



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT-JAKOB.

TESINA

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANA DENTISTA

P R E S E N T A:

PERLA JANET OROZCO GONZÁLEZ

TUTORA: Dra. LAURA ESTHER VARGAS ULLOA

Cd. Mx.

2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 **Dios**, por haberme dado salud para concluir un ciclo maravilloso. Gracias por todas las bendiciones que me has dado y por lo que ahora soy.

A mi **madre**, por ser mi mejor amiga, te amo con todo mi corazón y no habrá manera de devolverte solo un poco de tanto que me has dado. Gracias por tu amor, por creer en mí e impulsarme día a día a cumplir mis metas.

A mi **padre**, gracias por ser mi sostén durante toda mi vida, por tu apoyo incondicional, por estar siempre que te he necesitado y por no dejarme caer a pesar de las circunstancias, te amo.

Infinitas gracias a mis padres porque de este éxito y de mi vida ustedes siempre serán la base principal, con cariño y admiración este logro, es suyo.

A mi **hermano**, por estar a mi lado y apoyarme cuando lo necesito. Gracias por estar en este momento tan importante para mí, te quiero.

A mi **abuelita**, gracias por apoyarme durante toda la carrera, tuyo es este logro también, te quiero.

A **Josué**, por darme tu amor y apoyo incondicional, por estar a mi lado aún en los peores momentos, gracias infinitas por no dejarme caer y motivarme a seguir. Este es un logro que hemos construido juntos y le pido a Dios que nos de vida para lograr mucho más. Te amo

A la Dra. **Laura Esther Vargas Ulloa**, investigadora con un gran corazón, gracias su apoyo y su tiempo para la realización de este trabajo.

A la Dra. **Margarita García Garduño**, por sus palabras de apoyo para la realización de este trabajo fueron de mucha ayuda, usted es un ejemplo que seguir.

A la Dra. **Maria Eugenia Rodríguez Sánchez**, le agradezco su tiempo y su apoyo durante este seminario, para así lograr culminar esta etapa.

A la **Facultad de Odontología**, nido de muchos que como yo eligieron esta hermosa carrera y que con mucho amor, orgullo, respeto y pasión ejerceré.

A la **Universidad Nacional Autónoma de México** la cual llevo en el corazón, gracias por darme todo y por abrir las puertas de conocimiento para mí.

“Por mi raza hablará el espíritu”

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	6
OBJETIVO	8
1. ANTECEDENTES	9
2. PERFIL EPIDEMIOLÓGICO	14
2.1 Mundial	14
2.2 Nacional	15
2.2.1 Caso clínico 1	16
2.2.2 Caso clínico 2	17
3. ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT-JAKOB	19
3.1 Definición	19
3.2 Etiología	20
3.3 Patogenia	25
3.4 Clasificación	28
3.5 Factores de riesgo	30
3.6 Manifestaciones clínicas	31
3.7 Características histológicas	33
3.8 Diagnóstico	35
3.8.1 Criterios de diagnóstico	37
3.8.2 Diagnóstico diferencial	37
3.9 Tratamiento	38
3.10 Pronóstico	39
4. VARIANTE DE LA ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT-JAKOB	39
4.1 Definición	39
4.2 Etiología	39
4.3 Patogenia	40

4.4 Barrera Interespecie -----	41
4.5 Dianas para la infección por priones -----	42
4.6 Manifestaciones clínicas -----	42
4.7 Características histológicas -----	43
4.8 Diagnóstico -----	44
4.8.1 Criterios de diagnóstico -----	45
4.8.2 Diagnóstico diferencial -----	46
4.9 Tratamiento -----	46
5. PRIONES EN ODONTOLOGÍA -----	46
5.1 En tejidos orales -----	47
5.2 Manifestaciones orales -----	47
5.3 Control de infecciones -----	48
5.4 Manejo odontológico -----	49
5.5 Métodos de descontaminación -----	49
CONCLUSIONES -----	52
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS -----	53

INTRODUCCIÓN

Las encefalopatías espongiiformes transmisibles (EET), o también conocidas como enfermedades priónicas son un grupo de condiciones neurológicas poco frecuentes, estrechamente relacionadas por sus características clínicas, entre ellas se encuentran el Kuru, la enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker (GSS), el insomnio fatal familiar (IFF) y la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ); que se desarrolla por mecanismos hereditarios, adquiridos y esporádicos; siendo esta última la más común, representando aproximadamente el 85% de los casos de EET y con una incidencia anual estimada de 1 a 2 casos por millón de habitantes en la población en general.

La ECJ, se caracteriza por un periodo de incubación prologando, afectado a personas de 60 años, el cuadro clínico consiste en ataxia, mioclonías y demencia progresiva, así mismo se observarán alteraciones en el electroencefalograma (EEG), en la proteína 14-3-3 presente en el líquido cefalorraquídeo y en la imagen de resonancia magnética (IRM). La etiología de la ECJ se le atribuye al acúmulo de una isoforma alterada de la proteína priónica en el sistema nervioso central (SNC) al que se le conoce como prión y carece de ácidos nucleicos.

Los priones cambian de manera anómala su estructura, se desconoce el motivo, pero el cambio les permite contagiar a proteínas del mismo tipo cuya estructura es correcta y así convertirlas en defectuosas.

Hasta el momento, el prión desafía los paradigmas establecidos en biología, ya que rompe con el proceso por el cual se traspasa información en la célula, que se conoce como dogma central de la biología molecular, que establece que todos los organismos por más diversos que sean traspasan su información genética del ácido desoxirribonucleico (ADN) al ácido ribonucleico (ARN) y de éste a las proteínas. Ahora bien, en el caso de los priones la cosa cambia, ya

que es capaz de transmitir información para el mal plegamiento a otras proteínas sin intervención de ningún material genético.

Por otro lado, en 1995 se descubrió la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (vECJ) la cual se adquiere a través de la ingesta de ganado bovino afectado por encefalopatía espongiforme bovina (EEB), los primeros indicios sucedieron en el Reino Unido afectado a 11 jóvenes ganaderos de aproximadamente 30 años.

A pesar de que las EET fueron descrita hace casi 100 años, no hay hasta el momento tratamiento efectivo, se siguen varias líneas de investigación que están en proceso, razón por lo cual en la actualidad las enfermedades priónicas son fatales.

OBJETIVO

Identificar las características generales, clínicas, histológicas, métodos de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

1. ANTECEDENTES

En el año de 1511 Antonio de Abreu un navegante portugués, a su paso por Nueva Guinea observó un temblor que presentaban muchas personas, lo cual le impresionó, años después se describió esa enfermedad con el nombre de Kuru.¹

Posteriormente en el año 1732 aparece el Scrapie (que significa tembladera en inglés), una extraña enfermedad que afectaba a las ovejas Merinas. Esta afección causaba un comportamiento anormal como alteraciones en la marcha, picazón intensa que las obligaba a rascarse patológicamente contra las cercas y a tener hábitos anormales como un lamido excesivo. Esta condición fue descrita por Teissier hasta 1810. El Scrapie se presentó en países como Irlanda, Kenia, India, Sudáfrica, Emiratos Árabes, Australia, Nueva Zelanda y en varios países de Europa occidental, así como en Estados Unidos de América, particularmente en el estado de Michigan, en el año de 1942 y en California en el año de 1954, causando la muerte de 546 ovejas.²

Figura 1



Figura 1 Ovejas Merinas³

Ya para los años de 1920 y 1921 los neurólogos alemanes Hans Gerhard Creutzfeldt y Alfons Maria Jakob, describieron un trastorno neurológico humano de etiología desconocida.² Figura 2 y 3



Figura 2 Hans Gerhard Creutzfeldt⁴



Figura 3 Alfons Maria Jakob⁵

Inicialmente Hans Gerhard Creutzfeldt publicó el primer caso de esta afección en una mujer llamada Bertha Elschker, nacida en el año de 1890 y que falleció a los 23 años tras una enfermedad que se prolongó por aproximadamente año y medio, esta consistía en un trastorno mental progresivo, alteraciones motoras incapacitantes, mioclonías faciales (movimientos involuntarios) y crisis convulsivas.⁶

Por su parte, Alfons Maria Jakob describió tres pacientes con signos y síntomas similares. Como resultado de estas investigaciones se empleó por primera vez el término "Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob" (ECJ).^{6,7}

Para el año de 1957 los científicos Carleton Gajdusek y Vicent Zigas, habiendo realizado por más de 30 años numerosos viajes a Nueva Guínea para estudiar una extraña enfermedad que consistía en temblores involuntarios, principalmente en las localidades de Okapa y Kainantu, en la tribu Fore, esta era una comunidad compuesta por 1,200 nativos. A esta enfermedad se le asignó el nombre de Kuru, que significa en lengua aborigen australiana "temblar de fiebre y frío" (figura 4).^{1,8}



Figura 4 Fotografía de nativos de Nueva Guinea de Okapa y Kainantu afectados por Kuru

Gajdusek en 1962 creyó que la enfermedad era adquirida por la ingesta de tejido cerebral de personas difuntas, con la intención de adquirir su sabiduría durante los ritos funerarios. Así mismo descubrió que la causa era un agente transmisible, al cual denominó virus lento, debido al largo periodo de incubación de hasta 30 años que presentaba esta afección.¹

Ya para el año de 1959 Igor Klatzo sugirió, que hay semejanza entre el Kuru y el Scrapie, así mismo con el contexto clínico general de la ECJ.¹

Posteriormente en el periodo que va de 1960 a 1970 se comprendió que estas enfermedades a las cuales llamaron EET, eran afines en su etiología.¹

Así fue como en el año de 1968 se publicó el primer libro sobre ECJ con 150 casos. Ya para entonces la imagen histopatológica era clara y en esta se observaba un cambio de tejido normal por uno de apariencia esponjiforme, debido a pequeñas vacuolas en el citoplasma de las células gliales, pérdida neural con ausencia de infiltrado inflamatorio, proliferación glial y placas amiloides.¹

Para el año de 1970 J.S Griffith y R. Latarget propusieron que las EET podrían ser causadas por errores en el procesamiento de las proteínas y se opusieron a la etiología viral debido a la ya conocida carencia de ácidos nucleicos, a su largo periodo de incubación, la ausencia de respuesta inmunológica y de infiltrado inflamatorio, así como su extrema resistencia a la radiación

ultravioleta, los rayos X, formaldehído y al mismo tiempo a su resistencia a los métodos que degradan las proteínas.¹

Posteriormente en el año de 1974 Philip Duffy, de la Universidad de Columbia comunicó la primera transmisión de la ECJ debido a un injerto de córnea. Después demostró el contagio a través de electrodos intracerebrales contaminados y de injerto de duramadre, así fue como se concluyó que la ECJ puede ser también adquirida o iatrogénica.¹

Entre los años 1982 y 1984 Stanley B. Prusiner, propuso la teoría del prión en la que una proteína que se concentra en su mayoría en la membrana neuronal llamada proteína priónica celular (PrP^c), se transforma a una isoforma patológica denominada (PrP^{sc}), por las iniciales de Scrapie. Gracias a este descubrimiento le fue otorgado el Premio Nobel de Medicina en 1997.⁹ Figura 5 y 6



Figura 5 Stanley B. Prusiner¹⁰

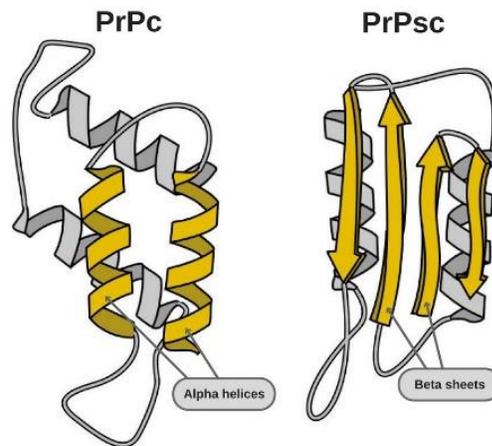


Figura 6 Proteína priónica celular y su isoforma patológica¹¹

Para los años de 1985 y 1986 apareció en el Reino Unido una enfermedad que afectaba al ganado bovino y que por sus características se le denominó “enfermedad de las vacas locas”, esta era en realidad una EEB.^{1B}

Como antecedente a ésta se había demostrado la encefalopatía espongiforme en animales de zoológicos, que estaban recibiendo desde el año de 1981

alimentos que incluían proteínas provenientes de ovejas afectadas con Scrapie. Esto llevó a pensar que la oveja infectó a la vaca y se acepta hoy en día que además del Scrapie y la EEB pueden sufrir enfermedad priónica la cabra, el bisón, el ciervo, el venado, el alce, el gato, el gran kudu (antílope africano), el nyala (antílope africano), el oryx (antílope con aspecto de caballo). Mas recientemente se han identificado priones en especies menores no vertebradas.¹

Durante el periodo de 1985-1989 el Reino Unido exportó aproximadamente 50,000 bovinos durante la aparición de la EEB a varios países de Europa y fuera de ella.¹

Se sabe que la EEB fue la causante de una nueva afección denominada variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (vECJ). Así fue como el 6 de abril de 1996 la revista *The Lancet*, publicó los primeros once casos de esta nueva afección en jóvenes ordeñadores ingleses con edad promedio de 28 años, caracterizado por desorden neuropsiquiátrico progresivo de evolución fatal entre 6 y 12 meses, los países afectados por esta enfermedad son Reino Unido con el mayor número de casos registrados, seguido por Francia, España, Irlanda, Holanda y en algunos otros países se han detectado sus primeros casos.¹

Treinta años más tarde se aceptó que los priones son los agentes etiológicos del Kuru, de las cuatro variantes de la ECJ: la forma esporádica, adquirida, familiar y la vECJ (la única de carácter zoonótico causada por EEB) y también de la enfermedad de Gersmann Straussler Scheinker que consiste en ataxia (falta de control muscular), disartria (dificultad para articular sonidos) y nistagmo (movimiento involuntario de los ojos) que fue descrita en 1936 en una familia austriaca y así mismo del IFF el cual consiste en insomnio resistente a tratamiento y demencia inicialmente, registrado en 20 pacientes italianos de la misma familia.^{1,9}

2. PERFIL EPIDEMIOLÓGICO

2.1 Mundial

La ECJ puede ser de tipo esporádica, familiar o adquirida. La forma esporádica es la más común (85% de todos los casos registrados), en tanto que la familiar (5%) y la adquirida (menos del 1%).¹²

Se han registrado casos de ECJ en su forma esporádica en todo el mundo. La incidencia es de aproximadamente dos casos por millón de habitantes y por lo tanto es responsable de una de cada 10,000 muertes.^{12,13}

Dicha incidencia es mayor en inmigrantes de África del norte a Francia, Israel y Eslovaquia, así mismo es mayor en áreas urbanas, que en las rurales.⁹

La edad promedio de inicio de aparición es a los 60 años y afecta de igual manera a hombres y mujeres.¹²

De la vECJ se han descrito desde 1995 hasta el 2018 un total de 231 casos en todo el mundo.¹⁴ Figura 7

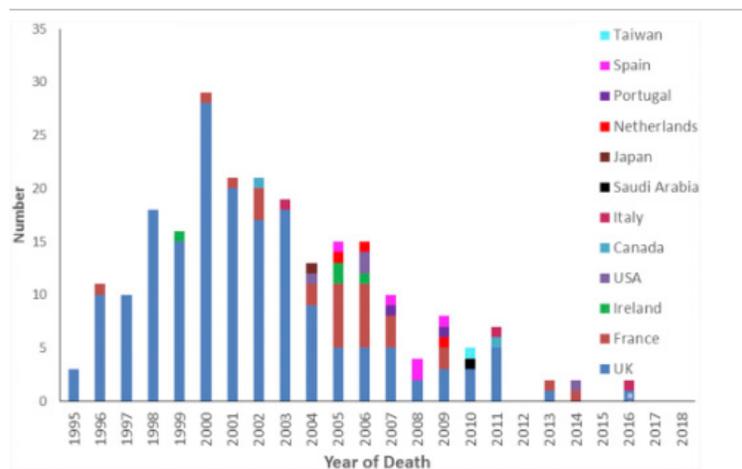


Figura 7 Muertes debido a la vECJ en todo el mundo desde 1995 hasta 2018¹⁵

2.2 Nacional

En México también se reportan casos de la ECJ, únicamente en su forma esporádica y se estiman, aproximadamente 110 casos por año.¹⁶

Como esta enfermedad es difícil de diagnosticar a pesar de contar con los estudios de laboratorio, es muy probable que muchos casos no se hayan diagnosticado adecuadamente y por lo tanto no se registren datos estadísticos certeros en México. Sin embargo, se han reportado un par de casos de la ECJ los cuales narraremos a continuación. Figura 8



Figura 8 Áreas geográficas de la república mexicana en donde se han registrado casos de la ECJ¹⁷

2.2.1 Caso clínico 1

Hombre de 50 años, originario y residente de Coahuila, contador público, casado, que fue remitido al Hospital de Especialidades por incapacidad para deambular y que presentaba incontinencia anal y vesical.¹⁸

El interrogatorio indirecto reveló dificultad progresiva para expresarse hasta llegar al mutismo con 15 meses de evolución, movimientos anormales de la mano y pie izquierdos con 10 meses de evolución, dificultad para caminar, con caídas frecuentes lo que provocó la total incapacidad de la marcha, con 4 meses de evolución, impotencia sexual, pérdida del control de esfínteres y disminución de 15 kg. Así se estableció el tratamiento con clonazepam (2 mg/día) y se agregó valproato de magnesio (1200 mg/día).¹⁸

Se le realizaron numerosos estudios de laboratorio y gabinete, entre los que destaca el EEG, que mostró descargas lateralizadas en el hemisferio derecho consistentes con espigas, poliespigas y ondas agudas con patrón periódico. La tomografía axial computarizada del cerebro muestra atrofia difusa cortical (figura 9).¹⁸



Figura 9 Tomografía computada simple de cerebro que muestra atrofia generalizada. Se aprecian las cisternas silvianas amplias y la línea interhemisférica con surcos pronunciados

Así mismo se realizó biopsia de lóbulo frontal derecho. Y se observó al corte histológico teñido con hematoxilina y eosina, degeneración esponjiforme cortical con vacuolación de la sustancia gris (figura 10).¹⁸

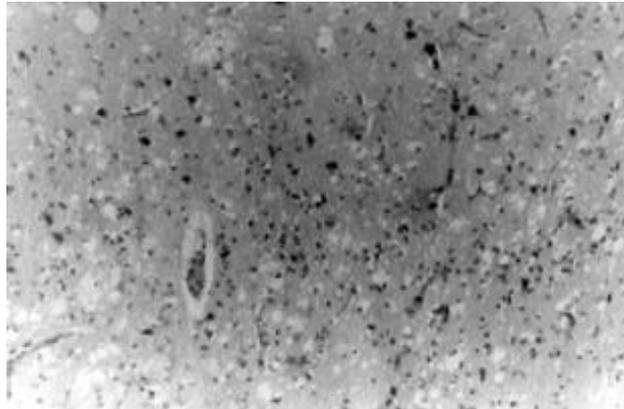


Figura 10 Corteza cerebral frontal que muestra cambio esponjiforme caracterizado por la presencia de numerosas vacuolas, en ocasiones confluentes (hematoxilina & eosina, 400X)

El diagnóstico de egreso fue de ECJ. El paciente se remitió a su hospital de adscripción para su manejo subsecuente.¹⁸

2.2.2 Caso clínico 2

Mujer de 66 años, originaria y residente de Guadalajara, casada. Ha realizado múltiples viajes incluyendo Estados Unidos y Europa.¹⁹

Inicia su padecimiento actual hace 3 meses, con disminución de la agudeza visual, fosfenos y escotomas, posteriormente parestesias en labios y piernas, así como dolor en cuello. Es internada por trastorno psiquiátrico no especificado, tratada 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 (afasia), e incapacidad para vestirse y comer por sí sola (apraxia). Así mismo tenía dificultad para incorporarse y deambular, con marcha irregular y alteración del equilibrio, también desarrolló incontinencia urinaria y fecal que fue empeorando.¹⁹

Se le realizaron números estudios de imagen, entre ellos el que más destaco fue la IRM de cráneo, que mostró áreas aisladas de hiperintensidad en la sustancia blanca periventricular y subcortical en ambos hemisferios (figura 11).¹⁹

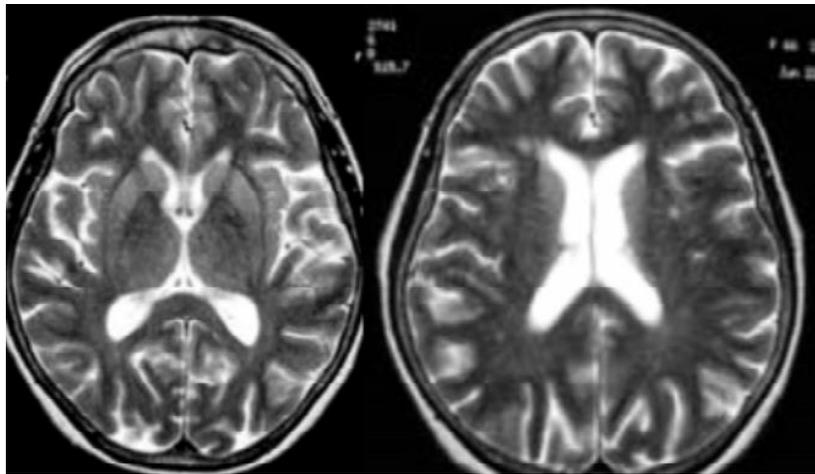


Figura 11 Resonancia magnética de cráneo donde se muestran áreas aisladas de hiperintensidad

En base a los hallazgos clínicos y de estudios realizados en esta paciente se consideró diagnóstico probable de ECJ.¹⁹

3. ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT-JAKOB (ECJ)

3.1 DEFINICIÓN

Es una enfermedad neurodegenerativa con una evolución progresiva e irremediamente fatal, producida por la acumulación de la proteína prión en el tejido cerebral. Forma parte de un grupo de enfermedades conocida como las EET o enfermedades priónicas.¹⁶

Las EET afectan de igual manera al ser humano como a los animales, hasta el momento se conocen las siguientes enfermedades causadas por priones.¹

Tabla 1

Tabla 1 Enfermedades causadas por priones²⁰

Tipos	Enfermedad
Enfermedades priónicas esporádicas	Creutzfeldt-Jakob esporádica (ECJs) Insomnio familiar esporádico Prionopatía sensible a la proteasa variable (VPSPr)
Enfermedades priónicas adquiridas o iatrogénicas	ECJ iatrogénica (debido a procedimientos médicos) Kuru (debido al consumo de cerebros de fallecidos) Variante ECJ (debido al consumo de ganado infectado con EEB)
Enfermedades priónicas familiares o genéticas	ECJ genética Enfermedad de Gerstmann Straussler-Scheinker (GSS)

3.2 ETIOLOGÍA

El agente causal de esta enfermedad es la proteína priónica que es una glicoproteína presente de forma natural en muchas células (se denomina PrPc), pero puede convertirse en patogénica (PrPsc) como consecuencia de la alteración de su estructura terciaria. A diferencia del resto de los agentes infecciosos que están compuestos por ADN o ARN, el prión solamente está compuesto por aminoácidos.²¹

El término prión se debe a las primeras letras de: “partícula proteínica infecciosa”, son partículas que resisten la inactivación por procesos que modifican los ácidos nucleicos.²²

Mediante un proceso hasta el momento desconocido, la PrPc cambia su conformación espacial y se convierte en una forma anómala (PrPsc), que no cumple con ninguna función en la célula y cuya presencia es causa de enfermedad. Así mismo, se sabe que las dos isoformas tienen la misma secuencia de aminoácidos.^{22,23}

Empleando dicroísmo circular, que es una técnica de espectroscopía de absorción electrónica, basada en el cambio de configuración electrónica molecular de un estado fundamental a un estado excitado, debido a la absorción de radiación electromagnética polarizada, se ha observado que la PrPc contiene aproximadamente 42% de su porción α -hélice y 3% de β -plegada, comparado con el 30% de α -hélice y 43% de β -plegada en PrPsc.^{22,24}

La estructura terciaria de la PrPc se ha obtenido mediante un análisis recombinante de espectroscopia de resonancia magnética nuclear y esta incluye un tallo del extremo amino terminal flexible (residuos 23 a 121), tres α -hélice y dos pequeñas β -plegada, antiparalelas que protegen la primera α -hélice. Por otro lado, la estructura terciaria de PrPsc no se ha podido obtener todavía, pero las investigaciones actuales sugieren que la generación de la

isoforma involucra cambios primarios en la mitad N-terminal de la molécula de los residuos 90 a 121 en β -plegada (tabla 2).²² Figura 12

Tabla 2 Diferencias entre las dos isoformas de la proteína priónica

Isoforma	Normal	Patológica
α -hélice	42%	30%
β -plegada	3%	43%
Solubilidad	Soluble	Insoluble
Sensible a PK	Sensible	Parcialmente sensible
Estado	Monómero	Agregado
Infectividad	No	Si

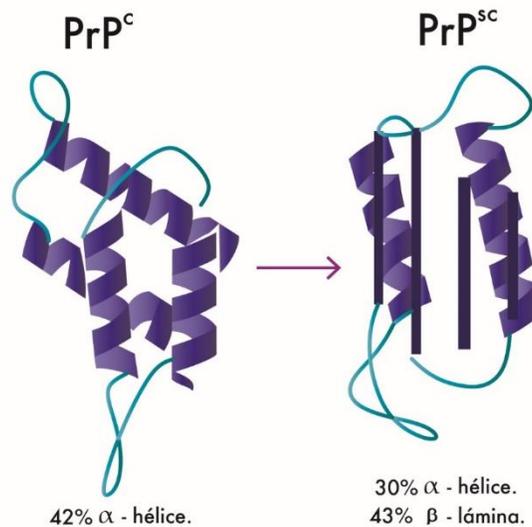


Figura 12 Estructura de la proteína prion normal (PrPc) y patológica (PrPsc). Las barras negras representan estructura β -plegada y las hélices moradas representan estructura α -hélice²⁵

La función normal de la PrPc se ha asociado con procesos de adhesión celular, reconocimiento, señalización transmembranal y recientemente se ha sugerido que actúa como metalproteína, puesto que purificada es capaz de unir cobre por una región de repeticiones octapeptídicas que funcionan como compuestos quelantes de cobre. Así funciona como una proteína transportadora de cobre para su internalización de iones de cobre a la célula. Esta proteína se encuentra en tejido nervioso, muscular y células del sistema inmunitario, pero su mayor concentración se encuentra en las neuronas, particularmente en las membranas pre y postsinápticas, lo que sugiere que posee importancia en el funcionamiento de éstas, sin embargo, su función específica no ha sido dilucidada aún.^{22,23}

La proteína priónica es sintetizada en los ribosomas del retículo endoplasmático (RE) y es translocada de manera contradiccional al interior de este organelo, debido a la acción de una secuencia señal constituida por los primeros 22 aminoácidos del extremo amino terminal (N-terminal) de la proteína. Ya dentro del RE, el procesamiento postransduccional normal incluye la proteólisis de la secuencia señal (aminoácidos 1-22) y la eliminación de 22 aminoácidos de su extremo carboxilo terminal (C-terminal). Posteriormente, le son adicionadas una o dos cadenas de oligosacáridos conocidas como glicosilfosfatidilinositol (GPI) probablemente en la serina número 231. Así el GPI se une covalentemente a los lípidos de la membrana plasmática de las células de manera que la proteína queda expuesta en el medio extracelular.²³

Así la PrPc tiene dos sitios susceptibles a la glucosilación, mediante un evento postraduccional particularmente en forma de N-glicosilación, en las asparginas 181 y 197. Por último, se destaca la formación del único puente disulfuro entre los aminoácidos de cisteína 179 y 214.²³ Figura 13

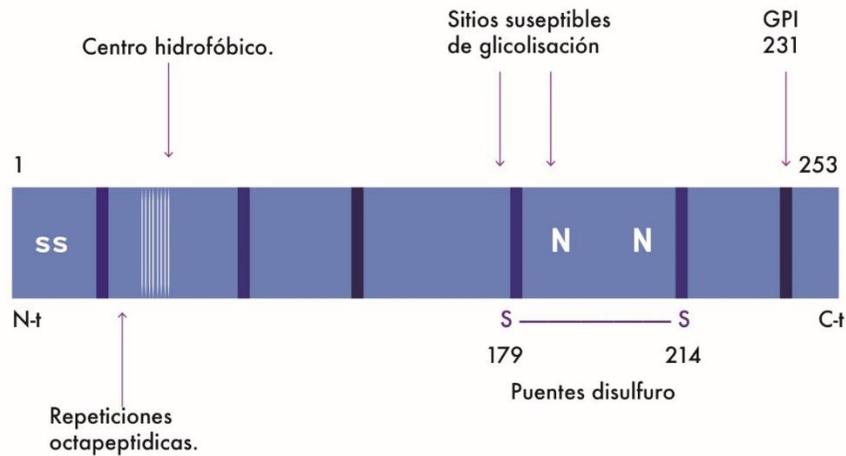


Figura 13 Representación lineal de las principales regiones de la PrPc. N-t extremo amino terminal, C-t: extremo carboxilo terminal, SS: secuencia señal, N: asparagina, S: cisteína¹⁸

La conversión de la PrPc en PrPsc es un evento postransduccional, ya que ocurre después de que la proteína normal PrPc ha alcanzado su posición extracelular de las membranas neuronales.²³

Se ha descrito que la PrPc tiene un dominio globular que va desde el aminoácido 125 hasta el 228, en este dominio se forman tres estructuras α -hélice en los residuos 144-154, 173-194 y 200-228, así como dos dominios de láminas β -plegadas en los residuos 128-131 y 161-164. También existen tres zonas de irregularidad en su estructura, la primera es un asa constituida por los aminoácidos 167-171, la segunda comprende a los aminoácidos 187-194 y la tercera a los residuos 219-228.²³ Figura 14

gen, lo que causará anomalía de la proteína priónica. La porción traducida del gen tiene 253 codones y las mutaciones pueden ocurrir en muchas regiones diferentes. Las mutaciones más comunes se encuentran en los codones 102, 178, 200 y 210. Todas las mutaciones se heredan en un patrón autosómico dominante. Por lo tanto, si uno de los padres tiene la mutación, hay una probabilidad del 50% de que cada hijo herede la mutación.²⁸

3.3 PATOGENIA

Se desconoce la causa del plegamiento anómalo de la PrPc y así su conversión a PrPsc, sin embargo, se han planteado varias teorías acerca de cómo una sola proteína con conformación anormal puede infectar a sus pares similares que se encuentran en forma normal.

Según la teoría de Prusiner, hay una interacción directa entre la molécula PrPc y la PrPsc. Esta última induce la conversión de la primera en una segunda molécula de PrPsc (figura 15).²⁵

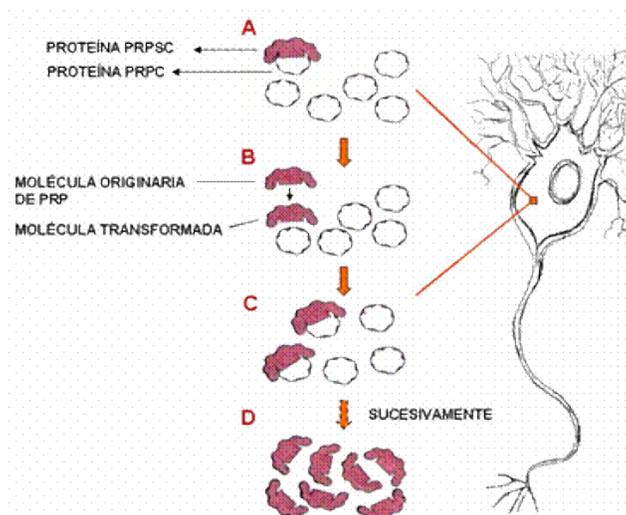
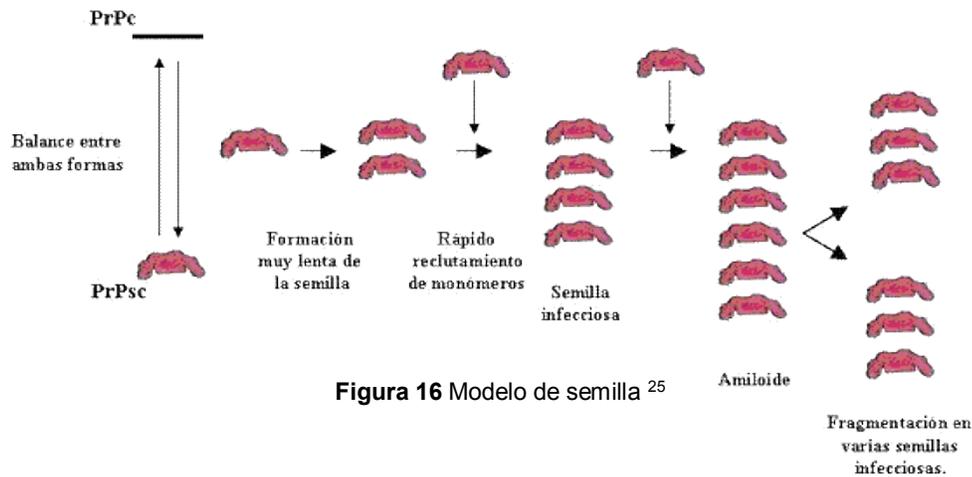
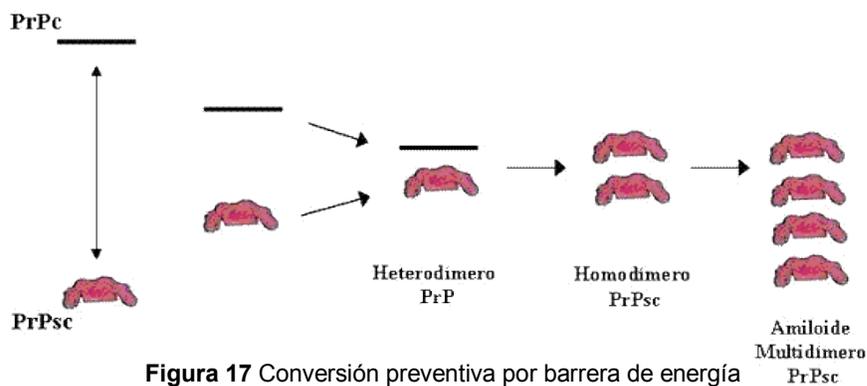


Figura 15 Conversión de PrPc a PrPsc según la teoría de Prusiner

El modelo de semilla o núcleo que sugiere que la PrPc se encuentra en equilibrio con la isoforma patológica PrPsc y el cambio ocurre cuando unas cuantas moléculas con la conformación anormal actúan como semilla para producir el cambio masivo de las proteínas normales en anómalas, como resultado de una polimerización en cadena.²³ Figura 16



Por último, tenemos el modelo de conversión preventiva por barrera de energía que propone para la conversión de PrPc se requiere que esta se encuentre desplegada y que modifique su nivel energético para lograr estabilidad para que se vuelva a plegar de manera anómala bajo la influencia de una molécula de PrPsc, lo que la convierte en insoluble y resistente a la degradación por proteasas (figura 17).^{23,25}



Dicha proteína priónica rompe con el dogma central de la biología. Recordemos que toda la información genética está contenida en el ADN, que contienen la información para fabricar un producto funcional determinado. Para que la información pase de una molécula a otra primero debe copiarse, es un proceso que se llama replicación y ocurre en el núcleo. Ahora el ADN se encuentra en el núcleo y las proteínas son sintetizadas en el citoplasma, para ello existe una molécula intermediaria, esta función la cumple el ARN mensajero, que copiará la información del ADN, a este proceso se le llama transcripción. La información que ya tiene el ARN mensajero será empleada para codificar proteínas en el proceso de traducción en el citoplasma.²⁹

Estos tres procesos secuenciales constituyen el dogma central de la biología, que establece que la información fluye desde el ADN al ARNm y de éste a las proteínas.²⁹ Figura 18

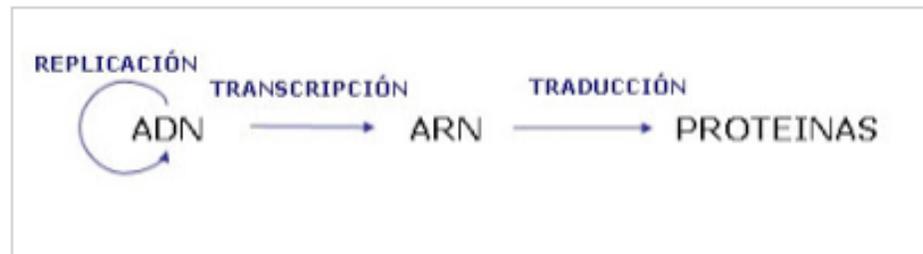


Figura 18 Procesos del dogma central de la biología celular ³⁰

Este dogma se cumple en los organismos más diversos, sin embargo, los priones rompen con este esquema.

Los priones cambian de manera anómala su conformación, se sabe que el cambio les permite contagiar a sus pares que tienen una conformación normal y convertirlas en defectuosas. En resumen, los priones son proteínas anómalas capaces de generar en el huésped otras como ellas, a partir sus pares normales. Esto de alguna manera sería una “replicación” de proteínas, teniendo en cuenta que en realidad lo que se replica es una estructura

tridimensional a partir de una proteína normal, sintetizada por los mecanismos ya conocidos.³¹ Figura 30



Figura 19 El dogma original de la biología está marcado con azul y las modificaciones para los priones en rojo ³⁰

3.4 CLASIFICACIÓN DE LA ECJ

La ECJ se divide en tres categorías, las cuales son: esporádica, familiar y adquirida.

Forma esporádica: se cree que esta puede manifestarse a través de dos posibles procesos, el primero sería el plegado espontáneo de la PrPc en una forma causante de la enfermedad PrPsc o debido a una mutación espontánea del gen de la proteína príon PRNP, lo que hace que la PrPc sea más susceptible de plegarse incorrectamente. De las tres categorías esta es la más común con el 85% de los casos registrados por ECJ. La edad de inicio es a los 60 años, así mismo las manifestaciones más comunes incluyen deterioro cognitivo, ataxia y mioclonías.

La supervivencia media en los casos de ECJ de tipo esporádica es de alrededor de 6 meses, con una media de 5 meses y el 90% de los pacientes fallecen antes del primer año.^{15,26}

Forma familiar: en esta el paciente tiene historial familiar de la enfermedad o pruebas positivas de mutación genética asociada con ECJ. Está presente en un 5-15% de los casos registrados. El patrón de transmisión es por herencia autosómica dominante y se observa de manera preferencial en los grupos étnicos eslovacos y en los descendientes de judíos, quienes tienen un aumento significativo de mutaciones del gen que codifica la proteína prion. Los pacientes con esta variante de la enfermedad tienden a tener una sobrevida más larga que aquellos con la forma esporádica.¹²

Forma adquirida: es la menos frecuente con menos del 1% de casos registrados y se han descrito varias vías para su adquisición, a través de los trasplantes de córnea, electrodos intracerebrales, transfusión de productos sanguíneos y más comúnmente, los extractos de hormona del crecimiento humano y los trasplantes de injertos de duramadre.^{12,32} Tabla 3

Tabla 3. Trasmisión iatrogénica de la ECJ registrados en el 2008²⁶

Fuente de infección	Número de casos reportados	Periodo de incubación (meses)
Instrumentos neuroquirúrgicos	4	12-28
Electrodos intracerebrales	2	16-20
Trasplante de córnea	2	16-320
Trasplante de duramadre	192	18-216
Hormona del crecimiento humana	198	55-456
Gonadotropina humana	5	144-192

Hasta el 2015 se reportaron aproximadamente 226 casos de la ECJ, principalmente en pacientes que recibieron hormona de crecimiento humano cadavérica del Programa Nacional de Hormonas y Pituitaria (NHPP) de EE. UU.¹⁵

La vECJ: es aquella transmitida al hombre por el consumo de carne de productos bovinos infectados con EEB, presenta rasgos diferenciadores de la ECJ como, afectar a personas jóvenes con una edad no mayor a 30 años y existe una mayor esperanza de vida de hasta 15 meses en promedio.²⁶

Hasta ahora, todos los pacientes afectados por la vECJ son homocigotos para metionina en el polimorfismo del codón 129 del gen PRNP, lo cual indica una susceptibilidad genética a la vECJ en este subgrupo de la población.²⁶

3.5 FACTORES DE RIESGO

La mayoría de los casos de la ECJ aparecen por causas desconocidas, sin embargo, existen factores que están relacionados con los diferentes tipos de esta enfermedad.

Edad. La ECJ en su forma esporádica se desarrolla generalmente a los 60 años, en su forma familiar ocurre un poco antes y la vECJ afecta a personas más jóvenes, por lo general antes de cumplir los 30 años.³³

Genética. La forma familiar de la ECJ se debe a una mutación autosómica dominante en el gen PRNP, ubicado en el brazo corto del cromosoma 20, lo que significa que basta con heredar el gen mutado de un solo padre y aunque el otro gen sea compatible el gen anormal domina.³³

Exposición a tejido contaminado. Los pacientes que recibieron hormona del crecimiento humano, derivada de la glándula hipofisaria humana, o que han recibido injerto de duramadre pueden sufrir ECJ adquirido.³³

3.6 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El cuadro clínico de la ECJ consta de 3 etapas que a continuación detallaremos.

Primera etapa: la aparición de la enfermedad es más común entre los 50 y 60 años, el paciente inicialmente presenta síntomas inespecíficos como fatiga, inestabilidad, mareos, ansiedad, depresión, trastornos visuales y trastornos de la memoria.²⁰

Segunda etapa: la disfunción cognitiva empeora rápidamente. La comunicación se vuelve difícil y aparecen las mioclonías. La dificultad para caminar hace que el paciente permanezca en cama.²⁰

Tercera etapa: por último, la enfermedad progresa al estado de mutismo acinético que es la incapacidad de moverse o hablar con pacientes concientes.²⁰

El paciente generalmente muere de infección, neumonía por aspiración, insuficiencia respiratoria o postración general.²⁰

Como regla, la enfermedad progresa con rapidez, de modo que el deterioro es notorio de una semana a la siguiente incluso entre un día y otro. Tabla 4

Tabla 4 Características clínicas de la ECJ presentes al inicio o durante la evolución de la Enfermedad³⁴

SIGNOS-SÍNTOMAS	INICIO	EVOLUCIÓN
Deterioro cognitivo	60%	100%
Anomalías conductuales	29%	57%
Ataxia cerebelosa	33%	71%
Mioclónías	1%	78%
Alteraciones visuales	19%	42%
Síntomas piramidales	2%	62%
Síntomas extrapiramidales	1%	56%
Crisis convulsivas	0%	19%
Parestesia	6%	11%
Mutismo acinético	0%	75%

Así mismo la ECJ se clasificó según la presentación clínica, con varios fenotipos clínicos.

1.- Tipo clásico/ tipo mioclónico: muestra disfunción cognitiva progresiva aguda, el paciente alcanza el estado de mutismo acinético dentro de varios meses.²⁰

2.- Variante de Heidenhain: se caracteriza por síntomas visuales con disfunción cognitiva aguda y otros síntomas neuropsiquiátricos con mioclónías que progresan posteriormente.²⁰

3.- Variante de Brownwell-Oppenheimer/ variante atáxica: se caracteriza por la aparición de síntomas cerebelosos y demencia progresiva posteriormente.²⁰

4.- Degeneración talámica: se caracteriza por síntomas psiquiátricos, disfunción autonómica y trastornos del sueño.²⁰

5.- Forma amiotrófica: este tipo es extremadamente raro y se caracteriza por una notable atrofia muscular.²⁰

3.7 CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS

La enfermedad afecta en general las cortezas cerebral y cerebelosa de manera difusa, aunque en algunos casos afecta de forma exclusiva las regiones occiparietales.⁹

Se han observado diversos grados de cambio esponjiforme que se debe a la aparición de pequeñas vacuolas en el citoplasma de las células gliales y las dendritas de las células nerviosas, el diámetro de estas oscila entre 20 y 200 micras, producto de la muerte celular. Hay gliosis debido al aumento de astrocitos por la destrucción de neuronas por una enfermedad neurodegenerativa; rarefacción tisular y pérdida neuronal en el neocórtex cerebral, el estriado, el tálamo y la corteza del cerebelo (figura 20).²⁰

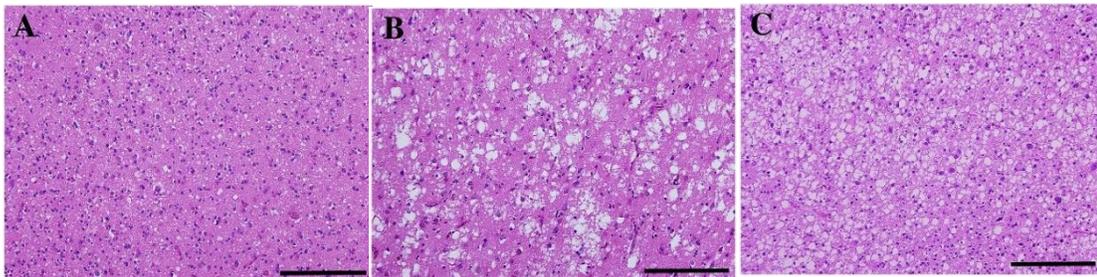


Figura 20 **A:** Cambio esponjiforme observado en un paciente con ECJ esporádica de tipo MM1. Se observan numerosas vacuolas redondas con límites claros. **B:** Gran cambio esponjiforme confluyente observado en un paciente con MM2. Se observan grandes vacuolas en pequeños grupos coalescentes. **C:** Cambio esponjiforme de tipo vacuola de varios tamaños no confluyente observado en un paciente con ECJ genética (tinción de HE. Barras de escala: 200 μ m)

Recientemente en el año del 2016 el departamento de Neurología, el Instituto de Ciencia del Envejecimiento y la Universidad de Medicina en Nagakute, Japón, propusieron una estadificación de la patología cerebral basada en el examen detallado de características de la ECJ de tipo MM1.²⁰

Etapa I: cambio esponjiforme.²⁰

Etapa II: astrocitosis hipertrófica.²⁰

Etapa III: rarefacción neuropil.²⁰

Etapa IV: pérdida de neuronas.²⁰

Etapa V: estado esponjoso.²⁰

Etapa VI: formación de cavidades grandes.²⁰

Esta estadificación es bastante útil porque se puede conocer desde la etapa temprana de la enfermedad hasta la etapa prolongada de la enfermedad. También se ha sugerido una clasificación de estadificación más simple: Etapa I y II, leve; Etapa III y IV, moderada; y Etapa V y VI, severas (figura 21).²⁰

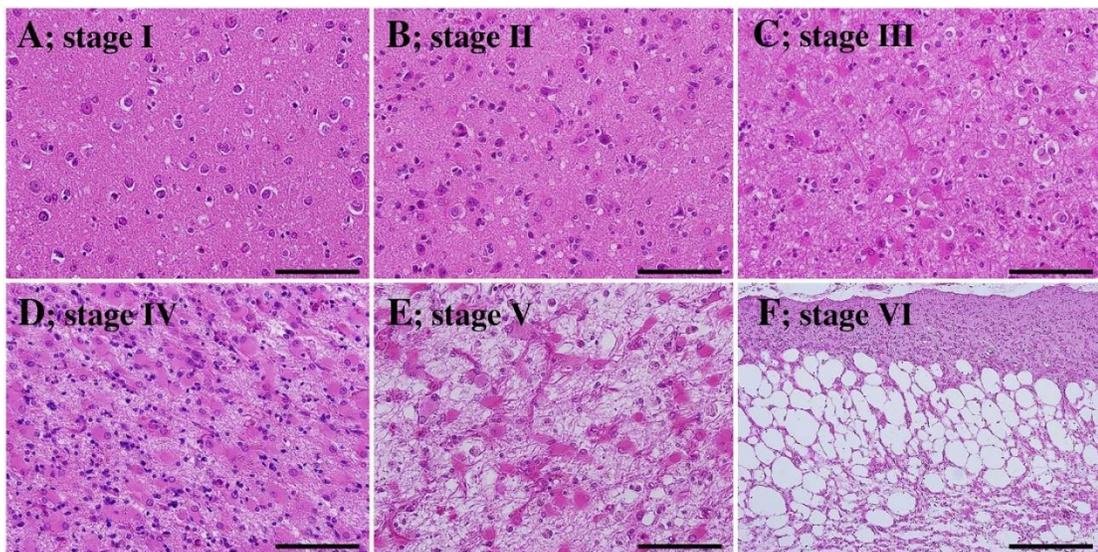


Figura 21 Hallazgos neuropatológicos de la corteza cerebral en cada etapa. Barras de escala: A – E, 100 μ m; F, 500 μ m. Tinción de HE

3.8 DIAGNÓSTICO

Hasta el momento el único diagnóstico definitivo para la ECJ se basa en un estudio neuropatológico, en el que se logra identificar a la PrPsc en el tejido cerebral, por lo general se toma la muestra del lóbulo frontal, este estudio lleva a la identificación de la enfermedad priónica con el 99% de precisión, sin embargo, no se realiza de forma rutinaria, porque plantea posibles riesgos para el paciente y puede exacerbar los síntomas.^{14,15}

Así que con las desventajas que trae consigo el estudio neuropatológico nos auxiliaremos de los siguientes estudios:

La IRM, es un estudio de imágenes no invasiva, que produce imágenes anatómicas tridimensionales detalladas, sin el uso de la radiación dañina. Los hallazgos que encontraremos en ella para la identificación de la ECJ son: hiperintensidad de los ganglios basales, señales corticales anormales difusas e hiperintensidad talámica.

La IRM tiene una alta utilidad en diagnóstico de la ECJ, ya que tiene una sensibilidad que varía de 92% a 96% y una especificidad de 93% a 94%.^{15,17}

La EEG, este estudio mide la actividad eléctrica del cerebro, puede mostrar cambios que son característicos de la enfermedad, donde se observa complejos periódicos trifásicos de un ciclo/segundo. Cabe señalar que estas características solo están presentes en estadios avanzados de la enfermedad, así mismo este estudio tiene una sensibilidad de alrededor del 60%, la especificidad se sabe que es mayor.²⁸

Análisis de la proteína 14-3-3, esta prueba refleja la presencia de un daño neuronal, se obtiene al realizar una punción lumbar para conseguir una muestra de líquido cefalorraquídeo, en donde se encuentra esta proteína que

se libera de las células nerviosas dañadas en respuesta a una destrucción extensa de tejido cerebral.²⁸

En 2012, la academia americana de neurología informó que la proteína 14-3-3 tiene 92% de sensibilidad y 80% de especificidad para la ECJ. Así mismo es importante destacar que los resultados positivos para la proteína 14-3-3 se asocian a muchas afecciones con lesión neuronal rápida, como esclerosis múltiple, tumores cerebrales o enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer o la demencia frontotemporal, algunos de los cuales superponen clínicamente la ECJ, por lo tanto, un resultado positivo debe interpretarse con cautela y con ayuda de las manifestaciones clínicas.¹⁴

El tipo ECJ tipo familiar mediante el análisis genético se identifica la mutación.²⁸

Las dificultades para llegar al diagnóstico de la ECJ pueden haber impedido la identificación de la enfermedad en algunos casos. Dado que la enfermedad progresa rápidamente, el paciente puede morir antes de que se llegue al diagnóstico. Además, es posible que algunos médicos ni siquiera consideren la posibilidad de la ECJ porque la enfermedad se considera rara y los síntomas clínicos a menudo se pueden atribuir a otras patologías. En la actualidad, se desconoce hasta qué punto se pueden producir dichos diagnósticos erróneos.²⁸

3.8.1 CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha desarrollado criterios diagnósticos, clasificando los casos como definitivos, probables y posibles.²⁷

Definitivos: Cuadro clínico compatible y la detección de la proteína patológica priónica PrPsc en el tejido cerebral, ya sea por Western Blot o por histopatología.²⁷

Probable: Demencia rápidamente progresiva (<2 años) asociada a la presencia de la proteína 14-3-3 en el líquido cefalorraquídeo y/o cambios en el electroencefalograma típicos, y que se presenta por lo menos dos de los siguientes:

- Mioclonías (movimientos involuntarios breves y bruscos)
- Ataxia (falta de control muscular) y/o signos y síntomas visuales
- Mutismo acinético (incapacidad para moverse y hablar en pacientes despiertos).²⁷
- Signos y síntomas piramidales y extrapiramidales

Posible: Se catalogan así aquellos pacientes que tienen signos y síntomas de ECJ, pero sin cambios en el electroencefalograma o en el líquido cefalorraquídeo (o que no fueron evaluados).²⁷

3.8.2 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Muchas enfermedades pueden confundir al momento de dar el diagnóstico de ECJ entre estas esta la demencia por cuerpos de Lewy que presentan demencia y mioclonías. Otros desordenes neurodegenerativos son la enfermedad de Alzheimer, demencia frontotemporal donde hay degeneración cortico basal, parálisis supranuclear progresiva, mioclonías y epilepsia. La encefalopatía de Hashimoto presenta mioclonías y periodos trifásicos complejos en la EEG como en la ECJ.¹³

3.9 TRATAMIENTO

Actualmente han surgido dos líneas de posible tratamiento que nos podrían ayudar a evitar la ECJ, la primera está en proceso en Italia y Francia, esta hace referencia a atacar directamente a PrPsc, para evitar que se pliegue y así mismo forme un agregado y continúe infectado a la PrPc; para esto se usara doxiciclina que se ha descrito como un agente antiprión de modelos *in vitro* y en animales, en pacientes con ECJ se ha administrado 100 mg al día de doxiciclina y el resultado hasta ahora ha sido lograr una supervivencia más larga pero únicamente en pacientes que se encuentran en etapas tempranas de la enfermedad.³⁴

La segunda línea de tratamiento propuesta por el científico John Collinge de la unidad priónica del consejo de investigación médica (MRC) del university college de Londres está en proceso y esta se trata de proteger directamente a PrPc, por medio de un anticuerpo llamado ICSM18, que no sólo ayudará a impedir que PrPsc logre convertir a las proteínas normales en patológicas y así también podría curar los daños causados por la enfermedad en sus fases iniciales.³⁵

Estos hallazgos son esperanzadores y señalan vías de investigación a seguir para poder encontrar el tratamiento a las enfermedades causadas por priones.

3.10 PRONÓSTICO

El curso progresivo e irremediamente fatal lleva a un pronóstico desfavorable.

4.-VARIANTE DE LA ENFERMEDAD DE CREUTZFELD-JAKOB (vECJ)

4.1 DEFINICIÓN

Es una enfermedad priónica que es irremediamente fatal y está asociada al consumo de carne contaminada de animales, que incubaban priones de la EEB, mejor conocida como el mal de las vacas locas.^{14,22}

4.2 ETIOLOGÍA

Se conoce que la proteína PrPsc existe en diferentes formas llamadas cepas que se clasifican como PrPsc tipo 1 A o B y 2 A o B de acuerdo con el patrón que muestran en el Western Blot, así fue como en 1996 se demostró que los casos de vECJ estaban afectados a causa de la misma cepa de priones la cual es de tipo 2B y además tiene una similitud con la cepa de la EEB.²⁸

Con todo esto tenemos una fuerte evidencia de que la vECJ es causada por la exposición a la EEB.²⁸

Es conocido que los productos contaminados con EEB también se utilizaron para alimentar ovejas, cerdos y aves por lo que no se puede descartar la exposición a través de su consumo.²⁸

4.3 PATOGENIA

En la patogenia de la infección por vía oral que ocasiona la vECJ, el agente infectante se disemina desde el tejido linfático del intestino hacia el bazo, del bazo hacia la medula espinal y al cerebro, vía retrógrada a través de las fibras nerviosas de los nervios esplácnicos.¹⁷

El agente también puede diseminarse en forma retrógrada del plexo parasimpático a la pared intestinal por el vago y penetrar el tronco cerebral por el nervio motor del vago.³⁶

Hasta ahora se ha descrito que todos los pacientes afectados por esta patología son homocigotos para metionina en el polimorfismo del codón 129 del gen PRNP, lo cual nos indica que hay una susceptibilidad genética de la vECJ en este subgrupo de la población. Sin embargo, hay una hipótesis en la que se informó un posible caso de vCJD en el Reino Unido con un genotipo de MV. En el supuesto caso de que este fuera realmente un caso de vCJD, es posible que el 50% de la población con este genotipo en los EE. UU. y otros países de Europa puedan estar en riesgo de infección por EEB. Esto plantea la preocupación de que es probable que se presenten más casos con un genotipo de MV en el futuro y que el brote de la vCJD pueda continuar.²⁸

La presencia de PrPsc es más extensa en tejidos linfoides, entre ellos bazo, timo, ganglios linfáticos y tejido linfoide intestinal.²⁶

Por eso mismo la PrPsc se acumula en células dendríticas foliculares dentro de los centros germinales de los tejidos y la biopsia de amígdalas se ha utilizado como pruebas diagnóstica en pacientes vivos (tabla 5).²⁶

Tabla 5 Polimorfismos de los genes de la proteína priónica en la población normal y en enfermedades priónicas

	MM	MV	VV
Población normal	39	50	11
ECJ esporádica	71	13	16
vECJ	100	-	-

4.4 BARRERA INTERESPECIE

La barrera de especie para los agentes infecciosos radica en la secuencia de aminoácidos de la PrPc. Esta evidencia justifica el hecho de que ganado bovino inglés desarrollara EEB al consumir tejidos de ovejas infectadas con Scrapie; las proteínas priónicas de estas especies difieren solo en 7 posiciones, sin embargo, las proteínas priónicas de ganado bovino y humanos difieren en más de 30.²⁵

En la actualidad se acepta que la vECJ es el homólogo en humano de la EEB. Se ha demostrado que el agente de la EEB puede ser transmitido de primate a primate. La misma cepa de EEB está implicada en la encefalopatía esponjiforme en gatos domésticos, tigres y algunos rumiantes de zoológicos.²⁵

Todas estas evidencias sugieren que los priones han superado la barrera de especie.²⁵

4.5 DIANAS PARA LA INFECCIÓN POR PRIONES

Según el grado de infección según la OMS serían:

Alto riesgo: cerebro, hipófisis, medula espinal, bazo, duramadre, timo, amígdalas, placenta, ojos, ganglios linfáticos e intestinos.²⁵

Riesgo moderado o bajo: nervios periféricos, líquido cefalorraquídeo, páncreas, hígado, glándula suprarrenal, pulmón, medula ósea y músculo esquelético.²⁵

No relacionado con infectividad en ninguna especie: leche, saliva, piel, semen, orina, sangre, heces, riñón y huesos.²⁵

4.6 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La duración de la enfermedad es más prolongada que en la ECJ esporádica, con una media de 14 meses. Actualmente no se sabe por qué afecta únicamente a personas jóvenes con una edad promedio de 26 años. En el cuadro clínico podemos decir que en la vECJ se inicia con trastornos psiquiátrico posteriormente se agregan síntomas motores y, por último, demencia.³⁷

La siguiente línea del tiempo nos muestra la aparición de los síntomas, así como el tiempo aproximado en el que tardan en aparecer. Figura 22

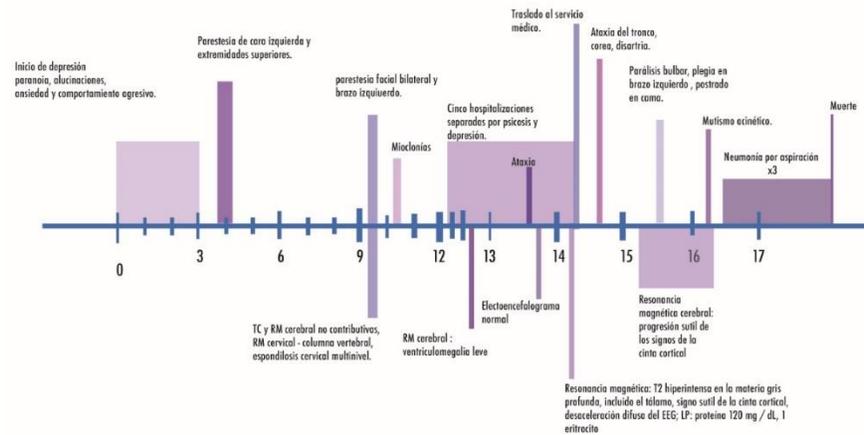


Figura 22 Curso clínico donde se muestran el avance de la vECJ¹⁴

4.7 CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS

Se observan placas floridas (núcleo central de amiloide de PrP rodeado de vacuolas con distribución en pétalos de flor) con cambios espongiiformes en cerebro, cerebelo, ganglios basales y tálamo.³⁶ Figura 23

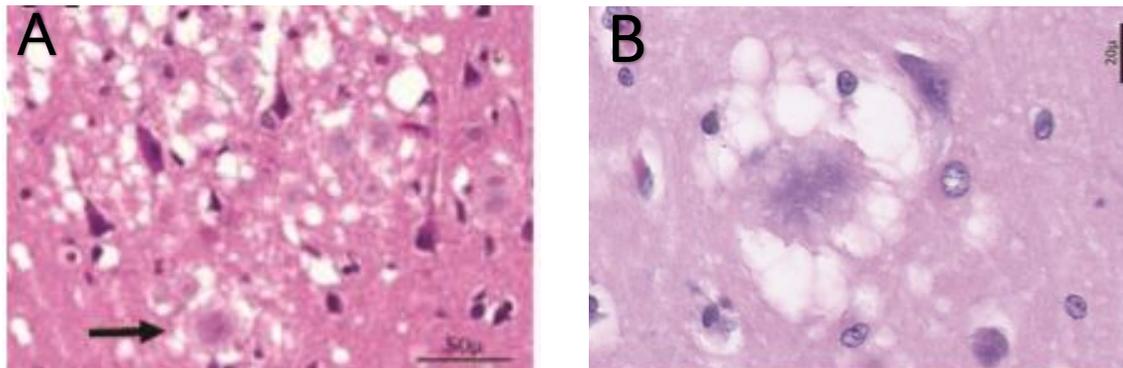


Figura 23 **A:** Se observan muchas placas floridas típicas (flechas) que ocasionalmente forman grupos. También está presente un gran cambio espongiiforme de la vacuola. Con tinción de hematoxilina y eosina, (aumento original $\times 10$). **B:** Se observa una placa de priones con cambio espongiiforme en la corteza frontal izquierda (aumento original $\times 400$)¹⁴

4.8 DIAGNÓSTICO

En la IRM encontraremos dos signos típicos: signo pulvinar en donde se muestra un incremento de señal bilateral en los núcleos pulvinar del tálamo y en tálamo dorsomedial. Así mismo en el electroencefalograma también observaremos un patrón de onda lenta sin parecerse a la ECJ, aunque al final de la enfermedad presentan características comunes (figura 24).^{36,38}



Figura 24 RM secuencia flair mostrando incremento de señal bilateral, simétrica en los núcleos pulvinar del tálamo “signo pulvinar” de la vECJ

En la biopsia de la amígdala se ha demostrado la infectividad por la vECJ, pero no en la ECJ en cualquiera de sus tipos, por lo tanto, es un criterio de diagnóstico bastante útil.²⁸

4.8.1 CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO

Así como en la ECJ existen criterios para saber si hay un caso definitivo, probable o posible, en la vECJ ocurre algo muy parecido. En este caso el diagnóstico es definitivo si cumple con el punto 1A y además se confirma neuropatológicamente la presencia de un cambio esponjiforme y depósitos amplios de PrPsc con placas floridas a lo largo del cerebro y cerebelo. El diagnóstico es probable si cumple con el punto I completo, 4 de los 5 criterios del inciso II, IIIA, IIIB o si cumple con el criterio I y IVA. (tabla 6).³⁹

Tabla 6 Criterios de diagnóstico de la vECJ

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA LA NUEVA VARIANTE DE LA ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT-JAKOB
IA. Trastorno neuropsiquiátrico progresivo
IB. Duración de la enfermedad > 6 meses
IC. No existe otra alternativa diagnóstica
ID. No existe historia de exposición iatrogénica potencial
IIA. Síntomas psiquiátricos tempranos (depresión, ansiedad, apatía. Aislamiento y delirio)
IIIB. Presencia de síntomas sensitivos persistentes (incluye dolor franco y disestesia)
IIC. Ataxia
IID. Mioclonía o distonía
IIE. Demencia
IIIA. Electroencefalograma sin alteraciones típicas de la ECJ esporádica
IIIB. Imagen de resonancia magnética con áreas hipertensas bilaterales en región pulvinar
IVA. Biopsia amigdalina positiva
El diagnóstico es definitivo si cumple con el punto IA y además se confirma neuropatológicamente la presencia de la vECJ (cambio esponjiforme y depósitos amplios de PrP con placas floridas, a lo largo del cerebro y cerebelo). El diagnóstico es probable si cumple con el punto I completo, 4 de 5 criterios del inciso II, IIIA, IIIB o si cumple con el criterio I y IVA.

4.8.2 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En las etapas tempranas esta enfermedad se puede confundir con algunos trastornos psiquiátricos por las características clínicas como: depresión, demencia, paranoia y alucinaciones. Sin embargo, como progresa la enfermedad el diagnóstico se torna complicado.

4.9 TRATAMIENTO

Hasta hoy en día, no se ha encontrado terapia farmacológica que ayude a mejorar la calidad de vida del paciente que padece esta patología, sin embargo, actualmente se están realizando estudios experimentales de las posibles líneas de tratamiento a seguir y se esperan en los próximos años, resultados prometedores para así lograr darle solución a estas enfermedades.

5. PRIONES EN ODONTOLOGÍA

Los priones resisten los procedimientos de esterilización convencionales y, por lo tanto, los odontólogos deben conocer las precauciones y los principios de control apropiado de infecciones para minimizar la transmisión iatrogénica de priones.⁴⁰

Aunque el riesgo de transmisión de estas enfermedades a través de procedimientos dentales es poco claro, debe tenerse en cuenta la posibilidad teórica de transmisión a través de instrumentos dentales contaminados.⁴⁰

Hasta la fecha, no se han reportado casos definidos de infección cruzada de priones en humanos que surjan por procedimientos dentales.⁴⁰

5.1 EN TEJIDOS ORALES

Hay poca información sobre la infectividad precisa de los tejidos orales por priones.

Se han detectado priones en los tejidos bucales y dentales de animales por medio de estudios experimentales que han sido infectados con Scrapie y así mismo la acumulación de proteína priónica en los ganglios del trigémino de pacientes con ECJ esporádica, esto indica una posible vía de transmisión del prión desde el cerebro a tejidos orales y viceversa.⁴¹

Por otro lado, la inoculación del agente causal del Scrapie en el peritoneo de hámsteres conduce a la infección en las pulpas dentales después de aproximadamente 96 días, también se detectaron los priones en los tejidos gingivales después de aproximadamente 760 días, siendo la concentración de los priones mayor en el tejido gingival que pulpar.⁴¹

5.2 MANIFESTACIONES ORALES DE LAS ENFERMEDADES POR PRIONES

Las EET comparten el cuadro clínico y los síntomas que más destacan son: disfagia (dificultad para comer), disartria (mala articulación del habla), parestesia (sensación de hormigueo), disestesia orofacial (sensaciones anormales en ausencia de estimulación) y, en un caso descrito en la literatura se encontró agusia (pérdida de gusto) y anosmia (pérdida del olfato) en un paciente con la vECJ.^{41,42}

5.3 CONTROL DE INFECCIONES EN ODONTOLOGIA

No existe riesgo de transmisión de alguna enfermedad priónica a los trabajadores de la salud, incluidos los médicos y odontólogos a través del contacto físico o de procedimientos clínicos no invasivos.⁴²

Los participantes en la consulta de la OMS sobre pautas para el control de infecciones para las enfermedades priónicas sugirieron que los artículos y equipos de un solo uso, como las agujas desechables y los cartuchos de anestesia, representan el método más seguro para minimizar el riesgo de priones.⁴²

Un estudio realizado por Bourvis y sus colaboradores en el año 2007 demostró que el riesgo de transmisión en odontología se debe a la reutilización de instrumentos endodónticos debido a la ausencia de procedimientos efectivos de descontaminación de priones. Ya que lograr la descontaminación adecuada de los instrumentos endodónticos destinados a ser reutilizados es extremadamente difícil. Por lo tanto, existe la posibilidad de que estos instrumentos que estuvieron en contacto con el tejido de la pulpa dental puedan transferir los priones a pacientes no infectados. Debido a que la pulpa dental en personas con enfermedades priónicas es sumamente infecciosa ya que esta ricamente inervada.⁴⁰

Mientras tanto en el Reino Unido un comunicado emitido en el 2007 titulado "Asesoramiento para dentistas sobre la reutilización de instrumentos endodónticos y la vECJ" ha aconsejado a los dentistas el uso único de los escariadores y material de endodoncia como precaución para reducir riesgo de infección.⁴⁰

5.4 MANEJO ODONTOLÓGICO

En 2001, la federación dental internacional anunció una declaración de política sobre la prevención de las enfermedades priónicas en odontología, sugiriendo precauciones universales las cuales son: historial médico completo del paciente, historial familiar de enfermedades de priones, historial de viajes para conocer la posible exposición durante las visitas a áreas endémicas como Reino Unido y la actualización continua apropiada para odontólogos sobre el control de infecciones cruzadas en la práctica dental.³⁸

Para pacientes en riesgo, se recomendó remitir a clínicas u hospitales especializados e incineración de todos los instrumentos y dientes extraídos. Se sugirió que los materiales de injerto derivados de animales no deben usarse en cirugía oral o periodontal a menos que la seguridad del producto haya sido certificada.³⁸

Los pacientes con enfermedad priónica confirmada deben programarse al final del día para permitir una limpieza y descontaminación exhaustiva. Además, se debe usar una unidad de succión independiente con el depósito desechable, en lugar del componente de succión de la unidad dental y un recipiente desechable en lugar de la escupidera de la unidad dental para evitar la contaminación del medio ambiente, el equipo dental debe estar adecuadamente protegido con cubiertas desechables.³⁸

5.5 MÉTODOS DE DESCONTAMINACIÓN

El método más efectivo hasta el momento para reducir el riesgo de infectividad es la destrucción de los instrumentos por medio de incineración. Así mismo en el caso de los instrumentos y materiales sujetos a reutilización,

se deben mantener húmedos desde el momento de la exposición hasta la descontaminación. Y en algunos casos es ideal remover partículas adheridas de los instrumentos mediante una limpieza de tipo mecánica.⁴⁰

Las siguientes recomendaciones enumeran los métodos de desinfección aconsejados, en orden de efectividad. Estas recomendaciones se basan en el reporte de la OMS. De la misma manera nuevos métodos pueden surgir conforme se acumula más evidencia científica.⁴⁰

1. Incineración

- Utilice para todos los instrumentos, materiales y basura desechable. Método de elección para todos los instrumentos expuestos a tejidos de alta infectividad.^{33,37}

2. Autoclave/Métodos químicos para instrumentos resistentes a calor

- Sumerja en hidróxido de sodio (NaOH) y caliente en autoclave a 121°C por 30 minutos; limpie, lave con agua y someta a métodos de esterilización de rutina.³⁷

- Sumerja en NaOH por una hora; transfiera los instrumentos a agua; caliente en un autoclave a 121°C por una hora; limpie y someta a esterilización de rutina.³⁷

- Sumerja en NaOH por una hora; lave con agua y después transfiera a un recipiente abierto y caliente en un autoclave a 121°C o de carga porosa 134°C por una hora; limpie y someta a esterilización de rutina.³⁹

- Sumerja en hipoclorito de sodio (preferido) o NaOH a temperatura ambiente por una hora; limpie; lave en agua y someta a esterilización de rutina.³⁹

- Autoclave a 134°C por 18 minutos.⁴⁰

3. Métodos químicos para superficies e instrumentos sensibles a calor

- Lave con NaOH o hipoclorito de sodio no diluido y sumérjalo por una hora; retire y enjuague con agua.⁴⁰

- En caso de que las superficies no toleren la exposición a NaOH o el hipoclorito, un lavado extenso remueve la gran mayoría de la infectividad por dilución, además se puede obtener una mayor desinfección al lavar con un método parcialmente efectivo.⁴⁰

CONCLUSIONES

La ECJ y su variante son patologías de difícil diagnóstico, dada la amplia variedad de síntomas que presentan, lo más característico es el cuadro demencial rápidamente progresivo, la falta de coordinación muscular y los movimientos involuntarios, que debe hacer sospechar la entidad y por consiguiente realizar estudios pertinentes a fin de llegar a un claro diagnóstico.

Las afecciones por priones son trastornos neurológicos de baja prevalencia con consecuencias fatales, llevando siempre a la muerte.

El tratamiento continúa en líneas de investigación, pesar de los grandes avances científicos, sigue siendo bastante desconcertante y preocupante el no poder ayudar a los pacientes afectados con estas enfermedades. Por los estudios llevados a cabo hasta el momento, lo ideal sería utilizar las dos líneas de posible tratamiento, simultáneamente y así poder obtener un mejor resultado.

Aunque el número de casos de la ECJ en México por ahora está limitado, existe la posibilidad de que se trate de una enfermedad en gran magnitud con características de gran preocupación ya que produce degeneración del sistema nervioso central, es progresiva y rápidamente mortal.

Si bien es cierto que hasta ahora no se ha registrado transmisión iatrogénica de la enfermedad priónica a través de procedimientos dentales, es importante que los odontólogos tengan conocimientos actualizados sobre el control de infecciones y los procedimientos de descontaminación relacionados para agentes infecciosos, incluidos los priones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Toro G, Sierra UE, Gómez LA. Teoría Prión-Enfermedades priónicas. Acta Neurol Colomb 2015; 31(1):101-112.
2. Zabel DM, Reid C. A brief history of prions. PubMed 2015; 73(9):1-8.
3. La llave., Finca los almaracejos., Ganadería Merina., 2017. Disponible en: <https://www.ganadomerino.com/>
4. Johanna Hanssen., Patrick Foley., Journal of neural Transmission. 2005., Hans Gerhard Creutzfeldt (1885-1964): a life in neuropathology. Disponible en: [https://www.semanticscholar.org/paper/Hans-Gerhard-Creutzfeldt-\(1885%E2%80%931964\)%3A-a-life-in-Wolf-Foley/f154fecc82755fb900510a6d4a718943f8a645d4/figure/7](https://www.semanticscholar.org/paper/Hans-Gerhard-Creutzfeldt-(1885%E2%80%931964)%3A-a-life-in-Wolf-Foley/f154fecc82755fb900510a6d4a718943f8a645d4/figure/7)
5. Ronnie H., Murphy A., Etymologia: Enfermedad de Creutzfeld-Jacob., CDC., 2017; 23(6). Disponible en: <https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/23/6/et-2306-f1>
6. Blumenkron D, Guerrero P, Ramiro M. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Med Int Mex 2007; 23(1):34-46.
7. Bonda D, Manjila S, Mehndiratta P, Khan F, Miller B, Onwusulike K, Puoti G, Cohen M, Cali I. Human prion diseases: surgical lessons learned from iatrogenic prion transmission. Neurosurg Focus 2016; 41(1) :1-9.
8. Liberski PP. Kuru: A Journey Back in Time from Papua New Guinea to the Neanderthals' Extinction. Pathogens 2013; 2(3): 472-505.
9. Ropper H. Principios de neurología. 10ª ed. Ciudad de México: Editorial McGraw Hill/ Interamericana, 2017. Pp. 769-774.
10. Gairdner., Les Prix Canadá Gairdner Awards. Disponible en: https://gairdner.org/award_winners/stanley-b-prusiner/
11. Science ABC., What are prions? Disponible en: <https://www.scienceabc.com/pure-sciences/what-are-prions.html>

12. Toro J, Yepes M, Palacios E. Neurología. 2ª ed. Colombia: Editorial Manual Moderno, 2010. Pp 293-297.
13. Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J. HARRISON'S PRINCIPLES OF INTERNAL MEDICINE. 18th United States of America: McGraw-Hill, 2018. Pp.3441-3447.
14. Maheshwari A, Fischer M, Gambetti P, Parker A, Ram A, Soto C, et al. Caso reciente de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en los Estados Unidos: implicaciones globales. *Emerg Infect Dis.* 2015; 21 (5): 750-759.
15. Tee B, Longoria E, Geschwind M. Prion diseases. *Neurol Clin* 2018; 36(4):865-897. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0733861918312489?via%3Dihub#sec6>
16. Mercado M, Taboada J, González M, Flores J. Hallazgos por resonancia magnética en demencia rápidamente progresiva, probable enfermedad de priones tipo Creutzfeldt-Jakob forma esporádica. *Anales de radiología México* 2015; 14(3):292-298.
17. Velásquez L, Rembao D, Guevara J, Guadarrama R, Trejo A. Creutzfeldt-Jakob disease in México. *Neuropathology* 2007; 27:419-428. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1440-1789.2007.00807.x>
18. Calderón A, Sagastegui J, Canales C, Farías R. Un caso de Creutzfeldt-Jakob en el noreste de México y revisión de conceptos actuales sobre enfermedad por priones. *Gac Méd de Méx* 2001; 137(6):589-594.
19. Reyes M, Aguilar S, Corona R, Vega I, Cruz C, García G. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob: Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Méd Sur* 2002;9(2):79-87.
20. Iwasaki Y. Creutzfeldt-Jakob disease. *Pub.Med. Neuropathology.* 2017; 37: 174-188. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28028861>

21. Ryan KJ, Ray CG, *et al.* Sherris Medical Microbiology. 4th edición. McGraw Hill, 2004. Pp. 624-8.
22. Reyes A, Mena LR, Luna J, García SF. Encefalopatías producidas por priones. *Rev Mex Neuroci* 2007; 8(6): 597-602.
23. Mandujano A, Montes S, Guzmán A, Espinosa B, Rembo D, Martínez S, Zenteno E, Guevara J. Fisiopatología de las enfermedades por priones. *Gac Méd Méx.* 2006; 145(5): 399-406.
24. Obregón M, Alexandra JI. Estructura y Estabilidad de un dominio proteico BRCT [online].
25. Rubio T, Verdecia M. Enfermedades priónicas. *MEDISAN.* 2009; 13(1):1-13. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol13_1_09/san08109.pdf
26. Ironside J. LA ENFERMEDAD DE CRUTZFELDT-JAKOB. *Federación mundial de la hemofilia.* 2009; 49:1-13.
27. Díaz JC, Takeuchi Y. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob: hallazgos clínicos, electroencefalográficos, imagenológicos y de patología. *Acta Neurolol Colomb* 2008; 24:118-123.
28. Creutzfeldt-Jakob Disease and other Prion Diseases [online].
29. Gómez M.J. El dogma central de la biología molecular v1. Laboratorio de bioinformática. Centro de astrobiología INTA-CSIC, 2007.
30. Aportes para la enseñanza del nivel medio., El dogma central de la biología. Disponible en: http://www.aportes.educ.ar/sitios/aportes/recurso/index?rec_id=107707&nucl eo=biologia nucleo arte
31. Cacace VI. Biology of prions. Instituto de investigaciones cardiológicas. Buenos aires. Junio 2007.
32. Michael D, Geschwind MD. Prion Diseases. *Neuroinfectious disease.* 2015; 21(6):1612-1638.

33. MAYO CLINIC. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. [online].
34. Setti SA, Meoli JE, Jacob HR, Rodriguez ME. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob: presentación atáxica. *Neurol Arg* 20016;8(3): 196-200 Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-argentina-301-articulo-enfermedad-creutzfeldt-jakob-presentacion-ataxica-S1853002816000203>
34. Geschwind MD. Doxycycline for Creutzfeldt-Jakob disease: a failure, but a step in the right direction. *Pub. Med.*2014; 13(2): 130-2.
35. Purro SA, Mead S, Khalili-Shirazi A, Nicoll AJ, Collinge J. *Pub. Med* 2018 (18) 31437-9.
36. Arranz E, Sánchez GT, Ruiz A, Ares S. Prionopatías: las encefalopatías por priones. *Semergen* 2010;36(8):443-448.
37. Hochmann B, Coelho J, Salamano R. Encefalopatías espongiiformes transmisibles, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. A propósito de un caso esporádico. *Rev Med Urug.* 2012; 28(1): 43-47.
38. Hernández M, Zarate A, Ruíz LE, et al. Priones: actualización y revisión sobre la manipulación del material quirúrgico en biopsias de cerebro. *Arch Neurocién Mex.* 2012;17(4):234-241.
39. Delgado JE, Rangel MS, Ponce S. Encefalopatías espongiiformes transmisibles. *Salud Pub de Mex.* 2002; 44(1): 69-75.
40. Sushma B, Guqwad S, Malik S. Prions in dentistry: a need to be concerned and know. *J Oral Maxillofa Pathol.* 2016; 20(1) :111-114.
41. Bourvis N, Boelle PY, Cesbron JY, Valleron AJ. Risk assessment of transmission of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in endodontic practice in absence of adequate prion inactivation. *Pub. Med.* 2007; 2(12): e1330.
42. Porter S. Prions and dentistry. *Soc Med.* 2002; 95(4):178-181.