondientes

- Evaluar el sistema de vigilancia
- Elaborar y actualizar las normas relativas a la vigilancia

El Departamento de Estadísticas e información de Salud (DEIS) será el encargado de administrar las bases de datos y poner la información a disposición de los usuarios.

4. 2.- Notificación de Caso de ECJ

De acuerdo al DS N° 158 (artículo 6°) se establece que “Será obligación de todos los médicos cirujanos⁵, que atienden enfermos en establecimientos asistenciales, sean públicos o privados en que se proporcione atención ambulatoria, notificar las enfermedades de declaración obligatoria en la forma que se establece en el presente reglamento”.

En el caso que el médico neurólogo trabaje en “establecimientos asistenciales públicos o privados de atención abierta o cerrada, dicha notificación será responsabilidad del Director del mismo y se realizará por la persona a quién éste haya designado para ello,....”.

La notificación de caso de ECJ, es obligatoria, universal y de periodicidad diaria (desde los establecimientos de salud, a la Autoridad Sanitaria Regional). Ésta se realizará a través del “Formulario de Notificación de Caso de Enfermedad de Creutzfeldt Jacob” y del Boletín ENO. Debe **notificarse siempre por ambas vías**.

En pacientes fallecidos, donde el caso no fue detectado con anterioridad, se completará el Formulario de Notificación de Caso de Enfermedad de Creutzfeldt Jacob con los datos disponibles, consignando su condición de paciente fallecido.

La SEREMI ingresará los datos a través del formulario electrónico en línea, al menos una vez por semana, el que estará ubicado en el sitio web del Departamento de Epidemiología del MINSAL (<http://epi.minsal.cl>), en la sección de enfermedades transmisibles, “**notificación en línea**”, a través del link: ECJ notificación de casos. En anexo, instructivo de notificación en línea.

4. 3.- Formularios de notificación

Por cada caso de ECJ notificado a la SEREMI, ésta deberá enviar los siguientes formularios:

- **Formulario de Notificación de Caso de ECJ:** será recibido por la SEREMI desde los establecimientos asistenciales respectivos, y luego será enviado mediante formato electrónico al DEIS/MINSAL.
- **Boletín ENO:** igual que todas las enfermedades de declaración obligatoria, cada caso debe ser ingresado al software Epivigil.

4. 4.- Indicadores de la calidad de la vigilancia Epidemiológica de ECJ

La notificación de casos es una herramienta de vigilancia epidemiológica, la cual debe ser sistemática y ajustada según definición de caso a vigilar. Es por ello que los datos ingresados en los formularios de notificaciones deben mantener las características de una adecuada vigilancia: consistencia (datos lógicos), pertinencia (referidos a los objetivos de la vigilancia), exactitud (sin errores), oportunidad (disponible en el momento preciso) e integridad (contener todos los datos y variables necesarias).

Para esta vigilancia, se han establecido los siguientes indicadores de **Calidad de la Vigilancia**:

1. Oportunidad de notificación: tiene como objetivo disminuir el retraso en la notificación de casos de ECJ y corresponde a la diferencia en días (14 días = 2 semanas) entre la fecha de notificación a la SEREMI y la fecha de recepción en el MINSAL. El indicador está

⁵ En el caso de la ECJ, son los médicos neurólogos quienes deben notificar el caso.

constituido por el % de Formularios de Notificación de Caso de ECJ recibidas en el MINSAL con 2 semanas o menos desde la fecha en que el establecimiento de atención lo envía a la SEREMI (Fórmula: Notificaciones oportunas / total de notificaciones en el período).

2. Formularios de notificación completos: al menos el 90% de la información del formulario, debe estar completa. Para ello, el formulario debe contar al menos con la información de las siguientes variables: Fecha de notificación, Servicio de Salud y establecimiento desde el cual se realiza la notificación, Autoridad Sanitaria correspondiente, RUT, nombre, sexo, fecha de nacimiento, edad, escolaridad, profesión u oficio, ocupación, comuna de residencia, nacionalidad, diagnóstico, clasificación final e identificación completa de la persona que notifica el caso.

Con el objeto de implementar la notificación de casos de Enfermedad de Creutzfeldt-Jacob en el más breve plazo, solicito a usted, dar la más amplia difusión a esta Circular y velar porque se ejecuten las medidas contenidas en ésta.

Sin otro particular, saluda atentamente



DRA. LIDIA AMARALES OSORIO
SUBSECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA

Distribución

SEREMIs de Salud (13)
Encargados de Epidemiología, Secretarías Regionales Ministeriales (13)
Directores de Servicios de Salud (28)
Directora Instituto Salud Pública
Subsecretaría de Salud Pública
Subsecretaría de Redes Asistenciales
División Planificación Sanitaria
Dpto. Estadísticas e información en Salud
Sociedad Chilena de Neurología
Dpto. de Epidemiología
Oficina de Partes

Anexo: FORMULARIO DE NOTIFICACIÓN DE CASO DE ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT JACOB (A81.0 y F02.1)

A81.0 Enfermedad de Creutzfeldt ; F02.1 Demencia debida a enfermedad de Creutzfeldt -Jakob.

SEREMI REGIÓN: _____ OF. PROVINCIAL: _____
SERVICIO SALUD _____ ESTABLECIMIENTO: _____
FECHA NOTIFICACIÓN ____/____/____/
FECHA VALIDACION SEREMI ____/____/____/ (automático al ingreso de datos desde la Seremi)
MEDICO TRATANTE: _____

NOMBRE DE LA PERSONA QUE NOTIFICA _____

RUT: |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_| TELÉFONO: |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

IDENTIFICACION DEL CASO

RUT: |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

APELLIDO PATERNO: _____ APELLIDO MATERNO: _____ NOMBRES: _____

SEXO: () HOMBRE () MUJER

FECHA DE NACIMIENTO: ____/____/____/ EDAD: ____ AÑOS ____ MESES ____

ESCOLARIDAD: Ninguna ____ Preescolar ____ Básica ____ Media ____ Técnica ____ Superior ____ Desconocida ____

AÑOS APROBADOS: _____

PROFESION U OFICIO: _____

OCUPACIÓN: _____

DIRECCIÓN: CALLE: _____ NUMERO : ____ DEPTO. ____

POBLACIÓN, VILLA U OTRO: _____ CODIGO POSTAL: |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

CIUDAD O LOCALIDAD: _____ COMUNA: _____ URBANA: ____ RURAL: ____

TELEFONO: |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

PERTENENCIA DECLARADA A ALGUNO DE LOS SIGUIENTES PUEBLOS ORIGINARIOS:

Alacalufe ____ Atacameño ____ Aimara ____ Colla ____ D iaguita ____

Mapuche ____ Quechua ____ Rapa Nui ____ Yámana ____ Ninguna de las anteriores ____

(Yagán)

INFORMACIÓN CLÍNICA

Nº HISTORIA CLÍNICA: _____

FECHA DE PRIMEROS SÍNTOMAS: ____/____/____/ SEMANA EPIDEMIOLÓGICA: |_|_|_|_|

FECHA DE PRIMERA CONSULTA: ____/____/____/

FECHA DE HOSPITALIZACIÓN: ____/____/____/

FALLECIDO: SI () NO () FECHA: ____/____/____/

ANTECEDENTES ANAMNÉSTICOS

ANTECEDENTES FAMILIARES DE LA ENFERMEDAD

SI () NO ()

ANTECEDENTES DE TRANSPLANTES U OTRA EXPOSICIÓN IATROGÉNICA SI () NO ()
 DESEQUILIBRIO DE LA MARCHA SI () NO ()
 DISARTRIA SI () NO ()
 CAMBIO DE CARÁCTER (en el último mes) SI () NO ()
 OTRO TRASTORNO MOTOR COGNITIVO SI () NO ()

ANTECEDENTES CLINICOS

TRASTORNOS MOTORES SI () NO ()
 TRASTORNOS VISUALES SI () NO ()
 MIOCLONIAS SI () NO ()
 EVOLUCION PROGRESIVA DE LOS SÍNTOMAS SI () NO ()
 EEG: ACTIVIDAD PERIÓDICA SI () NO ()
 RNM: ATROFIA CEREBRAL SI () NO ()
 RNM: ENCEFALOPATIA ESPONGIFORME SI () NO ()
 SCANNER: ATROFIA CEREBRAL SI () NO ()

INFORMACION DE LABORATORIO

LCR: PROTEINA 14-3-3 SI () NO () FECHA ____/____/____/

OTRO: _____

INVESTIGACION EPIDEMIOLOGICA

VISITA EPIDEMIOLÓGICA: SI N° FECHA ____/____/____/ HORA
 NO

ENTREVISTA O ENCUESTA EPIDEMIOLÓGICA: SI N°
 NO

ACTIVIDADES EDUCATIVAS: INDIVIDUAL N°
 COLECTIVA N°

BÚSQUEDA ACTIVA: N REGISTROS REVISADOS
 N DE ENCUESTAS REALIZADAS

CLASIFICACION FINAL

DESCARTADO:

CONFIRMADO: DIAGNÓSTICO: _____

LABORATORIO FROTIS CULTIVO SEROLOGÍA OTROS
 NEXO EPIDEMIOLÓGICO
 CLÍNICA
 BIOPSIA
 AUTOPSIA

CLASIFICACION: ESPORADICO IATROGENICO FAMILIAR NUEVA VARIANTE

PAIS DE CONTAGIO: CHILE
 EXTRANJERO PAIS: _____