

Demencias:

Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y Demencias Rápidamente Progresivas: Una revisión a la literatura

Álvaro Carcamo Lobos¹, Bernardo Barra Cañas²

Resumen

Antecedentes:

Las demencias rápidamente progresivas consisten en una forma de presentación de deterioro cognitivo infrecuente, acompañada de variadas alteraciones neuropsiquiátricas de gran impacto funcional. Dentro de ellas destaca la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, una enfermedad priónica, de mal pronóstico, sin tratamiento curativo, y con una alta incidencia en Chile con respecto al resto del mundo. Su diagnóstico diferencial tiene utilidad clínica, ya que existe un grupo de etiologías que resultan reversibles.

Material y método:

Revisión exhaustiva de artículos en base de datos Pubmed y desde 1980 al 2019.

Discusión:

Es una enfermedad de difícil estudio epidemiológico y terapéutico debido a la baja incidencia a nivel mundial. Presenta síntomas neuropsiquiátricos que pueden confundirse con otros diagnósticos neurológicos y de salud mental, lo que puede retrasar considerablemente el diagnóstico, y por ende el adecuado manejo, lo cual es un problema debido al poco tiempo que dispone el paciente.

Palabras clave: Demencia rápidamente progresiva, Enfermedad de Creutzfeldt Jakob, Enfermedad de Creutzfeldt Jakob familiar, Proteína PrPSc, Enfermedad por priones.

Creutzfeldt-Jakob Disease and Rapidly Progressive Dementias: A Review of the Literature

Summary

Background:

Rapidly progressive dementias consist of a form of infrequent cognitive impairment presentation, accompanied by various neuropsychiatric alterations of great functional impact. Among

them, Creutzfeldt-Jakob disease stands out, a prion disease, with a poor prognosis, without curative treatment, and with a high incidence in Chile compared to the rest of the world. Its differential diagnosis has clinical utility, since there is a group of etiologies that are reversible.

Materials and methods:

Comprehensive review of articles in Pubmed database and from 1980 to 2019.

Discussion:

It is a disease of difficult epidemiological and therapeutic study due to the low incidence worldwide. It presents neuropsychiatric symptoms that can be confused with other neurological and mental health diagnoses, which can significantly delay the diagnosis, and therefore adequate management, which is a problem due to the short time available to the patient.

Keywords: Rapidly progressive dementia, Creutzfeldt Jakob Disease, Creutzfeldt Jakob Disease, PrPSc Protein, Prion Disease.

Introducción

Las demencias rápidamente progresivas (DRP) consisten en una forma de presentación infrecuente de deterioro cognitivo, el cual tiene un impacto significativo en la funcionalidad de quien lo padece. Desde la aparición de los primeros síntomas, hasta el momento en que se realiza el diagnóstico correcto, pueden transcurrir solo semanas o meses, y en el mejor de los casos 1 a 2 años. Producto de la rápida progresión de la enfermedad, y la ausencia de un tratamiento curativo, la discapacidad funcional y la muerte es una consecuencia inherente a esta condición (1).

Existen múltiples etiologías, siendo la más importante la de origen priónico, en particular la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) que resulta ser la más frecuente, y que funciona como la forma de DRP tipo, de donde parte el diagnóstico diferencial (2). Dentro de la ECJ, se han descrito formas genéticas o familiares (ECJg o ECJf), adquiridas y iatrogénicas (ECJi), destacando

1. Dr. Álvaro Carcamo Lobos. Residente Universidad Andrés Bello-Hospital El Pino. Mail: aicarcamo@medicina.ucsc.cl Dirección postal: Los aviadores 225. El Bosque.
2. Dr. Bernardo Barra Cañas. Docente Universidad Andrés Bello. Psiquiatra Hospital El Pino-Centro Diurno de Demencias Aliwen.

las genéticas en nuestra realidad nacional, ya que Chile tiene una prevalencia bastante más alta en comparación a las cifras mundiales (3,4).

Dentro de las DRP, encontramos otras etiologías tales como las inmunológicas, vasculares, infecciosas, tóxico metabólicas, causada por drogas, neoplásicas, o incluso en formas atípicas de la enfermedad de Alzheimer. Frente a lo anteriormente señalado, es importante realizar un diagnóstico diferencial precoz y certero, debido a la potencial reversibilidad de algunas de estas etiologías(1).

El objetivo de este artículo es hacer una puesta al día sobre las DRP, centrándonos en la causa más prevalente (ECJ), revisaremos cuál es su prevalencia, su diagnóstico, sus diagnósticos diferenciales, y el manejo frente la aparición de esta enfermedad.

Material y método

Se realizó una búsqueda exhaustiva en las bases de datos Pubmed y Google Scholar. Se seleccionaron artículos relacionados con el término demencia rápidamente progresiva, y su posible etiología, clínica y manejo. Los artículos seleccionados fueron en idiomas inglés y español. El periodo seleccionado fue entre 1980 - 2019, sin exclusión por sexo ni edad. Una vez seleccionados los artículos se realizó la revisión exhaustiva de cada uno de estos.

Epidemiología

La incidencia anual a nivel mundial de ECJ esporádico y genético es de 1,7 a 2,2 casos por millón habitantes (5). Del total de los casos, el tipo esporádico representa el 90%, y el genético el 10% restante. En Chile, esta incidencia es de 3 casos por millón, estando por encima de la incidencia mundial (6,7). En nuestro país, un estudio estableció que un 32% de los sujetos analizados presentaban una mutación doble en los codones 129 y 200, que definían un genotipo predisponente para contraer la ECJg, y en un 80% de los sujetos, se observó al menos una mutación de susceptibilidad para desarrollar la ECJ, estos hallazgos harían comprensible la inusual alta incidencia de la ECJ familiar y esporádica en Chile (4). La prevalencia se desconoce, dada la corta supervivencia de quienes la padecen (8). La ECJ suele desarrollarse entre la quinta y sexta década de la vida, aunque hay formas que pueden iniciarse más precozmente(4).

Etiología

Normalmente existe una proteína priónica celular (PrPc), la cual puede mutar a su isoforma anormal, la proteína priónica "scrapie" (PrPsc), la cual carece de ácidos nucleicos, no tiene capacidad inmunogénica, y puede ser resistentes a proteasas. La PrPsc, tiene capacidad de mutación de las PrPc, lo que provoca que esta patología pueda contagiarse. La PrPsc, se acumula en for-

ma de fibrillas en el cerebro, lo que va generando la destrucción de las células de este órgano (2).

En la forma esporádica de la enfermedad, se desconoce cómo se produce la mutación de la proteína priónica celular, no así en la forma familiar donde se sabe que es debido a ciertos genes (3). La variante de ECJ (conocida coloquialmente como la "enfermedad de las vacas locas"), es producto de la ingesta de carne bovina infectada (9). La forma iatrogénica, puede deberse a implantes meníngeos, y de córnea infectados con el prion, y/o a suplementos de hormona de crecimiento humana infectada (10).

Otras formas de enfermedad por priones que describe la literatura son: El Kuru, provocada por endocanibalismo cerebral que practicaban nativos neozelandeses (11), la enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker (12), y el insomnio familiar fatal (13,14), siendo estas dos últimas de origen genético. Existe una enfermedad priónica que hasta entonces solo se ha visto en animales, la "enfermedad de desgaste crónico" (conocida coloquialmente como la "enfermedad del ciervo zombi") que tuvo notoriedad en la prensa a principios del año 2019, esto por razones de vigilancia epidemiológica (15,16).

Clínica

La clínica de las enfermedades priónicas puede ser heterogénea, pero todas las causas tienen en común que cursan con una demencia rápidamente progresiva, y la muerte sucede en un periodo corto de tiempo posterior al inicio de los síntomas (9).

Síntomas Neuropsiquiátricos

Entre los síntomas neuropsiquiátricos, podemos encontrar alteraciones conductuales (respecto a la basal previa), y déficits que involucran funciones corticales altas, tales como afasia, apraxia y síndrome del lóbulo frontal (17). Además, podemos encontrar otras manifestaciones tales como, alteraciones de la concentración, memoria, humor (apatía y depresión), alteraciones del sueño (hipersomnia e insomnio), y del juicio de realidad. La euforia, labilidad emocional y ansiedad si bien pueden estar presentes son menos frecuentes (18). Algunos pacientes presentan síntomas psicóticos, especialmente alucinaciones visuales (19).

Es importante destacar, que en los pacientes más jóvenes con ECJe (\leq 50 años), los síntomas neuropsiquiátricos, son más frecuentes que los síntomas neurológicos puros, y dentro de ellos los más predominantes son los síntomas afectivos, esto comparado con la población mayor de 50 años (20).

Síntomas Neurológicos

La **mioclonía** aparece en más del 90% de los pacientes, pero puede estar ausente al inicio de la enfermedad, incluso cuando la demencia es profunda. La ECJe siempre debe considerarse en un paciente con la combinación de una demencia rápidamente progresiva y mioclonía (21).

Los **síntomas cerebelosos** son el 20-40% de los síntomas, e incluyen nistagmo y ataxia. Ocurren en aproximadamente dos tercios de los pacientes (21). En particular se manifiesta en la ECJi (10).

Los signos de daño del tracto corticoespinal se desarrollan en 40-80 % de los pacientes, e incluyen signos como hiperreflexia, respuestas plantares extensoras (signo de Babinski) y espasticidad (9).

También pueden aparecer **signos extrapiramidales** como hipocinesia, bradicinesia, distonía y rigidez.

En la etapa final, la ECJe generalmente se caracteriza por un mutismo acinético. La espasticidad y la mioclonía se vuelven más frecuentes, y en ciertos casos los pacientes desarrollan convulsiones.

Síntomas atípicos para la ECJ.

Algunos hallazgos clínicos, aunque compatibles con la ECJ, deberían hacer sospechar en primera instancia un diagnóstico alternativo, especialmente si se encuentran entre las características más prominentes en la etapa temprana de la enfermedad. Estos incluyen, anomalías de algunos nervios craneales, y afectación del sistema nervioso periférico. Se han notificado alteraciones de las respuestas pupilares, neuropatía trigémica y disfunción vestibulococlear en casos aislados, pero no son característicos. Los signos y síntomas sensoriales, son una presentación clínica común en la variante ECJ, pero son menos frecuentemente en la ECJe (9).

Diagnóstico

Se han propuesto varios criterios para el diagnóstico de ECJe (8,22,23). Las características clínicas y de laboratorio apropiadas son generalmente suficientes para un diagnóstico probable de ECJe, mientras que un diagnóstico definitivo requiere de confirmación neuropatológica. Dentro de los pruebas de laboratorio destaca el RT-QuIC (Real-Time Quaking-Induced Conversion).

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades del Reino Unido, y la OMS describen criterios diagnósticos definitivo, probable y posible, los cuales son resumidos en la tabla 1. (2,20)

Tabla 1:
Criterios diagnósticos de ECJ.

Definitivo: Diagnosticado por técnicas neuropatológicas estándar; y/o inmunocitoquímica; y/o Western blot, que confirma PrP resistente a la proteasa; y/o presencia de fibrillas tipo <i>scrapie</i> .	
Probable: Es una 0, es un criterio o el otro. Y (Debe sumarse a uno de los criterios anteriores)	Trastorno neuropsiquiátrico más RT-QuIC positivo en líquido cefalorraquídeo (LCR) u otros tejidos
	Demencia rápidamente progresiva; y al menos dos de las siguientes cuatro características clínicas: 1. Mioclonía 2. Signos visuales o cerebelosos 3. Signos piramidales/extrapiramidales 4. Mutismo Akinético
	Y un resultado positivo en al menos una de las siguientes pruebas de laboratorio: • Un electroencefalograma (EEG) típico (complejos periódicos de onda aguda) durante la enfermedad sea cualquiera su duración • Un análisis positivo del líquido cefalorraquídeo (LCR) de la proteína 14-3-3 en pacientes con una duración de la enfermedad menor de 2 años. • Señal alta en el caudado/putamen en la exploración del cerebro por resonancia magnética (RNM) o al menos en dos regiones corticales (temporal, parietal, occipital), ya sea en imágenes ponderadas por difusión (DWI) o recuperación de inversión atenuada por líquido (FLAIR) Y sin investigaciones de rutina que indiquen un diagnóstico alternativo.
Posible: Deben sumarse todos los criterios.	Demencia progresiva y al menos dos de las siguientes cuatro características clínicas: 1. Mioclonía 2. Signos visuales o cerebelosos 3. Signos piramidales/extrapiramidales 4. Mutismo Akinético
	Y la ausencia de un resultado positivo para cualquiera de las cuatro pruebas anteriores que clasificaría un caso como "probable".
	Y la duración de la enfermedad de menos de dos años.
	Y sin investigaciones de rutina que indiquen un diagnóstico alternativo.

Adaptado del Protocolo de NCJDRSU del Reino Unido 2018 (24)

Tabla 2:

Criterios diagnósticos de trastorno neurocognitivo mayor o leve a enfermedad por priones.

Criterios de trastorno neurocognitivo mayor o leve a enfermedad por priones	
A.	Se cumplen los criterios de un trastorno neurocognitivo mayor o leve
B.	Es habitual que el trastorno presente un inicio insidioso y una progresión rápida.
C.	Existen características motoras de una enfermedad por priones, como mioclonos o ataxia, o evidencias del biomarcador.
D.	El trastorno neurocognitivo no puede atribuirse a ninguna otra afección médica ni puede explicarse mejor por otro trastorno mental.

Adaptado del DSM-5 (8)

El DSM-5 tiene sus propios criterios diagnósticos (tabla 2), donde se engloban la ECJe, la variante de ECJ, el Kuru, el síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker (8).

Si bien la neuropatología proporciona un diagnóstico definitivo de ECJ, no se requiere una biopsia cerebral en la mayoría de los pacientes, y debe realizarse principalmente con el propósito de excluir una etiología tratable alternativa en lugar de proporcionar evidencia definitiva de enfermedad priónica (21).

En particular, una biopsia cerebral generalmente no es necesaria en el contexto de un resultado RT-QuIC positivo, dada su alta especificidad para ECJe, a menos que se esté considerando un diagnóstico alternativo (25).

El RT-QuIC consiste en agregar a la muestra evaluada una mezcla de PrP recombinante (PrPr) y tioflavina T. Cualquier PrP Sc presente se une al PrPr y lo induce a cambiar a la forma priónica y formar fibrillas que se unen a la tioflavina T, la cual es fluorescente y puede detectarse (25). Las muestras pueden ser de LCR o mucosa nasal, y se están evaluando otros tejidos (26,27).

Pese a lo anterior, las autopsias son importantes para diagnosticar definitivamente la enfermedad por priones y determinar su tipo. La autopsia es especialmente importante por razones de vigilancia epidemiológica para controlar la posibilidad de casos adquiridos y posibles enfermedades emergentes de priones (21).

Diagnóstico diferencial

Múltiples afecciones pueden generar síntomas similares a los encontrados en DRP (tabla 3), y pueden generar dudas o errores diagnósticos en un principio. Si bien estos son poco comunes, algunos son tratables y, por lo tanto, la evaluación debe ser exhaustiva.

En general, la ECJe se distinguen de las otras demencias por su curso rápidamente progresivo, y la presencia de los síntomas cerebelosos y motores predominantes (8).

Al principio del curso de la enfermedad, se puede sospechar un trastorno psiquiátrico primario, ya que los cambios de comportamiento y personalidad pueden ser relevantes y confusos, estos además pueden ir acompañados de déficits cognitivos (19).

Ocasionalmente, la enfermedad de Alzheimer, la demencia con cuerpos de Lewy y la degeneración cortico basal, pueden asociarse con mioclonos y un curso progresivo más rápido de lo normal, y por lo tanto confundirse con ECJ.

Cuando la causa de una DRP es altamente sugestiva de ser de origen inmunológica, o por el contrario, no pueda establecerse ninguna causa a pesar de haber realizado todos los estudios necesarios, y de haber excluido una causa infecciosa, el tratamiento empírico con alta dosis de corticosteroides (metilprednisolona intravenosa, 1 gramo/día, durante 5 días) puede estar justificado en pacientes que sufren un empeoramiento drástico (5).

Estudio de laboratorio y de imágenes

En todo paciente con DRP deben descartarse alteraciones metabólicas, infecciones y el estado de mal epiléptico no convulsivo. El estado de mal epiléptico no convulsivo, se descarta con un electroencefalograma. Pueden ser útiles exámenes de sangre generales y niveles de vitamina B12.

La resonancia magnética cerebral, examen del líquido cefalorraquídeo (LCR) y la búsqueda de autoanticuerpos, sirven especialmente para distinguirla de causas degenerativas o autoinmunes (28).

La biopsia cerebral puede ser útil en ocasiones teniendo una sensibilidad para el diagnóstico etiológico de la DRP varía entre el 20 y el 80%. Su principal indicación es la sospecha de una enfermedad potencialmente tratable. Si la sospecha diagnóstica es una enfermedad por priones, no se recomienda la realización de una biopsia cerebral in vivo (28)

Manejo

En la actualidad no existe ningún tratamiento efectivo que cure, estabilice o enlentezca el progreso de la enfermedad, por lo que el pronóstico es ominoso. La muerte generalmente ocurre dentro del primer año del inicio de los síntomas, con una mediana de duración de la enfermedad de seis meses (15).

Producto de lo anterior, el manejo de los pacientes afectados se dirige hacia el alivio sintomático y la calidad de vida, siendo la primera línea de tratamiento el manejo no farmacológico.

Manejo no farmacológico:

1. **Comunicación temprana y efectiva con la familia:** La entrega de materiales educativos puede ser particularmente útil en el caso de ECJe, ya que el diagnóstico puede ser desconocido para los pacientes y sus familias.
2. **Referencia de servicios sociales:** Para coordinar las necesidades de atención, evaluar la necesidad de ingreso a un hogar de ancianos, y asesorar a las familias sobre asuntos financieros y propios del final de la vida. La derivación es apropiada al momento del diagnóstico.

Manejo farmacológico

1. **Síntomas neuropsiquiátricos:** No difiere del tratamiento de las otras demencias. El uso de antipsicóticos en caso de psicosis y/o agitación psicomotora, antidepresivos en síntomas depresivos y benzodiazepinas en las últimas etapas de la enfermedad(19).
2. **Síntomas Neurológicos:** El mioclono puede responder a las benzodiazepinas (p. Ej., Clonazepam) (29), así como a ciertos medicamentos anticonvulsivos como el levetiracetam (30) y el ácido valproico (29).

No se espera que el tratamiento con inhibidores de la colinesterasa o antagonistas de los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) sean útiles en la ECJ(19).

Tratamientos en investigación

Se han investigado varias terapias potenciales para el manejo de la ECJe. Si bien, se han visto obstaculizadas por las limitaciones de los propios estudios (incluidas poblaciones de pacientes heterogéneas y los pequeños tamaños de prueba), estos estudios no han demostrado un efecto eficaz del tratamiento, donde se incluye la mejora de los síntomas o una mayor supervivencia(31). Las terapias investigadas han sido:

1. **Flupirtina:** Es un analgésico de acción central no opiáceo, que puede ser hepatotóxico, razón por lo que en varias naciones se restringe o no se autoriza su venta (32). En comparación con el placebo, no hubo un efecto en el

tiempo de supervivencia. Sin embargo, tuvo modestos efectos beneficiosos sobre la función cognitiva en pacientes con ECJ. Las impresiones del cuidador también fueron significativamente mejores en el grupo tratado con este fármaco. No ha habido ensayos clínicos posteriores desde el 2004 con respecto a este tratamiento (33), pero todavía se usa en algunos centros(34).

2. **Polisulfato de pentosano:** Es un mimético de heparina, que se cree que interfiere en la conversión de PrP C a PrP Sc. Como no cruza la barrera hematoencefálica debe administrarse por vía intratecal. Dos estudios, uno de Reino Unido el 2008 (35) y otro japonés del 2009 (36) demostraron aumento del tiempo de supervivencia. Sin embargo, no se observó mejoría clínica, y el tratamiento se complicó por derrames subdurales frecuentes. Si bien en Japón se describe aún su uso (37), este tratamiento no se considera generalmente en la actualidad.
3. **Quinacrina o Mepacrina:** Agente anti-protozoario, anti-reumático, y que se usa de esclerosante pleural para el manejo del neumotórax. Se ha informado que es un agente anti priónico. Sin embargo, los estudios no demuestran grandes beneficios, salvo una disminución más lenta del nivel cognitivo en los primeros dos meses (38).
4. **Doxiciclina:** Medicamento indicado para la demencia. En un ensayo clínico franco-italiano, que reclutó 121 pacientes con ECJ, no se observó ningún beneficio de supervivencia (39). En un ensayo clínico alemán, se observó un ligero aumento en el tiempo de supervivencia en el grupo de tratamiento con Doxiciclina particularmente si se administra temprano en el curso de la enfermedad (40). Dado lo poco claro del beneficio, la doxiciclina no se prescribe de manera rutinaria. Actualmente, está en curso un ensayo clínico, el cual tiene como objetivo realizar un seguimiento por 10 años para examinar la posibilidad de usar doxiciclina como tratamiento profiláctico para los portadores de mutaciones asintomáticas del insomnio familiar fatal. Sus resultados, de ser beneficiosos, podrían eventualmente extrapolarse al resto de las enfermedades priónicas (41).

Discusión:

La ECJ, es una entidad nosológica poco conocida y escasamente estudiada. Tiene una baja incidencia, y presenta un periodo de supervivencia muy reducido, lo que hace dificultoso realizar estudios epidemiológicos, y ensayos clínicos, que logren arrojar resultados significativos(31). A pesar de encontrar suficientes revisiones bibliográficas actualizadas, éstas no tienen información novedosa en cuanto a la presentación clínica y en el tratamiento. Donde sí se pueden encontrar avances, es en el estudio diagnóstico y etiológico, donde en los últimos años han

aparecido exámenes diagnósticos como en el RT-QuIC, y la posibilidad de realizar muestras con mucosa nasal (25-27).

En gran parte de la literatura la ECJ es la principal causa de DRP, no obstante estudios más recientes, se muestran más críticos con estos datos, advirtiendo sesgos que podrían sobrestimar la incidencia comparada con el resto de las etiologías de DRP, un ejemplo de esto es que la mayoría de los estudios son llevados a cabo en centros especializados en ECJ, y realizados en población europea, lo que dificulta la posibilidad de extrapolar los resultados a otras poblaciones como las nuestra. Por otro lado, literatura de países como Estados Unidos, India y Brasil, arrojan una importante incidencia de demencias degenerativas de curso rápidamente progresivo (42), y enfermedades autoinmunes e infecciosas (43,44), lo cual nos obliga a pensar en otras causas posibles de DRP, y no sesgarnos solo con la ECJ.

Llama la atención que las cifras reportadas de incidencia de la ECJ en Chile sean mayores que en el resto del mundo (4). Aún con este hecho incluso, esta enfermedad sigue siendo poco frecuente, lo que podría dar a explicar porque no es un difundido, ni mayormente estudiado, siendo las últimas cifras del 2006. Destaca que esta incidencia aumentada no es debido a la ECJe, sino a la alta incidencia de la ECJ familiar (3). A partir de estas cifras, el 2007 se inicia el programa de "vigilancia epidemiológica de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en Chile", por lo que se esperaba obtener nuevos datos epidemiológicos al respecto, datos que hasta la fecha no han sido publicados.

Los consensos diagnósticos si bien siguen en discusión (en particular el criterio de la proteína 14-3-3), son bastante claros y específicos, y dan muchas opciones. Lo más frecuente es que se realicen diagnósticos posibles o probables.

El diagnóstico definitivo se realiza post-mortem si es solicitado. La biopsia cerebral en términos costo-efectivo tienen escasa utilidad clínica, siendo más útil para vigilancia epidemiológica (21).

Tras revisar la literatura, se hace fundamental en los cuadros que se sospecha DRP el diagnóstico diferencial, ya que

probablemente es el único momento donde (en algunos casos) se podría realizar alguna terapia curativa, como por ejemplo las encefalopatías autoinmunes (5,38,45,46).

Nos parece importante que los especialistas en salud mental conozcan la clínica, y tengan como diagnóstico diferencial la DRP, debido a que algunos de los síntomas iniciales son de tipo psiquiátrico (17-19). Cuadros de este tipo, se han confundido con trastornos adaptativos, depresivos, bipolar, e incluso con trastornos conversivos (45,46). Lo anterior, tiene relación con la importancia de realizar un diagnóstico precoz, debido a la corta sobrevida que dispone una persona que padece esta patología. El rápido diagnóstico, permitirá al paciente no solo recibir un manejo adecuado de los síntomas neuropsiquiátricos, sino que de poder tomar decisiones fundamentales en las esferas afectivas, familiares e incluso legales.

La literatura científica es categórica en afirmar que no existe tratamiento curativo. Solo una revisión se refiere a los tratamientos sintomáticos, paliativos y en investigación (9). Si bien los tratamientos sintomáticos y paliativos son estándar a cualquier situación clínica similar, no está demás reforzar estos aspectos que es prácticamente la única instancia donde podemos intervenir.

Los tratamientos farmacológicos en investigación actualmente, llaman la atención por lo diverso de los grupos de medicamentos utilizados (analgésicos, mimético de la heparina, anti protozoario y un anti demencial), lo que nos da entender lo complejo que puede ser el mecanismo patológico, pudiendo caer fácilmente en especulaciones sólidos en la teoría, pero débiles en la práctica (33,36,38,39).

En conclusión, y a pesar de la poca evidencia y restricciones para estudiar esta patología, nos parece necesario mantenernos informados sobre la investigación que se está desarrollando actualmente referente al tratamiento y manejo de la DRP, lo que nos permitirá dar una mejor atención y calidad de vida a los pacientes que la presenten.

Bibliografía

1. Geschwind MD. Rapidly Progressive Dementia. 2016;28.
2. Takada LT, Kim M-O, Metcalf S, Gala H, Geschwind MD. Prion disease. *Handb Clin Neurol*. 2018;148:441-64.
3. Brown P, Gálvez S, Goldfarb LG, Nieto A, Cartier L, Gibbs CJ, et al. Familial Creutzfeldt-Jakob disease in Chile is associated with the codon 200 mutation of the PRNP amyloid precursor gene on chromosome 20. *J Neurol Sci*. 1992;112(1-2):65-7.
4. Cartier R L, Fernández O J, Ramírez V E. Forma familiar de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob: marcadores genéticos en 4 familias chilenas. *Rev Médica Chile* 2006;134(9).
5. Zerr I, Hermann P. Diagnostic challenges in rapidly progressive dementia. *Expert Rev Neurother*. 3 de octubre de 2018;18(10):761-72.
6. Galvez S, Masters C, Gajdusek DC. Descriptive Epidemiology of Creutzfeldt-Jakob Disease in Chile. *Arch Neurol*. 1980;37(1):11-4.

7. Cartier R L, Quiroz Z G, Leiva H M, Vergara R C. Identificación clínica y patológica de las diversas formas de la enfermedad de Creutzfeldt Jakob en Chile. *Rev Médica Chile*. 2012;140(2):161-8.
8. American Psychiatric Association. DSM-5: manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2016.
9. Appleby B, Cohen M. Creutzfeldt-Jakob disease. En: UpToDate. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/creutzfeldt-jakob-disease>
10. Kobayashi A, Kitamoto T, Mizusawa H. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease. En: *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier; 2018 [citado 9 de diciembre de 2019]. p. 207-18. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B978044463945500012X>
11. Liberski PP, Gajos A, Sikorska B, Lindenbaum S. Kuru, the First Human Prion Disease "2279. 2019;25.
12. Liberski PP. Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease. *Adv Exp Med Biol*. 2012;724:128-37.
13. Wu L-Y, Zhan S-Q, Huang Z-Y, Zhang B, Wang T, Liu C-F, et al. Expert Consensus on Clinical Diagnostic Criteria for Fatal Familial Insomnia: *Chin Med J (Engl)*. 2018 131(13):1613-7.
14. Khan Z, Bollu PC. Fatal Familial Insomnia. En: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482208/>
15. Belay ED, Maddox RA, Williams ES, Miller MW, Gambetti P, Schonberger LB. Chronic Wasting Disease and Potential Transmission to Humans. *Emerg Infect Dis*. 2004;10(6):977-84.
16. Rivera NA, Brandt AL, Novakofski JE, Mateus-Pinilla NE. Chronic Wasting Disease In Cervids: Prevalence, Impact And Management Strategies. *Vet Med Res Rep*. 2019 10(10):123-39.
17. Krasnianski A, Bohling GT, Heinemann U, Varges D, Meissner B, Schulz-Schaeffer WJ, et al. Neuropsychological Symptoms in Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease Patients in Germany. *J Alzheimers Dis JAD*. 2017;59(1):329-37.
18. Krasnianski A, Bohling GT, Harden M, Zerr I. Psychiatric symptoms in patients with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in Germany. *J Clin Psychiatry*. 2015;76(9):1209-15.
19. Thompson A, MacKay A, Rudge P, Lukic A, Porter M-C, Lowe J, et al. Behavioral and psychiatric symptoms in prion disease. *Am J Psychiatry*. 2014;171(3):265-74.
20. Appleby BS, Appleby KK, Crain BJ, Onyike CU, Wallin MT, Rabins PV. Characteristics of established and proposed sporadic Creutzfeldt-Jakob disease variants. *Arch Neurol*. 2009;66(2):208-15.
21. Appleby BS, Yobs DR. Symptomatic treatment, care, and support of CJD patients. *Handb Clin Neurol*. 2018;153:399-408.
22. Kretzschmar HA, Ironside JW, DeArmond SJ, Tateishi J. Diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol*. 1996;53(9):913-20.
23. Brandel JP, Delasnerie-Lauprêtre N, Laplanche JL, Hauw JJ, Alperovitch A. Diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease: effect of clinical criteria on incidence estimates. *Neurology*. 2000;54(5):1095-9.
24. CDC's Diagnostic Criteria for Creutzfeldt-Jakob Disease (CJD), 2018. Disponible en: http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/cjd/diagnostic_criteria.
25. Green AJE. RT-QuIC: a new test for sporadic CJD. *Pract Neurol*. 2019;19(1):49-55.
26. Orrù CD, Bongianini M, Tonoli G, Ferrari S, Hughson AG, Groveman BR, et al. A test for Creutzfeldt-Jakob disease using nasal brushings. *N Engl J Med*. 2014;371(6):519-29.
27. Bongianini M, Orrù C, Groveman BR, Sacchetto L, Fiorini M, Tonoli G, et al. Diagnosis of Human Prion Disease Using Real-Time Quaking-Induced Conversion Testing of Olfactory Mucosa and Cerebrospinal Fluid Samples. *JAMA Neurol*. 2017;74(2):155-62.
28. Josephson SA, Papanastassiou AM, Berger MS, Barbaro NM, McDermott MW, Hilton JF, et al. The diagnostic utility of brain biopsy procedures in patients with rapidly deteriorating neurological conditions or dementia. *J Neurosurg*. 2007;106(1):72-5.
29. Caviness JN. Treatment of myoclonus. *Neurother J Am Soc Exp Neurother*. 2014;11(1):188-200.
30. Imperiale D, Bortolotto S, Cucatto A, Schiffer P, Cassano D, Buffa C. Levetiracetam control of myoclonus in a patient with Creutzfeldt-Jakob disease. *Eur Neurol*. 2003;49(3):189-90.
31. Mead S, Tagliavini F. Clinical trials. *Handb Clin Neurol*. 2018;153:431-44.
32. Harish S, Bhuvana K, Bengalorkar GM, Kumar T. Flupirtine: Clinical pharmacology. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2012;28(2):172-7.
33. Otto M, Cepek L, Ratzka P, Doehlinger S, Boekhoff I, Wiltfang J, et al. Efficacy of flupirtine on cognitive function in patients with CJD: A double-blind study. *Neurology*. 2004;62(5):714-8.
34. Chandra SR, Issac TG, Philip M, Gadad V. Creutzfeldt-Jakob Disease Phenotype and Course: Our Experience from a Tertiary Center. *Indian J Psychol Med*. 2016;38(5):438-42.
35. Bone I, Belton L, Walker AS, Darbyshire J. Intraventricular pentosan polysulphate in human prion diseases: an observational study in the UK. *Eur J Neurol*. 2008;15(5):458-64.
36. Tsuboi Y, Doh-Ura K, Yamada T. Continuous intraventricular infusion of pentosan polysulfate: clinical trial against prion diseases. *Neuropathol Off J Jpn Soc Neuropathol*. 2009;29(5):632-6.
37. Newman PK, Todd NV, Scoones D, Mead S, Knight RSG, Will RG, et al. Postmortem findings in a case of variant Creutzfeldt-Jakob disease treated with intraventricular pentosan polysulfate. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(8):921-4.
38. Geschwind MD, Kuo AL, Wong KS, Haman A, Devereux G, Raudabaugh BJ, et al. Quinacrine treatment trial for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology*. 2013;81(23):2015-23.
39. Haik S, Marcon G, Mallet A, Tettamanti M, Welaratne A, Giaccone G, et al. Doxycycline in Creutzfeldt-Jakob disease: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. febrero de 2014;13(2):150-8.
40. Varges D, Manthey H, Heinemann U, Ponto C, Schmitz M, Schulz-Schaeffer WJ, et al. Doxycycline in early CJD: a double-blinded randomised phase II and observational study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88(2):119-25.
41. Forloni G, Tettamanti M, Lucca U, Albanese Y, Quaglio E, Chiesa R, et al. Preventive study in subjects at risk of fatal familial insomnia: Innovative approach to rare diseases. *Prion*. 2015;9(2):75-9.
42. Day GS, Musiek ES, Morris JC. Rapidly Progressive Dementia in the Outpatient Clinic: More Than Prions. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2018;1.
43. Studart Neto A, Soares Neto HR, Simabukuro MM, Solla DJF, Gonçalves MRR, Fortini I, et al. Rapidly Progressive Dementia: Prevalence and Causes in a Neurologic Unit of a Tertiary Hospital in Brazil. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2017;31(3):239-43.
44. Anuja P, Venugopalan V, Darakhshan N, Awadh P, Wilson V, Manoj G, et al. Rapidly progressive dementia: An eight year (2008-2016) retrospective study. *Ginsberg SD, editor. PLOS ONE* 2018;13(1):e0189832.
45. Meca García JM, Fernández-Miranda López S, Collado Rueda F, Vázquez Gutiérrez F. La encefalopatía espongiiforme: ¿un trastorno conversivo? *Rev Asoc Esp Neuropsiquiatría*. 2014;34(124):785-9.
46. Jiang AA, Longardner K, Dickson D, Sell R. Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome misdiagnosed as conversion disorder. *BMJ* 2019;12(8):e229729.