



UNIVERSIDAD DE CHILE  
FACULTAD DE MEDICINA  
ESCUELA DE KINESIOLOGIA

EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT JAKOB EN CHILE  
ENTRE LOS AÑOS 2001 A 2007. ESTUDIO DE TASAS REGIONALES DE  
MORBIMORTALIDAD.

CÉSAR ESPINOZA ORDOÑEZ  
SEBASTIÁN HENRÍQUEZ MORAGA

EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT JAKOB EN CHILE  
ENTRE LOS AÑOS 2001 A 2007. ESTUDIO DE TASAS REGIONALES DE  
MORBIMORTALIDAD.



Tesis  
Entregada a la  
UNIVERSIDAD DE CHILE  
En cumplimiento parcial de los requisitos  
para optar al grado de  
LICENCIADO EN KINESIOLOGIA

FACULTAD DE MEDICINA

por

CÉSAR ESPINOZA ORDOÑEZ  
SEBASTIÁN HENRÍQUEZ MORAGA

2011

DIRECTOR DE TESIS: DRA. VIOLETA DÍAZ TAPIA

## AGRADECIMIENTOS

Agradecemos la colaboración del Departamento de Neurología y Neurocirugía del Hospital Clínico de la Universidad de Chile por prestarnos sus instalaciones para el desarrollo de esta investigación y a su personal por la prestancia y buena disposición frente a los distintas solicitudes que surgieron en el desarrollo de este proyecto.

A la Escuela de Kinesiología de la Universidad de Chile, por la ayuda brindada en la parte administrativa, y por el apoyo que permitió nuestra participación en el Congreso Nacional de Neurología, Psiquiatría y Neurocirugía realizado en Pucón.

A los Kinesiólogos Juan Antinao y Giovanni Olivares, por el apoyo logístico en la confección de este trabajo.

A la Profesora Ilse López por su valiosa guía en el análisis estadístico de nuestro proyecto.

A la Profesora Sylvia Ortiz por su preocupación y constante tutoría en la realización de nuestro seminario de investigación.

Finalmente queremos agradecer el invaluable apoyo, guía y motivación de nuestra tutora la Doctora Violeta Díaz, por creer en nuestras capacidades y potenciarlas, por permitirnos participar en congresos y llevar nuestro proyecto a nivel nacional e internacional, y por hacernos crecer como profesionales y personas.

*A mi familia y polola,  
por el apoyo incondicional y comprensión que tanto necesité en esos momentos.  
A mi compañero Sebastián por las incontables horas y esfuerzo que dedicamos a los  
proyectos emprendidos en este camino largo y con obstáculos que tuvimos que sortear.  
A mi amigo Baltazar por su apoyo y palabras de aliento.*

*César.*

*A mis padres, hermanos y abuelita, por acompañarme y siempre creer en mí.  
A mí compañero y futuro colega César por su paciencia, comprensión y entusiasmo en este  
proyecto que emprendimos y que finalmente, frente a todas las adversidades, pudimos  
culminar.*

*A mis amigos Lucas, Miguel, Juan Pablo y Felipe  
por apoyarme en los momentos difíciles y acompañarme en esta etapa de mi vida.  
A mi padrino universitario Giovanni por guiarme y ayudarme en este proyecto.*

*Sebastián.*

## ÍNDICE

RESUMEN.....	i
ABSTRACT.....	ii
ABREVIATURAS.....	iii
INTRODUCCIÓN.....	1
Marco teórico	
Definición.....	2
Factores asociados.....	3
Tratamiento.....	3
Clasificación.....	4
Epidemiología.....	7
Etiopatogenia.....	9
Signos y síntomas.....	9
Diagnóstico.....	10
Planteamiento del problema	
Pregunta de investigación.....	12
Propósito de la investigación.....	12
Justificación.....	12
Objetivos generales.....	13
Objetivos específicos.....	13
MATERIALES y MÉTODOS.....	14
Diseño y metodología de estudio.....	14
Tamaño y definición de la muestra.....	14
Criterios de inclusión.....	14
Criterios de exclusión.....	14
Definición de variables.....	15
Variables desconcertantes.....	16
Análisis estadístico.....	17
Cálculo de tasas.....	18
RESULTADOS.....	19
Hospitalizaciones.....	19
Mortalidad.....	24
CONCLUSIONES.....	30
DISCUSIÓN.....	31
PROYECCIONES.....	34
BIBLIOGRAFÍA.....	35
ANEXOS.....	36
ANEXO 1.....	36
ANEXO 2.....	37
ANEXO 3.....	38
ANEXO 4.....	39
ANEXO 5.....	40

## LISTA DE TABLAS

Tabla 1.....	19
Tabla 2.....	24

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1.....	20
Figura 2.....	21
Figura 3.....	22
Figura 4.....	23
Figura 5.....	23
Figura 6.....	25
Figura 7.....	26
Figura 8.....	27
Figura 9.....	28
Figura 10.....	29

## Resumen

La Enfermedad de Creutzfeldt–Jakob es la encefalopatía espongiiforme humana más común, producida por una proteína infectante llamada prion, el cual es codificado en el gen PRNP del cromosoma 20. Ésta tiene una distribución mundial, cuyas tasas de mortalidad se encuentran entre 0,5 y 1 por millón de habitantes, mientras en Chile afecta a 2 o más personas por millón de habitantes. Por esto último, el objetivo de este estudio fue determinar la distribución regional de la enfermedad en el país, a través de un estudio descriptivo y retrospectivo de tasas de hospitalizaciones y mortalidad de la enfermedad del año 2001 al 2007, calculadas a partir de los datos de egresos hospitalarios y mortalidad del MINSAL de los años 2001 al 2007 registrados con diagnóstico de enfermedad de Creutzfeldt Jakob, según el código CIE 10 A-810. Los resultados obtenidos correspondieron: en hospitalizaciones 230 egresos cuya edad promedio fue 57.8 años (SD  $\pm$ 12). La tasa promedio de hospitalizaciones para el país (2001-2007) por millón de habitantes con 95% IC fue; 2.00 (1.31-2.69). Las tasas en macro regiones con 95% IC fueron; Norte 0.67 (-0.49-1.82); Centro 2.03 (1.15-2.92) y Sur 2.61 (1.08-4.14). El ratio hombre-mujer fue 2:3. En mortalidad se registraron 339 fallecimientos cuya edad promedio fue 58.93 años (SD $\pm$ 10.2). La tasa promedio de mortalidad con 95 % IC para el país (2001-2007) fue; 2.96 (2.12 a 3.80). Las tasas en macro regiones con 95% IC fueron; Norte 1.34 (-0.30-2.97); Centro 2.86 (1.80-3.91) y Sur 4.11 (2.19-6.04). El ratio hombre-mujer fue 5:6. En conclusión las tasas de mortalidad son ligeramente mayores que las tasas de hospitalizaciones. La distribución de las tasas es mayor en la macro región sur, siendo significativo para las de mortalidad. La mayor cantidad de muertes y hospitalizaciones se presentan en el rango de 60 o más años, siendo significativo en el primero.

## **Abstract**

Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) is the most common human spongiform encephalopathy, caused by an infectious protein called a prion, which is encoded in the PRNP gene on chromosome 20. This is a disease has a worldwide distribution, with mortality rates between 0.5 and 1 per million inhabitants, while in Chile it affects 2 or more persons per million inhabitants. Because of the latter, the aim of this study was to determine the regional distribution of the disease in the country, through a descriptive and retrospective study of hospitalization and mortality rates of CJD from 2001 to 2007, calculated from MINSAL hospital data's discharge and mortality between the years 2001 to 2007 registered with a diagnosis of Creutzfeldt Jakob disease, according to the CIE10 A-810 code.

The results corresponded to: 230 hospitalizations discharges whose average age was 57.8 years ( $SD \pm 12$ ). The average rate of hospitalizations for the country (2001-2007) per million inhabitants was 95% IC was; 2.00 (1.31-2.69). The rates on macro regions with a 95% IC were; North 0.67 (-0.49-1.82), Centre 2.03 (1.15-2.92) and South 2.61 (1.08-4.14). The male-female ratio was 2:3. On Mortality were registered 339 deaths whose average age was 58.93 years ( $SD \pm 10.2$ ). The average mortality rate with 95% IC for the country (2001-2007) was; 2.96 (2.12 to 3.80). The rates on macro regions with 95% IC were: North 1.34 (-0.30-2.97), Centre 2.86 (1.80-3.91) and South 4.11 (2.19-6.04). The male-female ratio was 5:6. In conclusion mortality rates are slightly higher than hospitalization rates. The distribution rate is higher in the southern macro region, being significant for mortality's. Most deaths and hospitalizations occur in the range of 60 or more years, being significant in the first.

## **Abreviaturas**

ECJ: Enfermedad de Creutzfeldt Jakob

eECJ: Enfermedad de Creutzfeldt Jakob esporádica

fECJ: Enfermedad de Creutzfeldt Jakob familiar

iECJ: Enfermedad de Creutzfeldt Jakob iatrogénica

IC: intervalo de confianza

nvECJ: Enfermedad de Creutzfeldt Jakob nueva variante

pmh: por millón de habitantes

SD: desviación estándar

TME: tasa de mortalidad estandarizada

TSE: encefalopatía espongiformes transmisibles

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Creutzfeldt Jakob (ECJ) es la encefalopatía espongiforme transmisible humana más común dentro de las cuatro enfermedades que conforman este grupo (kuru, síndrome de Gerstmann-Straüssler-Scheinker y el insomnio familiar fatal). La enfermedad se produce por una acumulación de una forma anormal de amiloide llamado prión y que es codificado por el gen PRNP ubicado en el cromosoma 20. Esta proteína tiene la capacidad de, ya sea por si sola o asociada a otra molécula (lo cual se desconoce), infectar a su huésped cuando es inoculado. Se conocen en la actualidad cuatro formas de presentación de ECJ: la esporádica, que no se conoce el motivo que gatilló la enfermedad; familiar, donde de manera hereditaria (autosómica dominante) se transmite la mutación a la siguiente generación; iatrogénica, a través de trasplantes de tejidos del sistema nervioso infectado o tratamientos con hormona pituitaria; y la nueva variante, en la que se postuló que estaba dada por el consumo de carne contaminada con encefalopatía espongiforme bovina. De todas estas formas la más común es la esporádica, con un muy alto porcentaje, seguida de la familiar, la iatrogénica y la nueva variante.

En el mundo la tasa de incidencia es de 1 caso pmh al año, se ha presentado en todo el mundo, y se desarrolla principalmente en personas mayores de 50 años, y el género femenino supera levemente al número de casos masculino.

Existe una amplia gama de síntomas que se pueden dividir principalmente en: motores, psiquiátricos y autonómicos. El diagnóstico confirmatorio se hace por análisis post mortem y hasta el día de hoy no existe tratamiento que cure la enfermedad, la cual es de evolución muy rápida y letal en la totalidad de los casos.

En Chile la ECJ tiene una tasa muy elevada comparada con la mundial con 2 a 3 casos pmh al año, y la forma familiar ocurre en el doble de los casos comparados con los índices del mundo.

### **Marco Teórico**

#### **Definición**

Encefalopatías espongiformes transmisibles (TSEs)

Son enfermedades infecciosas y transmisibles fatales, que afectan a humanos y animales.

En general presentan períodos de incubación prolongados y cursan con un lento proceso degenerativo neurológico no inflamatorio, una vez adquiridos los síntomas estos llevan invariablemente a la muerte, ya que no existe actualmente un tratamiento (Bradley, 2004) (Rabenau, 2004) (Richard 1998). Las TSEs tienen características de ambas: genéticas e infecciosas y son ciertamente transmisibles. Entre ellas encontramos destacadas en animales la Encefalopatía Espongiforme Bovina (EEB) y el Scrapie (en ovejas); y en el humano el Kuru, el síndrome Gertsman-Straussler-Shinker, el Insomnio Familiar Fatal (IFF) y la Enfermedad de Creutzfeldt- Jakob (ECJ), siendo esta última la más común (Bradley, 2004)(Rabenau, 2004).

El agente causante de las TSEs es una proteína infectante llamada Prión, que no es más que una forma aberrante de una proteína que se encuentra normalmente en la superficie celular (PrP) (Bradley, 2004)(Rabenau, 2004).

Enfermedad de Creutzfeldt Jakob (ECJ)

En 1921 Jakob reportó 4 casos de enfermedad crónica neurológica que parecía ser similar a la reportada por Creutzfeldt un año anterior. De ahí en adelante Jakob y sus estudiantes comenzaron a apreciar gradualmente las características clínicas y patológicas de la enfermedad, sumado a lo anterior, el exitoso uso de la transmisibilidad experimental como

base para el diagnóstico durante la década de los 70 y 80, completó esencialmente el espectro de características de la ECJ (Bradley, 2004).

ECJ es una enfermedad transmisible fatal que se presenta clínicamente con una demencia rápida y progresiva, ataxia y movimientos involuntarios debido a la afección del cerebro y el cerebelo, como también de vías piramidales y extrapiramidales del sistema nervioso central (SNC). La evolución clínica lleva invariablemente a la muerte en un promedio de 7 meses (Bradley, 2004).

La ECJ se encuentra clasificada en la CIE-10 en la categoría de enfermedades del sistema nervioso central por virus lento, con código A 81.0.

#### Factores Asociados

Los factores de riesgo para desarrollar la enfermedad no son todavía identificados, sin embargo existen investigaciones que apoyan que existen asociaciones como historia familiar de ECJ, historia de enfermedades psicóticas y otras como historia familiar de demencia, historia de poliomielitis, sujetos empleados como profesionales de la salud y sujetos expuestos a contacto con vacas y ovejas (Wientjens, 1996) (Hillier, 2000).

#### Tratamiento

A pesar de que esta enfermedad fue descrita hace más de 50 años actualmente no existe tratamiento para la ECJ o cualquier otra enfermedad priónica (Díaz,2008) (Stewart, 2008).

#### Clasificación

Conforme a su etiología, la ECJ ha sido clasificada en esporádica, familiar e iatrogénica (Cartier, 2006) (El Saadany, 2005). A estas tres formas se le suma también la nueva variante de ECJ que fue reportada a mediados de los años 90 por los sistemas de vigilancia implementados en Inglaterra a raíz de una epidemia de EEB (Araujo 2001).

A continuación mencionaremos las principales características de estas 4 formas de presentación de ECJ:

- ❖ *Esporádica (eECJ)*: es la forma de presentación más común de ECJ, siendo responsable del 85 a 90% de los casos de esta enfermedad en el mundo. Su incidencia es de entre 0,5 a 1 casos pmh al año y afecta tanto a hombres como a mujeres. El rango etario donde se presenta predominantemente es entre los 45 a 75 años, caracterizándose por una demencia progresiva rápida. La causa de la eECJ es aún desconocida, aunque en un momento se pensó que se debía al consumo de restos de sesos de ovinos y caprinos que sufrieron scrapie, se descartó al no existir evidencia epidemiológica. En Chile, como también en el resto del mundo, corresponde a la forma más frecuente de presentación de la enfermedad (Velásquez-Pérez, 2007) (El Vigía, 1999) (Araujo, 2001).
  
- ❖ *Familiar (fECJ)*: representa entre un 10 a 15% de los casos de ECJ en el mundo. Se transmite de forma hereditaria, posee un patrón autosómico dominante, se asocia a la mutación del gen PRNP, responsable de la formación de la proteína priónica, siendo la ubicación más común el brazo corto del cromosoma 20 en el codón 102 (Velásquez-Pérez, 2007) (Araujo, 2001). En Chile la fECJ tiene una muy alta incidencia contrastándose con la incidencia mundial, alcanzando el 22% de los casos y la edad promedio de muerte alcanzó los 55 años (El Vigía, 1999). Un estudio realizado por Cartier y colaboradores el año 2006 a cuatro familias chilenas donde por lo menos uno de sus integrantes había fallecido por ECJ arrojó que el 17,5% de los familiares había contraído la enfermedad y que el 70,2% de los

mismos (40/57) presentaba algún cambio en su genotipo que sugería susceptibilidad a desarrollar la ECJ. (Cartier, 2006)

*Genotipos de la enfermedad:* se ha establecido que la forma clínica de la enfermedad se relaciona con los posibles genotipos del codón 129 del cromosoma 20. Estas son 6 formas clínicas Met/Met, Val/Val o Met/Val pudiendo ser cada una larga (tipo I) o corta (tipo II). Además si el codón 200 presenta genotipo Glu/Lys hace que el individuo sea más susceptible desarrollar la ECJ.

- ❖ *Iatrogénica (iECJ):* son casos muy raros, y representan a menos del 1% de los afectados por ECJ (Cartier, 2006). La iECJ se adquiere por contacto con instrumentos contaminados donde los pacientes han sido sometidos a procedimientos neuroquirúrgicos o han tenido contacto con tejido cerebral de personas fallecidas infectadas, como ocurre en los trasplantes de cornea o en los injertos de duramadre. También se han descrito casos en personas a las que se les han suministrado hormonas hipofisarias humanas (hormona de crecimiento o gonadotrofina). Esta forma tiene un largo período de incubación, tras el cual se hace más evidente (Velásquez-Pérez, 2007) (El Vigía, 1999) (Araujo, 2001) (El Saadany, 2005).

❖ *Nueva Variante (nvECJ)*: se detecta en el Reino Unido a mediados de los años 90. Hasta el año 2002 se habían acumulado ya 87 casos en UK, 3 en Francia, 1 en Irlanda (Araujo, 2001) y 1 en Canadá (El Saadany, 2005), aunque no se descarta la aparición de nuevos casos en los próximos años debido a que tiene un período largo de incubación (5 a 10 años) (El Vigía, 1999). La evidencia apoya la relación causal que existe entre la nvECJ y la EEB, de hecho no se han registrado casos de nvECJ en zonas libres de EEB y los estudios de laboratorio muestran características moleculares y biológicas idénticas entre ambas patologías, humana y animal. Sin embargo se han encontrado casos de personas infectadas por transfusiones de sangre contaminada con priones (Velásquez-Pérez, 2007).

Opuestamente a la presentación clásica de ECJ la nvECJ afecta a personas más jóvenes (menores a 50 años), cuyas manifestaciones clínicas características son: síntomas sensoriales y psiquiátricos al inicio y posteriormente (al cabo de unas semana o meses) la aparición de síntomas neurológicos como ataxia, mioclonía y demencia. La nvECJ dura aproximadamente 6 meses, y el EEG se muestra difusamente alterado, lo que no le confiere un carácter diagnóstico, aunque los cambios anatomopatológicos típicos sí están: cambios espongiiformes en el encéfalo, en conjunto con las placas amiloideas rodeadas de vacuolas y alta concentración de proteínas priónicas (Araujo, 2001).

En nuestro país no se han presentado casos de nvECJ ni tampoco casos de EEB, cuya vigilancia está a cargo del Servicio Agrícola y Ganadero (El Vigía, 1999).

## Epidemiología

### MUNDIAL:

La ECJ presenta una distribución mundial y es la más común de las enfermedades priónicas humanas (Velásquez-Pérez, 2007). Anualmente la mortalidad e incidencia es de entre 0,5 a 1 pmh en el mundo (Cartier, 2006) (Araujo, 2001) (El Saadany, 2005) (Bradley, 2004).

En estudios realizados en Canadá, las categorías etarias que concentraron la mayoría de las muertes fueron las que superaron los 60 años; hubo 368 muertes de un total de 462 casos entre los años 1979 y 2001 (El Saadany, 2005). A esta observación debemos agregar que los afectados por ECJ son en su mayoría mujeres; 245 de 462 casos entre los años 1979 y 2001 (El Saadany, 2005).

Si bien es sabido que el análisis post mortem es el criterio diagnóstico definitivo para establecer la presencia de ECJ, no se realiza en todas las personas que fueron afectadas por esta enfermedad, en Canadá alcanza a menos del 50% (203 de 462 casos) (El Saadany, 2005).

En algunas investigaciones se ha agrupado a la población que ha fallecido por ECJ según la última actividad ocupacional que ejercía, lo que ha arrojado por ejemplo que en Canadá un 33% de los fallecidos ejercían labores en el ámbito de los Servicios (El Saadany, 2005).

## NACIONAL:

En Chile la incidencia está entre 2 a 3 personas pmh al año, poseemos la tasa de incidencia por fECJ más alta del mundo (Cartier, 2006) y no se han registrado casos de nvECJ(Araujo, 2001).

Al año, por ECJ, mueren entre 30 a 40 personas, aunque debemos mencionar que no se ha hecho el diagnóstico anatomopatológico post mortem correspondiente (Cartier, 2006) (Araujo, 2001).

Un estudio epidemiológico en Chile (El Vigía, 1999) que abarcó el período entre 1985 a 1998 mostró que había grandes oscilaciones en las muertes debido al pequeño número de fallecimientos (17 el año 1991 y 39 en 1998) lo que implica una tasa de mortalidad bruta de 1,3 a 2,6 pmh. Al ajustar las tasas por edad y sexo, y agrupar tres períodos de años, se observó que los cambios no fueron importantes. También se observó que las mujeres tienen tasas mayores que la de los hombres, salvo para el rango mayores de 60 años, donde los hombres las superan levemente en el último período. El rango de edad sobre los 60 años también presentó las tasas más altas. El promedio de edad de fallecimiento para el total del periodo de estudio fue de 62 años para hombres y 60 para mujeres. En cuanto a las zonas se dividió al país en macro regiones, siendo la macro región sur la con mayores tasas, aunque por el bajo número de casos, esta diferencia no es significativa (El Vigía, 1999) (Araujo, 2001).

### Etiopatogenia

La etiología de la ECJ y en general de las TSEs se encuentra asociada a la presencia de una proteína malformada en el tejido cerebral, denominada Prión (PrP<sup>sc</sup>), la cual es una isoforma distinta de una proteína que se encuentra normalmente en la superficie celular (PrP<sup>c</sup>). Esta isoforma anómala presenta la misma secuencia aminoacídica pero tiene distinta disposición espacial que su homóloga normal, esto quiere decir que presentan diferencias en su estructura terciaria, lo que le confiere características únicas como la capacidad de autorreplicarse y modificar su comportamiento bioquímico.

Mientras la PrP<sup>sc</sup> es insoluble y resistente a proteinasa K, la PrP<sup>c</sup> es soluble y susceptible a la proteólisis. Además la PrP<sup>sc</sup> es capaz de acumularse y cambiar la disposición espacial de la proteína normal, convirtiéndola en patógena. Es esta acumulación de PrP<sup>sc</sup> la que sería responsable de la patogénesis de la enfermedad priónica y aunque la acumulación extracelular se presenta como placas amiloides de PrP, no son indicadoras de la enfermedad. No existe claridad con respecto a la ubicación de la acumulación de PrP<sup>sc</sup>, presumiblemente sería en las neuronas, sin embargo existe evidencia que se transporta PrP<sup>sc</sup> y PrP<sup>c</sup> a lo largo del axón. (Cartier, 2006) (Collinge, 2005)

### Signos y síntomas

Pese a que existen algunas diferencias menores entre las distintas formas de presentación de la ECJ, en cuanto a velocidad de presentación y desarrollo de los síntomas, podemos establecer de igual manera un patrón común de signos y síntomas.

La ECJ es letal en un 100% y de evolución rápida (menos de un año) (ECJ Chile 85-98). Suele desarrollarse entre la quinta y sexta década de vida, salvo la nvECJ que se presenta a más temprana edad (Cartier, 2006).

La expresión clínica puede ser variada en un inicio, lo que dificulta el diagnóstico, pero siempre converge hacia:

- Un cuadro demencial subagudo rápidamente progresivo, cambios de humor, trastornos psicoafectivos y del sueño.
- Síntomas motores piramidales, extrapiramidales y cerebelosos como hiperestesia, hiperreflexia, fasciculaciones musculares, mioclonías, temblor de las extremidades superiores, disartria e inestabilidad de la marcha y convulsiones entre otros.
- Alteraciones visuales, bradicardia y otras alteraciones del ritmo cardíaco.

Finalmente el paciente llega a un mutismo akinético (Cartier, 2006) (Velásquez-Pérez, 2007).

### Diagnóstico

Existen numerosas pruebas que ayudan a orientar el diagnóstico, además del examen clínico, pero el análisis post mortem sigue siendo el diagnóstico confirmatorio (Velásquez-Pérez, 2007).

En la actualidad, de las pruebas que permiten guiar el diagnóstico clínico de la ECJ, podemos encontrar:

- Examen citoquímico estándar de líquido cefalorraquídeo (LCR): pudiese ser normal, aunque presenta aumento de la proteína 14-3-3 (LCR 14-3-3), así como de la metaloproteinasa MMP-9 (Cartier, 2006).
- Electroencefalograma (EEG): presenta una actividad espicular pseudoperiódica característica (Cartier, 2006).
- Imágenes por resonancia magnética: se realiza con técnicas de difusión, lo que podría evidenciar hiperintensidades en los núcleos estriados (putamen y caudado) y en áreas de la corteza cerebral (Velásquez-Pérez, 2007) (Cartier, 2006).

- Tomografía computarizada con emisión de fotón único (Velásquez-Pérez, 2007).
- Marcador PrPEcJ: que posee una mayor certeza diagnóstica. Este marcador puede ser detectado mediante Western blot, histoblot o microscopía electrónica y otras técnicas de inmunohistoquímica (Velásquez-Pérez, 2007).
- Análisis post mortem: es la única manera cierta de confirmar la ECJ. Se realiza a partir de muestras de encéfalo a través de biopsias o autopsias, donde la apariencia esponjosa y porosa de la corteza cerebral, el tálamo, los núcleos basales y niveles cerebelares son evidentes, además de la pérdida neuronal progresiva y proliferación glial. Este conjunto de lesiones es conocido como el estado esponjiforme. También se pueden encontrar difusamente depósitos de sustancias en forma de placa amiloide rodeada de vacuolas y eventualmente la presencia de la proteína prión en el sistema nervioso central (Velásquez-Pérez, 2007) (Cartier, 2006).

Aunque se han hecho esfuerzos en investigaciones orientadas a encontrar un método que permita hacer un diagnóstico de la ECJ en personas asintomáticas, no se ha logrado conseguir la especificidad y sensibilidad necesarias. A esto habría que agregar que fuesen empíricamente aplicables (costos, aceptabilidad, seguridad del paciente, entre otros) (Araujo, 2001).

Lo anterior cobra especial relevancia, considerando que actualmente existe un importante porcentaje de diagnósticos errados, que confunden otras patologías que presentan síntomas similares con la ECJ, demostrándose que un 32% de las confirmaciones con análisis post mortem no son enfermedades priónicas. (Numthip, 2011)

## **Planteamiento del problema**

### *Preguntas de investigación*

1. ¿Cómo se distribuyen los casos de ECJ en las distintas regiones del país?
2. ¿Existe distribución estacional de la ECJ en el país?

### *Propósito de la Investigación*

Describir la distribución de la ECJ en Chile, a través del estudio de tasas de hospitalizaciones y mortalidad de esta patología en cada una de las regiones del país y describir la distribución estacional de ésta misma, para la búsqueda futura de posibles factores ambientales relacionados con la ECJ.

### *Justificación*

La ECJ es una patología mortal que a pesar de presentar pocos casos, es una enfermedad que tiene una distribución en todo el mundo y que debido a su etiología aun sin esclarecer debe estar en constante vigilancia epidemiológica para la detección oportuna de zonas de alto riesgo o un aumento en la incidencia.

Chile presenta mayores tasas de incidencia que el promedio mundial, ascendiendo a 2 casos pmh, presenta mayor porcentaje de casos del tipo familiar de ECJ y además no se encuentran estudiadas las tasas de hospitalizaciones por lo que es relevante estudiar zonas con mayor número de casos. Lo anterior podría plantear las bases para futuras investigaciones que quisieran estudiar factores de riesgo, proponer nuevas hipótesis y búsqueda de clúster en zonas de alta prevalencia y mortalidad.

### Objetivos Generales

- Conocer la distribución de la población diagnosticada con ECJ en las diferentes regiones del país.
- Conocer la distribución estacional de ECJ

### Objetivos específicos

- Caracterizar a la población de ECJ por regiones según sexo y edad.
- Estudiar tasas de mortalidad y hospitalizaciones de ECJ por regiones.
- Estudiar la tendencia estacional de hospitalizaciones.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

### *Diseño y metodología de estudio*

Estudio descriptivo y retrospectivo de tasas de hospitalizaciones y mortalidad de ECJ del año 2001 al 2007, calculadas a partir de la base de datos del MINSAL.

### *Tamaño y definición de la muestra*

El universo de estudio fue el país. Los datos fueron obtenidos de la base de datos de egresos hospitalarios y mortalidad del MINSAL de los años 2001 al 2007 registrados con diagnóstico de enfermedad de Creutzfeldt Jakob, categoría de infecciones del sistema nervioso central por virus lentos, según el código CIE 10 A 81.0 en todas las regiones del país.

### *Criterios de inclusión*

Se consideraron dentro del estudio a los pacientes que estaban dentro de la base de datos de egresos hospitalarios y mortalidad del MINSAL con código CIE 10 A 81.0 entre los años 2001 y 2007 de todas las edades y ambos sexos.

### *Criterios de exclusión*

No se consideraron a los pacientes con código distinto al correspondiente al de ECJ (infecciones del sistema nervioso central por virus lentos), a pacientes que hayan sido registrados antes del 2001 o después del 2007 y a los pacientes que presentan datos insuficientes en la base de datos de egresos hospitalarios del MINSAL.

## Definición de Variables

### *1. Curso de la enfermedad:*

Definición Conceptual: Distintos estadios de la enfermedad a medida que progresa: hospitalización y muerte.

Definición operacional: análisis del proceso evolutivo de la ECJ a través de tasas de hospitalizaciones y mortalidad.

### *Indicadores*

Tasa de hospitalizaciones: cociente entre población hospitalizada por ECJ y población expuesta de la región o país.

Tasas de mortalidad: cociente entre población fallecida por ECJ y población expuesta de la región o país.

### *Estacionalidad*

Definición conceptual: fluctuaciones en periodos menores a un año que se suelen repetir año a año. Verano (Enero, Febrero, Marzo), Otoño (Abril, Mayo, Junio), Invierno (Julio, Agosto, Septiembre) y Primavera (Octubre, Noviembre, Diciembre).

Definición operacional: porcentaje de casos de hospitalización en cada estación en el periodo 2001 a 2007.

### *Sexo*

Definición conceptual: Condición orgánica. Masculina o femenina.

Definición operacional: Género indicado en la base de datos de egresos hospitalarios del MINSAL.

### *Edad*

Definición conceptual: magnitud de tiempo, medida en años, que ha vivido una persona.

Definición operacional: edad registrada en la base de datos del MINSAL en el momento del egreso hospitalario o fallecimiento.

### *Fecha de egreso hospitalario*

Definición conceptual: fecha en que el paciente egresó del servicio de salud en que permaneció internado.

Definición operacional: fecha registrada en la base de datos del MINSAL.

### *Año de fallecimiento*

Definición conceptual: año en que el paciente fallece.

Definición operacional: Año registrado en la base de datos del MINSAL.

### *Variables desconcertantes*

Las variables desconcertantes podrían ser que existan errores en el diagnóstico de la enfermedad, pacientes que se hospitalicen en más de una región o que ingresen a atención en una región distinta a la de su origen y errores en la codificación en la base de datos del MINSAL.

### Análisis Estadístico

Las características demográficas extraídas de las bases de datos de hospitalizaciones y mortalidad se analizaron utilizando moda, mediana, promedio, rango (mínimo y máximo) y desviaciones estándar. Las tasas regionales fueron calculadas con la población nacional estimada para el año 2004. Las tasas nacionales se estandarizaron a la población del CENSO 2002.

Se dividió al país en tres macro regiones (Norte, Centro y Sur) según la división regional antigua que contemplaba trece regiones. La macro región Norte abarca de la I a la IV, la macro región Centro de la V a la VII incluyendo la RM y la Sur de la VIII a la XII. Se estudiaron las diferencias entre las tasas de macro regiones, y se compararon con diferencia de proporciones de dos muestras con un valor estadístico de significación de  $\alpha = 0,05$  y con un intervalo de confianza de 95%.

La estacionalidad se comparó con diferencia de proporciones de dos muestras para todo el país en la totalidad del período en estudio.

Para el análisis estadístico se utilizaron los programas Excel y Stata.

## **Cálculo de Tasas**

### **Tasa de hospitalizaciones por ECJ nacional y por regiones**

Se calcularon las tasas de hospitalizaciones considerando el número total de egresos hospitalarios por ECJ. El denominador de las tasas estará constituido por la población estimada de cada una de las regiones según proyecciones del INE para la mediana del período 2001-2007 (2004).

### **Tasa Mortalidad por ECJ nacional y por regiones**

La mortalidad corresponde al número de pacientes fallecidos por ECJ dividido por la población expuesta para la región en la mediana del periodo (2004).

### **Estacionalidad**

Se contabilizó el número de casos hospitalizados según el mes de ingreso al servicio de salud (fecha de egreso menos los días de hospitalización de cada paciente) en las distintas estaciones del año consideradas con el mes completo (Verano: Enero, Febrero, Marzo; Otoño: Abril, Mayo, Junio; Invierno: Julio, Agosto, Septiembre; Primavera: Octubre, Noviembre, Diciembre). Se analizó cada estación para determinar si una presentaba mayores porcentajes de hospitalización.

## RESULTADOS

### Hospitalizaciones

De la base de datos del MINSAL se obtuvieron 230 registros de egresos hospitalarios con diagnóstico de ECJ durante los 7 años de estudio. Fueron excluidos del análisis 2 casos por no presentar región de origen.

Las características generales del total de las hospitalizaciones fueron: Los días totales de hospitalización fueron de 7421, con un promedio de  $32,47 \pm 63,46$  días por hospitalización, con un rango entre 1 y 535 días. Su edad promedio fue de  $57,79 \pm 11,97$  años. El 60,96% de las hospitalizaciones fueron mujeres y la razón mujer: hombre fue 3:2. Los promedios de días de hospitalización por año son bastante similares con rangos muy amplios. La tasa promedio de hospitalizaciones para el período fue de 2 pmh. ANEXO 3

*Tabla 1. Características generales de la población hospitalizada por ECJ. Chile 2001-2007.*

Características	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	Periodo
<b>Hospitalizaciones</b>	30 (100%)	22 (100%)	25 (100%)	28 (100%)	43 (100%)	42 (100%)	38 (100%)	228
<b>Mujeres</b>	19 (63,3%)	14 (63,6%)	18 (72%)	20 (71,4%)	23 (53,5%)	28 (66,7%)	17 (44,7%)	139
<b>Hombres</b>	11 (36,7%)	8 (36,4%)	7 (28%)	8 (28,6%)	20 (46,5%)	14 (33,3%)	21 (55,3%)	89
<b>MDH</b>	11,5	25	22	15,5	9	15	11,5	15
<b>RdH</b>	1-92	1-263	1-535	1-139	1-224	1-98	1-391	1-535
<b>DHT</b>	617	968	1819	559	921	1220	1317	7421

MDH= Mediana días de hospitalización, RdH= Rango de días de hospitalización, DHT= Días hospitalizados totales.

El promedio nacional de tasas de hospitalizaciones varía entre 1,36 el año 2002 y 2,62 pmh en el año 2006.

Las regiones de Bío-Bío, Aysén y la Región Metropolitana presentaron las tasas más altas en todo el país, siendo Aysén la región que obtuvo la tasa más alta del periodo de estudio en el año 2002 con 13,34 (-9,50-36,18) casos pmh. (ANEXO 1)

Las regiones con tasas más bajas fueron Antofagasta, Coquimbo y Magallanes, ya que no se presentaron casos en todo el período. (ANEXO 1)

Dentro de las regiones que presentan casos de hospitalización por ECJ las que presentan las tasas más bajas se encuentra Maule, La Araucanía y Los Lagos. Destacando la región de los Lagos con la tasa más baja del período el año 2007, que fue de 0,87 (-0,84-2,57) La región Metropolitana presenta tasas que varían entre 1,71 (0,70-2,72) a 2,89 (1,58-4,20) pmh. (ANEXO 1)

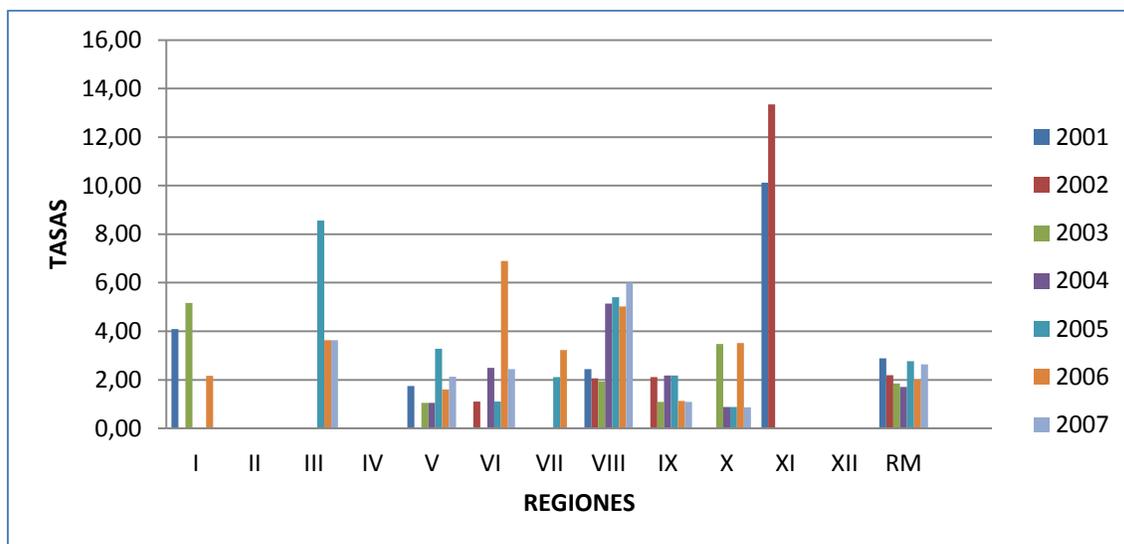


Figura 1. Tasas de hospitalizaciones (x 1.000.000 habitantes, 95% IC) por ECJ según región. Chile 2001-2007.

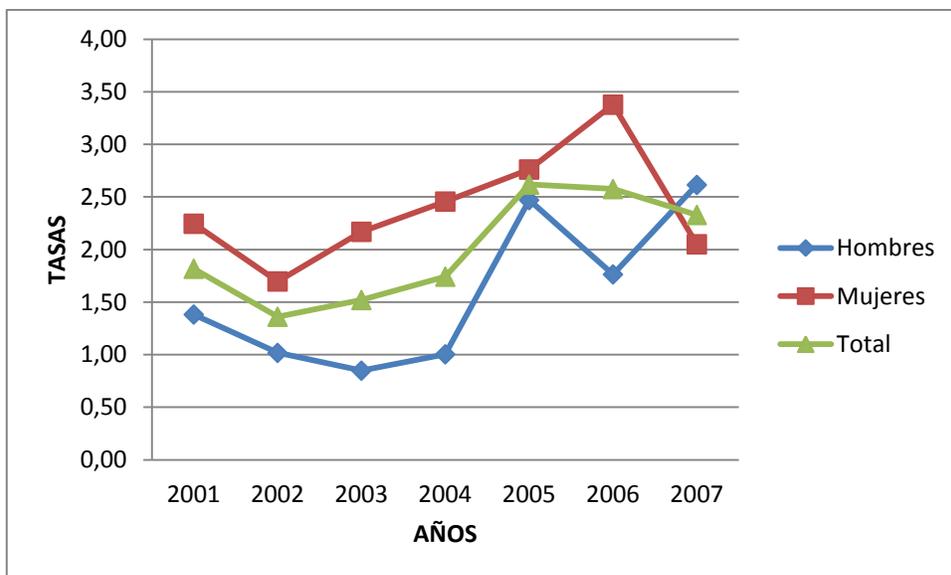


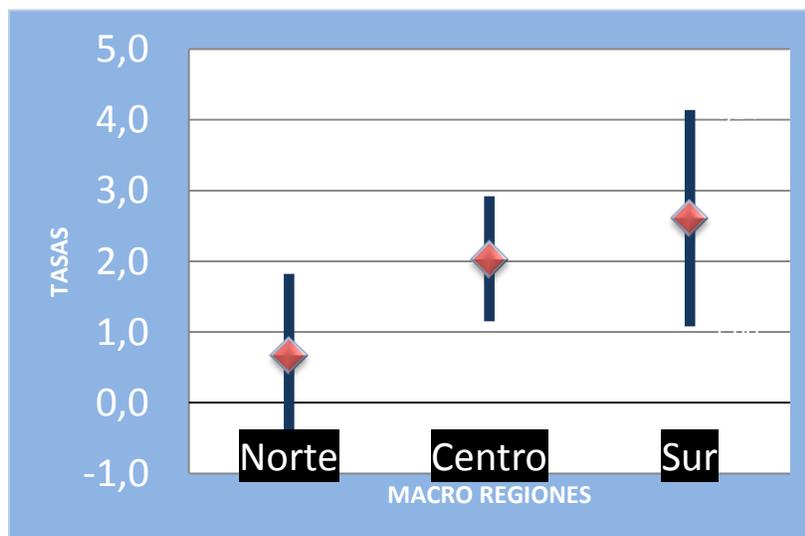
Figura 2. Tasas de hospitalizaciones (x 1.000.000 habitantes, 95% IC) por ECJ según sexo y año. Chile 2001-2007.

En las hospitalizaciones realizadas por el sexo masculino los valores van desde una tasa mínima de 0,85 pmh el año 2003 hasta una máxima de 2,62 pmh en el año 2007.

Según el Gráfico 2, se evidencia un claro aumento del año 2004 al 2005 con una tasa de 1 a 2,47 pmh. Por otra parte, las tasas para el sexo femenino, como se muestra en el Gráfico 2, presentan valores más altos que el sexo masculino, excepto el año 2007 en el cual es menor. El valor más alto para mujeres se obtuvo el año 2006 con una tasa de 3,38 pmh. La tendencia de las tres líneas sexo masculino, femenino y total tienden al aumento hacia el año 2005 donde presentan tasas similares.

### Macro Regiones

Se consideraron las macro regiones como la suma de las poblaciones de regiones completas. Las tasa pmh más elevada la presentó la macro región sur 2,61 (95%IC 2,61-4,14) y la menor la macro región norte 0,67 (95% IC -0,49-1,82), aunque la diferencia entre las macro regiones no es significativa ( $p = 0,05$ ).



*Figura 3. Tasas promedio de hospitalizaciones (x 1.000.000 habitantes, 95% IC) por ECJ según macro regiones, Chile 2001-2007.*

### Estacionalidad

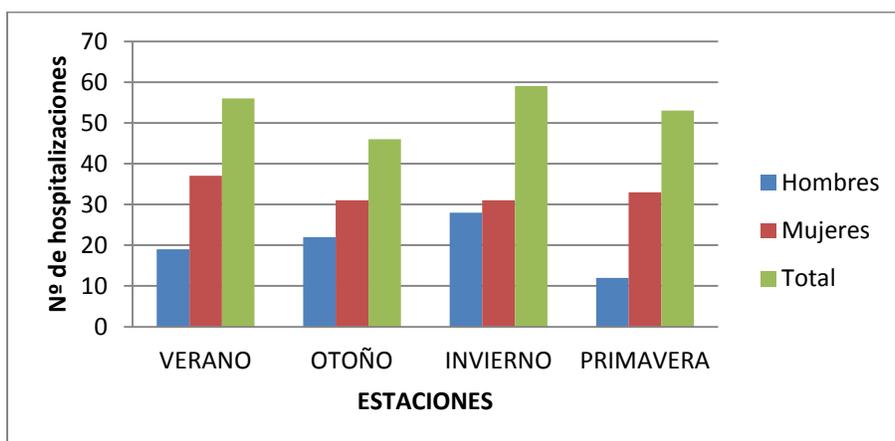


Figura 4. Número de hospitalizaciones según estaciones del año y sexo. Chile 2001-2007.

El mayor número de ingresos hospitalarios se generó en los meses de invierno y el menor en otoño, pero no se presentaron diferencias significativas. El sexo femenino presentó mayor cantidad de ingresos hospitalarios que los hombres independiente de la estación del año. El sexo masculino presenta la mayor cantidad de casos en invierno y la menor cantidad de casos en primavera.

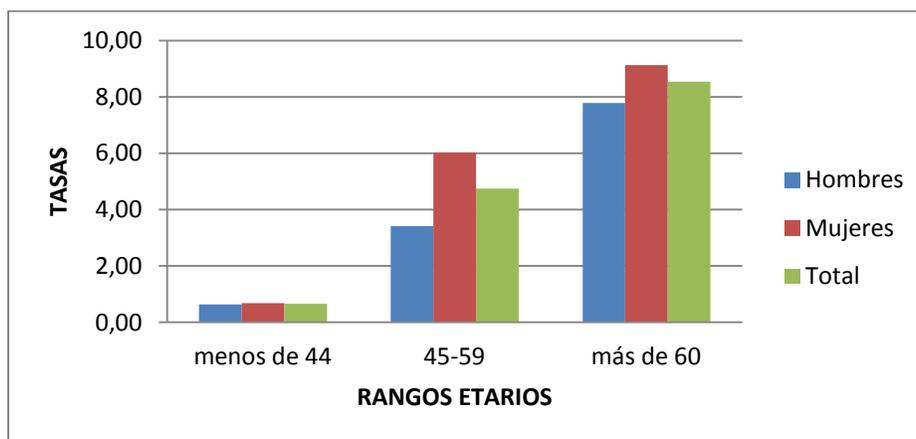


Figura 5. Tasas de hospitalizaciones promedio por ECJ según grupos etarios y sexo. Chile. 2001-2007

Las hospitalizaciones presentan una distribución ascendente continua con respecto a la edad. En ambos sexos, el punto más alto se alcanza en el rango mayor a 60 años. El número

de mujeres hospitalizadas fue mayor que la del sexo masculino independiente del rango etario.

Se evidencia que existe una tendencia al aumento de las tasas a medida que avanza la edad, presentándose las mayores tasas en el rango de edad mayor a 60 años para todos los años, excepto para año 2001 que presenta su mayor tasa en el rango entre 45 y 59 años. ANEXO

4

### Mortalidad

*Tabla 2. Características generales de la población fallecida por ECJ. Chile 2001-2007*

<b>Características</b>	<b>2001</b>	<b>2002</b>	<b>2003</b>	<b>2004</b>	<b>2005</b>	<b>2006</b>	<b>2007</b>
<b>Fallecimientos</b>	35 (100%)	38 (100%)	41 (100%)	54 (100%)	56 (100%)	55 (100%)	60 (100%)
<b>Hombres</b>	11 (31,43%)	16 (42,11%)	17 (41,46%)	25 (46,30%)	29 (51,79%)	22 (40,00%)	35 (58,33%)
<b>Mujeres</b>	24 (68,57%)	22 (57,89%)	24 (58,54%)	29 (53,70%)	27 (48,21%)	33 (60,00%)	25 (41,67%)
<b>EP (años)</b>	59,26	60,47	58,37	58,87	58,04	58,76	59,18
<b>RE (años)</b>	39-84	42-84	34-85	37-95	39-83	34-73	34-84

EP= edad promedio; RE = rango edad (mínimo – máximo)

Para el total del período analizado (2001-2007) las notificaciones acumuladas por ECJ fueron de 339 muertes. El número de casos muestran una tendencia al aumento con el transcurso de los años. El año que presentó menor cantidad de fallecidos fue el año 2001 (35 decesos), mientras que el que presentó la mayor cantidad de muertes fue el año 2007 (60 decesos). La tasa de mortalidad estandarizada para la totalidad del período estudiado fue de 2,96 pmh.

Para la distribución por sexo del total de 339 fallecimientos, 184 fueron mujeres (54,28%) y 155 fueron hombres (45,72%).

El promedio de edad de los fallecidos fue de 58,93 años, la moda fue de 59 años, el más joven de los fallecidos tenía 34 años y el más longevo 95 años.

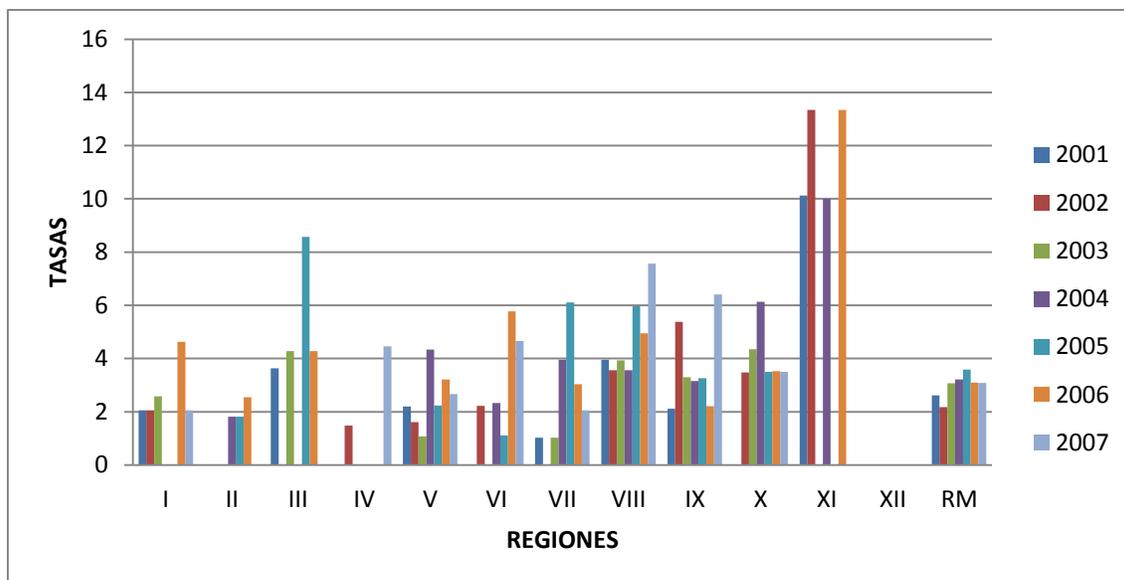
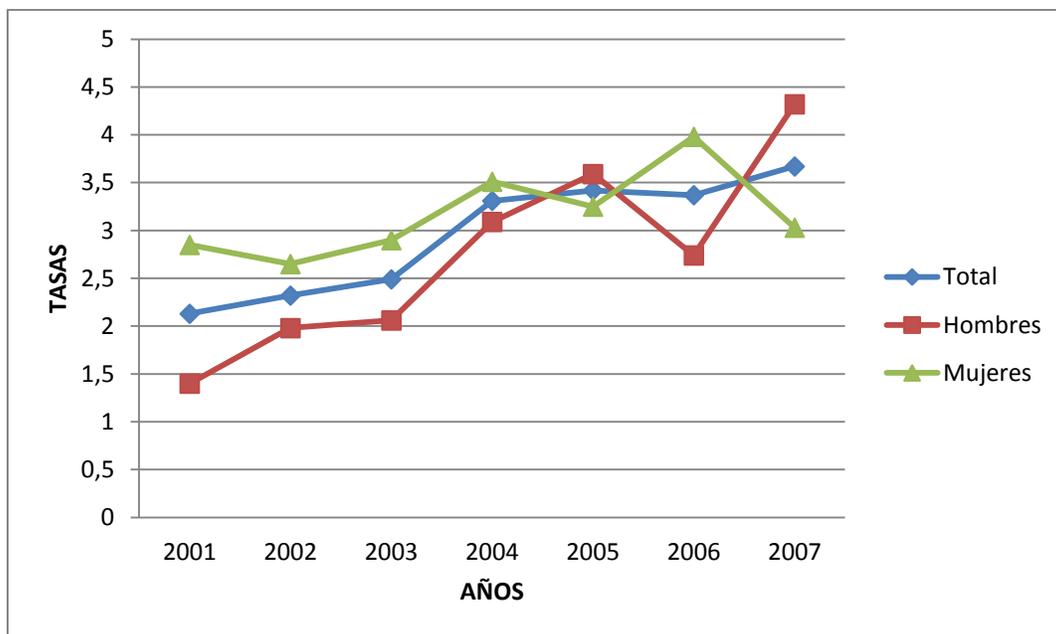


Figura 6. Tasas de mortalidad estandarizada (x 1.000.000 de habitantes, 95% IC) por ECJ según región. Chile 2001-2007.

En referencia a la distribución geográfica de la ECJ, la región que mostró la menor cantidad de muertes fue la región de Magallanes donde no se notificaron decesos, por ende también presentó la menor TME para el período (0), mientras que la región que concentró la mayor cantidad de muertes fue la Metropolitana con un total de 135 fallecimientos y la región de Aysén fue la que mostró la mayor TME (6,69) para el total del período analizado. En mortalidad si se registraron casos para la segunda y cuarta región, hecho que no se presentó en hospitalizaciones. ANEXO 2



*Figura 7. Tasas de mortalidad (x 1.000.000 habitantes, 95% IC) por ECJ según sexo y año. Chile 2001-2007*

La tasa de mortalidad estandarizada para la totalidad del período estudiado fue de 3,17 para las mujeres y 2,74 para los hombres.

Los valores de las tasas de mortalidad van desde 1,40 (2001) a 4,32 (2007) pmh para el sexo masculino, con excepción del año 2006 donde la tasa disminuye respecto al año anterior, en los demás años se muestra una clara tendencia al aumento constante de las cifras.

Las tasas para el sexo femenino, también muestran una tendencia al aumento, con excepción de los años 2005 y 2007, pero la pendiente es menor que la del sexo masculino, e incluso este último género muestra una mayor tasa en el año 2005 y 2007. La tasa mínima del sexo femenino fue de 2,65 (2002) y la máxima de 3,98 (2006) pmh.

En cuanto al total de las tasas de mortalidad muestra una mayor pendiente en la primera mitad del periodo en estudio (2001 a 2004) y después se atenúa en la segunda mitad (2005 a 2007).

### Macro Regiones

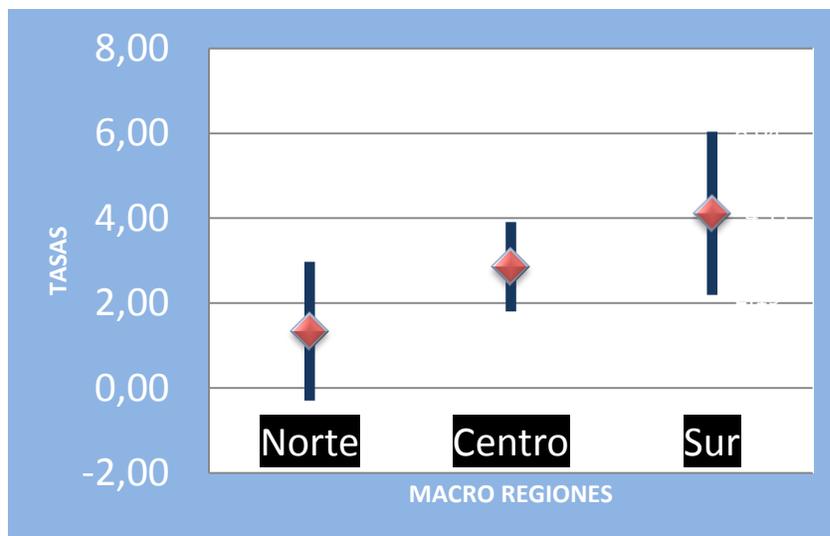
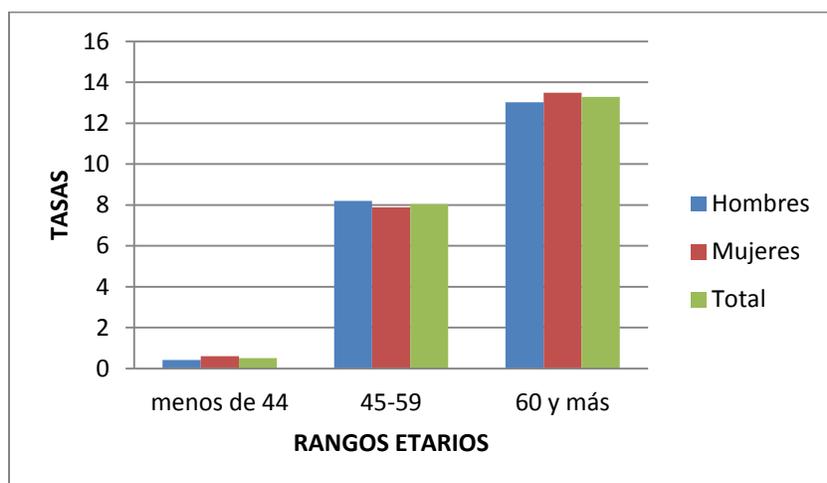


Figura 8. Tasas promedio de mortalidad (x 1.000.000 habitantes, 95% IC) por ECJ según macro regiones. Chile 2001-2007.

Se consideraron las macro regiones como la suma de las poblaciones de regiones completas. Las tasa pmh más elevada la presentó la macro región sur 4,11 (95%IC 2,19-6,04) y la menor la macro región norte 1,34 (95% IC -0,30-2,97), lo que dió una diferencia significativa ( $p=0,05$ ) entre estas macro regiones.

### Mortalidad según rangos etarios

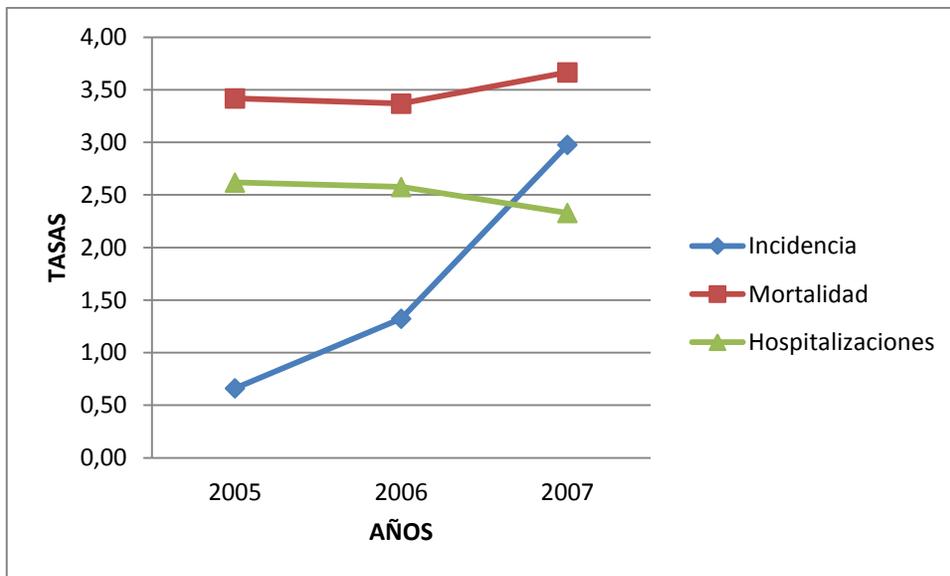


*Figura 9. Tasas de Mortalidad promedio de ECJ según grupos etarios y sexo. Chile. 2001-2007*

En cuanto a la distribución etaria para el rango menos de 44 años de edad se notificaron 27 decesos, para el segmento entre los 35 y 59 años de edad fueron 144 decesos, y para el rango desde los 60 años en adelante fueron 168 decesos.

Los fallecimientos presentaron una distribución ascendente y continua en la medida que el rango de edad es mayor, las menores tasas se registraron en el rango menor (menos de 44 años) y las mayores tasas en el rango mayor (60 y más años) ANEXO 5.

En ambos sexos el punto más alto se alcanzó en el rango mayor a 60 años. El número de mujeres fallecidas fue mayor en los rangos etarios de menos de 44 años y de 60 y más años, no así en el rango de 45-59 donde el sexo masculino mostró un mayor número de muertes.



*Figura 10. Comparación de tasas pmh: mortalidad, incidencia y hospitalizaciones para los años 2005 a 2007.*

En la figura 10 se evidencia un aumento marcado de las tasas de incidencia a medida en el tiempo, mientras que las tasas de hospitalización y mortalidad se mantienen estables.

## CONCLUSIONES

Del análisis de 7 años de las hospitalizaciones y mortalidad de ECJ en Chile podemos concluir:

### Hospitalizaciones

- ❖ La tasa de hospitalizaciones de ECJ promedio para el período 2001 a 2007 fue de 2,00 pmh, con una edad promedio de 57,79 años y una razón hombre/mujer de 2:3.
- ❖ La tasa de hospitalizaciones de ECJ promedio para el periodo de la macro región sur fue de 2,61 (1,08-4,14) pmh y la del norte 0,67 (-0,49-1,82) pmh, evidenciándose una diferencia que no alcanza a ser significativa.
- ❖ Las tasas de hospitalizaciones más altas se presentaron en el rango etario 60 o más años.
- ❖ No existen fluctuaciones porcentuales entre las distintas estaciones, sin embargo se presentan más casos en los meses de inviernos y menos en los meses de otoño.

### Mortalidad

- ❖ La tasa de mortalidad de ECJ promedio para el periodo 2001 a 2007 fue de 2,96 pmh con una edad promedio de 58,93 años y una razón hombre/mujer de 5:6.
- ❖ La tasa de mortalidad de ECJ promedio para el periodo de la macro región sur fue de 4,11 (2,19-6,04) pmh y la del norte 1,34 (-0,30-2,97)pmh, evidenciándose una diferencia estadísticamente significativa.
- ❖ Las tasas de mortalidad más altas se presentaron en el rango etario 60 o más años.

## DISCUSIÓN

En el periodo estudiado se observó que la distribución en Chile de la ECJ es heterogénea, encontrándose regiones que presentan tasas altas y otras que no presentan casos como lo es la región XII que no posee casos de hospitalización ni de mortalidad, en la región II y IV no exhiben casos de hospitalización pero si de mortalidad, evidenciando que existe la posibilidad que pacientes que presentan la enfermedad no se hospitalizan, se hospitalizan pero ingresan en una región distinta o el diagnóstico de hospitalización es incorrecto.

En el estudio de macro regiones se encontró que la sur presenta un riesgo mayor para mortalidad de la ECJ que la norte, coincidiendo con el estudio nacional de los años 1985 a 1998 (El Vigía, 1999), el cual muestra mayores tasas en la macro región sur, sin embargo en este último no se presenta una diferencia significativa, esto se podría explicar ya que el número de casos en ese periodo es menor que en el periodo abordado en este estudio. Por lo anterior se hace necesario estudiar a fondo los posibles factores predisponentes para desarrollar la ECJ, sean métodos de transmisión natural entre individuos, factores ambientales, la existencia de clústeres en determinadas zonas del país o la predisposición genética presentada en el estudio de 4 familias; tipos de plegamiento o presencia de polimorfismos en los codones 129 y 200 del cromosoma 20.

Es importante recalcar que la región XII perteneciente a la macro región sur, debiese ser estudiada para encontrar potenciales factores protectores que explicasen la ausencia de casos, similares a los realizados en poblaciones asiáticas donde se encontró que el polimorfismo del codón 219 (cambio de glutamina por lisina) era un factor protector (Shibuya, 1999) (Byung-Hoon, 2005), factor que no fue posible encontrar en el estudio de cuatro familias de Cartier.

Las tasas calculadas en este estudio apoyan la tesis de que Chile presenta tasas más altas que el resto del mundo, presentando una tasa de mortalidad promedio para el periodo estudiado de 2,96 pmh, sin embargo hay que considerar que en Chile no existe confirmación diagnóstica de la enfermedad, es decir, el diagnóstico se basa en la clínica, lo que aumenta la probabilidad de obtener diagnósticos errados (Numthip, 2011), confundiendo la ECJ con otras enfermedades no priónicas, pero que si presentan síntomas muy similares, como el Alzheimer y demencia vascular e incluso enfermedades con tratamiento potencial. Lo anterior se exhibe como una posible causa de las altas tasas de mortalidad en nuestro país. Lo anterior demuestra la importancia del desarrollo de métodos diagnósticos más precisos y específicos para pesquisar la ECJ.

Por otra parte, en la comparación de los valores de las tasas de incidencia, hospitalización y mortalidad de los años 2005 a 2007, se muestra un claro aumento de la incidencia desde que la notificación de la enfermedad se hizo obligatoria el año 2005 (Decreto N° 158 del 10 de Mayo de 2005) acercándose paulatinamente a las tasas de mortalidad en el año 2007, las cuales se mantienen estables en estos tres años, lo que es lo lógico por la letalidad de la ECJ. Además, esto indica que el proceso de notificación se ha hecho más eficiente los últimos años, es decir, con este estudio también se pudo constatar la calidad de los registros de esta enfermedad en Chile, la cual comenzó a mejorar en el último tiempo.

La realidad de las tasas de hospitalizaciones es que también se mantienen estables en este periodo de tres años, sin embargo presentan tasas menores que mortalidad, como se menciona anteriormente, esto también evidencia la realidad de algunas regiones, en las cuales para priorizar recursos, tanto humanos como económicos, se instruye a los

cuidadores sobre los cuidados paliativos de la enfermedad o se hacen visitas domiciliarias por parte del personal sanitario.

Como era esperable, los resultados de los rangos de edad indicaron que la mayor concentración se ubicaba en el segmento personas mayores de 60 años de edad. Esto se podría explicar por el alto periodo de incubación de la enfermedad, ya que estudios en Canadá y Estados Unidos han revelado que la enfermedad se puede expresar hasta 30 años después de su contagio (en su forma iatrogénica) (Araujo, 2001). A esto se suma que existe una disfunción del sistema inmune en la tercera edad, dado principalmente por un incremento de los niveles de citoquinas catabólicas, la declinación de la inmunidad humoral y el dimorfismo del sistema inmune (responsable de la secreción de sexosteroides) lo que hace más susceptibles a los ancianos a la sepsis y procesos inflamatorios crónicos (Waltson, 1999)(Lluis, 2004). Llama la atención la existencia de un paciente con 25 años que se hospitalizó por ECJ y en total 6 pacientes hospitalizados y 3 muertos con menos de 35 años, lo cual no se corresponde con el desarrollo de la enfermedad, por lo que probablemente estemos en presencia de diagnósticos erróneos o casos de nvECJ.

En cuanto a la presentación de la enfermedad según sexo, este estudio encontró que el sexo femenino presenta tasas ligeramente mayores, sin embargo no existe una diferencia significativa, como se evidencia en otros estudios (Doi, 2008) (ElSadaany, 2005), por lo tanto el sexo no sería un factor que juegue un rol preponderante en la presentación de la ECJ.

## **Proyecciones**

A partir de los resultados de este estudio se hace necesario la investigación sobre cuáles son los factores asociados a la ECJ en nuestro país que hacen que hayan tasas tan altas comparadas con otros países del mundo y el por qué existen diferencias significativas entre regiones del país. Para esto también es imprescindible que haya acceso a los datos individualizados de los afectados por la ECJ contenidos en las bases ministeriales.

Del presente estudio se desprende la necesidad urgente de desarrollar métodos diagnósticos más exactos para confirmar la presencia de la ECJ en los pacientes.

También sería importante estudiar la posible existencia de clústeres en la macro región sur, ya que la forma familiar de la ECJ en Chile es la más alta del mundo, y en esta macro región existe un riesgo relativo superior a las otras macro regiones.

Además se hace relevante estudiar otros factores genéticos involucrados en esta patología, que pudieran ser protectores o de riesgo en la presentación de ésta.

Es importante recalcar la importancia de hacer estudios que puedan medir la calidad tanto de los registros como la de los diagnósticos de la ECJ.

Este estudio permite plantearse la posibilidad de hacer un estudio individualizado de los pacientes para enriquecer los datos obtenidos con poblaciones.

## BIBLIOGRAFÍA

- Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, editores. Neurología Clínica. Diagnóstico y tratamiento. Cuarta edición. 2004.
- Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en Chile, 1985-1998. El Vigía, Boletín de Vigilancia Epidemiológica de Chile, Vol.2 N°10, Octubre-Diciembre 1999.
- Richard T. Johnsona, Clearence J. Gibbs. Creutzfeldt-Jakob Disease and related transmissible spongiform encephalopathies. N Engl J Med 1998; 339;1994.
- Velásquez-Pérez L., Rembao-Bojorquez D., Guevara J.,Guadarrama-Torres R.M., Trejo-Contreras A. Creutzfeldt-Jakob disease in Mexico.*Neuropathology*2007; 27, 419–428.
- Cartier L., Fernández J., Ramírez E. Forma familiar de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob: marcadores genéticos en 4 familias chilenas. RevMéd. Chile 2006; 134: 1116-1122.
- ElSaadany S.; Semenciw R.; Ricketts M.; Mao Y.; Giulivi A. Epidemiological Study of Creutzfeldt-Jakob Disease Death Certificates in Canada. *Neuroepidemiology*; 2005; 24, 1-2; ProQuest Psychology Journals.
- Araujo M. Riesgos de Transmisión de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) y la Nueva Variante de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (NVEJ) a través de la Sangre y Productos Sanguíneos. Evidencia para la Formulación de Recomendaciones MINSAL 2001.
- Collinge J. Molecular neurology of prion disease. *NeuroNeurosurgPsychiatry* 2005; 76:906-19.
- Rabenau HF, Cinatl J, Doerr HW (eds): *Prions*. A Challenge for Science, Medicine and the Public Health System. Karger, 2004, vol 11, pp 208-215.
- Wientjens DPWM, Davanipour Z, Hofman A, *et al*. Risk factors for Creutzfeldt–Jakob disease: a reanalysis of case–control studies. *Neurology* 1996;46:1287–91.
- Hillier, CE, Salmon, RL. Is there evidence for exogenous risk factors in the aetiology and spread of Creutzfeldt-Jakob disease?. *QJM* 2000; 93:617.
- Walston J, Fried LP. Frailty and the old man. 1999. *MedClin North Am*; 83(5):1173-94.
- Lluís G, Llibre J. Fragilidad en el adulto mayor. Un primer acercamiento. 2004. *Rev Cubana Med Gen Integr* v.20 n.4 Ciudad de La Habana.
- Díaz J.C., Yuri Takeuchi Tan. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob: hallazgos clínicos, electroencefalográficos, imagenológicos y de patología. 2008. *Acta NeurolColomb*;24:118-123
- **Stewart, L. A., Rydzewska, L. H., Keogh, G. F. & Knight, R. S.** 2008.Systematic review of therapeutic interventions in human prion disease.*Neurology* 70, 1272–1281
- NumthipChittravas, Richard S Jung, Diane M Kofskey, Janis E Blevins, PierluigiGambetti, R John Leigh and Mark L Cohen. Treatable neurological disorders misdiagnosed as Creutzfeldt-Jakob disease. 2011.*Ann Neurol*;70:437–444.
- Doi Y, Yokoyama T, Sakai M, Nakamura Y, Tango T, Takahashi K. Spatial Clusters of Creutzfeldt-JakobDisease Mortality in Japan between 1995 and 2004. 2008. *Neuroepidemiology*30:222–228.
- Byung-Hoon J, Kyung-Hee L, Nam-Ho K, Jae-Kwang J, Jae-Il K, Richard C, Yong-Sun K. Association of sporadic Creutzfeldt–Jakob disease with homozygous genotypes at PRNP codons 129 and 219 in the Korean population. 2005. *Neurogenetics* 6: 229–232.
- Shibuya S, Higuchi J, Shin RW, Tateishi J, Kitamoto T. Codon 219 Lys allele of PRNP is not found in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. 1998. *Ann Neurol* 43: 826-8.

## ANEXO 1

Tabla 2. Número total de hospitalizaciones y tasas ajustada de hospitalizaciones (x1.000.000 habitantes, 95% IC) por ECJ según región del país. Chile 2001-2007

	2001		2002		2003		2004		2005		2006	
	n	tasa	n	tasa	n	tasa	n	tasa	n	tasa	n	tasa
<b>Tarapacá</b>	2	4,09 (-1,73-9,92)	0	0	2	5,17 (-1,38-11,7)	0	0	0	0	1	2,16 (-6,39)
<b>Antofagasta</b>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Atacama</b>	0	0	0	0	0	0	0	0	2	8,57 (-2,51-19,64)	1	3,63 (-10,84)
<b>Coquimbo</b>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Valparaíso</b>	3	1,74 (-0,28-3,76)	0	0	2	1,05 (-0,52-2,62)	2	1,05 (-0,52-2,62)	6	3,28 (0,51-6,05)	3	1,61 (-3,55)
<b>Libertador</b>	0	0	1	1,11 (-1,15-3,37)	0	0	2	2,49 (-0,90-5,88)	1	1,11 (-1,15-3,37)	6	6,90 (12,55)
<b>Maule</b>	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2,11 (-0,80-5,01)	3	3,22 (-6,82)
<b>Biobío</b>	5	2,44 (0,25-4,63)	4	2,06 (0,05-4,07)	4	1,93 (-0,02-3,88)	10	5,14 (1,96-8,32)	11	5,40 (2,14-8,66)	10	5,02 (18,16)
<b>La Araucanía</b>	0	0	2	2,12 (-0,86-5,09)	1	1,09 (-1,04-3,22)	2	2,18 (-0,84-5,19)	2	2,18 (-0,84-2,60)	1	1,13 (-3,29)
<b>Los Lagos</b>	0	0	0	0	4	3,48 (0,06-6,90)	1	0,88 (-0,84-2,60)	1	0,88 (-0,84-2,60)	4	3,51 (6,95)
<b>Aysén.</b>	1	10,12 (-9,78-30,01)	1	13,34 (-9,50-36,18)	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Magallanes</b>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Metropolitana</b>	19	2,89 (1,58-4,20)	14	2,19 (1,05-3,33)	12	1,85 (0,80-2,90)	11	1,71 (0,70-2,72)	18	2,77 (1,49-4,06)	13	2,01 (3,10)
<b>Total Chile</b>	30	1,82 (1,16-2,48)	22	1,36 (0,79-1,93)	25	1,52 (0,92-2,12)	28	1,74 (21,10-2,39)	43	2,62 (1,83-3,41)	42	2,58 (3,36)

## ANEXO 2

Tabla 4. Número total de fallecimientos y tasas ajustadas de mortalidad (x1.000.000 habitantes, 95% IC) por ECJ según región del país. Chile 2001-2007

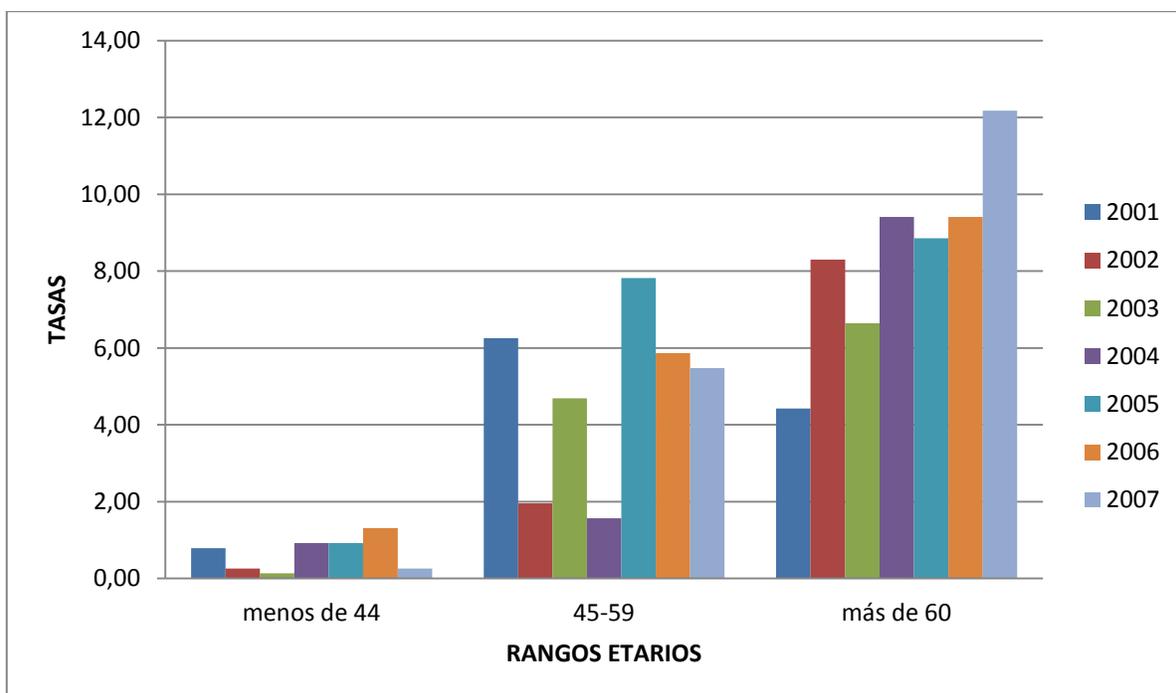
	2001		2002		2003		2004		2005		2006	
	N	tasa	n	tasa	n	tasa	n	tasa	n	tasa	n	tasa
<b>Tarapacá</b>	1	2,05 (-2,07-6,17)	1	2,05 (-2,07-6,17)	1	2,58 (-2,04-7,21)	0	0,00	0	0,00	2	(-1,56-
<b>Antofagasta</b>	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	1,82 (-1,80-5,43)	1	1,82 (-1,80-5,43)	1	(-1,73-6-
<b>Atacama</b>	1	3,63 (-3,58-10,84)	0	0,00	1	4,28 (-3,55-12,11)	0	0,00	2	8,57 (,2,51-19,64)	1	(-3,55-1-
<b>Coquimbo</b>	0	0,00	1	1,48 (-1,46-4,43)	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
<b>Valparaíso</b>	4	2,2 (-0,07-4,46)	3	1,61 (-0,33-3,55)	2	1,08 (-0,51-2,67)	8	4,34 (1,15-7,52)	4	2,23 (-0,06-4,51)	6	(0,47-5,
<b>Libertador</b>	0	0,00	2	2,22 (-0,98-5,42)	0	0,00	2	2,33 (-0,95-5,61)	1	1,11 (-1,15-3,37)	5	(0,61-1-
<b>Maule</b>	1	1,03 (-1,00-3,07)	0	0,00	1	1,03 (-1,00-3,07)	4	3,95 (-0,03-7,92)	6	6,11 (1,16-11,06)	3	(-0,45-
<b>Biobío</b>	8	3,96 (1,17-6,74)	7	3,56 (0,92-6,21)	8	3,93 (1,15-6,70)	7	3,56 (0,92-6,21)	12	5,97 (2,55-9,40)	10	(1,83-8-
<b>La Araucanía</b>	2	2,12 (-0,86-5,09)	5	5,38 (0,64-10,12)	3	3,3 (-0,41-7,01)	3	3,15 (-0,48-6,77)	3	3,26 (-0,43-6,95)	2	(-0,83-5-
<b>Los Lagos</b>	0	0,00	4	3,48 (0,06-6,90)	5	4,35 (0,53-8,17)	7	6,13 (1,59-10,66)	4	3,5 (0,07-6,93)	4	(0,09-6-
<b>Aysén.</b>	1	10,12 (-9,78-30,01)	1	13,34 (-9,50-36,18)	0	0,00	1	10,00 (-9,78.29,79)	0	0,00	1	(-9,50-3-
<b>Magallanes</b>	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
<b>Metropolitana</b>	17	2,62 (1,37-3,87)	14	2,18 (1,04-3,32)	20	3,07 (1,72-4,42)	21	3,21 (1,83-4,59)	23	3,58 (2,12-5,04)	20	(1,73-4-
<b>Total Chile</b>	35	2,13 (1,42-2,84)	38	2,32 (1,58-3,07)	41	2,49 (1,72-3,26)	54	3,31 (2,42-4,19)	56	3,42 (2,51-4,32)	55	(2,47-4-

### ANEXO 3

	Mortalidad	Hospitalizaciones
<b>Macro región Norte</b>	1,34	0,67
<b>Macro región Centro</b>	2,86	2,03
<b>Macro región Sur</b>	4,11	2,61
<b>País</b>	2,96	2,00

*Tasas promedio por millón de habitantes de Mortalidad y hospitalizaciones en Chile y sus tres macro regiones para el período comprendido entre los años 2001 a 2007.*

## ANEXO 4



*Figura 6. Tasas de hospitalizaciones totales estandarizadas (x 1.000.000 habitantes) por EJC; según rango de edad. Chile 2001-2007.*

## ANEXO 5

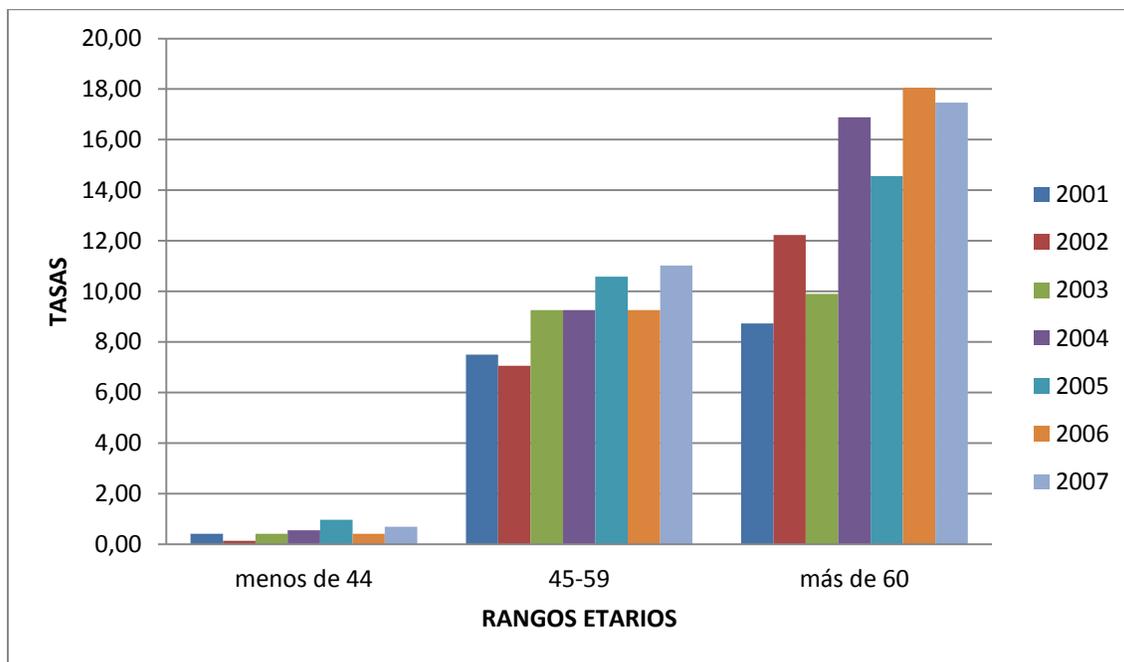


Figura 11. Tasas de mortalidad totales estandarizadas (x 1.000.000 habitantes) por EJC; según rango de edad. Chile 2001-2007.