



INFORME ANUAL

Situación epidemiológica de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ). CIE-10: A81.0

Chile, 2013

Índice

- Resumen
- Antecedentes
- Método
- Resultados
- Discusión
- Referencias

Resumen

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) se refiere a un grupo de enfermedades neurodegenerativas, caracterizadas por la acumulación cerebral de una forma anormal de una proteína celular llamada prion.

En el año 1985 se inició la vigilancia epidemiológica de ECJ en Chile. Sin embargo, posterior a los eventos ocurridos en Reino Unido, en la mitad de los años '90, la vigilancia de esta enfermedad debió reenfocarse al nuevo escenario epidemiológico de la variante ECJ.

Para el análisis de la situación epidemiológica, se utilizaron los datos de defunciones correspondientes al código CIE-10: A81.0. De acuerdo a los registros de defunciones, se reportaron 74 muertes en Chile por ECJ en el año 2013.

La región del Biobío se destaca por registrar un alto número de defunciones y alta tasa de mortalidad respecto a otras regiones.

El alto grado de subnotificación ENO, hizo necesario trabajar con los datos de mortalidad. Esta subnotificación podría deberse al escaso conocimiento de esta enfermedad por parte de los clínicos, lo que repercute en su sospecha, sumado a las dificultades para su correcto diagnóstico.

En el futuro inmediato se iniciará un proceso colaborativo con la participación de varias áreas del Ministerio de Salud, para afinar distintos aspectos ligados a la vigilancia de esta enfermedad.

Antecedentes

Consideraciones clínicas

Todas las personas poseen una proteína priónica en forma normal (PrP^C) en el cerebro. El prion anormal (PrP^{Sc}) se pliega y se estructura distinto a la proteína normal, y puede hacer que esta última cambie su forma y se transforme en una proteína anormal, lo que se traduce en daño tisular produciendo la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ). Se reconocen 3 formas:

1. **ECJ esporádica (clásica)**: Es una enfermedad rara, con una prevalencia e incidencia anual de aproximadamente un caso en un millón de personas en el mundo. Involucra entre el 85 y 94% de las enfermedades priónicas humanas. La edad promedio de inicio es de 57 a 66 años, con un alza de incidencia a los 80 años para luego disminuir con la edad. El rasgo más distintivo de la enfermedad es su rápida progresión, con deterioro cognitivo y motor en algunas semanas y compromiso de varias porciones cerebrales. Su causa aún no está totalmente dilucidada.
2. **ECJ familiar (genética)**: Corresponde aproximadamente al 10% de las enfermedades priónicas, producto de mutaciones heredables en el gen que codifica las proteínas priónicas (PRNP). No todos los pacientes con mutaciones de este gen presentan historia de demencia familiar. La mutación más común en el mundo es la del codón 200. La mediana de

edad de inicio de la enfermedad es de 58 años. Se incluyen en este grupo el síndrome de Gerstmann-Straüssler-Scheinker (GSS) y la insomnia familiar fatal (IFF).

3. **ECJ infecciosa:** Equivale a menos del 1% de las enfermedades priónicas humanas. Incluye a enfermedades como el Kuru, la variante ECJ (vECJ) y la ECJ iatrogénica. Esta última causada por tejido contaminado en trasplantes de duramadre, córnea, instrumentos contaminados o transfusiones de sangre.

Situación de la variante ECJ (vECJ)

En la década de los 80's, se produjo en Reino Unido una gran epidemia de encefalopatía espongiforme bovina (EEB, popularmente llamada "enfermedad de la vaca loca"), que hasta el año 2010 afectó al menos a 180.000 bovinos. Existe hoy en día una fuerte evidencia epidemiológica y de laboratorio para una asociación causal entre este brote de EEB y la vECJ, reportada por primera vez en 1996 en Reino Unido.

El intervalo entre el potencial período de exposición de la población a alimentos contaminados con EEB (1984-1996) y el inicio de casos de vECJ (1994-1996), es consistente con los períodos de incubación para la forma priónica humana. Esta epidemia se extendió posteriormente a otros países de Europa, Medio Oriente, Asia y América.

La vECJ a diferencia de la ECJ esporádica, se caracteriza porque los pacientes son considerablemente más jóvenes, con una edad promedio al inicio de 26 años (rango de 12 a 74 años), porque la duración de la enfermedad es mayor (en promedio 14 meses) y porque posee un largo período de incubación.

Según los datos más recientes, se han identificado 229 casos de vECJ en el mundo, la mayor parte de ellos en Reino Unido (177 casos) y sólo 6 casos en América (4 en EEUU y 2 en Canadá). En Chile no se han presentado casos de vECJ ni tampoco casos de EEB, la vigilancia de esta última a cargo del Servicio Agrícola y Ganadero (SAG).

Estudios clínico-epidemiológicos y genéticos chilenos han demostrado una importante prevalencia de formas familiares de la ECJ que sobrepasa el 30% de los casos totales. Todos los casos estudiados se han encontrado vinculados a la heterogeneidad del codón 200.

Objetivos de la vigilancia de ECJ

En Chile, los objetivos que se persiguen a través de la vigilancia de ECJ son:

- Detectar oportunamente casos de variante ECJ y ECJ iatrogénica.
- Desarrollar oportunamente las actividades de control y prevención de casos de variante ECJ y ECJ iatrogénica.
- Conocer la dinámica epidemiológica de la ECJ en todas sus formas.
- Identificar cambios en la dinámica de la ECJ que pueda estar ligada a cuadros de EEB.
- Identificar oportunamente los factores de riesgo de transmisión de ECJ para evitar otros potenciales casos de ECJ iatrogénica o variante.
- Retroalimentar con información a otras áreas tanto del Ministerio de Salud (MINSAL), como a la SEREMI de Salud, para la investigación y prevención de casos.
- Difundir información actualizada de la situación de esta enfermedad, tanto a autoridades, como al intra/intersector y a la población general.

El propósito de este informe, en concordancia con el último punto, es difundir la situación epidemiológica del año 2013 de ECJ.

Método

Para el análisis de la situación epidemiológica de ECJ, se consideraron inicialmente dos aspectos: (A) que corresponde a una enfermedad mortal y (B) que los registros de notificación obligatoria presentan un alto grado de subnotificación; en consecuencia, y para no sesgar los resultados producto del subreporte, se utilizaron los datos presentes en los registros de defunción, dependiente del Departamento de Estadísticas e Información en Salud (DEIS)

del MINSAL, hasta el año 2013 (último año disponible a la fecha), correspondientes al código A81.0 de la Clasificación Internacional de Enfermedades en su décima versión (CIE-10).

Las definiciones de caso utilizadas para la vigilancia de ECJ fueron las siguientes:

ECJ esporádica

- Caso sospechoso: Paciente 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 duración de la enfermedad mayor a 2 años y resultado positivo a proteína 14-3-3.
- Caso confirmado: Paciente con diagnóstico confirmado por examen de anatomía patológica ante-mortem o post-mortem de tejido cerebral o por inmunocitoquímica.

ECJ familiar

- Caso sospechoso: ECJ sospechoso o confirmado en un pariente de primer grado, o bien, desorden neuropsiquiátrico y mutación genética específica en PRNP.
- Caso confirmado: Paciente con diagnóstico confirmado por examen de anatomía patológica ante-mortem o post-mortem de tejido cerebral o por inmunocitoquímica.

ECJ iatrogénico

- Caso sospechoso: Síndrome progresivo cerebeloso en un receptor humano de derivados de hormona pituitaria de cadáver, o bien, 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).

- Caso confirmado: Paciente con diagnóstico confirmado por examen de anatomía patológica ante-mortem o post-mortem de tejido cerebral o por inmunocitoquímica.

Variante ECJ

- Caso sospechoso: Paciente con desorden neuropsiquiátrico progresivo, con al menos 5 de los siguientes 6 hechos clínicos: síntomas psiquiátricos tempranos (depresión, ansiedad, apatía), dolor/parestesia/disestesia temprana persistente, ataxia, corea/distonía o mioclonía, demencia, mutismo akinético. La sospecha de un caso de nueva variante se refuerza 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 PRNP, encefalograma sin complejos periódicos típicos, que las investigaciones de rutina no sugieren diagnóstico alternativo, a la imagenología por Resonancia Nuclear Magnética (RNM) es posible 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.
- Caso confirmado: paciente con diagnóstico confirmado por examen de anatomía patológica ante-mortem o post-mortem de tejido cerebral o por inmunocitoquímica.

Se construyeron indicadores descriptivos para el análisis por tiempo, lugar y persona utilizando el software Microsoft Excel. Los datos de los registros de defunciones fueron contruidos y validados en términos de coherencia interna por el Departamento de Estadísticas e Información en Salud (DEIS) del MINSAL.

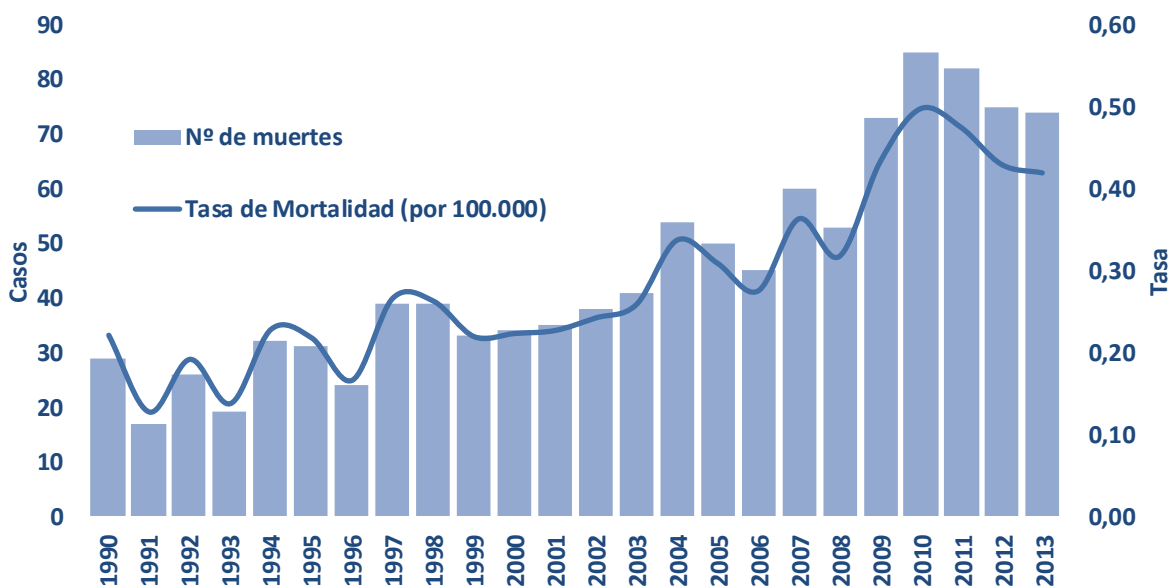
En relación a la Ley N° 20.584 que “Regula los derechos y deberes que tienen las personas en relación con acciones vinculadas a su atención en salud”, este

informe no vulnera la mencionada ley, debido a que utiliza datos del Ministerio de Salud, los cuales se recogen dando cumplimiento a su rol según las siguientes leyes previas: DFL N° 1/2005 del MINSAL y Ley N° 19.628 sobre datos sensibles.

Resultados

En Chile, los casos históricos de mortalidad por ECJ se presentan con una tendencia al alza en los últimos 20 años (figura 1). Sin embargo, desde el año 2010 al 2013 se ha reportado una disminución en el número de fallecimientos y en la tasa de mortalidad por esta causa. Es así como en el año 2010 se registraron 85 muertes por ECJ a diferencia de 74 muertes reportadas el 2013. En este último año se reportó igual proporción de hombres y mujeres.

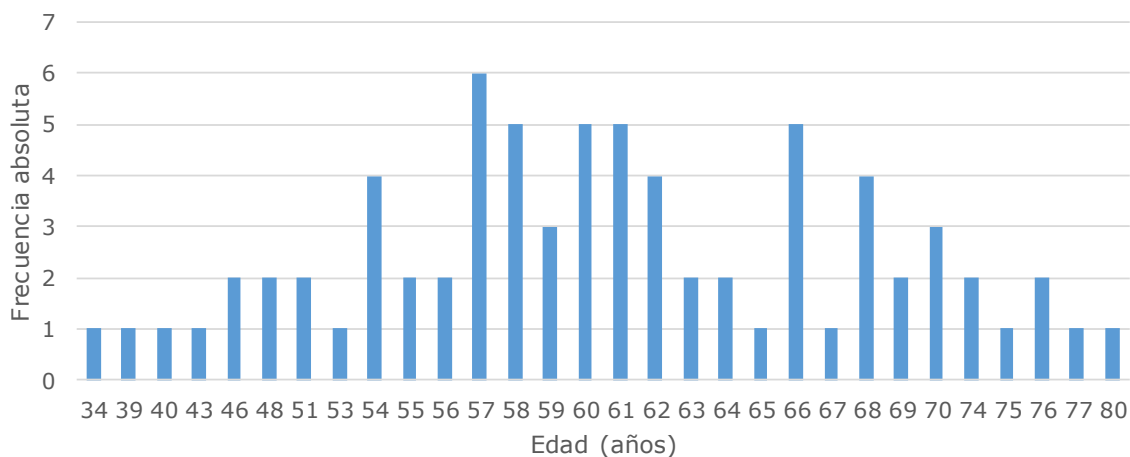
Figura 1. Número de defunciones y tasa de mortalidad anual por ECJ. Chile, 1990-2013*.



*último año con información disponible. Fuente: DEIS

En relación a la distribución por edad de las muertes durante el 2013, la mediana de edad se situó en los 60 años (rango 34-80 años). El 25% y 75% de los casos fallecidos fueron menores de 56 y 66 años, respectivamente (figura 2).

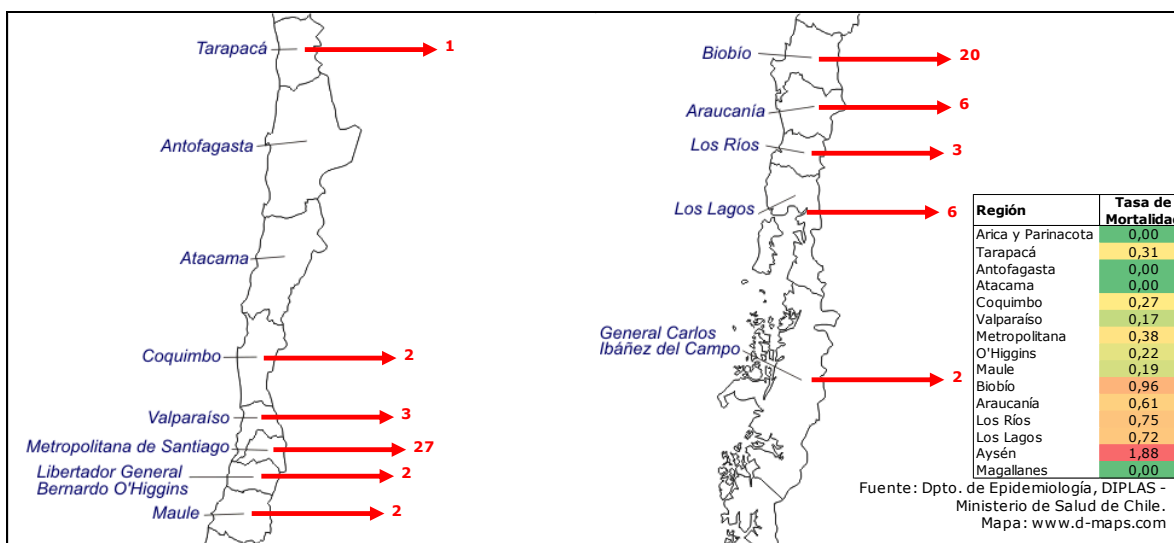
Figura 2. Número de fallecidos por ECJ según edad. Chile, 2013*.



*Último año con información disponible. Fuente: DEIS.

Según región de residencia para el año 2013, los fallecidos se distribuyeron en 11 regiones del país, siendo la región Metropolitana la que concentra el mayor número (n=27) seguido de la región de Biobío (n=20) (figura 3). En relación a las tasas de mortalidad, el mayor valor se registró en la región de Aysén (1,88 por cien mil hab.), efecto causado por su bajo número de población, en consecuencia, un bajo número de casos fallecidos impacta en gran medida en las tasas de mortalidad. En segundo lugar, se encuentra Biobío (0,96 por cien mil hab.).

Figura 3. Distribución de fallecidos por ECJ según región de residencia. Chile, 2013.



Discusión

De acuerdo a las estadísticas oficiales de salud a nivel nacional, se registraron 74 muertes por ECJ el año 2013, equivalentes a una tasa de mortalidad nacional de 4,2 muertes por millón de hab., es decir, una incidencia 4 veces mayor a lo reportado por la mayoría de los países del mundo. Biobío destaca por ser la segunda región con el mayor número de defunciones, pero también por presentar el segundo mayor riesgo, expresado en una tasa de mortalidad de 0,96 por 100.000 hab. Durante el año 2013, a través de la vigilancia de enfermedades de notificación obligatoria (ENO) habitual, se notificaron 57 casos de ECJ, lo que refleja un 23% de subreporte o subnotificación, respecto a los registros de defunciones. Esta situación se repite año a año, razón por la cual los análisis de la situación epidemiológica de esta enfermedad se realizan en base a los datos de mortalidad.

Si bien en Chile no se han reportado casos de ECJ de origen infeccioso o iatrogénico, resulta necesario estandarizar todos los procesos de diagnóstico, investigación e intervención que permitan detectar y prevenir potenciales casos. Con el propósito de afinar y cumplir todos los objetivos que persigue la vigilancia mencionados con anterioridad, el Departamento de Enfermedades

Transmisibles de la División de Prevención y Control de Enfermedades, en conjunto con el Departamento de Epidemiología, Instituto de Salud Pública y apoyo de expertos clínicos, iniciarán un trabajo colaborativo para la construcción de un Manual de diagnóstico y manejo de pacientes con ECJ, el cual no sólo servirá de apoyo al conocimiento de esta patología poco conocida por los clínicos en términos de sospecha clínica, diagnóstico y manejo, sino también sentará las bases para la actualización de una nueva Circular de vigilancia que incorpore estos nuevos conceptos y se traduzca en una disminución de la subnotificación.

En Chile el riesgo de contraer la variante ECJ es prácticamente inexistente. La Organización Mundial de Salud Animal (OIE) ha clasificado a Chile como un país con riesgo insignificante de EEB (la mejor clasificación existente), y se mantiene en dicho estado a la fecha, situación evaluada y reconocida a nivel internacional por distintos socios comerciales.

Sin embargo, dado que la causa de la ECJ esporádica aún no está totalmente dilucidada y que la ECJ familiar tiene un componente hereditario, su prevención es muy compleja. Aun así, es posible seguir ciertas recomendaciones, particularmente para evitar las formas infecciosas de la enfermedad:

- Frente a historia familiar de enfermedades neurodegenerativas, en ocasiones se sugiere consultar a un consejero en genética para evaluar los riesgos asociados a la historia familiar.
- Los Establecimientos de Salud, particularmente aquellos donde se realicen intervenciones neuroquirúrgicas, deben seguir ciertas reglas para evitar potenciales casos de ECJ iatrogénica:
 - Uso de hormona del crecimiento humana sintética.
 - Esterilización profunda o preferiblemente destrucción de instrumental neuroquirúrgico.
 - Uso de kits descartables para punción lumbar.
- A lo anterior se suman ciertas orientaciones para evitar que personas con riesgo potencial de padecer ECJ puedan donar sangre, órganos,

tejidos o células, y con ello, reforzar la seguridad de los componentes sanguíneos transfusionales, trasplantes e injertos. Entre estas personas se encuentran aquellas que:

- Tengan un pariente biológico diagnosticado con ECJ.
- Hayan recibido un injerto de duramadre o córnea.
- Hayan recibido hormona de crecimiento humana.
- Hayan estado al menos 3 meses en Reino Unido desde 1980 a 1996.
- Hayan estado al menos 5 años en Francia a partir de 1980.
- Hayan recibido transfusiones de sangre en el Reino Unido a partir de 1980.
- Hayan recibido insulina bovina a partir de 1980.

Referencias

1. Departamento de Epidemiología. <http://epi.minsal.cl/creutzfeldt-jakob/>
2. Ministerio de Salud de Chile. Subsecretaría de Salud Pública. División de Planificación Sanitaria. Departamento de Epidemiología. Circular B51/15. Circular de Vigilancia Epidemiológica de Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en Chile. Santiago, 18 de julio 2007.
3. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases / [edited by] Gerald L. Mandell, John E. Bennett, Raphael Dolin.—7th ed.
4. The National CJD Research and Surveillance Unit (NCJDRSU). The University of Edinburgh. <http://www.cjd.ed.ac.uk/>
5. European CJD Surveillance Network. <http://www.eurocjd.ed.ac.uk/>
6. Cartier L, et al. Identificación clínica y patológica de las diversas formas de la enfermedad de Creutzfeldt Jakob en Chile. Rev Med Chile 2012; 140: 161-168.
7. Departamento de Estadísticas e Información en Salud – DEIS. <http://www.deis.cl/>
8. SAG. <http://www.sag.cl/>
9. CDC. <http://www.cdc.gov/prions/cjd/index.html>

10.OIE. <http://www.oie.int/en/>

©
Departamento de Epi-
demiología
<http://epi.minsal.cl>

Informe a cargo de: Rodrigo Fuentes Bravo
(rodrigo.fuentes@minsal.cl)
Edición a cargo de: Patricia Salvadó Verches
(patricia.salvado@minsal.cl)
