

Caracterización clínica-epidemiológica de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob

Clinical-epidemiological characterization of Creutzfeldt-Jakob disease

Luis Raúl Tamayo Hernández ¹ <https://orcid.org/0000-0003-3342-1541>

¹ Facultad de Ciencias Médicas “Mariana Grajales Coello”. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín, Cuba.

***Autor para la correspondencia: Correo electrónico:** luisraultamayohernandez@gmail.com

Recibido: 03/10/2022.

Aprobado: 05/02/2023.

RESUMEN

Introducción: La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob es un trastorno neurodegenerativo provocado por una proteína conocida como prion. Es la enfermedad priónica más común en el ser humano con una prevalencia de un caso por millón de habitantes.

Objetivo: Caracterizar clínica y epidemiológicamente la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

Métodos: Se realizó una revisión bibliográfica hasta diciembre de 2022. Se analizaron un total de 25 referencias bibliográficas. Fueron consultadas las bases de datos PubMed, Scielo y Mendeley, mediante el uso de operadores booleanos en busca de artículos relevantes.

Desarrollo: El cuadro clínico de esta enfermedad se caracteriza por una demencia rápidamente progresiva acompañada de mioclonías, trastornos piramidales y extra piramidales, mutismo y trastornos visuales.

Conclusiones: En la bibliografía revisada se confirma que la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob es una enfermedad que conduce invariablemente a la muerte cuyo tratamiento es sintomático al no existir un tratamiento específico para este padecimiento.

Palabras clave: Síndrome de Creutzfeldt-Jakob, enfermedades neurodegenerativas, encefalopatía espongiforme, priones

ABSTRACT

Introduction: Creutzfeldt-Jakob disease is a neurodegenerative disorder caused by a protein known as a prion. It is the most common prion disease in humans with a prevalence of one case per million inhabitants.

Objective: To characterize clinically and epidemiologically the Creutzfeldt-Jakob disease.

Methods: A literature review was performed until December 2022. A total of 25 bibliographic references were analyzed. PubMed, Scielo and Mendeley databases were consulted, using Boolean operators in search of relevant articles.

Development: The clinical features of this disease are marked by rapidly progressive dementia accompanied by myoclonias, pyramidal and extrapyramidal disorders, mutism and visual disturbances.

Conclusions: The literature reviewed confirms that Creutzfeldt-Jakob disease is a condition that invariably leads to death and its treatment is symptomatic as there is no specific treatment for this illness.

Keywords: Creutzfeldt-Jakob syndrome, neurodegenerative diseases, encephalopathy spongiform, prions

Introducción

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) es una enfermedad neurodegenerativa transmisible, producida por una proteína anómala infectante denominada prion. Junto con el kuru, el insomnio letal familiar (ILF) y el síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (SGSS), configura el grupo de las llamadas encefalopatías espongiformes.⁽¹⁾

La primera referencia que se tiene a lo largo de la historia de la ECJ tuvo lugar en 1920 cuando Hans-Gerhard Creutzfeldt describe un paciente de mediana edad que presentaba deterioro cognitivo-motor de evolución subaguda y cuyo estudio neuropatológico evidenció trastornos neurodegenerativos.⁽²⁾

En años posteriores Alfons María Jakob informó cinco nuevos pacientes que presentaban un cuadro clínico similar al paciente diagnosticado por Creutzfeldt y que además al estudio neuropatológico se observaba gliosis y pérdida neuronal. De esta forma Jakobs define la enfermedad como una “encefalopatía diseminada con pseudo-esclerosis espástica”.⁽²⁾

Con el decursar de los años la evidencia científica ha demostrado que el término “Enfermedad de Creutzfeldt-Jakobs” constituye un epónimo poco apropiado para esta enfermedad debido a que es muy poco probable que cuatro de los seis pacientes diagnosticados por ambos médicos tuvieran la misma enfermedad que ahora se acepta como encefalopatía espongiforme aguda.^(3,4)

El agente infeccioso causante de la ECJ es una proteína patógena (PrPsc) sin ácidos nucleicos denominada prión. La proteína priónica es una modificación de una glucoproteína cerebral normal (llamada PrP celular o PrPc). Una característica de esta proteína es su insolubilidad y resistencia a la proteólisis, ambas atribuidas a un cambio postraduccional donde la estructura de la PrPc rica en α hélices cambia a hojas plegadas β .^(5,6,7)

El mecanismo por el cual la PrPsc se comporta como un agente infeccioso aún no se conoce en todos sus detalles pero se cree que cuando entra a las células cerebrales hace que la PrPc circundante se pliegue mal y se vuelva infecciosa y no funcional; este proceso se autoperpetúa. Como consecuencia de esto la muerte de las células cerebrales liberan más PrPsc que infectarán a células cercanas destruyéndolas también, donde se observará una pérdida neuronal y un tejido cerebral espongiforme.^(5,8)

La PrPc está codificada por el gen PRNP, localizado en el cromosoma 20, el cual está formado por dos exones, conteniendo el segundo el marco de lectura abierto para la proteína de 253 aminoácidos. La variación genética en el PRNP está asociada a todos los tipos de enfermedades priónicas. Se ha descrito un gran número de mutaciones raras en PRNP que causan enfermedades priónicas hereditarias autosómicas dominantes, especialmente las mutaciones en los locis STX6 (codifica para la sintaxina-6) y GAL3ST1 (codifica para la cerebrósido sulfotransferasa).^(9,10)

La ECJ es la enfermedad priónica más común en el ser humano. Se calcula que a nivel mundial afecta a una persona por cada millón de habitantes. Los diferentes tipos de enfermedades priónicas suelen predominar más en ciertas regiones del mundo, de esta forma en el Reino

Unido se encuentran la mayoría de los casos de la variante de la ECJ (vECJ) debido a la ingesta de productos contaminados con la encefalitis espongiforme bovina (EEB). En Francia se acumulan los casos de ECJ iatrogénica relacionada con la administración de hormonas obtenidas de hipófisis de cadáveres contaminadas con priones.^(1,5,11)

En el Reino Unido existe una institución encargada de vigilar y reportar los nuevos casos de ECJ, la Unidad Nacional de Investigación y Vigilancia de la ECJ (NCJDRSU). Dicha institución estima que desde 1990 se han producido en el Reino Unido 3873 remisiones para investigación y 2541 muertes por ECJ definitiva o probable. Desde el 2005 no se reportan en el mundo casos de ECJ adquirida quirúrgicamente.⁽¹²⁾

En Cuba, la incidencia de la enfermedad es casi nula, sin embargo, tras resultados arrojados por exámenes de anatomía patológica a pacientes con sospecha de la misma se han diagnosticado en todo el país un número significativo de casos de etiología no hereditaria. En el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de Cuba entre 1981 y 2019 se han diagnosticado doce pacientes con ECJ, de etiología no hereditaria.⁽¹³⁾

Las enfermedades priónicas se clasifican en tres grupos: esporádicas (85-90%), hereditarias (10-15%) y adquiridas (1-3%). Dentro de las esporádicas se encuentra la ECJ esporádica, dentro de las hereditarias aparecen la ECJ genética, el SGSS y el ILF y por último dentro de las adquiridas están el Kuru, la ECJ iatrogénica y la vECJ.^(14,15)

Las etapas iniciales de la ECJ se caracterizan por gran variedad de manifestaciones clínicas, pero las más frecuentes son cambios en la conducta, las reacciones emocionales y la función intelectual, junto con ataxia y anomalías de la visión, como deformaciones del contorno y la alineación de los objetos o trastorno real de la agudeza visual. En todos los pacientes la enfermedad progresa con rapidez, por lo que se observa un deterioro obvio en cuestión de semanas. La ECJ invariablemente conduce a la muerte, con una duración de la evolución menor a un año desde su comienzo.^(3,5)

Por la necesidad de obtener el diagnóstico de esta enfermedad con la mayor brevedad posible debido a lo fatal de su evolución, es menester brindar la mejor atención tanto médica como humana al paciente y su familia. Por lo anterior se decidió realizar la presente revisión bibliográfica con el objetivo de caracterizar clínica y epidemiológicamente la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

Métodos

Se realizó una búsqueda electrónica de artículos científicos relevantes entre el mes de octubre y diciembre del año 2022, en las bases de datos electrónicas Scielo, PubMed y Mendeley mediante el uso de operadores booleanos.

Se revisaron un total de 34 artículos en las bases de datos antes mencionadas de las cuales se utilizaron 23 citas, tanto en inglés como en español para la realización de la revisión. Igualmente se utilizaron dos libros de texto actualizados de Neurología, para un total de 25 referencias bibliográficas.

Desarrollo

La etiología de la ECJ se desconoce pero en la actualidad se barajan dos hipótesis: la de una mutación somática del PRNP o la de una conversión natural de la proteína normal (PrPc) en proteína patógena (PrPsc) por razones aún desconocidas. Estudios recientes indican que la “infecciosidad” de priones y su propagación en tejido cerebral son consecuencia de la susceptibilidad de PrP nativa para modificar su forma como consecuencia de exposición física a la proteína anormal, la llamada enfermedad conformacional.^(3,5)

Cuadro clínico

Por lo general algunos pacientes presentan síntomas prodrómicos inespecíficos como astenia, pérdida de peso, dificultades visuales, cambios de personalidad o de conducta. La enfermedad como tal comienza hacia los 60 años de vida como un cuadro de demencia rápidamente progresiva que se acompaña de mioclonias, ataxia y otros trastornos motores, es frecuente en algunos pacientes que la primera manifestación sea focal como un síndrome de mano ajena parietal o una agnosia visual.^(1,3,5)

La ataxia cerebelosa o los trastornos visuales preceden a los cambios mentales y pueden ser los rasgos más notorios por varios meses. La mayor parte de los casos tarde o temprano, presenta contracciones mioclónicas de diversos grupos musculares, quizá en un lado al principio, pero más tarde generalizadas.⁽³⁾

En un estudio realizado por Zayas-Fundora et al⁽¹³⁾, sobre doce casos de ECJ diagnosticados en el Instituto nacional de Neurología y Neurocirugía de Cuba entre 1981 y 2019 se evidenció

que el primer síntoma identificado por el paciente que se presentó con mayor frecuencia fue la dificultad para caminar (50%) seguido de la pérdida del equilibrio (33%) y los mareos (17%), otros síntomas que se evidenciaron fueron las mioclonías, la cefalea y los trastornos visuales. En dicho estudio se recopilaron un gran número de manifestaciones clínicas pero las más frecuentes fueron la afasia, desorientación, disartria, disfagia y los trastornos de la micción. Otras manifestaciones clínicas que se presentaron con una menor frecuencia fueron la amnesia, el insomnio, la parestesia, los trastornos de la marcha y los temblores generalizados.⁽¹³⁾

Mantilla Flórez et al,⁽¹⁾ diagnosticaron un caso de ECJ en un paciente de 62 años de edad procedente de Bogotá, que presentó un cuadro clínico iniciado tres meses antes de la consulta, caracterizado por vértigo con un marcado empeoramiento progresivo, asociado a hipoacusia bilateral. En el momento del ingreso al examen físico neurológico el paciente además de los síntomas descritos presentaba disartria con somnolencia, espasticidad aumentada, prensión forzada, ataxia con retropulsión y confusión con rasgos afásicos.

En el mismo sentido, García-Ortega et al,⁽¹⁶⁾ diagnosticaron un paciente con ECJ que al momento de la consulta llevaba cinco meses de iniciados los síntomas prodrómicos caracterizados por disminución de la agudeza visual, ataxia de la marcha, vértigo y alucinaciones visuales. Posteriormente se añadió mutismo, indiferencia al medio y mioclonias de miembros torácicos, al momento del ingreso el paciente presentaba movimientos oculares tipo opsoclonusmioclonus.

En base a la evidencia científica, los autores de este trabajo consideran que el cuadro clínico que con mayor frecuencia se observa en la ECJ es el de una demencia rápidamente progresiva con mioclonias, signos visuales o cerebelosos, signos piramidales-extrapiramidales y/o mutismo acinético.

Diagnóstico

El diagnóstico de la ECJ se basa en criterios de probabilidad. Se define con posible cuando solo se basa en los datos clínicos, el paciente debe presentar una demencia rápidamente progresiva y al menos dos de los siguientes hallazgos clínicos: mioclonias, alteraciones visuales o cerebelosas, signos piramidales/extrapiramidales y/o mutismo acinético. Además es necesario la ausencia de un resultado positivo en los estudios paraclínicos que clasifiquen al paciente dentro de un diagnóstico probable.^(1,5,17)

Se define como probable una paciente que presente los hallazgos clínicos definidos para la clasificación de “posible” y que además tenga un resultado positivo en alguno de los siguientes estudios paraclínicos: proteína 14-3-3 (+) en líquido cefalorraquídeo (LCR), complejos pseudoperiódicos de ondas bifásicas o trifásicas agudas en el electroencefalograma (EEG) o hiperseñales en los ganglios de la base y corticales en la resonancia magnética (RM) en las secuencias de FLAIR y difusión. El diagnóstico definitivo de ECJ requiere de un estudio anatomopatológico que demuestre cambios compatibles con encefalopatía por priones.^(1,5)

Herman Peter et al,⁽¹⁸⁾ plantean que la investigación neuropatológica y la inmunotinción de PrPsc permiten un diagnóstico definitivo de las enfermedades priónicas. Para un diagnóstico ante-mortem definitivo es necesario una biopsia cerebral, pero puede presentar complicaciones debido a cuestiones de control de infecciones, esta técnica solo se utiliza cuando el diagnóstico no es claro.⁽¹⁹⁾

La prueba 14-3-3 ha sido suplantada por la prueba de inversión inducida por estremecimiento en tiempo real (RT-QuIC, time quaking induced conversion), técnica de amplificación proteínica basada en la siembra de la proteína recombinante del prion. El RT-QuIC, que detecta la presencia de proteína priónica en el LCR, tiene una sensibilidad próxima al 90% y una especificidad del 100%, esta prueba adquiere mayor sensibilidad si se practica sobre una muestra del epitelio olfatorio.^(3,5,20)

En el EEG pueden faltar los complejos periódicos al comienzo de la evolución, estar mal perfilados o tener un carácter focal. Las descargas de complejos bifásicos o trifásicos también se pueden observar en situaciones de desequilibrio iónico, en encefalopatías metabólicas o tóxicas e incluso en demencias degenerativas como las enfermedades de Alzheimer y Parkinson.^(5,18,21)

El diagnóstico diferencial de la ECJ es muy amplio: la intoxicación por litio, la encefalopatía de Hashimoto, la enfermedad de Whipple, el linfoma intravascular, la meningitis carcinomatosa, pueden imitar a la ECJ en las primeras semanas de la enfermedad debido a que cursan con demencia y mioclono.^(3,22)

La panencefalitis esclerosante subaguda, en su forma totalmente desarrollada, puede asemejarse a ECJ, pero la primera es una enfermedad principalmente de niños y adultos jóvenes y en el LCR se observa un mayor nivel de IgG, en tanto que la ECJ es una enfermedad

que por lo general afecta a personas en la etapa media de la vida y presenil, y el LCR es normal.^(3,23)

Tratamiento

En la actualidad no existe tratamiento que detenga el curso de la enfermedad y el manejo sintomático es la única vía de mejorar en la medida de lo posible la calidad de vida de los pacientes. El uso de antivirales como la amantadina, el interferón y esteroides no ha evidenciado beneficios uniformes.^(1,24)

El tratamiento debe ir encaminado a disminuir los síntomas neurológicos, en base a esto se utilizan inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) para tratar la depresión y la agitación, los antipsicóticos atípicos (como la quetiapina) para tratar la agitación y la psicosis, y las benzodiazepinas para tratar las mioclonías o la agitación graves son algunas posibilidades.⁽³⁾

Conclusiones

La Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob es una encefalopatía espongiiforme causada por la infección debido a una proteína anómala denominada prion. Su cuadro clínico se caracteriza por una demencia rápidamente progresiva a la que se suman trastornos visuales y cerebelosos, trastornos piramidales/extrapiramidales, mioclonias y mutismo. El diagnóstico se define como posible, probable o definitivo en dependencia de los criterios que presente el paciente que comprenden los hallazgos clínicos, paraclínicos y anatomopatológicos. No existe tratamiento para esta condición, los cuidados paliativos están dirigidos a disminuir los síntomas con el debido apoyo a la familia pues el 100% de los pacientes fallece a los 18 meses.

Referencias bibliográficas

1. Mantilla Flórez YF, Muñoz Collazos MA, Pérez Díaz CE, Rodríguez Serrato L, Cañón Bustos S, Tuta Eduardo A. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Presentación de un caso y revisión de la literatura. Rev Med.2019[citado 26/12/2022];27(2):103-111. Disponible en:

http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-52562019000200103&lng=en.

2. Cartier Roviroso L. Enfermedad por priones, encefalopatía espongiiforme humana y enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Rev Méd Chile.2019 [citado 26/05/2022];147(9): 1176-1183. Disponible en:

http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872019000901176&lng=es.

3. Ropper AH, Samuels MA, Klein JP, Prasad S. Adams y Victor. Principios de Neurología. 11a ed. McGraw Hill; 2020. Disponible en:

<https://booksmedicos.org/?s=Principios-de-Neurolog%C3%ADa>

4. Henry R, Murphy FA. Etymologia: Creutzfeldt-Jakob disease. Emerg Infect Dis.2017 [citado 26/12/2022];23(6):956. Disponible en:

https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/23/10/17-1142_article

5. Zarranz JJ. Neurología. 6aed. Barcelona: Elsevier; 2018.

6. Salehian R, Sina F, Moudi S. Creutzfeldt-Jakob disease: A case report. Caspian J Intern Med.2021[citado 26/05/2022]. 12(Suppl 2):359-362. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8559638/>

7. Legua Ko S, Castillo Torres P, León Mantero A, Alvarado Pastenes M, Godoy Reyes G, Sáez Méndez D, et al. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob: experiencia de 5 años en un hospital terciario de Chile. Rev Méd Chile.2021 [citado 26/12/2022];149(9):1285-1291. Disponible en:

https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872021000901285&lng=en&nrm=iso&tlng=en

8. Vacca Vincent M, Jr. CJD: Understanding Creutzfeldt-Jakob disease. Nursing.2016; 46(3): 36-43.

9. Jones E, Mead S. Genetic risk factors for Creutzfeldt-Jakob disease. Neurobiol Disease. 2020[citado 26/12/2022]142:104973. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0969996120302485?via%3Dihub>

10. Ladogana A, Kovacs Gabor G. Genetic Creutzfeldt-Jakob disease. Handb Clin Neurol.2018[citado 26/12/2022];153:219-242. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780444639455000131?via%3Dihub>

11.Kim YC, Jeong BH. Creutzfeldt - Jakob disease Incidence, South Korea, 2001-2019. Emerg Infect Dis.2022[citado 26/12/2022];28(9):1863-1866.Disponible en:

https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/28/9/21-2050_article

12. Uttley L, Carroll C, Wong R, Hilton DA, Stevenson M. Creutzfeldt-Jakob disease: a systematic review of global incidence, prevalence, infectivity, and incubation.Lancet. Infect Dis. 2020[citado 26/05/2022];20(1):2-10. Disponible en:

[https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(19\)30615-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(19)30615-2/fulltext)

13. Zayas Fundora E, Salgado Fuentes CE, Afonso Domínguez MK, Machado Cueto MF, Yllodo Cristo A, Leyva Pupo LV. Caracterización de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía en La Habana. Rev Ciencias Médicas.2022[citado 26/12/2022];26(5):5619. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942022000500011&lng=es

14.Baldwin KJ, Correll CM. Prion Disease. Semin Neurol.2019[citado 26/12/2022];39(4):428-439. Disponible en:

<https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0039-1687841>

15. Brandel JP, Knight R. Variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Handb Clin Neurol*.2018[citado 26/12/2022];153:191–205. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780444639455000118?via%3Dihub>

16. García Ortega YE, Bravo Ruiz OL, Mireles Ramírez MA, Ramírez Márquez JJ, Cabrera Gaytán DA. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. *Med Interna Méx*. 2019[citado 27/12/2022];35(5):795-801.Disponible en:

http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0186-48662019000500795&lng=es

17.Zerr I. Laboratory Diagnosis of Creutzfeldt - Jakob disease. *N Engl J Med*. 2022[citado 27/12/2022];386(14):1345-1350. Disponible en:

<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra2119323>

18. Hermann P, Appleby B, Brandel JP, Caughey B Collins S, Geschwind MD, et al. Biomarkers and diagnostic guidelines for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet Neurol*.2021[citado 27/12/2022];20(3):235-246. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1474442220304774>

19. Appleby BS, Maddox R, Schonberger LB, Cali I, Hammett T, Cohen M, et al. Sporadic Creutzfeldt - Jakob disease in a Very Young Person. *Neurology*.2021 [citado 27/12/2022]; 97(17):813–816. Disponible en: <https://n.neurology.org/content/97/17/813>

20.Cazzaniga Federico A et al. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: Real-Time Quaking Induced Conversion (RT-QuIC) assay represents a major diagnostic advance. *Eur J Histochem*.2021[citado 27/08/2022];65(Suppl 1):3298. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8529530/>

21. Radhakrishnan K. Diagnostic Value of Electroencephalogram in Creutzfeldt-Jakob Disease. *Ann Indian Acad Neurol*.2020 [citado 27/12/2022];23(6):741-742. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7900732/>

22. Rübtsamen N, Pape S, Konigorski S, Zapf A, Rucker G, Karch A, et al. Diagnostic accuracy of cerebrospinal fluid biomarkers for the differential diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a (network) meta-analysis. Eur J Neurol. 2022[citado 27 /12/2022];29(5):1366-1376. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ene.15258>

23. Paterson Ross W et al. Differential diagnosis of Jakob-Creutzfeldt disease. Arch Neurol. 2012[citado 27/12/2022];69(12):1578-1582. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4401069/>

24. O'Leary K. Treatment hope for Creutzfeldt-Jakob disease. Nat Med. 2022[citado 27 /12/2022]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/d41591-022-00058-4>

Conflicto de intereses

Los autores no declaran ningún conflicto de interés.

Financiación

No se recibió financiación para la realización del presente artículo.

Contribución de autoría

Conceptualización: Luis Raúl Tamayo Hernández.

Investigación: Luis Raúl Tamayo Hernández.

Metodología: Luis Raúl Tamayo Hernández.

Redacción-borrador original: Luis Raúl Tamayo Hernández.