

Encefalopatías Espongiformes Transmisibles Humanas

Vigilancia y Epidemiología

Dra Ana Lia Taratuto; Dr Cristián Begué

CENTRO DE REFERENCIA NEUROPATOLOGICO (1983-1996) Y DE BIOLOGIA MOLECULAR DE ENCEFALOPATIAS ESPONGIFORMES TRANSMISIBLES HUMANAS (1983-2010)

(Subsidio FLENI-SECYT 802 OC-AR PID 1998-027 / FLENI-FONCYT N° 351 PID2003-2007 – finalizó Septiembre 2010) .

Dirección: Dra Ana Lia Taratuto

Neuropatología: Dra Ana Lia Taratuto; Dr Gustavo Sevlever

Biología Molecular: Dr Cristián Begué; Consultor: Dr H. Martinetto

Histotecnología: Marcelo Schultz; Estefania Rojas

Secretaria: Noemí Giantinoto

Consultor en Neuroimagenes: Dr Carlos Romero

Consultor en EEG: Dr Carlos Di Giano

Comisión de Vigilancia Epidemiológica: Dr R.Forlenza; Dr M.Somoza y Dra AL Taratuto

Comisión Científica Asesora sobre Encefalopatías Espongiformes Transmisibles Humanas (Asesora del Ministerio de Salud), Resolución Ministerio de Salud y Ambiente 21/1998 y 1710/2005.

ANNEX 1

PROPOSED WHO COLLABORATING CENTRES

1998

Institute of Neurology, University of Vienna, Währinger Gürtel, 18-20, Postfach 48, A-1097 Vienna, Austria.

Head: Professor Herbert Budka

Tel: (43) 1 40 400 5504 Fax: (43) 1 40 400 5511

E-mail: h.budka@akh-wien.ac.at

Service de Neurologie, Département de Recherche Médicale, Commissariat à l'Energie Atomique, 60-68, avenue Division Leclerc, BP 6, 92265, Fontenay-aux-Roses Cedex, France.

Head: Dr Dominique Dormont

Tel: (33) 1 4654 8757 Fax: (33) 1 4654 7726

E-mail: dormont@dsvidf.cea.fr

National Institute of Neurological Disorders and Stroke, National Institutes of Health, Building 36, Room 4 A15, 8800 Rockville Pike, Bethesda, MD 20892, USA.

Head: Dr Clarence J. Gibbs Jr.

Tel: (1) 301 496 4000 Fax: (1) 301 496 9946

E-mail: gibbs@codon.nih.gov

Department of Neurological Sciences, Tohoku University School of Medicine, 2-1 Seiryō-Machi, Aoba-ku, Sendai, 980, Japan.

Head: Professor Tetsuyuki Kitamoto

Tel: (81) 227 178181 Fax: (81) 227 178148

E-mail: kitamoto@mail.cc.tohoku.ac.jp

Department of Pathology, University of Melbourne, Parkville, Victoria 3052, Australia.

Head: Dr Colin Masters

Tel: (61) 3 9344 5867 Fax: (61) 3 9344 4004

E-mail: c.masters@pathology.unimelb.edu.au

Institute for Neurological Research FLENI, Montaneses 2325, (1426) Buenos Aires, Argentina.

Head: Dr Ana Lia Taratuto

Tel: (54) 1 788 3444 Fax: (54) 1 784 7620

E-mail: ataratuto@roche.com.ar

The National United Kingdom Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Unit, Western General Hospital, Crewe Road, Edinburgh, EH4 2XU, UK

Head: Professor Robert Will

Tel: (44) 131 332 2117 Fax: (44) 131 343 1404

E-mail: rgw@srv0.med.ed.ac.uk

- Miembro de **Concerted Action Meeting** sobre EETs, Austria, 1999-2003.
- Miembro de **European and Associated Countries CJD Collaborative Surveillance Groups** (EuroCJD y Naciones Aliadas) desde 2004 hasta la actualidad.

Participants

Argentina	<i>Dr Christian Begue; Dr Ana Lia Taratuto</i>
Australia	<i>Professor Steven Collins</i>
Austria	<i>Professor Herbert Budka; Dr Romana Höftberger</i>
Belgium	<i>Dr Amber Litzroth; Dr Sophie Quoilin; Mr Bart de Vil</i>
Canada	<i>Dr Gerard Jansen</i>
Cyprus	<i>Dr Savvas Papacostas</i>
Czech Republic	<i>Dr Radoslav Matej; Dr Robert Rusina</i>
Denmark	<i>Dr Sophie Gubbels; Dr Henning Laursen</i>
Finland	<i>Dr Anders Paetau; Dr Auli Verkkoniemi</i>
France	<i>Dr Jean-Philippe Brandel; Dr Veronique Vaillant</i>
Germany	<i>Dr Gabi Schelzke; Dr Maria Wadl; Professor Inga Zerr</i>
Greece	<i>Professor Efstratios Patsouris</i>
Hungary	<i>Dr Gabor Kovacs; Dr Zsuzsanna Molnar</i>
Italy	<i>Dr Anna Ladogana; Professor Maurizio Pocchiari</i>
Japan	<i>Professor Yosikazu Nakamura; Dr Katsumi Nakata; Dr Ichiro Takumi; Professor Masahito Yamada</i>
Latvia	<i>Dr Guntis Karelis</i>
Mexico	<i>Dr Victor Sanchez</i>
Netherlands	<i>Professor Cornelia van Duijn; Dr Carla Ibrahim</i>
Norway	<i>Dr Hans Blystad; Dr Anders Skinningsrud</i>
Poland	<i>Professor Pawel Liberski; Dr Beata Sikorska</i>
Slovakia	<i>Dr Eva Mitrova; Dr Danka Slivarichova</i>
Slovenia	<i>Dr Nuska Caks</i>
Spain	<i>Dr Jesus de Pedro Cuesta; Dr Maria Ruiz Tovar; Dr Pascual Sanchez Juan</i>
Sweden	<i>Ms Anna-Lena Hammarin; Dr Inger Nennesmo, Dr Johanna Takinen</i>
Switzerland	<i>Dr Ingeborg Fischer</i>
UK	<i>Dr Matthew Bishop; Dr Alison Green; Ms Terri Lindsay; Miss Jan Mackenzie; Dr Salwa El Tawil; Professor Robert Will</i>
USA	<i>Dr Ermias Belay; Ms Sally Berri; Dr Pedro Piccardo</i>



European CJD Surveillance Network

**Hotel New York
Rotterdam, Netherlands**

Agenda

Thursday, 17th - Friday, 18th June 2010

Chair: Professor Robert Will

Clasificación (etiologías)

- ESPORADICA (85-90%)
 - Creutzfeldt-Jakob esporádico (CJe)
 - Insomnio Fatal esporádico (IFe)
- GENETICAS (10-15%)
 - Creutzfeldt-Jakob genético (CJf)
 - Insomnio Fatal Familiar (IFF)
 - Gertsman-Sträussler-Scheinker (GSS)
- ADQUIRIDAS (<<1%) (vias oral o iatrogénica)
 - Kuru
 - CJ iatrogénico (CJi)
 - Creutzfeldt-Jakob variante (CJv)

El agente etiológico consensuado de las EETs es: **la proteína PrP^c, o proteína 'PRION', con su conformación tridimensional alterada, llamada PrP^{sc}** (serían proteínas con capacidad infectante).

Mecanismo consensuado de propagación es “de tipo catalítico”

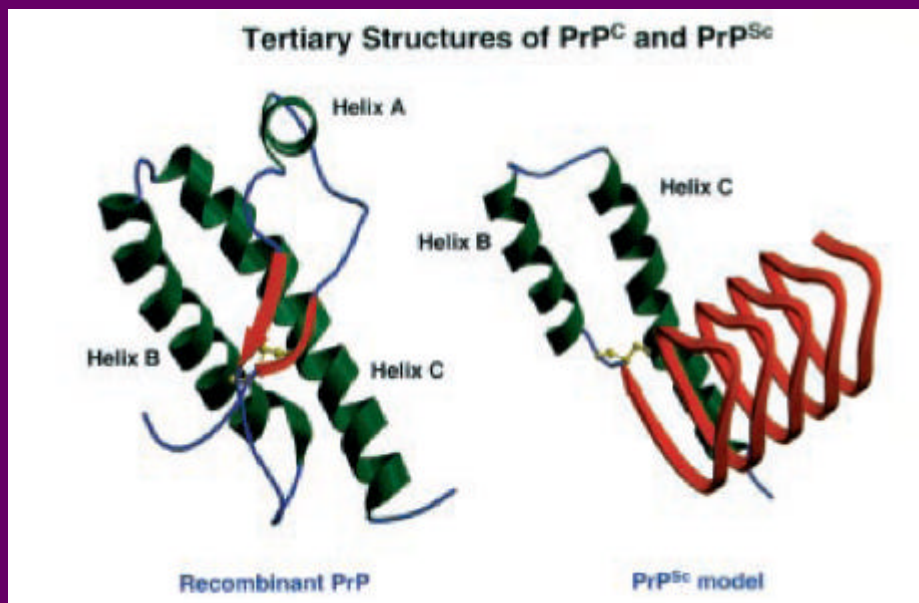
PRION HYPOTHESIS (Griffith 1967, Prusiner 1982)

PrP^c:

Proteína

NORMAL

**> estructura
secundaria α**



PrP^{sc}:

Proteína

ANORMAL (3D)

INFECCIOSA

**> estructura
secundaria β**

EETs humanas - CARACTERISTICAS GENERALES

- ENF. **NEURODEGENERATIVAS**, afectan el SNC
- **METABOLISMO ABERRANTE** de la **PROTEINA PRION** (o PrP)
- **PERIODO INCUBACIÓN MUY LARGO** (2-40 años)
- **EVOL RÁPIDA** (CJe: 2-24m, Prm=6m; CJv Prm=14m:), **SIEMPRE FATAL**
- AFECTAN A HUMANOS Y A OTROS MAMÍFEROS
- **TRANSMISIBLES**. Por SNC (Cerebro; médula; tej. adyacentes son infectivos)
- **SIN DIAGNOSTICO PRE-CLÍNICO**
- **SIN TRATAMIENTO / CURA**
- DIAGNOSTICO FINAL: BIOPSIA/AUTOPSIA (SNC) o WB PrPsc (SNC)
- **Alta HETEROGENEIDAD CLÍNICA, PATOLOGICA y MOLECULAR**

- Neuropatología
- Inmunohistoquímica para PrP, desde 1997

- WB Proteína 14-3-3 en LCR, desde 2000

- WB para PrP, desde 2000

- Análisis del gen de PrnP (*PRNP*), desde 2001 (RFLP de codones 129 y E200K).
Previamente Dr P. Piccardo Univ de Indiana, USA

- Secuenciación Gen *PRNP*
- Istituto Sanità di Roma,
- The National Prion Disease Surveillance Center, Cleveland, USA

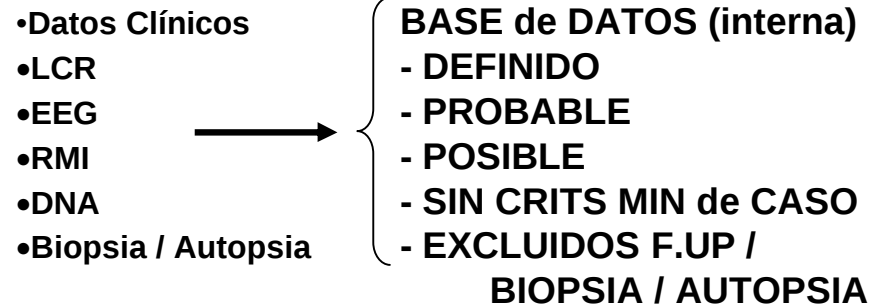
RED de VIGILANCIA

CREUTZFELDT-JAKOB

Caso sospechoso

Médico referente (Red de neurólogos de la SNA, patólogos de la SAP y epidemiólogos)

Centro de Referencia de Creutzfeldt Jakob y otras EETs



Comité de Vigilancia Epidemiológica CJD

Comité Asesor Nacional CJ

Ministerio de la Salud Nación
A requerimiento

OMS / EURO CJD



- **CLINICA COMPATIBLE y/o SUGERENTE** según criterios consensuados (neurólogo referente).
- **WESTERN BLOT de proteínas 14-3-3 en LCR**
Marcador de daño neuronal con alta S y E en el marco de CJ, refuerzo de la presunción, test menos invasivo que biopsia (muy desaconsejada salvo diagnostico alternativo = demencia tratable).
- **ELECTROENCEFALOGRAMA (EEG)** (PSWP) Patrón de descargas característico.
- **RESONANCIA MAGNETICA (imágenes)**
Señal hiperintensa en ganglios de la base/tálamo/corteza en secuencias FLAIR o DWI.

Diagnosticos de certeza (CJ DEFINIDO):

- **PATOLOGÍA e INMUNOHISTOQUÍMICA:** Características patológicas; patrón de distribución de PrP^{Sc}; mapeo de zonas del cerebro/cerebelo.
- **WESTERN BLOT PrP^{Sc} (post-tratamiento con PK)**
Patrón de bandas (PM e intensidad de c/ isoforma).
- **SECUENCIACION**
Cuando hay historia familiar de demencia. Detección de mutaciones y polimorfismos (inserciones; deleciones; mutaciones puntuales).



PK - +

- **La información es guardada e integrada en Base de DATOS -> Análisis de la CASUÍSTICA**

CJ esporádico

DEFINICION

- 1.1 **DEFINIDO:**
Confirmado por Neuropatología /
inmunocitoquímica / biología
molecular
- 1.2 **PROBABLE:**
1.2.1 I + 2 de II + III y/o IV y/o V
 III) EEG típico
 IV) Positivo 14-3-3 en LCR
 IV) RM Señal alta en caudado y/o
 putamen en las secuencias FLAIR o
 DWI.
- 1.3 **POSIBLE:**
 I + 2 de II + duración < 2 años
 I) Demencia rapidamente progresiva
 II) A. Mioclonias
 B. Problemas visuales o cerebelosos
 C. Probls Pyramid o extrapiramidales
 D. Mutismo aquinetico

CJ iatrogénico

Síndrome cerebeloso progresivo en un receptor de h. pituitaria cadavérica, o CJ expuesto a riesgo conocido ej trasplante sea de duramadre; cornea; sangre de CJv, ETC.

EETs Genéticas

DEFINICION (EuroCJD)

CASO DEFINIDO

- EET definido + EET definido o probable en un pariente en primer grado (o)
- EET Definido con una mutación patogénica en el gen PrnP.

-PROBABLE

- Desorden neuropsiquiátrico progresivo + EET definido o probable en pariente en primer grado (o)
- Desorden neuropsiquiátrico progresivo + una mutación patogénica en el gen PrnP.

Mutaciones de *PrnP* asociadas al fenotipo neuropatológico del GSS: P102L, P105L, A117V, G131V, F198S, D202N, Q212P, Q217R, M 232T, 192bpi

Mutaciones de *PrnP* asociadas al fenotipo neuropatológico del CJ: D178N-129V, V180I, V 180I, M232R, T183A, T188A, E196K, E200K, V203I, R208H, V210I, E211Q, M232R, 96bpi, 120bpi, 144bpi, 168bpi, 48bpi

Mutaciones de *PrnP* asociadas al fenotipo neuropatológico del FFI: D178N-129M

Mutaciones de *PrnP* asociadas al fenotipo neuropatológico de la amiloidosis vascular de PrP:Y145S; otras mutaciones

Formulario de notificación que completa el neurólogo con información de su paciente con sospecha de alguna EET humana.

- Base de datos (interna)
- Base de datos internacional (EURO-CJD)

VIGILANCIA EPIDEMIOLOGICA de las ENCEFALOPATIAS ESPONGIFORMES TRANSMISIBLES EN HUMANOS
ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT-JAKOB Y OTRAS RELACIONADAS
FORMULARIO DE NOTIFICACIÓN

Estimado profesional,

- Todos los campos deben ser completados, en especial las fechas; envíe copia de EEG si es típico; y de la RM, en lo posible con secuencia Difusión (en CD o se digitaliza directamente en el Centro de Referencia).
- Por requerimiento del Ministerio de Salud y de Euro-CJD, formularios incompletos no se recibirán.
- Revisión central de los estudios (RM y EEG). Se aclara que el fin es optimizar la vigilancia, el material se devuelve al medico referente o familiares del paciente.
- Los datos de seguimiento; fecha de fallecimiento; diagnósticos alternativos que descarten CJ, son obligación del médico a cargo enviarlos al Centro de Referencia.
- Toda la información brindada es volcada en bases de datos con el nombre del médico referente.

Fecha:/...../.....

IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE

APELLIDO Y NOMBRE:Sexo:Edad:Fecha nacim:...../...../.....
Ciudad y país de nacimiento:Domicilio (calle y n°):
TE:Localidad:Provincia:
País:Domicilio transitorio:

PROFESIONAL ACTUANTE

Profesional:Institución:
Domicilio:Fax:
Teléfono (del médico):E-mail:

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Fecha de inicio de primeros síntomas:/...../....., Fecha y lugar de primera consulta:/...../.....,
Signos neurológicos: NO/SI:Deterioro cognitivo: NO/SI:

SIGNOS Y SÍNTOMAS	NO	SI	Fecha de comienzo: Día / Mes / Año
Demencia rápidamente progresiva			
Miodonías			
Trastornos visuales			
Trastornos cerebelosos			
Signos piramidales			
Signos extrapiramidales			
Mutismo akinético			
Insomnio pertinaz			
Convulsiones			
Trastornos psiquiátricos			
Otros (que considere relevante nombrar)			
Otro			

ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

NO

SI

Fecha de realización:
Día / Mes / Año

EEG inicial:

EEG ulteriores:

¿El / los EEG, tienen complejos periódicos trifásicos generalizados y repetitivos a 1-2 Hz?

RMN:

¿La RMN, tiene señal hiperintensa en ganglios basales y/o tálamo?

¿El estudio de RMN, se realizó con técnica de DIFUSIÓN?

¿Tiene hiperintensidad cortical?

Estudio de 14.3.3 en LCR?

Anatomía Patológica posible:

ANTECEDENTES PERSONALES

Ocupaciones (actual y anteriores):/...../.....

¿Tiene familiares con enfermedad similar? ¿Quiénes?

¿Tuvo procedimientos neuroquirúrgicos?

¿Recibió hormona de crecimiento?

¿Recibió injertos de duramadre?

¿Tuvo transplantes de cornea?

¿Recibió otros órganos humanos?

¿Recibió transfusiones de sangre?

¿Donó sangre para transfundir a otra persona?

Caso en seguimiento: SI NO , Fallecido:...../...../....., Diagnóstico final:.....

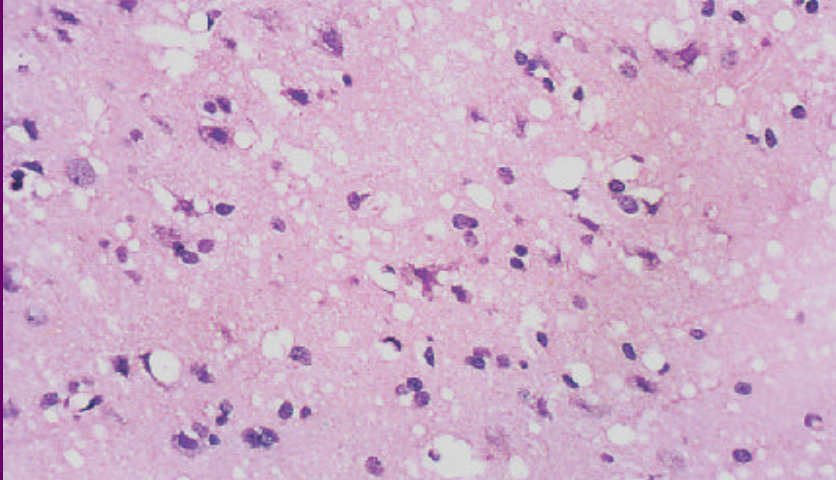
Reservado a la Comisión de Vigilancia de CJ

Clasificación inicial: 1- Sin criterios OMS ; 2- Posible ; 3- Probable

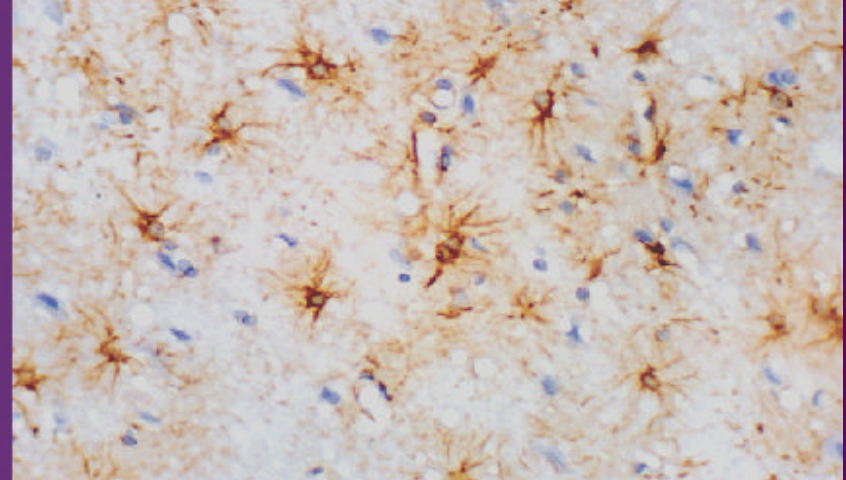
Clasificación final: 1- Sin criterios OMS ; 2- Posible ; 3- Probable ; 4- Definido ; 5- Excluido A/B ; 6- Excluido x SEGUIMIENTO .

Neuropatología
Creutzfeldt–Jakob esporádico (corteza)

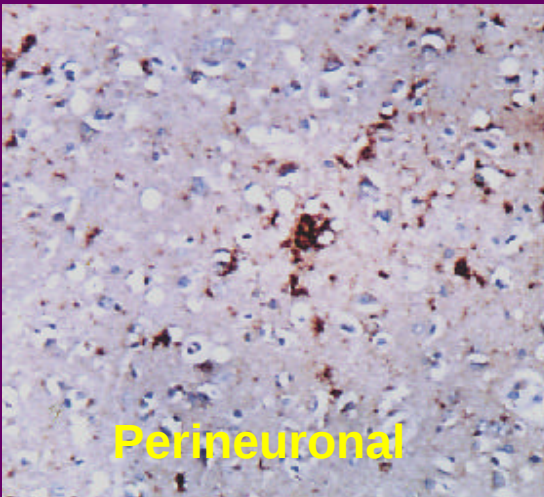
Cambios espongiiformes, HE



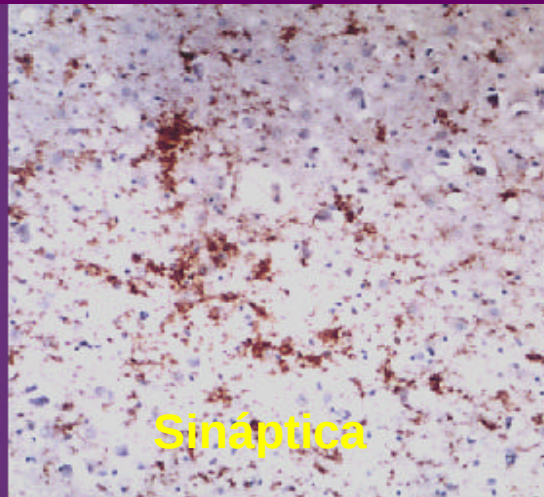
Hiperplasia astrogial, GFAP



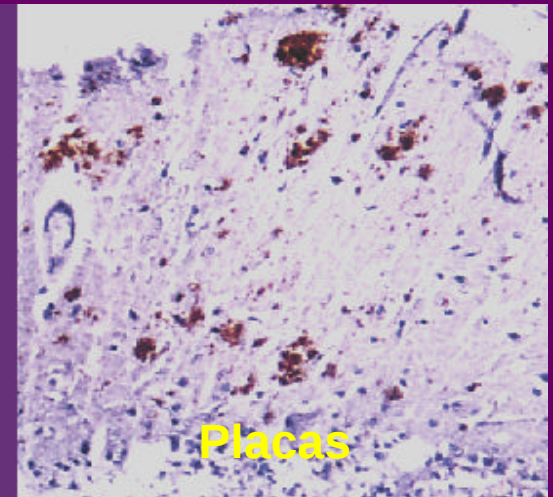
PrP^{Sc}, INMUNOMARCACION (3F4)



Perineuronal



Sináptica

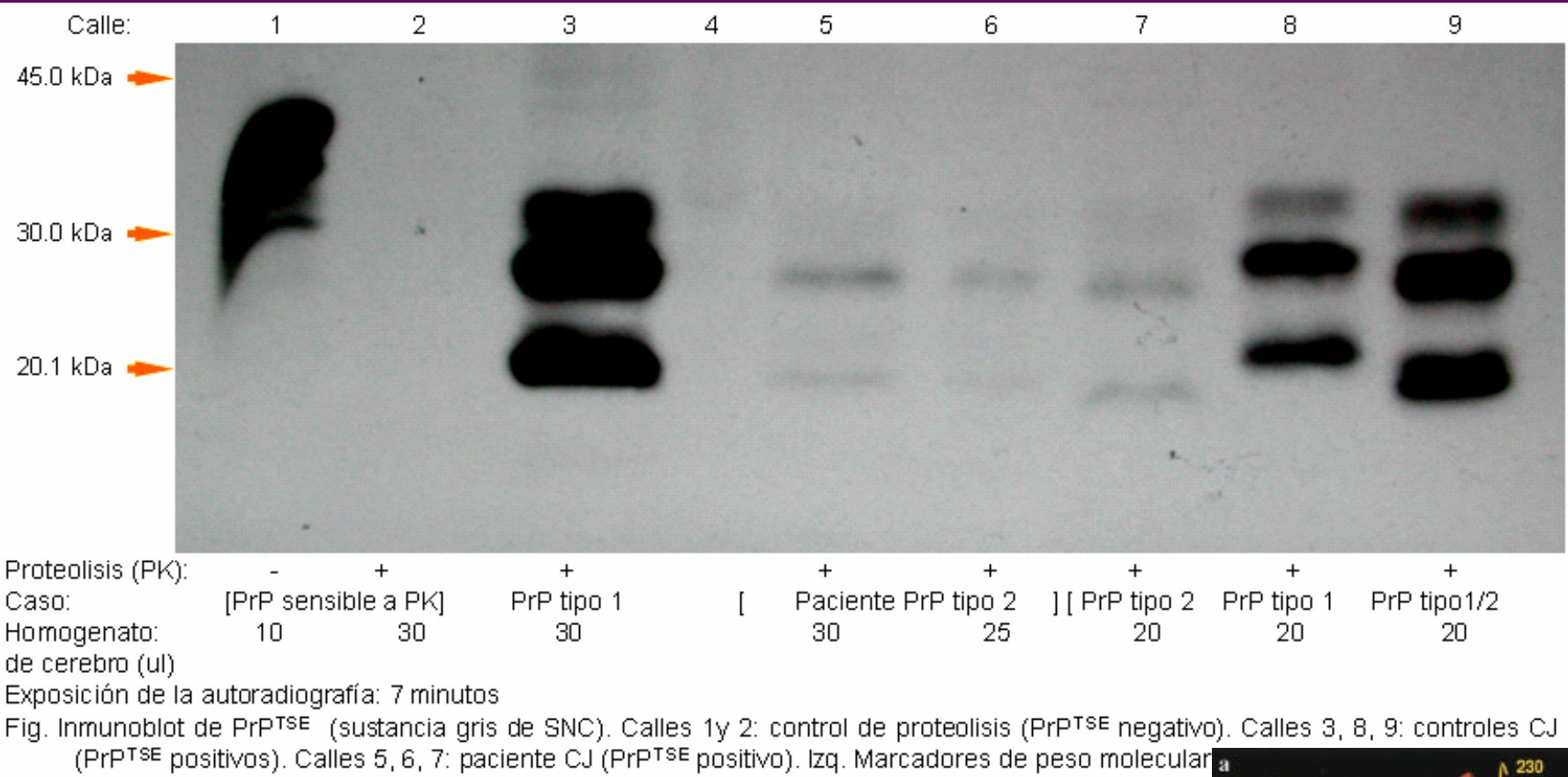


Placas

- Ausencia de respuesta inflamatoria linfocitaria

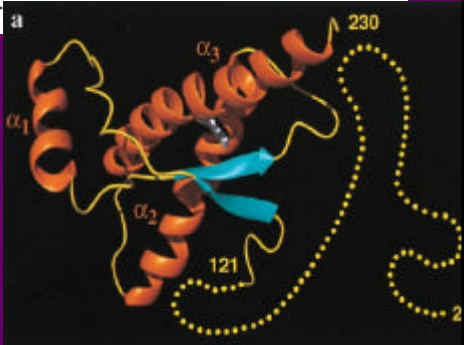
Biología molecular:

- **Western Blot de PrP^{Sc}**, es diagnóstico de certeza.
- Diagnóstico validado para EETs.



Homogenatos de cerebro (s.gris) post proteolisis controlada con PK.

PrP^{Sc} tipo 1 (21 kDa), PrP^{TSE} tipo 2 (19 kDa).



Biología molecular:

Proteínas 14-3-3 en LCR, marcador de daño neuronal.

- Menos invasivo que biopsia.
- Diagnóstico complementario pre-mortem a ser evaluado junto con los demás elementos, **WB 14-3-3 positivo en LCR no es diagnóstico de CJ, 14-3-3 negativo tampoco excluye el diagnóstico. Ventana de positividad.**
- **Permite reclasificar un caso CJ *posible* de acuerdo a los actuales criterios de CJ en caso *probable* (ie. con valor epidemiológico).**
- Ensayo de rutina en pacientes notificados dentro del marco de la Vigilancia de CJ.

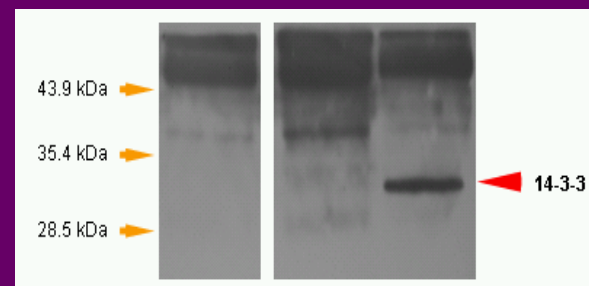
WB proteínas 14-3-3 en LCR:

N = 419 LCRs procesados (2000-2008)

Sensibilidad del WB de proteína 14-3-3 (LCR): 80%
(125/157) > 32 casos 14-3-3 negativos resultaron CJ

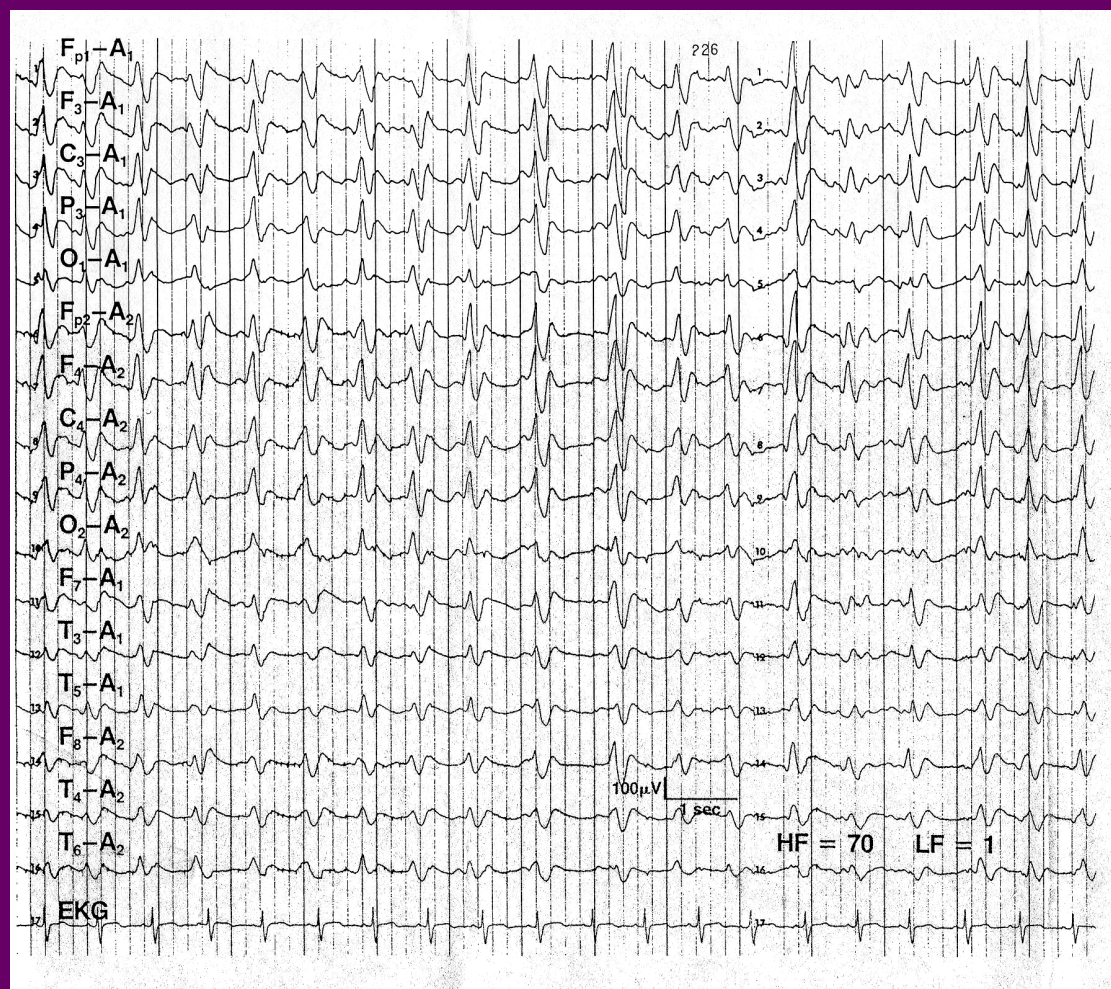
Especificidad del WB de proteína 14-3-3 (LCR): 95%

(248/262) > 14 casos 14-3-3 positivos que resultaron excluidos con otro Dx por A/B o seguimiento clínico.



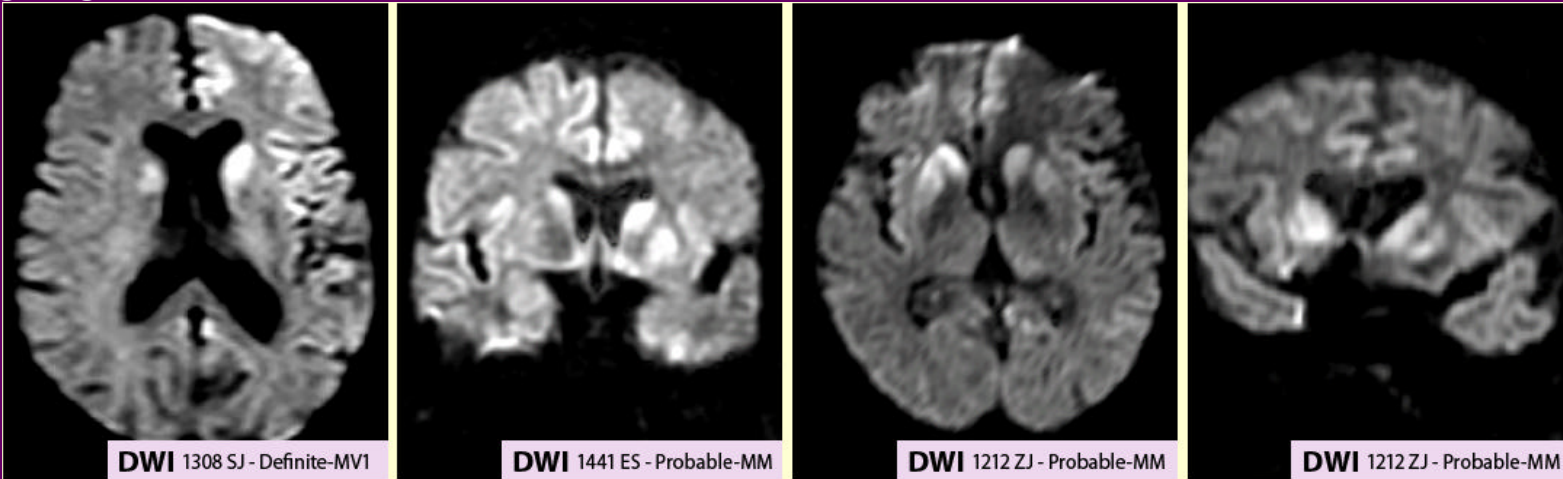
Electroencefalograma (EEG)

- EEG de un paciente con CJ con 6 meses de evolución. Muestra las ondas pseudoperiodicas -bi o trifasicas- organizadas de 1 a 2 Hz, y muy poca otra actividad.



IMAGENES DE RESONANCIA MAGNETICA

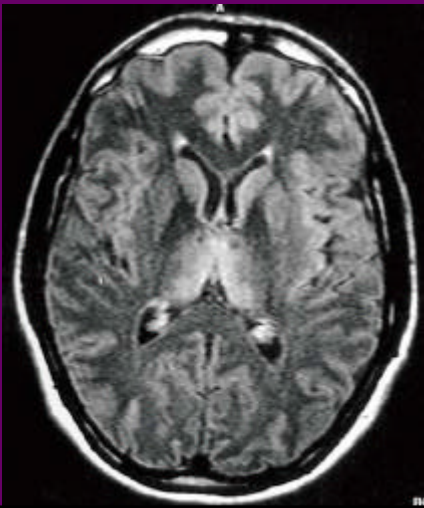
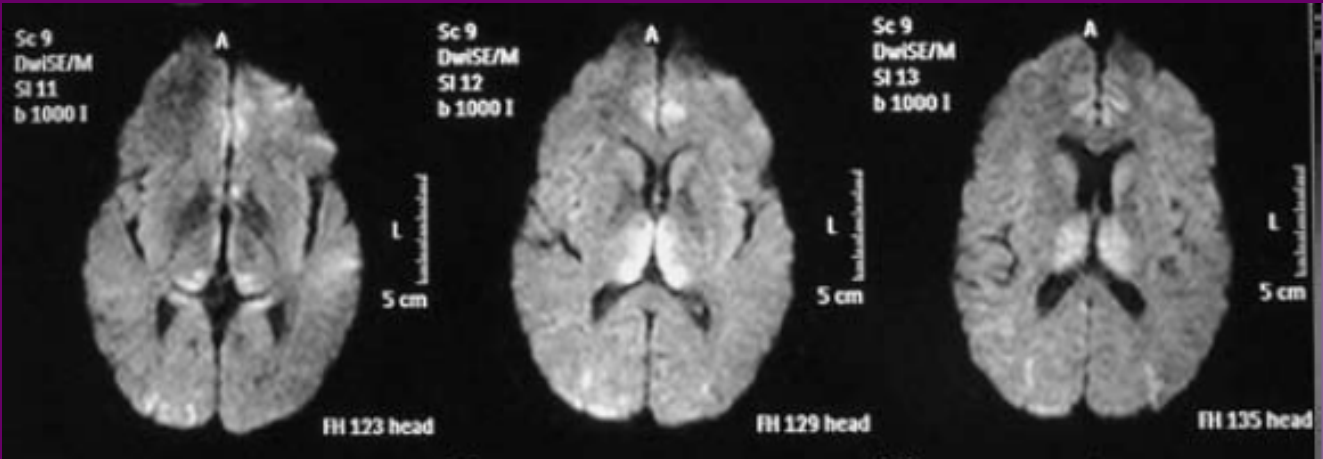
- Regiones involucradas en las secuencias de FLAIR o DWI: corteza y ganglios de la base.



- Señal anormal en areas talámica y pulvinar:

DWI

FLAIR



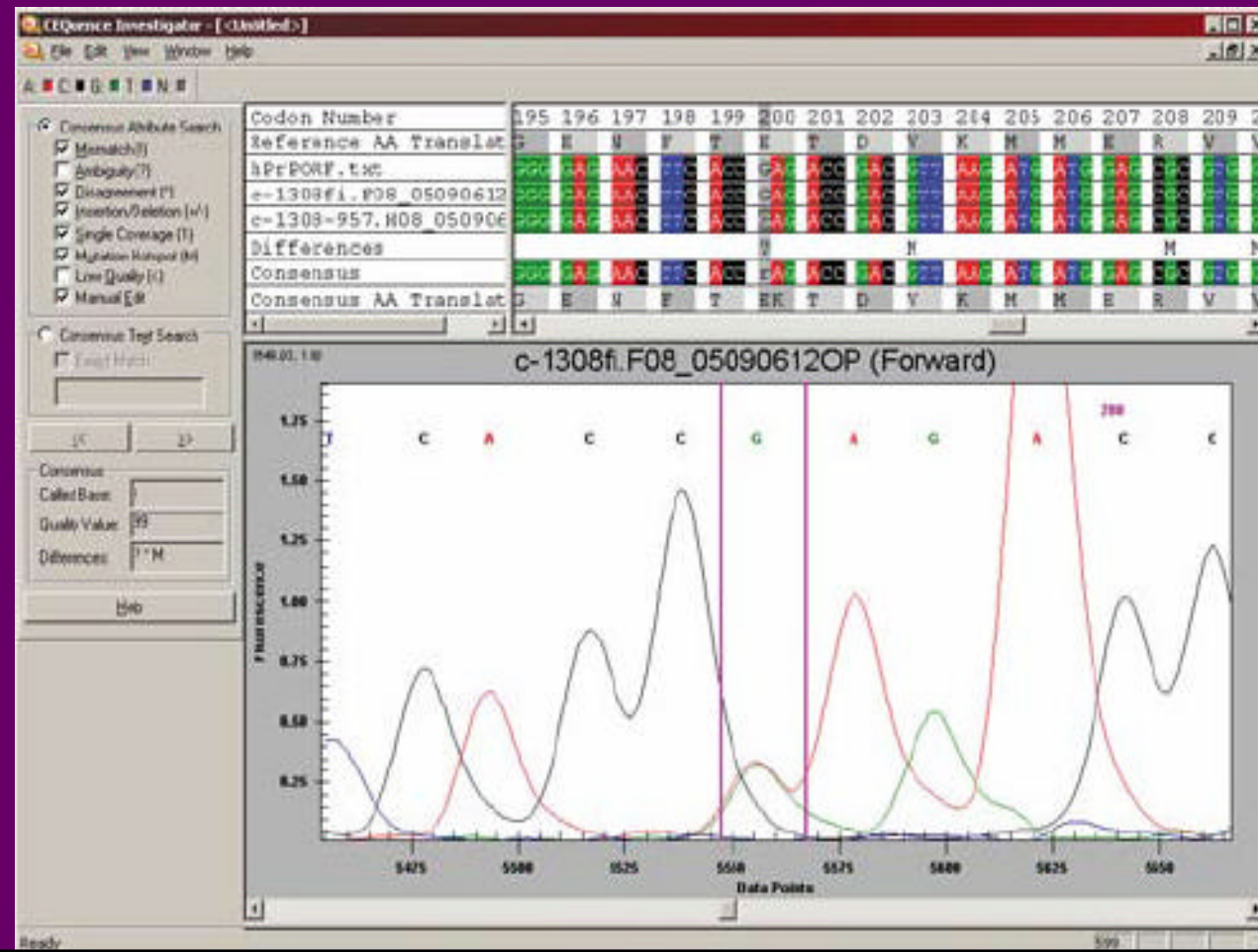
Detección de mutaciones genéticas por secuenciación o RFLP

- Pacientes con **historia familiar** de enfermedad similar sugieren la posibilidad de que el caso sea genético (gen PrnP). **Secuenciación** da información completa del gen. **RFLP** da información sobre una mutación puntual específica planteada.

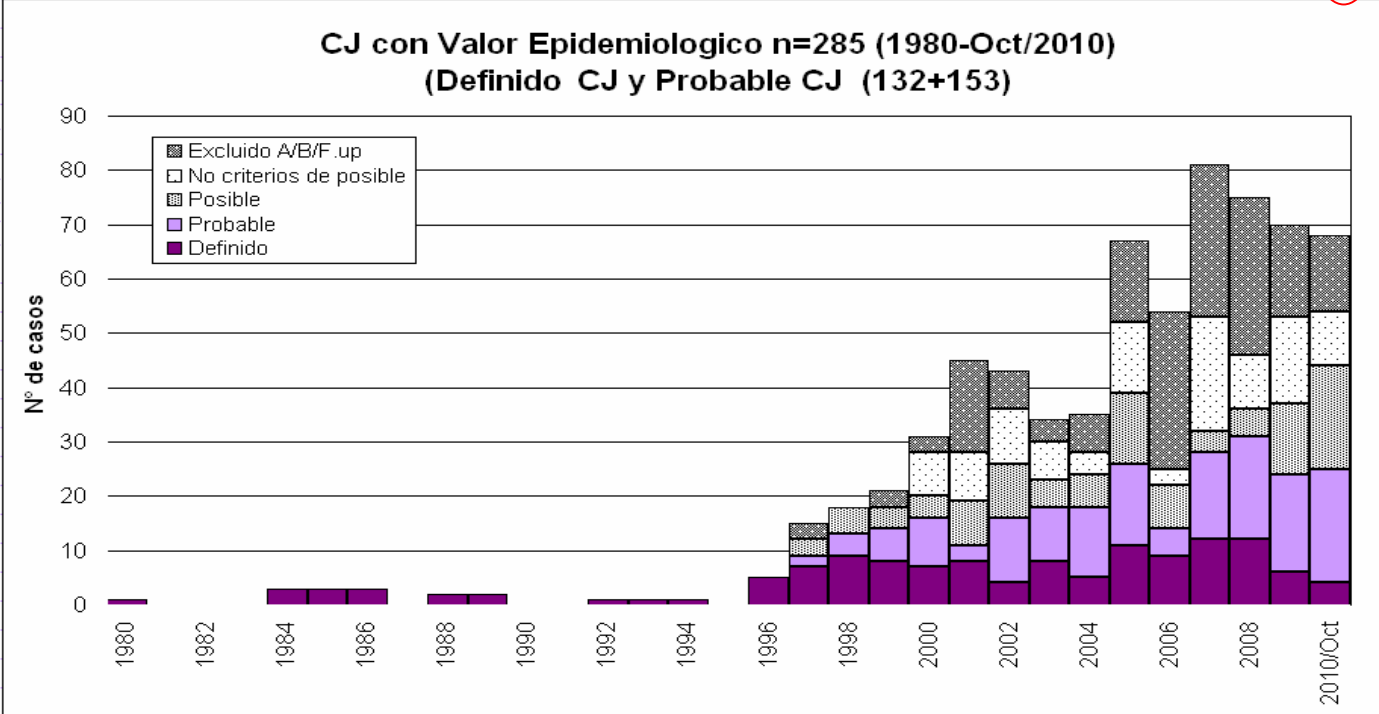
La mutación más común del CJ genético es **E200K**, en pacientes de origen chileno o patagónico.

Alelo normal (codon 200):
GAG=Glutamato, guanina
(pico verde).

Alelo mutado (codon 200):
AAG=Lisina, adenina (pico rojo).



Año	Definido	Probable	Posible	Sin Criterios minimos para CJ	Excluidos x A/B/Seg. Clinico	Suma anual
1980-1996	22	--	--	--	--	22
1997	7	2	3	0	3	15
1998	9	4	5	0	0	18
1999	8	6	4	0	3	21
2000	7	9	4	8	3	31
2001	8	3	8	9	17	45
2002	4	12	10	10	7	43
2003	8	10	5	7	4	34
2004	5	13	6	4	7	35
2005	11	15	13	13	15	67
2006	9	5	8	3	29	54
2007	12	16	4	21	28	81
2008	12	19	5	10	29	75
2009	6	18	13	16	17	70
2010/Oct	4	21	19	10	14	68
Total	132	153	107	111	176	679



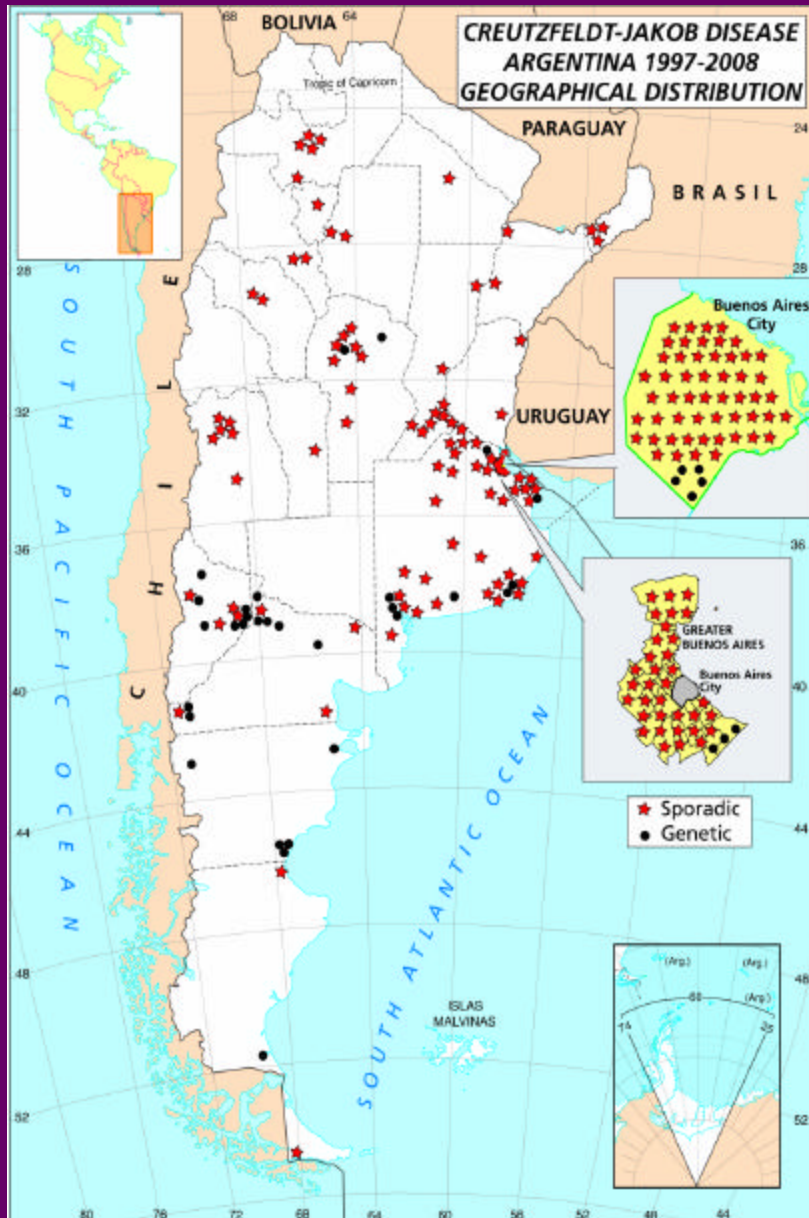
Casuística y distribución geográfica de CJe y CJg

ARGENTINA

Sup: 2.780.400 km² Pob: 36.260.130 hab; Dens: 13,04 hab/km²

Buenos Aires (CABA)

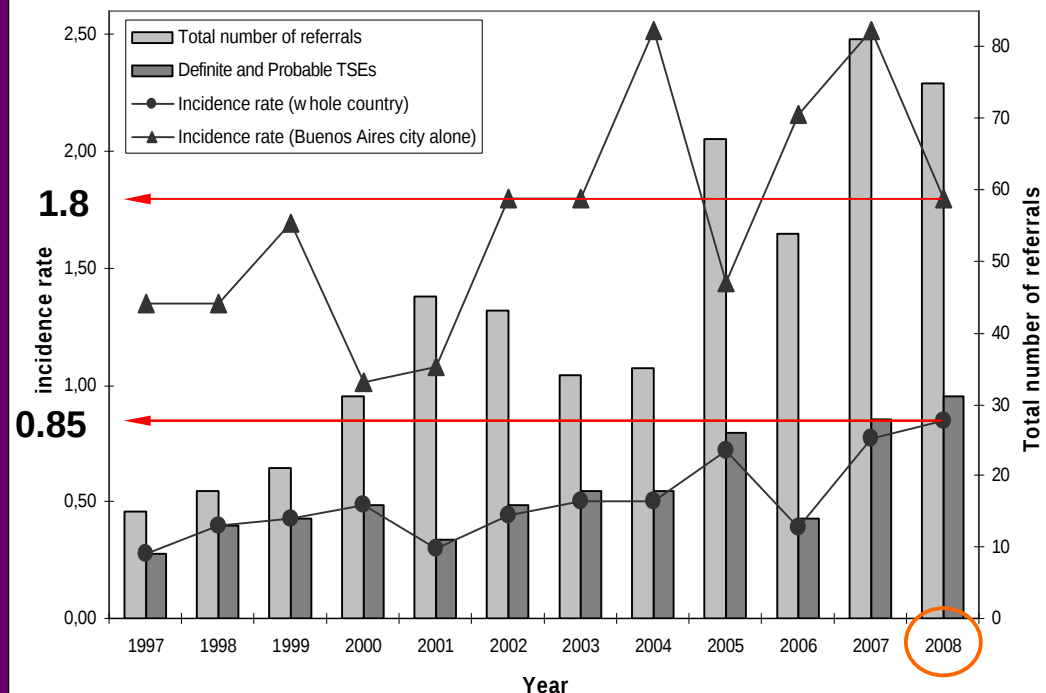
Sup: 202.04 km²; Pob: 2.776.138 hab; Dens: 13.740,5 hab /km²



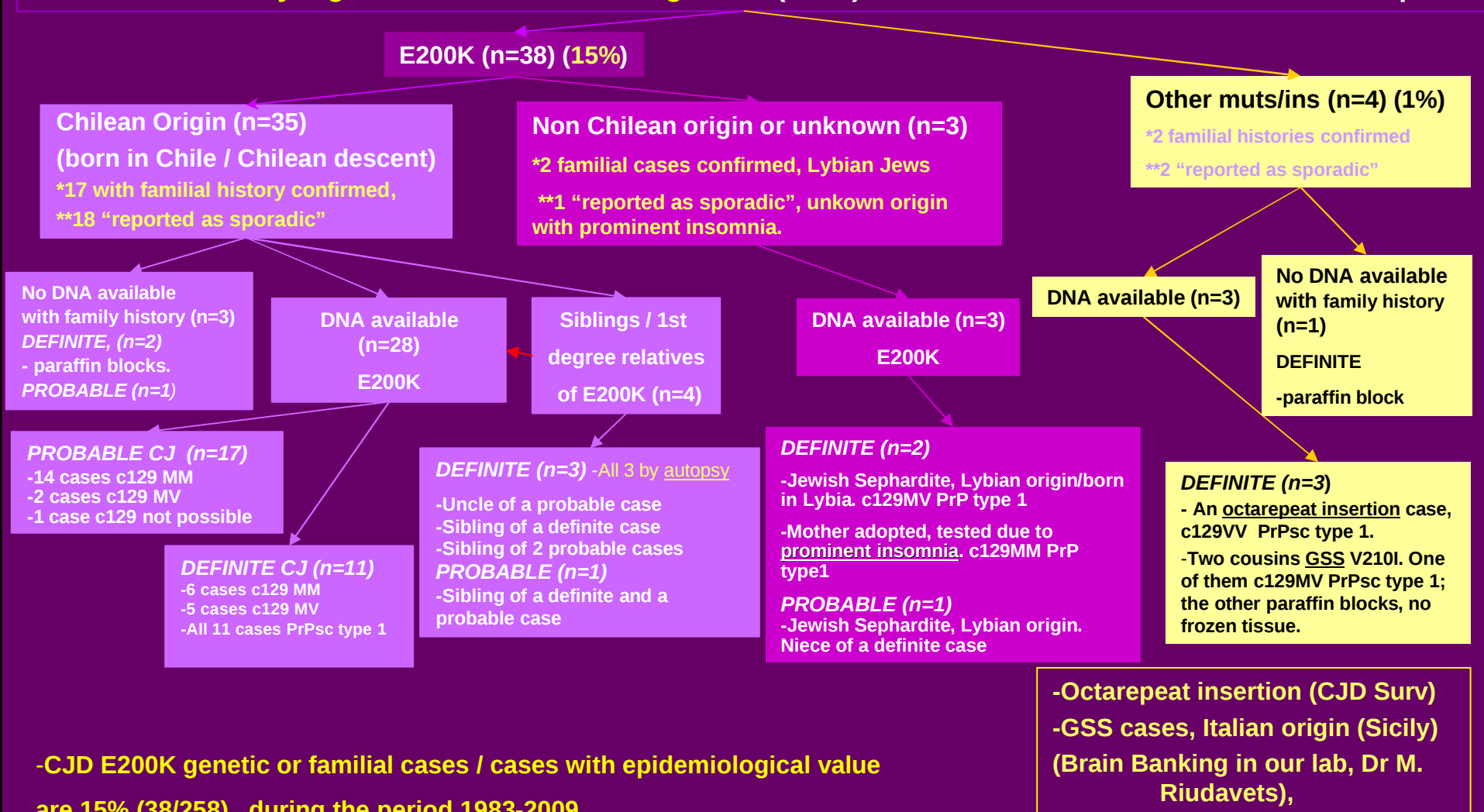
-Argentina: país extenso, baja densidad pobl. Incidencia total (esp y gen): **0.85 en 2008**.

-Buenos Aires (CABA): alta densidad pobl. Incidencia total (esp y gen): **1.8 en 2008**, similar a algunos países europeos pequeños y altamente poblados.

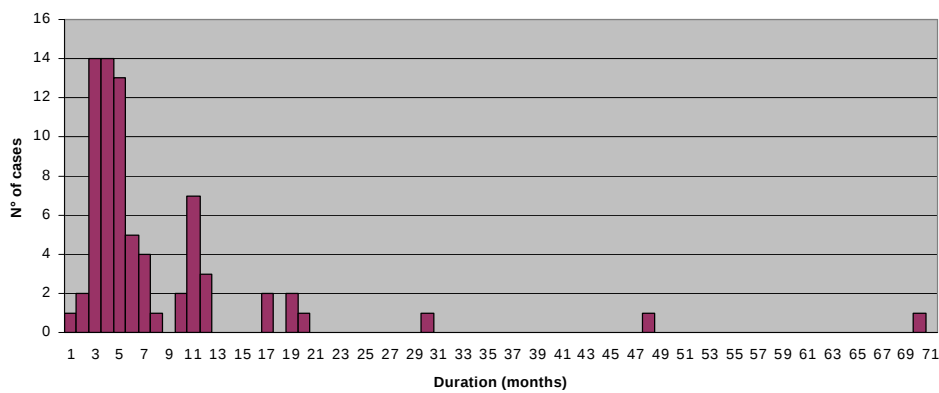
-La mayoría de los casos E200K CJg provienen de la Patagonia/límite con Chile.



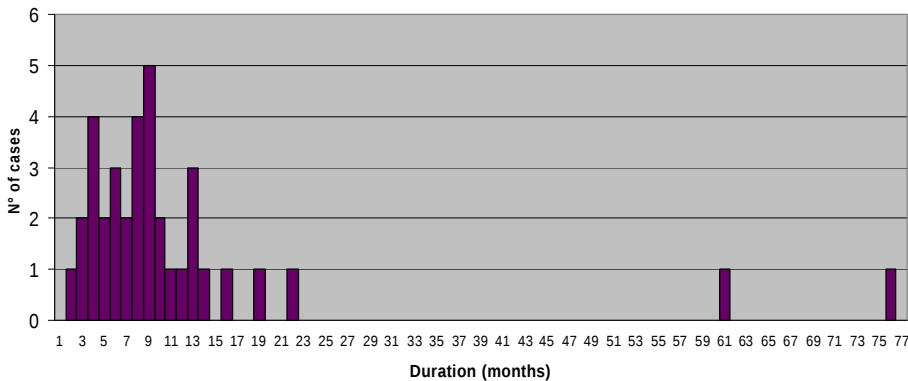
Casos Familiares y/o genéticos de EETs en Argentina (n=42) son el 16% de todos los casos con V.Epidem



Sporadic CJD (1997-2008)
Estimated duration of illness (75 data / 80 cases)
(Range: 0,9 - 70 mo . Mean: 7,7 mo.)



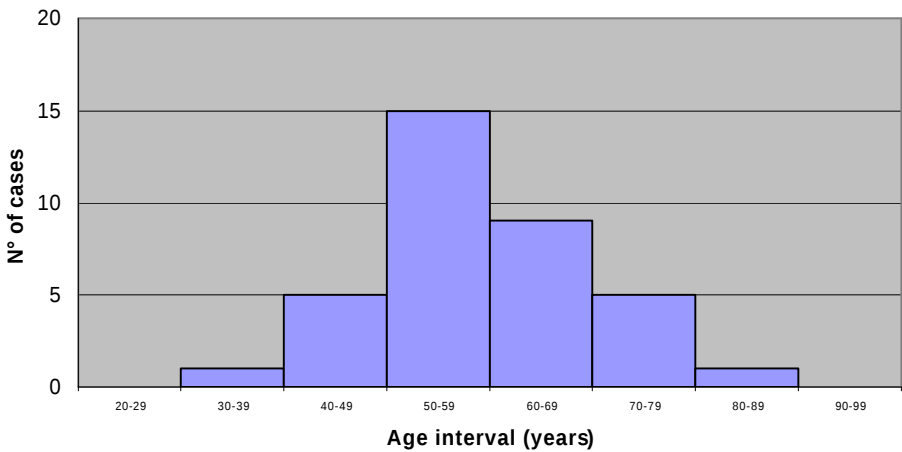
Genetic TSEs (1997-2008)
Estimated duration of illness (36 data / 38 cases)
(Range: 1,7 - 76 mo . Mean: 11,5 mo.)



Sporadic Creutzfeldt-Jakob (1997-2008)
Age at Biopsy / Autopsy (80 cases)
(Range: 38,1 - 86,2 years. Mean: 63,3 years.)



Genetic Creutzfeldt-Jakob (1997-2008)
Age at Biopsy / Autopsy (36 data / 38 cases)
(Range: 37,8 - 80,2 years. Mean: 58,9 years.)



CJ esporádico

- Duración media: ~ 8 meses; caso extremo hasta 70m.
- Edad a la biopsia o autopsia: ~63 años

CJ genético (E200K)

- Dur media: ~12 meses; caso extremo hasta 76m.
- Edad a la biopsia/autopsia: ~59 años

Algunas conclusiones

- Argentina es un país extenso con baja densidad poblacional: 13,04 hab/km², incidencia total (esp y gen) llegó a 0.85 en 2008.
- Buenos Aires (CABA) tiene una alta densidad poblacional: 13.740,5 hab/km², incidencia total (esp y gen) llegó a 1.8 en 2008, similar a algunos países europeos pequeños y altamente poblados. **Ejercen el 40% de los neurólogos colegiados, lo que explica la mayor derivación respecto al resto del país.**
- En Argentina, hasta ahora, **no** se han detectado casos de *CJ variante*. Solo casos de *CJ esporádico y genético*.
- La mutación más frecuente es en el CJg es E200K. La mayoría de los casos E200K argentinos provienen de la región patagónica / límite con Chile. **El porcentaje de gCJD-E200K en nuestra serie es 16%, esencialmente de origen chileno (15%).**
- Los casos se resuelven de modo interdisciplinario.
- Para las autopsias hay limitaciones dado que **la mayoría de las morgues de los hospitales de la Capital y de todo el país no estarían acondicionadas o no están en funcionamiento.**
- Los casos fallecidos deben ser derivados a la morgue de FLENI, para lo que prestamos servicio las 24 hs incluso feriados, a pesar de esto no siempre se consigue la derivación dado que no existe reglamentación de obligatoriedad de la autopsia de Creutzfeldt-Jakob (como en otros países de Europa).
- Por seguimiento del Centro de Referencia (contacto por mail/telefónico con el médico referente y/o con los familiares) se sabe que una cantidad considerable de casos *posible CJ* no se resuelven a *probable CJ* por no repetir EEG / proteína 14-3-3 en LCR / RM con FLAIR o Difusión (que desde 2010 es criterio diagnóstico –para pasar de *posible* a *probable CJ*-).
- Algunos distritos, que abarcan en total el 6,1% de la población, nunca notificaron casos (Formosa, Jujuy, La Pampa y San Juan. Total 2.208.198 habitantes -censo 2001-)
- La intervención activa de epidemiólogos y autoridades de Salud contribuiría a mejorar la Vigilancia.
- Los Centros de Vigilancia de Europa; EE.UU y Japón son subvencionados esencialmente por sus respectivos Ministerios de Salud.

Agradecimiento

- A todos los médicos, neurólogos, patólogos, epidemiólogos y familias, que facilitan la información y notifican casos permitiendo obtener una casuística y estudio local de este grupo de patologías particular.