



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT-JACOB.
REVISIÓN DE LA LITERATURA**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANA DENTISTA

PRESENTA:

MAGDALENA SOFÍA REYES GARCÍA

**DIRECTORA: Mtra. ALBA HORTENSIA HERRERA
SPEZIALE.**

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

MÉXICO D. F. MAGDALENA SOFÍA REYES GARCÍA ABRIL 2004

NOMBRE: REYES GARCÍA

FECHA: 12 ABRIL 2004

FIRMA:



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A la memoria de mis padres
Por su amor y esfuerzo que me impulsaron
a seguir siempre adelante.

A mi esposo y mis hijos
que por su apoyo y comprensión
me permitieron llegar a este momento.

A Dios
por estar siempre cerca de mi.

A mi familia
por todo el apoyo brindado
en todo momento.

A mis amigos
Por los momentos compartidos,
por su apoyo y amistad.

A la Universidad Nacional Autónoma de México
Y a la Facultad de Odontología
Por permitirme ser parte de su comunidad
y enseñarme no sólo la profesión,
sino el lado humano y diverso de la vida.

A la maestra Alba Herrera S.
Y a la doctora Elba Rosa Leyva
Por su asesoría y orientación
en el desarrollo de esta tesina.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	
2. DEFINICIÓN	6
3. ANTECEDENTES DE LA ENFERMEDAD.....	7
4. CLASIFICACIÓN TIPOS Y VARIANTES.....	10
5. ETIOLOGÍA Y PATOGENIA.....	14
6. EPIDEMIOLOGÍA Y PREVENCIÓN.....	15
6.1 CAUSAS, INCIDENCIA Y FACTORES DE RIESGO.....	19
6.2 LOS PRIONES.....	20
6.3 DIAGNÓSTICO.....	25
6.4 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	27
6.5 SÍNTOMAS.....	29
7. TERAPÉUTICA.....	31
8. PRONÓSTICO.....	33
9. TRATAMIENTO.....	34
10. PRESENTACIÓN DE UN CASO.....	36
11. CONCLUSIONES.....	40
12. FUENTES DE INFORMACIÓN.....	42

LISTA DE ABREVIATURAS

EEB	Encefalopatía Espongiforme Bovina.
EET	Encefalopatía Espongiforme Transmitida.
ECJ	Enfermedad de Creutzfeldt-Jacob.
nvECJ	Nueva Variante de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jacob.
IFF	Insomnio Familiar Fatal.
Pr	Prión
PrP	Prión-proteína.
PrPc	Prión-proteína celular.
SGSS	Síndrome del Gerstmann-Sträusler-Scheinker

INTRODUCCIÓN

El presente trabajo es una revisión de la literatura de la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob a la cual de manera coloquial se le conoce como enfermedad de las "vacas locas". El interés en este tema se debe a que pueda ser un riesgo potencial para la población, que en general carece de información al respecto; no obstante que México tiene un gran intercambio comercial con países que ya presentan esta enfermedad (entre ellos E.U.A. principalmente).

De las enfermedades causadas por priones, esta encefalopatía es la más importante por su frecuencia y por el interés creciente que ha despertado en los últimos 30 años. La enfermedad de Creutzfeldt-Jacob es de tipo neurodegenerativa, neuroselectiva, con tiempo de incubación prolongada, que se debe sospechar en todo paciente, que presente una demencia rápidamente progresiva, asociada a otros datos de afección de áreas del sistema nervioso central, como afección cerebelosa y trastornos visuales, entre otros. Presenta un patrón histopatológico caracterizado por pérdida de cuerpos neuronales, aparición de vacuolas en el citoplasma de la neurona que le dan la apariencia de una esponja. De ahí que pertenezca, al grupo de enfermedades llamadas encefalopatías espongiiformes.

En esta revisión, se intentará definir que es la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, como se detecta y cuales son las medidas sanitarias de prevención.

DEFINICIÓN

La Enfermedad de Creutzfeldt-Jacob (**ECJ**) es un raro trastorno del cerebro, degenerativo e invariablemente mortal. Afecta aproximadamente a una persona por cada millón de habitantes, en todo el mundo y a unas 200 personas por cada millón de habitantes en los Estados Unidos. La ECJ aparece generalmente en las etapas avanzadas de la vida y mantiene una trayectoria rápida. Típicamente, los síntomas comienzan aproximadamente a la edad de 60 años y un 90 % de los pacientes mueren durante el primer año. En las etapas iniciales de la enfermedad, los pacientes presentan falta de la memoria, cambios de comportamiento, falta de coordinación y perturbaciones visuales. A medida que progresa la enfermedad, el deterioro mental se hace pronunciado y pueden ocurrir movimientos involuntarios, ceguera, debilidad de las extremidades y coma.

ANTECEDENTES DE LA ENFERMEDAD

Hay que remontarse al siglo XVIII en el Reino Unido, momento en el que se define la enfermedad de *Scrapie* o "Tembladera del cordero", que produce en los corderos pérdida de coordinación muscular y una erupción cutánea que los hace autolesionarse por rascado. Finalmente la degeneración neuronal los lleva a la muerte, su etiología era desconocida. (Fig.1).

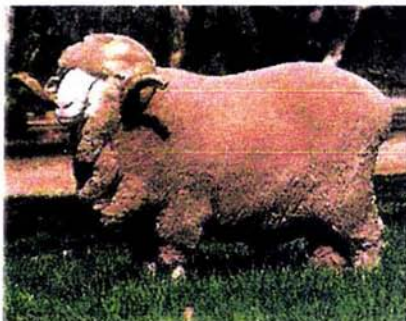


Fig.1 El primer antecedente de la enfermedad conocido como "Scrapie" (Tembladera de Cordero)¹

"La primera encefalopatía espongiforme en humanos es la enfermedad llamada *Kuru*, localizada en la tribu Fore de Papua, en Nueva Guinea, en el año de 1957, donde Zigas y Gajdusek descubrieron, que se realizaban prácticas de canibalismo como parte de un rito funerario; en el cual las mujeres y niños se comían las vísceras, médula y cerebro del ser querido; adquiriendo así una enfermedad desconocida, de carácter letal, definida por pérdida de la coordinación que solía acabar en demencia." ² (Fig.2).



A



B

Fig. 2. A-Mujer con kuru. Ella había presentado temblor y ataxia cerebelosa severa. Aunque es capaz de sentarse, ella no podría levantarse, estar parada, o caminar sin ayuda completa. Muestra similitud con pacientes con la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, este paciente no manifestó muestras de demencia, ni de mioclonias. B- La muestran en su aldea con su marido y sus niños. ³

En 1920 Creutzfeldt describió el primer caso y un año más tarde Jacob describió cuatro casos similares con el patrón histopatológico descrito en la encefalopatía. Durante varios decenios, los conocimientos entorno a la ECJ se estancaron, hasta 1973, año en que Gajdusek y Gibbs agruparon a estas dos enfermedades humanas, junto con la tembladera y la encefalopatía del visón en un mismo grupo nosológico, el de las Encefalopatías Espongiformes Transmisibles (EET).

"En 1982 el científico Standley Prusiner descubrió y aisló las partículas infecciosas, y les asignó el nombre de *priones*. El desconcierto entre la comunidad científica fue enorme cuando se confirmó la existencia de agentes infecciosos compuestos únicamente por proteínas, que tenían capacidad de "reproducirse" y transmitirse entre distintos organismos" ⁴

En noviembre de 1986 se describe el primer caso de Encefalopatía Espongiforme Bovina (EEB) en el Reino Unido. Los síntomas de esta enfermedad llamada entonces "mal de las vacas locas", eran semejantes a los descritos en corderos (*Scrapie* o Tembladera del cordero). La concordancia en el agente infeccioso en ambos casos hizo sospechar que podría haberse transmitido la enfermedad de los corderos a las vacas, al haber sido estas últimas alimentadas con piensos enriquecidos con harinas de carne y huesos de ovejas que contenían los priones infectados. A partir de la prohibición del uso de estos complementos en la alimentación de rumiantes, y el sacrificio de cientos de cabezas de ganado, disminuyó la incidencia de esta enfermedad.

En 1988 se demostró el origen alimenticio de la enfermedad y se relacionó con el consumo de ganado vacuno infectado.

Los estudios realizados hasta entonces sugerían que las enfermedades priónicas se transmiten, entre animales de una misma especie, aunque había evidencias de que esta barrera entre especies podía ser saltada si la proteína priónica infecciosa (PRPSC) era lo suficientemente similar a la proteína sana homóloga del candidato a infectarse.

En 1998 comenzaron a surgir casos de pacientes jóvenes con cuadros sugestivos de ECJ, pero con un curso menos progresivo, aunque finalmente fatal. En el año 2001, los estudios en animales de experimentación confirmaron la presencia de los mismos hallazgos histopatológicos en los bovinos y en los humanos afectados, sugiriendo una alta posibilidad de exposición a carne bovina como agente causal de la enfermedad; debido a ciertas diferencias histopatológicas y al curso de la enfermedad se le llamó, nueva variante de Creutzfeldt-Jacob.

CLASIFICACIÓN, TIPOS Y VARIANTES

Hay tres categorías principales de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jacob:

- La **ECJ esporádica o clásica**: la enfermedad aparece aun cuando la persona no tenga factores conocidos de riesgo para la enfermedad. Este es el tipo más común de ECJ, manifestándose al menos en un 85 % de los casos. La edad de comienzo varía de los 16 a los 83 años, con un pico máximo entre los 55 y 75 años, y una media de 61 años. Hay un ligero predominio femenino que no es significativo. La forma clásica es excepcional en los jóvenes.
- La **ECJ hereditaria**: la persona tiene algún antecedente familiar de la enfermedad o pruebas positivas de mutación genética asociada con la ECJ. De un 5 a un 10 % de los casos de ECJ en los Estados Unidos, son hereditarios. El estudio de árboles genealógicos demostró que la enfermedad afecta por igual a hombres y a mujeres. La edad de fallecimiento varía entre los 35 y los 70 años.

La histología del cerebro muestra un mayor número de placas amiloideas multicéntricas que en la forma esporádica habitual, pero el resto de hallazgos son análogos: espongirosis, despoblación neuronal y proliferación astrocitaria.

- La **ECJ adquirida o yatrógena**: la enfermedad es transmitida por exposición del tejido cerebral o del sistema nervioso, comúnmente mediante ciertos procedimientos médicos (la transmisión de la enfermedad sucede durante un acto quirúrgico o neuroquirúrgico, a través de trasplantes de homoinjertos y de instrumentos). No hay prueba de que la ECJ sea contagiosa, mediante contacto casual con un paciente infectado de ECJ.⁵ (Ver cuadro 1.)

CUADRO 1. DIFERENCIAS ENTRE LAS VARIEDADES DE ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT- JACOB⁶

Forma	Variiedad	Edad de inicio	Duración (en meses)	Neuropatología	Cuadro clínico inicial	Hallazgos en estudios
Esporádica	ECJ	62 años	8	10% placas en corteza cerebral o cerebelo	Afección cognitiva y/o cerebral	EEG típico Proteína 14-3-3 IRM Hiperintensidad de ganglios basales en T2 y difusión
Adquirida	NvECJ	16- 48 años	16	Placas grandes "floridas" con centro eosinofílico en corteza cerebral y cerebelo	Cambios de personalidad, parestesias dolorosas y ataxia	EEG Normal o lentificado IRM Hiperintensidad talámica en T2
	ECJ Yatrógeno	1-19 años posexposición	12	Placas en corteza cerebral y cerebelo	Ataxia, alteraciones de la personalidad y demencia mínima	EEG Normal o típico
Familiar	FECJ	48 años	26	Placas en corteza cerebral y cerebelo	Afección cognitiva y/o cerebelar	EEG típico

Desde que la ECJ se describiera por primera vez en el año 1920, menos de 1 % de los casos han sido de ECJ adquirida.

La variante juvenil descrita en Gran Bretaña es diferente clínicamente y parece relacionada con la epidemia de las vacas, adquirida por contagio presumiblemente. Aparece rápidamente con alteraciones psicológicas y sensoriales, además de aparecer en personas jóvenes de menos de 30 años.

Desde la muerte del primer caso de la nueva variante de ECJ en 1995 se han detectado más de 90 casos "confirmados" y/o "probables" de nvECJ en Gran Bretaña. La incidencia aumenta a un ritmo estimado del 20 al 30 % anual. En otros países europeos se han descrito casos aislados. (Fig. 3)

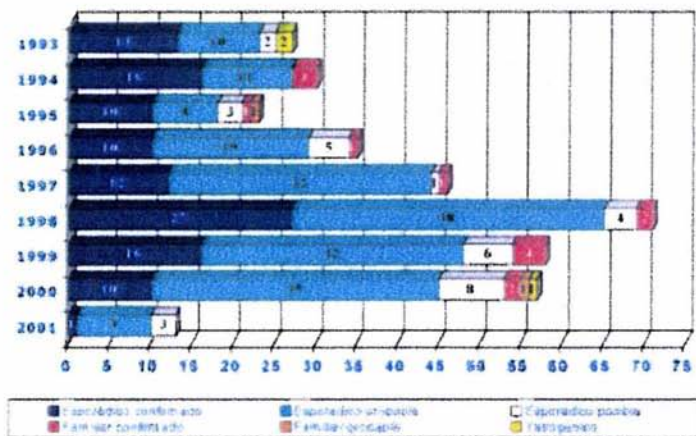


Fig. 3. La Tabla muestra, por años, el número y características de los casos de EJC declarados desde 1993 a Junio de 2001. Las cifras más recientes (año 2000 en adelante) pueden sufrir pequeñas modificaciones condicionadas por datos derivados del seguimiento o por resultados definitivos de estudios aún pendientes.

La ECJ pertenece a una familia de enfermedades de los seres humanos y animales conocidas como Enfermedades Espongiformes Transmisibles (EET). Se les denomina espongiformes por el aspecto característico de los cerebros infectados, que se llenan de orificios, y se asemejan a esponjas bajo un microscopio. La ECJ es la más común de las EET humanas conocidas. Entre otras EET humanas figuran el kuru, el insomnio familiar fatal (IFF) y la enfermedad Gerstmann-Straussler-Scheinker (GSS). El kuru fue identificado en personas de una tribu aislada de Papua Nueva Guinea y ya casi ha desaparecido. El IFF y la GSS son enfermedades hereditarias sumamente raras, que se encuentran sólo en unas cuantas familias de todo el mundo.

Podemos encontrar otros casos de EET en tipos específicos de animales. "Entre éstos figuran la EEB, que se encuentra en las vacas y se llama a menudo enfermedad de las "vacas locas" Scrapie, que afecta a las ovejas, y la encefalopatía del visón. Enfermedades similares han ocurrido en los alces, ciervos y animales zoológicos exóticos." ⁸

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La EEB parece ser causada por la presencia de priones anormales procedentes de las ovejas con una enfermedad similar que afecta a las vacas adquiriendo estos priones a través de su alimentación.

No hay certeza de que exista la posibilidad de transmisión de estos priones entre animales de la misma especie (vaca a vaca), por eso, se cree que si las formas de alimentación de las vacas se modifican, la epidemia puede desaparecer, y a esto apunta las tendencias de la epidemia principal que se ha dado en Gran Bretaña.

"Muchos investigadores están estudiando la ECJ. Están examinando si el agente transmisible es, en realidad, un prión y están tratando de descubrir los factores que la causan. Debido a que no se conoce con certeza la etiología de dicha enfermedad."⁹

Para confirmar la enfermedad existe un análisis de una proteína, la 14-3-3 en el líquido céfalo raquídeo. Esta prueba ayuda a diagnosticar la ECJ en personas que presentan ya síntomas clínicos de la enfermedad, aunque en gran parte de los casos el diagnóstico se confirma al estudiar el tejido cerebral de los afectados, frecuentemente después de morir. (Fig 4)

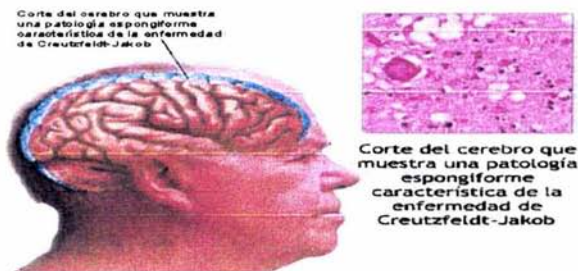


Fig. 4 Corte del cerebro que muestra una patología esponjiforme característica de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jacob.¹⁰

EPIDEMIOLOGÍA Y PREVENCIÓN

"El riesgo de contagio es sumamente bajo. La ECJ no se transmite a través del aire ni al tocar a una víctima de la enfermedad." ¹¹

Sin embargo, es conveniente evitar el contacto directo o indirecto con el tejido cerebral y el líquido de la médula espinal de los pacientes infectados.

Para reducir el riesgo ya muy bajo de transmisión de la ECJ de una persona a otra, las personas no deben donar sangre, tejidos u órganos si tienen sospecha o confirmación de haber contraído la ECJ o si están sometidas a un riesgo mayor debido a un historial familiar de la enfermedad, si han sido expuestas a injerto de duramadre u otro factor.

Los procedimientos normales de esterilización tales como cocinar, lavar y hervir no destruyen los priones, las personas responsables de cuidar a estos pacientes, los profesionales de la salud y el personal funerario deben adoptar las precauciones siguientes cuando trabajan con una persona que tiene ECJ:

- "Lavarse las manos y la piel expuesta antes de comer, beber o fumar.
- Cubrir los cortes y abrasiones con vendas impermeables.
- Llevar puestos guantes quirúrgicos cuando manipulan tejidos y fluidos de un paciente o cuando curan las heridas del paciente.
- Evitar cortarse o pincharse con instrumentos contaminados por la sangre u otro tejido del paciente.
- Utilizar ropa de cama y otra ropa desechable cuando entran en contacto con el paciente. Si no se dispone de materiales desechables, la ropa regular debe colocarse en una solución de cloro no diluida por una hora o más y posteriormente lavarse de forma normal después de cada uso.
- Utilizar protección en la cara si hay riesgo de poder ser salpicado por material contaminado, como sangre o fluido cerebroespinal.

- Esterilizar los instrumentos que han estado en contacto con el paciente infectado, utilizar un autoclave (olla a presión) sumergiéndolos en agua destilada al menos por una hora a 132-134 °C. «¹²

En el pasado, algunos pacientes adquirieron la ECJ (la versión humana de la "enfermedad de las vacas locas") a partir de la hormona de crecimiento derivada de humanos, utilizada en el tratamiento del enanismo pituitario. Este medicamento se ha retirado del mercado.

Ahora se dispone de la hormona sintética de crecimiento, sin que haya riesgo de contagio de enfermedades infecciosas.

Se descarta el uso de córneas para transplantes cuyos donantes potenciales presenten antecedentes médicos de ECJ diagnosticada o posible.

En la actualidad, la mayoría de los países tienen directrices rigurosas para el manejo de las vacas infectadas y restricciones severas en relación con el alimento que se les suministra, para evitar el potencial de transmisión de la ECJ a los humanos se deben establecer normas que certifiquen las garantías de seguridad de los siguientes alimentos, dada la posibilidad de riesgo en los ingredientes utilizados:

- Cubitos de carne concentrada
- Platos precocinados como derivados cárnicos (como los canelones).
- Embutidos sin curar (chorizos, morcillas).
- Gelatinas de cocina.
- Palitos infantiles de carne.
- Salchichas Frankfurt. (Fig. 5)

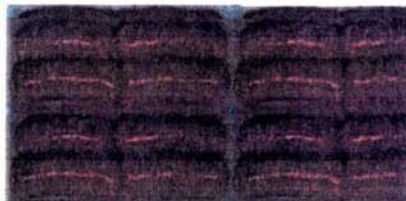


Fig.5 Los embutidos, considerados fuente de riesgo. ¹³

Si la carne de ternera se cuece, el riesgo no desaparece, ya que el agente infeccioso, el prión es muy resistente al calor.

Las medidas tomadas por las autoridades sanitarias deben de ser suficientes para que la ECJ desaparezca en unos años, y posiblemente la prevención dependa más de los organismos sanitarios y comités de expertos con las medidas preventivas generales, que de las costumbres alimenticias de la población.

"El aspecto de una nueva variante de ECJ (nv-ECJ) en personas jóvenes, ha preocupado a la población de que la EEB pueda transmitirse a los seres humanos mediante el consumo de carne de vaca contaminada. Aunque las pruebas de laboratorio han demostrado una gran similitud entre los priones que ocasionan la EEB y la ECJ, no hay prueba directa que corrobore esta teoría."¹⁴

Muchas personas están preocupadas de que sea posible transmitir la ECJ a través de la sangre o plasma.

"Algunos estudios con animales indican que la sangre contaminada y los productos afines pueden transmitir la enfermedad, aún cuando esto no se ha demostrado en los seres humanos.

Si hay agentes infecciosos en estos líquidos, probablemente se encuentran en concentraciones muy bajas. Los científicos no saben cuántos priones anormales ha de recibir una persona antes de que adquiera la ECJ, tampoco conocen si estos líquidos son potencialmente infecciosos o no, sí saben que, aún cuando millones de personas reciben transfusiones de sangre cada año, no hay casos declarados, de que alguien contraiga la ECJ de una transfusión. Incluso entre los hemofílicos, que a veces reciben plasma de sangre concentrada de miles de personas. Esto indica que, si existe un riesgo de transmitir la ECJ a través de la sangre o el plasma, es sumamente pequeño."¹⁵

Ésta enfermedad neurodegenerativa se caracteriza por una triada patológica

- Vacuolización o espongirosis, en el citoplasma de neuronas y células gliales. (Fig. 6)
- Reacción glial o gliosis (crecimiento exagerado de las células gliales).
- Pérdida de neuronas.

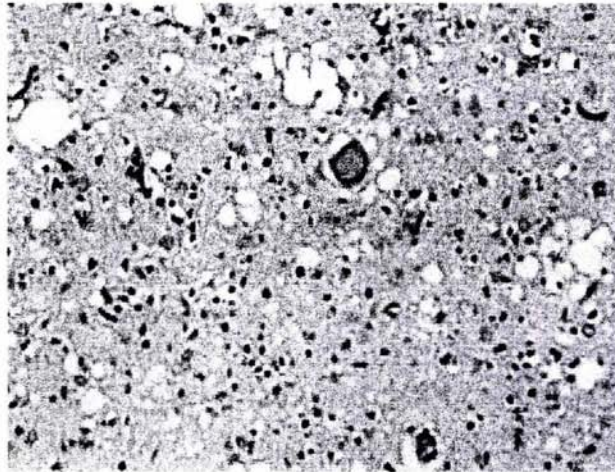


Figura 6. Espongirosis en sustancia gris del cerebro con ECJ. ¹⁶

CAUSAS, INCIDENCIA Y FACTORES DE RIESGO

La ECJ puede presentarse esporádicamente por razones desconocidas o, como resultado de la exposición a productos contaminados. En raras ocasiones puede haber tendencia familiar, lo que sugeriría factores genéticos. El trastorno en sí es poco común y ataca a 1 de cada 1.000.000 de personas. Suele aparecer en personas de mediana edad, entre los 20 y los 70 años, con una edad promedio de inicio de los síntomas a los 50 años. Sin embargo, existen casos de adolescentes que han recibido hormonas de crecimiento derivadas de las glándulas pituitarias de cadáveres. "Actualmente esta ha sido reemplazada por una hormona de crecimiento de fabricación sintética, por lo que esta fuente de contagio ya no es un problema. Se han presentado otros casos cuando las personas recibieron transplantes de córnea de donantes infectados y de electrodos contaminados que fueron utilizados en cirugía cerebral (antes de que se supiera cómo desinfectar adecuadamente los instrumentos)."¹⁷

Más recientemente ha aparecido un tipo de enfermedad denominado nueva variante de la ECJ, se reportó inicialmente en el Reino Unido entre personas que habían ingerido carne de ganado vacuno que fueron alimentadas con harina de hueso infectado.

"La nueva variante de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jacob (nvECJ) afecta a personas más jóvenes y tiene manifestaciones psicológicas tempranas. "Una vez que aparecen los síntomas, el trastorno progresa rápidamente y puede ser confundido con otros tipos de demencia como la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, la ECJ y nvECJ se distinguen por una progresión extremadamente rápida desde el inicio de los síntomas hasta la discapacidad y la muerte. Como se mencionó anteriormente puede existir una tendencia familiar para adquirir el trastorno. Los síntomas iniciales incluyen cambios en la personalidad y dificultad con la coordinación."¹⁸

LOS PRIONES

El término prion es usado para describir el agente infeccioso responsable de varias enfermedades neuro degenerativas encontradas en los mamíferos. La palabra en sí se deriva de "proteínaceous Infectious Particle". Definición propuesta por Stanley B. Prusiner.

Esta definición vino dada por la hipótesis inicial, que más tarde se confirmaría, de que este agente infeccioso consistía únicamente en una proteína, carente de genoma y ácidos nucleicos.

"Se ha observado esta proteína en las membranas neuronales de los mamíferos sin causar enfermedad alguna, pero se sabe que un cambio conformacional de su estructura terciaria puede provocar la aparición de la enfermedad. Estas proteínas en su forma patógena se multiplican exponencialmente al ponerse en contacto con las proteínas normales, ya que les inducen el cambio conformacional que las hace infecciosas."¹⁹ (Fig. 7)

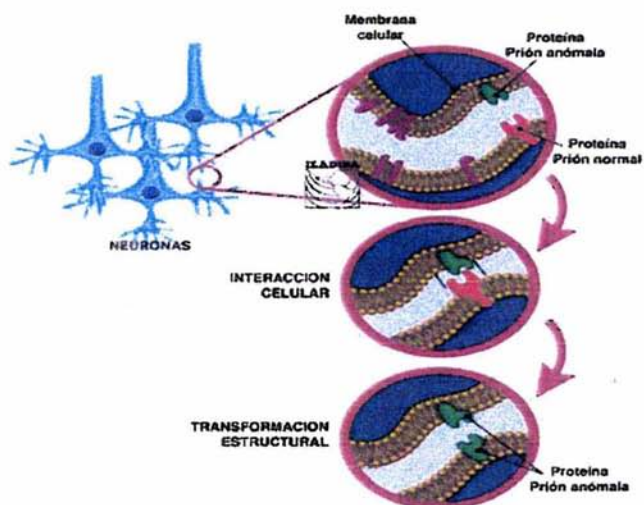


Fig. 7 Las proteínas prion anormales tienen la capacidad de modificar la estructura terciaria y cuaternaria de proteínas normales. A mayor semejanza entre unas y otras es más efectiva la transformación estructural.²⁰

Las enfermedades asociadas a los priones (colectivamente llamadas "encefalopatías espongiformes transmisibles") conocidas hasta ahora son fatales, afectan al sistema nervioso y se cree que también a los músculos. Estas enfermedades pueden encubirse durante años o incluso décadas en humanos, de ahí que inicialmente se les conociera como "virus lentos".

Tabla 1. Naturaleza del prión. ²¹

PROPIEDADES FÍSICAS Y QUÍMICAS	PROPIEDADES BIOLÓGICAS
<ul style="list-style-type: none"> • Filtrable con poros 25nm o100nm • Es invisible al microscopio óptico y electrónico • Resistente a: Formaldehido • Radiación ultravioleta (2540 A) • Radiación ionizante 	<ul style="list-style-type: none"> • Largo periodo de incubación (meses, años, décadas) • No producen respuesta inflamatoria • No antigénicos • Patología crónica progresiva • Fatal en todos los casos • Carecen de cuerpos de inclusión • Pueden existir en múltiples formas moleculares

Tabla 2. Características básicas del prión ²²

- Único componente conocido: proteína
- Permanece activo tras radiaciones ionizantes y ultravioletas, que degradan los ácidos nucleicos
- Resistente a las proteasas
- No provocan respuesta inmune
- Resistente a procedimientos estándar de esterilización

Inactivación:

Hipoclorito sódico (20°C,1 hora) o Hidróxido sódico 2N
Autoclave: temperatura > a 134 °C

"Prión, agente infeccioso que no contiene ácido nucleico, sino una forma anormal de glicoproteína, una proteína celular que normalmente se encuentra en el hospedador. De estructura más elemental que los virus, los priones causan enfermedades en los seres humanos y en los animales. Antes de la identificación de los priones, estas enfermedades eran conocidas colectivamente como encefalopatías espongiformes transmisibles (patologías que causan degeneración del cerebro) que estaban vinculadas sólo por la similitud de los síntomas; recientemente se ha demostrado que tienen una causa común."²³

El camino que condujo al descubrimiento del prión comenzó con las investigaciones de las encefalopatías espongiformes transmisibles (EET). En 1967 la científica británica Tikvah Alper y sus colegas del Hospital Hammersmith en Londres, extrajeron tejido del cerebro de una oveja infectada con Scrapie. Intentaron tratar químicamente el tejido para aislar un virus, bacteria u otro agente potencialmente causante de la enfermedad. El tejido procesado fue entonces inyectado en una oveja sana para comprobar si la enfermedad era transmisible. La oveja sana contrajo el Scrapie lo que indicaba que el agente infeccioso podía reproducirse en animales sanos causando la enfermedad. Alper expuso entonces extractos de tejidos infectados con Scrapie a radiación ultravioleta (un tratamiento que normalmente destruye ácidos nucleicos) encontrando que los extractos mantenían su capacidad de transmitir la enfermedad.(Fig. 8).



Fig. 8 Fibrillas en el cerebro de una oveja ("scrapie") afectada con EEB. ²⁴

La proteína infecciosa o príon (PrP^{Sc}) es una forma anormal con una configuración distinta de la proteína príon (PrP^{C}), componente normal de las membranas neuronales de los mamíferos. En los seres humanos la proteína príon se codifica por un gen situado en el brazo corto del cromosoma 20. La función biológica de la proteína normal no se conoce con exactitud, aunque sí se han determinado las características de su estructura. La proteína normal está compuesta por 253 aminoácidos plegados en tres largas espirales conocidas como hélices alfa. La forma infecciosa de esta proteína o príon presenta exactamente la misma secuencia de aminoácidos. No obstante, en lugar de plegarse en forma de hélice, lo hace mediante un plegamiento plano, semejante al de un acordeón parcialmente abierto. La forma patógena se caracteriza por su resistencia parcial a las proteasas; además es muy resistente a las altas temperaturas y no produce ningún tipo de reacción en el sistema inmunológico.(Fig. 9)

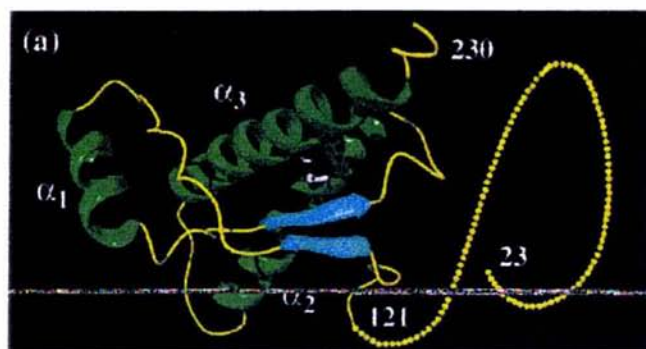


Fig 9. Estructura tridimensional de la proteína priónica. ²⁵

No se sabe con exactitud como afecta el PrP^{Sc} al hospedador, pero puede replicarse transformando la proteína prión normal sintetizada por el hospedador en PrP anormal. Algunos científicos creen que la proteína alterada causa enfermedad simplemente cuando contacta con la proteína normal, obligando a ésta a cambiar su configuración, pasando de un plegamiento en forma de hélice a una forma aplanada y transformándola en una proteína patógena. Las nuevas proteínas pueden inducir el cambio de configuración en otras proteínas normales iniciando así una reacción en cadena.

DIAGNÓSTICO

En la actualidad no hay una prueba diagnóstica para la ECJ; cuando un médico sospecha la presencia de ECJ, la primera preocupación será descartar otras formas tratables de demencia tales como la encefalitis (inflamación del cerebro) o la meningitis crónica. Se realizará un examen neurológico o el médico puede pedir una consulta a otros médicos. Las pruebas estándar de diagnóstico incluyen una extracción espinal para descartar causas más comunes de demencia y un electroencefalograma (EEG) para registrar el patrón eléctrico del cerebro, este puede ser particularmente valioso ya que muestra un tipo específico de anomalía en la ECJ. La tomografía computarizada del cerebro puede ayudar a descartar la posibilidad de que los síntomas sean resultado de otros problemas tales como un ataque al corazón o un tumor cerebral. Las exploraciones del cerebro mediante imágenes de resonancia magnética (MRI) también pueden poner de relieve patrones característicos de degeneración cerebral, por tanto ayudar a diagnosticar la ECJ.

"La única forma de confirmar un diagnóstico de la ECJ es mediante un estudio histológico del cerebro (biopsia o necropsia). En una biopsia cerebral, el neurocirujano separa un pequeño trozo de tejido del cerebro del paciente a fin de que pueda examinarlo un neuropatólogo. Este procedimiento puede ser peligroso para el paciente y la operación no siempre obtiene el tejido de la parte afectada del cerebro. La biopsia cerebral no se aconseja a menos que se necesite para diagnosticar un trastorno tratable" ²⁶ (Ver Tabla 3)

Tabla 3 Criterios diagnósticos clínicos de la OMS para el diagnóstico de ECJ ²⁷

Diagnóstico definitivo de ECJ

Neuropatología

ECJ Probable

- (1) Demencia progresiva
- (2) EEG típico (complejos periódicos trifásicos generalizados de 1 Hz)
- (3) Al menos dos de los siguientes:
 - Mioclonia
 - Trastornos de visión o cerebelosos
 - Disfunción piramidal/extrapiramidal
 - Mutismo aquinético

ECJ Posible

- (1) Los mismos criterios descritos arriba
- (2) EEG no disponible o no es típico
- (3) Duración de menos de 2 años.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

"La ECJ, en todas sus variantes, se caracteriza clínicamente por una demencia rápidamente progresiva, que generalmente, lleva a la muerte durante el primer año a partir de la manifestación de los primeros síntomas. Los síntomas de comienzo pueden ser variados, lo más frecuente es la presencia de deterioro cognoscitivo, aunque pueden aparecer síntomas focales, alteraciones de la conducta, mioclonias, signos piramidales, ataxia cerebelosa o síntomas extrapiramidales. El curso clínico es rápido con una media de duración de 4 a 7 meses. La etapa de afectación se encuentra de 45 a 75 años. La incidencia de esta enfermedad es muy baja, de 1 a 1.5 casos por millón de habitantes al año. La causa de las formas esporádicas no está aclarada, aunque se ha planteado como hipótesis la aparición de una mutación somática."²⁸

Las formas yatrogénicas se manifiestan anatomopatológicamente con una mayor afectación del cerebelo y ganglios basales, que se traduce en una sintomatología cerebelosa predominante y trastornos visuales-oculomotores. Los casos yatrogénicos se deben principalmente al tratamiento con hormona del crecimiento y gonodotrofina derivada de glándula pituitaria de cadáveres humanos y al implante de duramadre biológica. También se han atribuido casos al uso de instrumentos de neurocirugía contaminados y al trasplante de córnea.

Actualmente el riesgo de transmisión yatrogénica ha disminuido debido a que se han tomado una serie de medidas como la obtención de hormona de crecimiento por tecnología recombinante o la sustitución de duramadre por otros tejidos conectivos o por material sintético. "En España, todos los casos yatrogénicos están relacionados con implantes de duramadre liofilizados anteriores a 1989, fecha en que se modificaron los procedimientos industriales de extracción de estos tejidos.

La literatura recopila 6 casos yatrogénicos españoles. En el Registro Nacional de ECJ hay recopilados actualmente 2 casos yatrogénicos definitivos del año 1993 y un tercer caso probable del año 2000".²⁹

La forma familiar de la ECJ se debe a una mutación en el gen que codifica la proteína priónica y se transmite de forma autosómica dominante. Este gen se localiza en el brazo corto del cromosoma 20. Es mucho menos frecuente que la forma esporádica. Aproximadamente de un 10 a un 15% de los casos de ECJ son formas familiares.

SÍNTOMAS

Los primeros síntomas de la ECJ incluyen típicamente demencia, cambios de personalidad, deterioro de la memoria, la capacidad de juicio y problemas de coordinación muscular. Las personas con la enfermedad también pueden experimentar insomnio, depresión o sensaciones inusitadas.

La ECJ no ocasiona fiebre ni otros síntomas comunes a otros tipos de infección. A medida que progresa la enfermedad, el deterioro mental del paciente se agudiza, comienza a tener contracciones musculares involuntarias y puede quedar ciego o perder el control de la vejiga. Con el tiempo los pacientes disminuyen la capacidad de moverse, hablar y se encuentran expuestos a caer en coma. La pulmonía y otras infecciones afectan con frecuencia a los pacientes de esta enfermedad y finalmente son conducidos a la muerte.

"Existen algunas variantes conocidas de la ECJ. Estas variantes difieren algo en los síntomas y en el curso de la enfermedad. Por ejemplo, la Nueva Variante de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jacob (nvECJ o vECJ), descrita en Gran Bretaña y en algunas otras partes de Europa, comienza principalmente con síntomas psiquiátricos, afecta a pacientes más jóvenes que los otros tipos de ECJ y tiene una duración mayor de lo ordinario, desde el comienzo de los síntomas hasta la muerte."³⁰

La forma panencefalopática, ocurre principalmente en el Japón y tiene un curso relativamente largo de la enfermedad, con síntomas que progresan a menudo por varios años. Los científicos están tratando de determinar qué ocasiona estas variaciones en los síntomas.

Algunos síntomas de la ECJ pueden ser similares a los síntomas de otros trastornos neurológicos progresivos tales como Alzheimer o la enfermedad de Huntington. Sin embargo, la ECJ ocasiona cambios singulares en el tejido cerebral que pueden verse en la necropsia. También tiende a ocasionar un

deterioro más rápido de las capacidades de una persona que la enfermedad de Alzheimer o la mayoría de los demás tipos de demencia.

TERAPEUTICA

Los daños que produce la ECJ son irreversibles.

"Una nueva droga utilizada con éxito para tratar a una joven británica que sufriría de la variante humana de la encefalopatía espongiforme bovina (EBB) podría ser sometida a pruebas clínicas en el Reino Unido.

Científicos estadounidenses han difundido algunos detalles del tratamiento a Rachel Forber, de Merseyside (Inglaterra).

A Rachel, de 20 años, se le diagnosticó en junio del 2001 un posible caso de la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob - versión del mal de la vaca loca en los humanos- y, según los investigadores, ha mostrado grandes progresos con la novedosa terapia. " ³¹

"Los científicos han estado buscando una cura para la enfermedad. Rachel Forber estaba confinada a una silla de ruedas y era incapaz de reconocer a sus padres antes de recibir la terapia en la Escuela de Medicina de la Universidad de California en San Francisco.

"Luego de 19 días de tratamiento, Rachel, una ex militar, logró caminar sin ser asistida, volvió a manejar tenedor y cuchillo y pasó los exámenes de coordinación en los que antes fallaba. " ³¹

"Las drogas con las que se trató a Rachel fueron la quinacrina, administrada en casos de malaria, y la clorpromacina, que se da a pacientes con esquizofrenia y otras enfermedades mentales. " ³¹

El tratamiento no ha sido aprobado ni aplicado a fondo, lo cual puede devenir en severos efectos colaterales, sin embargo solo los pacientes pueden decidir si son sometidos a ella o no; aun cuando debemos recordar que este fue un tratamiento para ayudar a disminuir la degeneración tan rápida que sufren los enfermos.

El equipo de científicos es liderado por el profesor Stanley Prusiner, que ganó el premio Nobel de Medicina en el año de 1997, por su trabajo sobre los priones, los agentes proteicos infecciosos a los que se atribuyen enfermedades cerebrales como el mal de la vaca loca.

"Un total de 99 personas han muerto en el Reino Unido desde que la enfermedad, que aún no tiene cura, fue identificada por primera vez en 1996.

El gobierno británico ha estado en contacto con los científicos estadounidenses buscando concretar fondos para su investigación, además de lanzar estudios clínicos en Gran Bretaña. Además hay numerosas cuestiones técnicas y éticas que deben ser resueltas, y el Departamento de Salud está decidido a encontrar una prueba de diagnóstico y una cura para la enfermedad".³¹

PRONÓSTICO

Por lo general, los resultados son muy malos. La demencia total suele ocurrir a los 6 meses del inicio de los síntomas o antes. La persona se vuelve totalmente incapaz de cuidarse por sí misma.

“El trastorno resulta fatal en un tiempo corto, generalmente a los 7 meses, sin embargo, unas pocas personas sobreviven hasta 1 ó 2 años después del diagnóstico del trastorno. La causa de la muerte por lo general es infección, insuficiencia cardíaca o insuficiencia respiratoria”³²

Complicaciones

- Infección
- Insuficiencia cardíaca
- Insuficiencia respiratoria
- Pérdida de la capacidad de funcionar o cuidarse a sí mismo
- Pérdida de la capacidad de interactuar con otros
- Efectos secundarios de medicamentos utilizados para el tratamiento del trastorno.

TRATAMIENTO

No hay un tratamiento al momento que pueda curar o controlar la ECJ. Los investigadores han sometido a prueba muchos medicamentos, entre ellos la amantidina, los esteroides, el interferón, el aciclovir, agentes antivirales y los antibióticos. No obstante, ninguno de estos tratamientos ha demostrado un beneficio uniforme.

“El tratamiento actual de la ECJ tiene como propósito principal el aliviar los síntomas y hacer sentir al paciente lo más cómodo posible. Las drogas opiáceas pueden ayudar a reducir el dolor si éste ocurre y el medicamento clonazepam y valproato de sodio sirven como paliativos en mioclono. Durante las últimas etapas de la enfermedad, al cambiar la posición de la persona, con frecuencia es posible mantenerle más cómodo y se le ayuda a evitar lesiones propias de la postración en cama. Debe emplearse un catéte para drenar la orina si el paciente no controla la función de la vejiga y también recurrir a la utilización de alimentación artificial, incluidos líquidos intravenosos.”³³

Es posible que sea necesario poner al paciente bajo cuidado especial durante las primeras etapas de la enfermedad, y probablemente necesitar medicamentos como sedantes, antipsicóticos y otros para controlar los comportamientos agresivos.

La necesidad de suministrar un ambiente seguro, controlar el comportamiento agresivo o agitado y satisfacer las necesidades fisiológicas, demandan vigilancia y asistencia, bien sea en el hogar o en una institución. El asesoramiento puede ayudar a la familia a enfrentar mejor los cambios necesarios para la atención en el hogar. (Fig. 10)



Fig. 10 El cuidado familiar es indispensable en etapas avanzadas de la enfermedad. ³⁴

La enfermeras y auxiliares a domicilio, los servicios de voluntarios, los de protección al adulto y otros recursos comunitarios pueden ser útiles para el cuidado de una persona con la ECJ.

"La modificación de comportamiento puede servir en algunos casos para controlar comportamientos inaceptables o peligrosos. Esta modificación consiste en recompensar los comportamientos apropiados o positivos e ignorar los inapropiados (siempre que estén dentro de los límites de seguridad). La orientación hacia la realidad con un refuerzo repetitivo de señales ambientales o de otro tipo, puede ayudar a reducir la desorientación.

Puede ser adecuado buscar asesoría legal durante las primeras fases del curso de la enfermedad para establecer instrucciones por adelantado, crear un poder legal y cualquier otra acción legal que pueda facilitar la toma de decisiones éticas relacionadas con los cuidados de un individuo con la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob." ³⁵

PRESENTACIÓN DE UN CASO

"Mujer de 66 años de edad, originaria y residente de Guadalajara, Jalisco, casada, diestra, con antecedente. Familiar de padre finado por cirrosis, madre finada por cáncer cervicouterino (CaCu), una hermana también finada por CaCu y cuadro demencial no especificado. Ha realizado múltiples viajes incluyendo México, Estados Unidos y Europa. Cuenta con un examen de diagnóstico oportuno de CaCu negativo a células malignas. Tiene como antecedentes patológicos discoidectomía lumbar hace 5 años sin aparente complicación, histerectomía hace 1 año, fractura traumática de fémur izquierdo hace 25 años e hipertensión arterial controlada con captopril 25mg., 1 tableta al día.

"Inicia su padecimiento actual 3 meses previos a su ingreso con disminución de la agudeza visual, posteriormente parestesias en labios y piernas, así como dolor en cuello, por lo que recibe tratamiento para dicho síntoma, sin mejoría. Es internada por trastorno psiquiátrico no especificado, manejada con antidepresivos y antipsicóticos (moclobemida, ademetonina, zuclopentixol). Evoluciona con dificultad para reconocer sitios de su habitación y lugar de residencia (agnosia), incapacidad para denominar objetos, personas y lugares, a pesar de reconocerlos (afasia), e incapacidad para vestirse y comer por sí sola (apraxia); de tal manera que limitaba el desarrollo de funciones de la vida diaria. Así mismo tenía dificultad para incorporarse y deambular, marcha irregular y alteración del equilibrio, que le ocasiono caídas. Insomnio inicial y sueño inquieto caracterizado por sacudidas musculares de extremidades inferiores, bruscas, fugaces, no rítmicas. No ha tenido episodios de pérdida del estado de alerta, y desarrolló incontinencia urinaria y fecal que ha ido empeorando.

A la exploración física se encontró paciente mesomórfica, con signos vitales estables, alerta, con facies de angustia por su situación, pupilas isocóricas normorreflécticas, cavidad oral bien hidratada, cuello con pulsos carotídeos de buena intensidad, no se palparon adenomegalias, los campos pulmonares estaban bien ventilados, los ruidos cardiacos eran rítmicos sin soplos, el abdomen sin visceromegalias, y las extremidades sin alteración. Neurológicamente estaba orientada en persona, no en lugar, ni en tiempo, con lenguaje breve repitiendo "sí", "no", "no puedo". Tenía dificultad para obedecer órdenes, incapacidad para la lectura y escritura, dificultad para identificar parte de su cuerpo. Los pares craneales estaban íntegros, la fuerza muscular 5/5, simétrica, aunque con posición distónica del miembro superior derecho predominando sobre el izquierdo, y tono muscular ligeramente aumentado.

A la prueba de talón-rodilla manifestaba disimetría, y los reflejos primitivos o atávicos estaban presentes. Su marcha al momento de la exploración era insegura por ataxia troncal y de miembros inferiores, de base amplia, que requería de apoyo y conducción manual en el momento. No se le encontró alteración en la función sensitiva primaria, ni signos menígeos. Se le solicitaron estudios de laboratorio, encontrándose biometría hemática, química sanguínea, electrolitos séricos, pruebas de función hepática, tiempos de coagulación, y pruebas de función tiroidea normales, así como citoquímico en líquido cefalorraquídeo (LCR) de características normales.

Se realizó video-electroencefalograma donde se observó disfunción cortico subcortical difusa, con presencia de ondas agudas bifásicas y trifásicas generalizadas e intermitentes con una frecuencia de 1-1.25 Hz (patrón periódico).

El estudio de resonancia magnética de cráneo mostró áreas aisladas de hiperintensidad en sustancia blanca periventricular y subcortical en ambos

hemisferios, que no modificaron con la administración de gadolinio. En la secuencia de difusión se observaron áreas de hiperintensidad simétrica en ganglios basales, giro precentral y poscentral izquierdo, y el lóbulo frontal, occipital y parietal izquierdos.

También se realizó gammagrafía cerebral, que identificó perfusión disminuida en hemisferio izquierdo, en zona frontal alta, parietal y temporal medial.

Además se realizó medición de proteína 14-3-3 en LCR, con resultado extremadamente elevado de 16 ng/mL (normal < 2.0 ng/mL).

Es una mujer quien acude por un cuadro de demencia rápidamente progresiva, asociada a afección de área visual, cerebelosa, piramidal, extrapiramidal y funciones corticales, específicamente afasia, apraxia y agnosia.

Los estudios a solicitarse en todo paciente con demencia rápidamente progresiva son inicialmente estudios de laboratorio generales, los cuales descartan patología sistémica que se asocie a encefalopatía metabólica, así mismo deben descartarse otras encefalopatías y panencefalitis infecciosas, mediante análisis citoquímico de líquido cefalorraquídeo (LCR). Todos estos estudios fueron normales en la paciente.

De igual manera debe realizarse estudio de imagen por resonancia magnética (IRM) de cráneo con secuencia de difusión, la cual en primera instancia debe descartar etiología vascular, tumores u otras entidades asociadas a demencia. Una vez descartadas estas patologías, se debe considerar la enfermedad por priones o encefalopatía espongiiforme, dentro de las causas de demencia rápidamente progresiva.

En esta paciente se le realizaron múltiples estudios que descartaron enfermedad metabólica, enfermedad vascular, neoplásica o enfermedad infecciosa del sistema nervioso central. Con base a los hallazgos clínicos y estudios realizados a esta paciente se consideró diagnóstico probable de Enfermedad de Creutzfeldt-Jacob cuyo origen puede ser esporádico, pero que existen factores exposicionales en la paciente como cirugías, antecedente familiar de demencia no bien especificada y viajes a sitios de Europa. Ante estos datos se duda acerca del riesgo de haber podido desarrollar la enfermedad posterior a un acto quirúrgico o bien ante la ingesta de productos bovinos.³⁶

Cabe señalar que el diagnóstico definitivo sólo se puede realizar con estudio histológico del cerebro durante una necropsia, y en el caso citado, la paciente sigue viva.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

CONCLUSIONES

La evolución de la epidemia de esta enfermedad en humanos es todavía impredecible, la incertidumbre sobre la extensión de la epidemia se atribuye al hecho de que el periodo de incubación es desconocido. Dependiendo de la hipótesis que se haga sobre la duración del periodo de incubación y alguna otra variable, las predicciones de los modelos matemáticos oscilan entre que la epidemia podría afectar a menos de un centenar de personas hasta que los afectados podrían ser cientos de miles. Si la media de incubación fuese de 10 a 15 años, los primeros pacientes que presentaron nvECJ, debían haberse infectado a principios de los 80's, cuando la EEB todavía estaba en periodo de incubación, en un pequeño número de reses. En este caso, el gran aumento de exposición humana a tejidos contaminados durante los últimos años de los 80's, podría llevar a un aumento paralelo de casos en los próximos años.

Sin embargo, si la media de incubación es de 5 a 10 años, las primeras infecciones en humanos podrían haberse producido a mediados o finales de los 80's, cuando la exposición a la EEB fue máxima, en este caso, los casos de nvECJ seguirían siendo escasos porque las medidas para eliminar la exposición tanto en ganado como en humanos se introdujeron de 1987 a 1997.

Otra hipótesis es la transmisión de la nvECJ de persona a persona, ya que si un gran número de personas estuvieran en periodo de incubación de la enfermedad, el riesgo potencial de transmisión podría ser importante. Partiendo de que personas sanas, están siendo sometidas a las mismas intervenciones médicas y quirúrgicas que la población general afectada, incluyendo endoscopias, cateterismos, operaciones quirúrgicas, donación de sangre y tejidos. Si como se sospecha, la distribución del agente infeccioso en los tejidos de los pacientes con nvECJ es diferente a las otras formas de la ECJ, estas intervenciones y procesos médicos

podrían entrañar un riesgo muy superior al "casi insignificante" que clásicamente se ha considerado para las formas típicas de la ECJ.

Cabe señalar, que el riesgo potencial que tiene cualquier producto de origen humano, se trate de injertos de tejidos, de hormonas o incluso de derivados sanguíneos deben ser elementos a valorar. Asimismo, la importancia de evaluar correctamente las indicaciones en dichos tratamientos, lo que implica estimar sus beneficios y riesgos; de manera que su uso sólo estará justificado para tratar enfermedades graves o mortales, en las que no existen otros tratamientos alternativos.

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. agro información.com
<http://www.fda.gov/oc/opacom/hottopics/bse.html>
2. RTV: Encefalopatías Espongiformes Transmisibles
<http://gsbs.utmb.edu/microbook/ch071.htm>
3. Ibídem
4. Gutierrez R. Ortiz V, W. *Priones y encefalopatías espongiformes transmisibles ¿una alarma justificada?*, Revisión Clínica España 1998, p. 119
5. Artículo obtenido del boletín editado por EEA INTA Concepción del Uruguay INTA EEA Concepción del Uruguay
<http://by1fd.bay1.hotmail.msn.com/cgi>
6. La encefalopatía espongiforme bovina en gran breaña 1987-2001
<http://www.ondasalud.com/ficheros/ondasalud/Fijos/spacer.gif>
7. Encefalopatía Espongiforme Bobina
<http://www.rlc.fao.org>
8. vaca final.com
<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000706.htm>
9. Los europeos, la ciencia y la tecnología
<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/003208.htm>
10. Directrices para la vigilancia epidemiológica de encefalopatía espongiforme bovina
<http://news.bbc.co.uk/olmedia>
11. Saninet: Encefalopatías Espongiformes Transmisibles (EET)
<http://cne.isciii.es>
12. Principios básicos sobre seguridad alimentaria: una responsabilidad compartida
<http://www.ondasalud.com>
13. Ibídem
14. Nueva variante de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jacob
<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001176.htm>
15. código sanitario para los animales terrestres

<http://www.fda.gov/oc/opacom/hottopics/bse.html>

16. científicos.com

<http://www.aecientíficos.es>

17. Pierre B Thierry B. V. *Enfermedad de Creutzfeldt-Jacob y otras enfermedades por priones*. Ed Acribia Zaragoza, España; 2001. P. 67

18. Errea JM. Actividad pseudoperídica y encefalopatía hipercalcémica. Clin España 1999; p. 188-264.

19. Pierre, B. Op.cit. p. 124-145

20. información dossiers

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000788.htm>

21. Prion: naturaleza del agente infeccioso.

<http://www.usuarioslycos.es/priones/principal.htm>

22. Gutierrez R. Op. cit. p. 156

23. Pierre, B. Op.cit. p. 23-45

24. Encefalopatías espongiiformes transmisibles en animales

<http://www.infomed.sld.cu>

25. Enfermedades de Bóvidos

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/003204.htm>

26. El medico de familia. Guia de enfermedades.

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000739.htm>

27. Ibídem

28. ECJ: Características clínicas

<http://neurobio-www.uia.ac.be/neurobio/CJD/photo/spon.html>

29. Errea JM. Op.cit p. 156

30. organización mundial de la salud

<http://oms.com>

31. La encefalopatía espongiiforme bovina en gran bretaña 1987-2001

<http://www.ondasalud.com/ficheros/ondasalud/Fijos/spacer.gif>

32. Información del Registro Nacional de EETH

<http://www.granha.sdf.eu.org>

33. Brandel JP, Delasnerie-lauprè. *Diagnosis of Creutzfeldt-Jacob disease. Effect of clinical criteria on incidences estimates.* Neurology American Institute 2000; p. 54-55.

34. LAS "VACAS LOCAS"

<http://gsbs.utmb.edu/microbook/ch071.htm>

35. información dossiers

<http://gsbs.utmb.edu/microbook/ch071.htm>

36. Reporte del Departamento de Neurofisiología, Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob: Reprte de un caso y revisión de la literatura, Hospital Médica Sur, México, D.F.