

SESIÓN CLÍNICA: un caso de delirium...

Julia Rodríguez González (R2 Medicina Interna)

Rosario García Díez (Adjunta Medicina Interna)

29 de junio de 2023

Mujer, 66 años...

- Vive sola. Trabajó como **limpiadora**
- FRCV: Dislipemia
- Mama poliquística fibroglandular (seguimiento con mamografías hasta 2015)
- Osteoporosis
- **Distonías en 2009**: blefarospasmo junto movimientos faciales y de la platina colli involuntarios en tto con Bótox en seguimiento con Neurología
- V. Varicela-Zóster costal en 2016
- Tóxicos: **Alcoholismo grave** desde 2018 aproximadamente. No fumadora
- A. Quirúrgicos:
 - Colesteatoma oído izquierdo intervenido en 2002
 - Histerectomía subtotal + doble anexectomía + nodulectomía pericervical en 2005 (Ca 12.5 103 en 2004)
 - Polipsectomía colón (pólipos hiperplásicos y DBG) 2015 por screening en paciente con SOH + y **AF de CCR madre 86 años y tío (no especificado si materno) 57 años**
 - Fractura de olécranon intervenida con osteosíntesis en 2020
- Sin tratamiento crónico en el momento actual

Cuadro clínico

Traída por su hermana: confusión y desorientación

- Alteración de hábitos y costumbres diarias. Tenesmo urinario.
- No mareo, náuseas/vómitos, sudoración, dolor torácico, palpitaciones, ni disnea, ni pérdida de consciencia. No disuria.



2 días antes...:

- Mareo con caída
- TC cerebral sin patología aguda

Previamente:

- Últimos meses: hábito tóxico alcohólico y sospecha de Síndrome de Diógenes
- Cuadro actual de 2-3 semanas de evolución: alucinaciones visuales e ideación delirante



Exploración física

Al ingreso...

- Consciente, orientada. Eupneica. Bien hidratada y coloreada. BEG
- ACP, abdomen y EEII normales.
- Exploración neurológica:
 - Lenguaje conservado.
 - Pupilas isocóricas y normorreactivas.
 - Pares craneales conservados. Sin nistagmos.
 - Fuerza y sensibilidad conservada
 - Prueba dedo-nariz normal. Sin disimetrías.

...pero en el tercer día...

- Ni alerta ni atenta, ojos cerrados espontáneamente, que abre al insistirle, respuestas verbales escuetas, apropiadas. Parcialmente orientada (en espacio).
- **Limitación para la mirada a los lados**, sin nistagmus.
- **Hipertonía generalizada**, incluyendo cervical, más marcada en flexo-extensión, y **actitud distónica de las 4 extremidades**, de predominio distal y en las superiores.
- **Mioclonías** espontáneas y al sobresalto con estímulo acústico.
- **Hiperreflexia**, con clonus aquileo bilateral inagotable, y Babinski y Chaddock bilaterales.

Pruebas complementarias: iniciales

- BQ y HG básico al ingreso: PCR 68, Leucocitosis 10.100, resto dentro de la normalidad.
- Sedimento de Orina: Nitritos positivos. Bacteriuria
- Urinocultivo: negativo
- Marcadores Tumorales: normales.
- HT normales. Serie férrica, B12 normales
- Serologías VIH, VHB, VHC, HV, EB, CMV: Negativas
- TAC CEREBRAL: No se observan hemorragias ni signos de procesos expansivos intracraneales. Mínima hipodensidad parcheada de la sustancia blanca periventricular y subcortical de ambos hemisferios, de predominio frontal, y pequeñas lesiones hipodensas en ganglios basales, lo que sugiere microangiopatía crónica. Sistema ventricular de calibre normal. Cavum del velo interpósito como variante anatómica de la normalidad. Línea media centrada. Escasa neumatización de celdillas mastoideas derechas. Cambios secundarios a cirugía en oído izquierdo

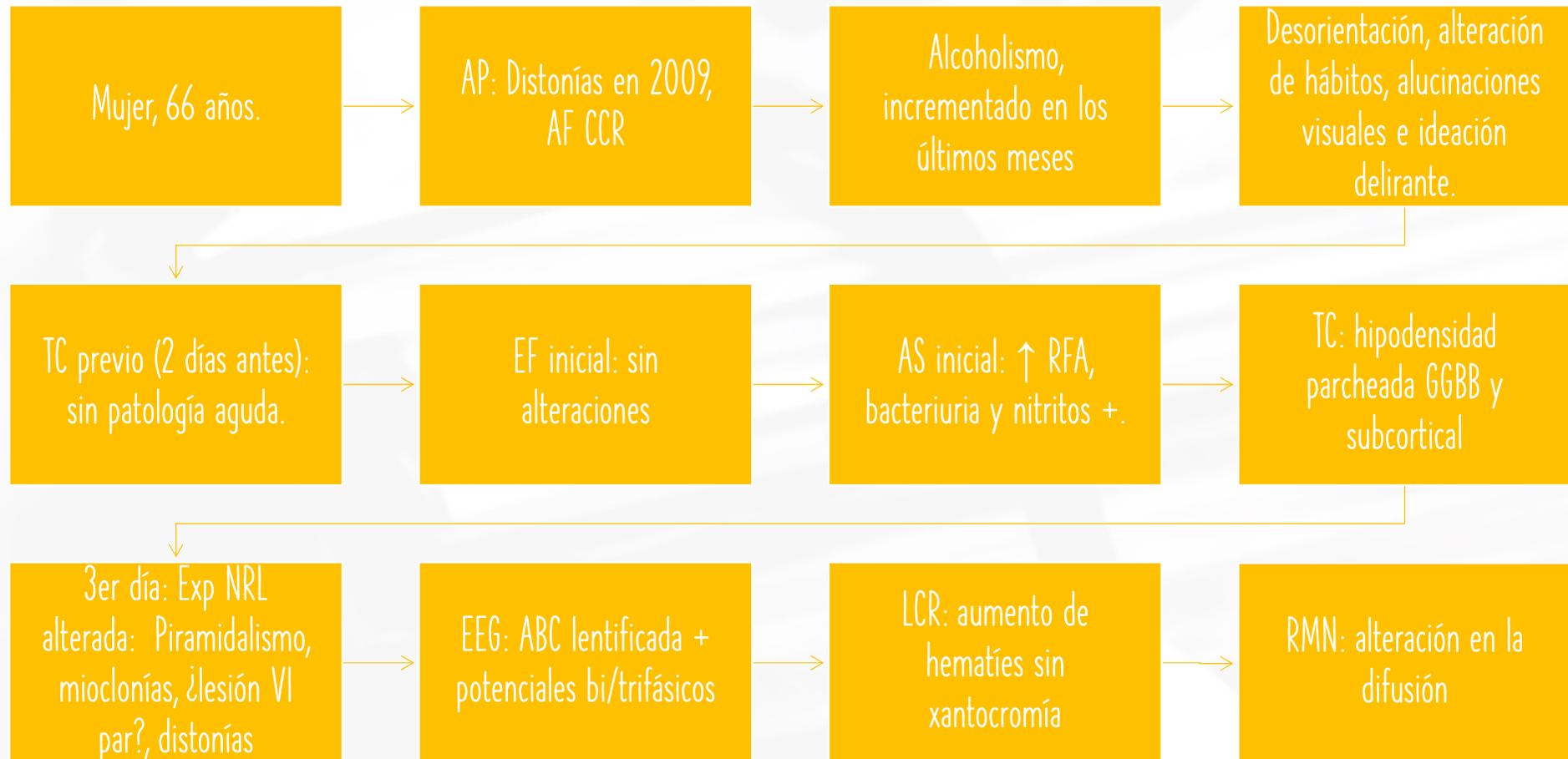
Pruebas complementarias: durante el ingreso

- EEG a los 3 días del ingreso: ABC de fondo **lentificada de forma difusa**, desestructurada, con abundantes **potenciales bifásicos y trifásicos** bihemisféricos
- LCR Bioquímica (4º día): Células: 1, Glucosa 87 (en sangre 128) PT 42 ADA 0 **Hematíes 55** (sin xantocromía)
- RNM cerebral (10º día): Alteraciones en el estudio de **difusión de distribución cortical parietooccipital y en núcleos de la base derechos**

Evolución

- Sospecha de ITU e historial de enolismo → Inicio de tto empírico, tiamina IV y clometiazol
- **Evolución desfavorable:** fluctuaciones del nivel de consciencia → gran agitación psicomotriz → neurolépticos y contención física

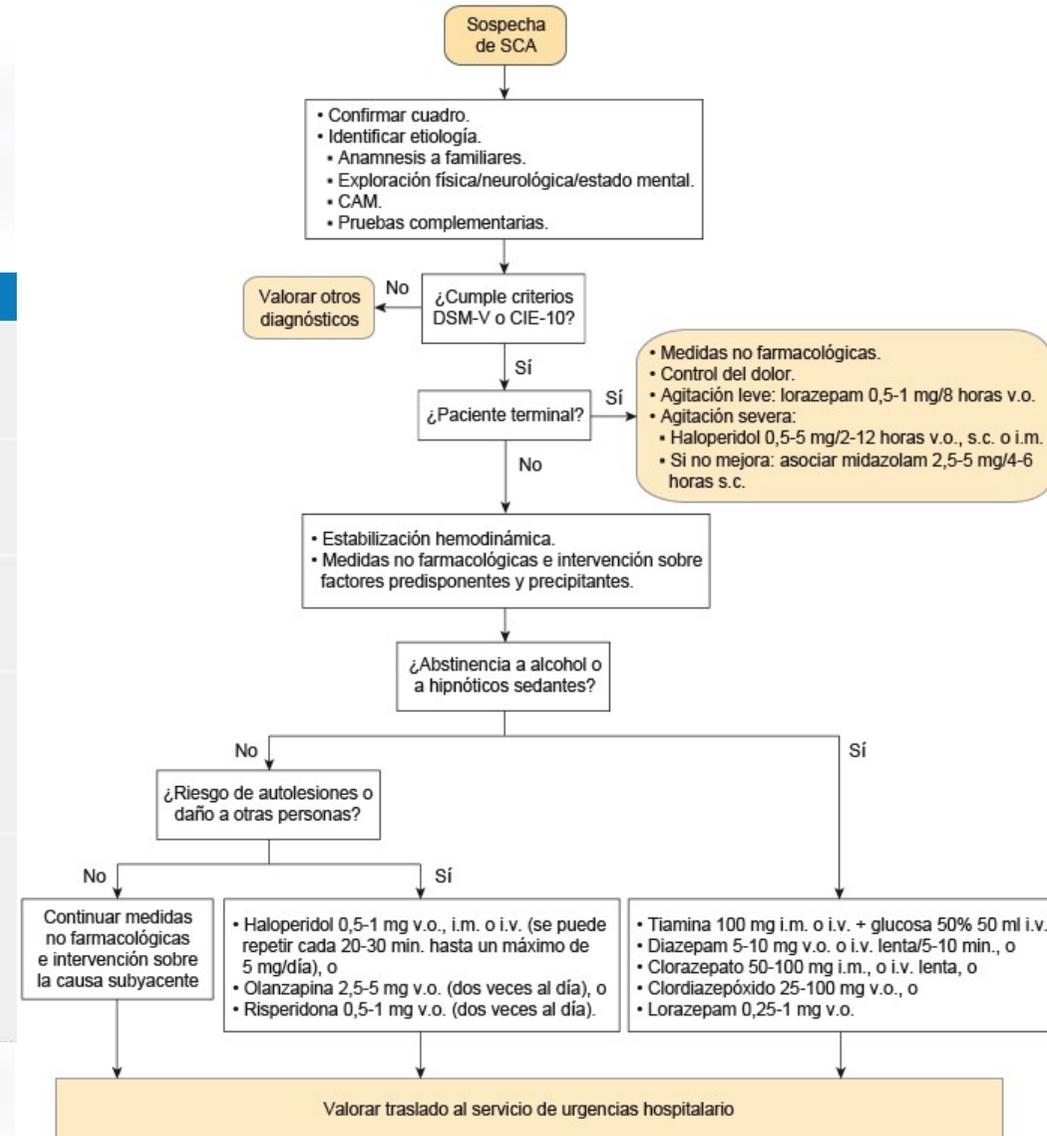
Resumen



Delirium y estados confusionales

Tabla 5. Criterios diagnósticos de Delirium. DSM-V. (Asociación Americana de Psiquiatría, 2014)

- A. Una alteración de la atención (p. ej., capacidad reducida para dirigir, centrar, mantener o desviar la atención) y la conciencia (orientación reducida al entorno).
- B. La alteración aparece en poco tiempo (habitualmente unas horas o pocos días), constituye un cambio respecto a la atención y conciencia iniciales y su gravedad tiende a fluctuar a lo largo del día.
- C. Una alteración cognitiva adicional (p. ej., déficit de memoria, de orientación, de lenguaje, de la capacidad visoespacial o de la percepción).
- D. Las alteraciones de los criterios A y C no se explican mejor por otra alteración neurocognitiva preexistente, establecida o en curso, ni suceden en el contexto de un nivel de estimulación extremadamente reducido, como sería el coma.
- E. En la anamnesis, la exploración física o los análisis clínicos se obtienen datos indicando que la alteración es una consecuencia fisiológica directa de otra afección médica, una intoxicación o una abstinencia por una sustancia (p. ej., debida a un consumo de drogas o a un medicamento), una exposición a una toxina o se debe a múltiples etiologías.



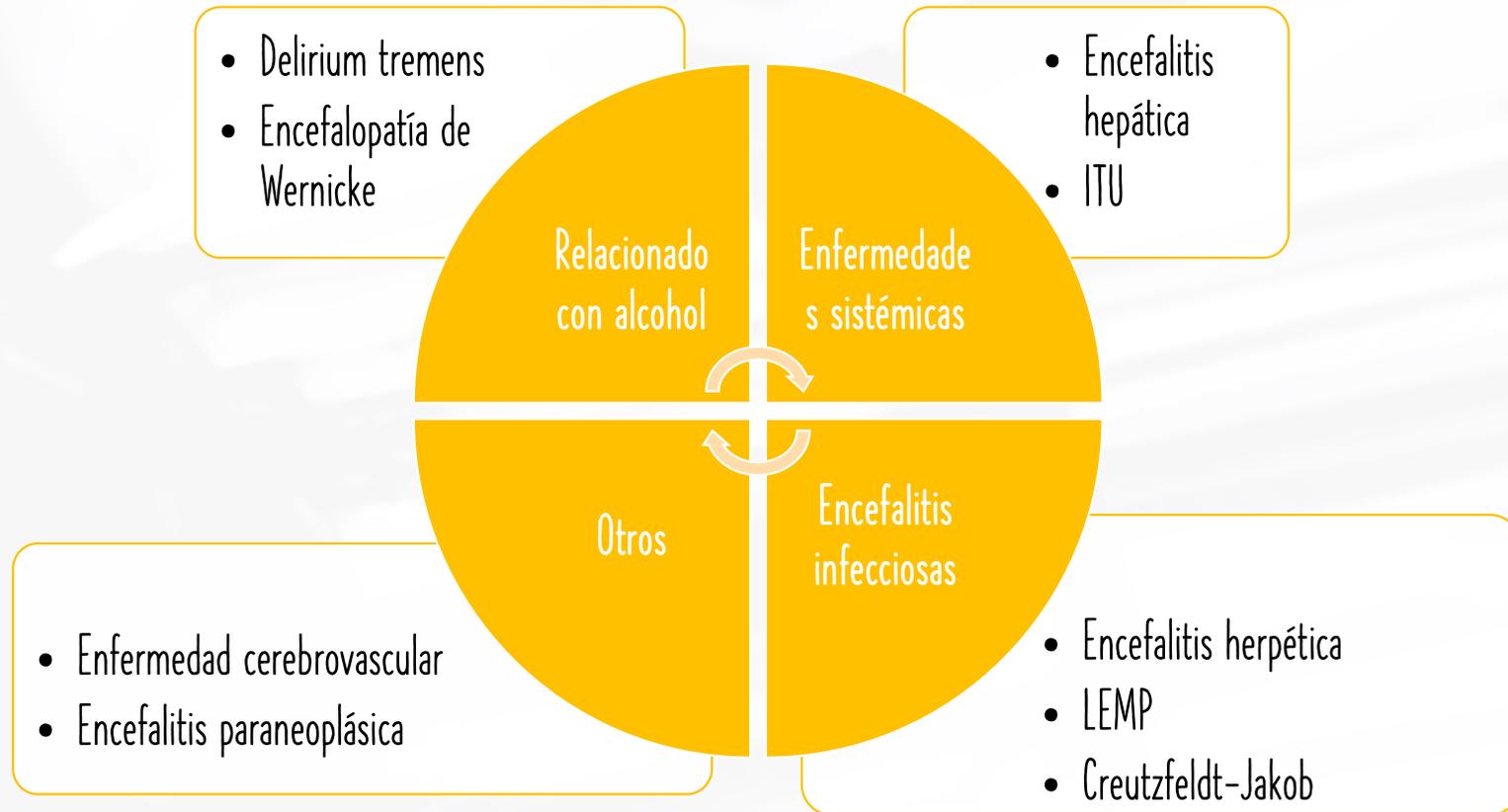
Delirium y estados confusionales

- Drogas, fármacos y tóxicos
 - Medicación prescrita
 - Medicación no prescrita
 - Drogas de abuso
 - Estados de abstinencia
 - Efectos adversos de medicación
 - Venenos
- Daño físico
 - Quemaduras
 - Electrocuciiones
 - Alteraciones térmicas
 - Traumatismos
- Infecciones
 - Sepsis e infecciones sistémicas
 - Delirium relacionado con la fiebre
- Desórdenes metabólicos
 - Alteraciones electrolíticas
 - Alteraciones hormonales
 - Hiperapnia
 - Alteraciones glucémicas
 - Hipoxemia
 - Enfermedades endocrino metabólicas
 - Deficiencias nutricionales
- Fallo orgánico sistémico
 - Insuficiencia cardiaca
 - Alteraciones hematológicas
 - Fallo hepático
 - Insuficiencia respiratoria
 - Daño renal
- Alteraciones cerebrales
 - Infecciones del SNC
 - Epilepsia
 - TCE
 - Encefalopatía hipertensiva
 - Trastornos psiquiátricos

Delirium y estados confusionales

- Drogas, fármacos y tóxicos
 - ~~Medicación prescrita~~
 - ~~Medicación no prescrita~~
 - Drogas de abuso
 - Estados de abstinencia
 - ~~Efectos adversos de medicación~~
 - Venenos
- ~~Daño físico~~
 - ~~Quemaduras~~
 - ~~Electrocuciones~~
 - ~~Alteraciones térmicas~~
 - ~~Traumatismos~~
- Infecciones
 - Sepsis e infecciones sistémicas
 - ~~Delirium relacionado con la fiebre~~
- Desórdenes metabólicos
 - ~~Alteraciones electrolíticas~~
 - ~~Alteraciones hormonales~~
 - ~~Hipercapnia~~
 - ~~Alteraciones glucémicas~~
 - ~~Hipoxemia~~
 - ~~Enfermedades endocrino metabólicas~~
 - Deficiencias nutricionales
- Fallo orgánico sistémico
 - ~~Insuficiencia cardíaca~~
 - ~~Alteraciones hematológicas~~
 - Fallo hepático
 - ~~Insuficiencia respiratoria~~
 - ~~Daño renal~~
- Alteraciones cerebrales
 - Infecciones del SNC
 - ~~Epilepsia~~
 - ~~TCE~~
 - ~~Encefalopatía hipertensiva~~
 - ~~Trastornos psiquiátricos~~

Diagnóstico diferencial



Alteraciones relacionadas con el consumo de alcohol

Síndrome de abstinencia- Delirium tremens

- Alucinaciones visuales
- Agitación
- Hiperreflexia
- Afectación oculomotora
- Desconocemos último consumo
- Sin clínica previa: GI o cefalea
- No mejoría tras clometiazol

Encefalopatía de Wernicke (déficit de B1)

- Afectación oculomotora
- Historial de alcoholismo y mal cuidado personal
- Ataxia dudososa
- Sin mejoría tras tiamina IV

Alteraciones sistémicas al SNC

Encefalopatía hepática

- Mioclonías
- Ondas trifásicas y lentificación en EEG
- No flapping (hipotonía)
- No historia de cirrosis o hepatopatía

Sepsis urinaria

- Infección de orina
- Sin otros datos de fallo MO
- No fiebre o hipotermia
- Alteraciones neurológicas no explicables

Alteraciones neurológicas: Encefalitis infecciosas

Encefalitis herpética

- No signos meníngeos
- Mioclonías y distonías
- Hematíes en LCR (puede ser normal)
- Fiebre
- Pleocitosis en LCR
- Afectación temporal (EEG y RM)

Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva

- Lesiones en s. blanca subcortical y periventricular (parietooccipital)
- Alteración motora
- No estados de inmunosupresión conocidos
- Sensibilidad conservada y no alteración visual

Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob

- Edad típica (en torno 65 años)
- Alteraciones del comportamiento
- Mioclonías por sobresalto y distonías
- Alteraciones de 1ª MT
- Ondas bi y trifásicas en EEG
- Ausencia de síntomas cerebelosos

Alteraciones neurológicas: Otras

Enfermedad cerebrovascular

- Lesiones muy localizadas (parietal derecho...)
- Distonías y mioclonías
- Imagen (parcheada) y clínica (generalizada) no concuerdan

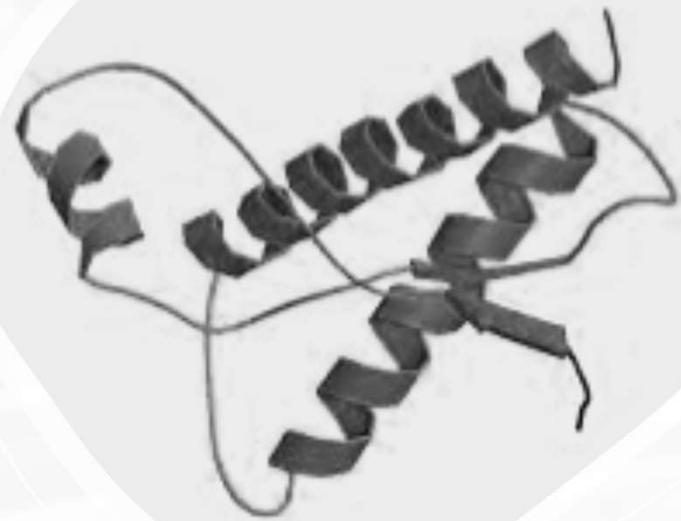
Encefalitis paraneoplásica

- Distonías y mioclonías
- Antecedentes personales y familiares
- LCR puede ser normal
- RM poco específica
- Fiebre
- Convulsiones
- Encefalitis límbica (afectación temporal).

Impresión diagnóstica

Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob

Delirium tremens refractario



Ampliación del estudio

- Filiar mejor episodio de caída previo a ingreso: ¿ataxia?
- AS: Función hepática, magnesio, tóxicos, gasometría arterial...
- Análisis de LCR: PCR virus y proteína 14-3-3 y tau, RT-QUIC.
- RM T1, T2, FLAIR y DWI.
- Necropsia y biopsia cerebral (acúmulo de PrP^{Sc})

Diagnóstico, tratamiento y evolución

- Diagnóstico de certeza: **biopsia cerebral** (necropsia)
- No existe tratamiento, únicamente sintomático
- **Pronóstico infausto**: fallecimiento antes de los 2 años de inicio de la clínica

Tabla 3. Criterios diagnósticos de la OMS para ECJE (actualización CDC, 2015)

Definitivo	Hallazgos anatomopatológicos por técnicas convencionales
Probable	<p>Demencia rápidamente progresiva y, al menos, dos de los siguientes hallazgos clínicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mioclonías - Alteraciones visuales o cerebelosas - Signos piramidales/extrapiramidales - Mutismo acinético <p>Y un resultado positivo de los siguientes estudios paraclínicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Electroencefalograma típico - Proteína 14-3-3 positiva en LCR - RMN cerebral con alteraciones en núcleo caudado y putamen <p>Además, que se haya descartado otra posible etiología.</p>
Posible	<p>Demencia progresiva y, al menos, dos de los siguientes hallazgos clínicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mioclonías - Alteraciones visuales o cerebelosas - Signos piramidales/extrapiramidales - Mutismo acinético <p>Además, ausencia de un resultado positivo en los estudios paraclínicos que clasifiquen al paciente dentro de un diagnóstico probable. Junto con duración de la enfermedad de menos de dos años. Así como que se haya descartado otra etiología posible.</p>

¡Muchas gracias!



Bibliografía

- Green Book. Diagnóstico y tratamiento médico. Marbán; capítulos S26, S29 y S34. 2023.
- Uptodate: https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-delirium-and-confusional-states?search=delirium&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
- Mantilla Flórez, Y. F., Muñoz Collazos, M. A., Pérez Díaz, C. E., Rodríguez Serrato, L., Cañón Bustos, S. ., & Tuta , E. A. (2020). Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Presentación de un caso y revisión de la literatura. Revista Med, 27(2), 103-111. <https://doi.org/10.18359/rmed.3759>

❑ ELECTROENCEFALOGRAMA A LOS 5 DIAS :

El estudio neurofisiológico evidencia una electrogenesis cerebral compatible con ESTADO ENCEFALOPATICO SEVERO .Respecto al estudio previo (21/10/2021) empeoramiento eléctrico. Aunque el estudio no es el clásico de una ECJ, podría ser compatible con la misma , dada la clínica de la paciente .

❑ AUTOINMUNIDAD:

ANTIC ANTITIROGLOBULINA ANTIC ANTIMICROSOMALES : negativos

ANTIC ANTINUCLEARES , ANTIC CITOPLASMA NEUTROFILO ,ANTIC DNA NATIVO: negativos

❑ ANTINEURONALES:

ANTI NMDAR, ANTI CASPR2 ,ANTI AMPA 1/2 , ANTI LGI1 ,ANTI DPPX, ANTI GABAR B1/B2: negativos

❑ LIQUIDO CEFALORAQUIDEO:

Auramina .Gram: negativos.Citología : negativa para malignidad

LCR. Serologías : VIH,HV,Brucella,LUES,CMV: negativas

LCR.AUTOINMUNIDAD

ANTI NMDAR ANTI CASPR2 (Contactina) ANTI AMPA 1/2 ANTI LGI1 ANTI DPPX ANTI GABAR B1/B2 :NEGATIVOS

ANTI NEURONALES ANTI HU ANTI Yo ANTI ANFIFISINA CV2 PNMA2 Ri Anti SOX-1 Anti TITINA Anti RECOVERINA ANTI ZIC4 ANTI GAD65 ANTI Tr(DNER) NEGATIVOS

LCR: Proteína 14,3,3 y RT QUIC positivo

Encefalopatía prionica :

- Síndrome piramidal incompleto con mioclonias y demencia rápidamente progresiva junto a negatividad de autoinmunidad , citología y serologías de LCR , y positividad para proteína 14,3,3 y RT QUIC ; RNM compatible así como EEG no típico pero también compatible con encefalopatía prionica

Las **enfermedades priónicas** son enfermedades neurodegenerativas que tienen largos períodos de incubación y progresan inexorablemente hasta la muerte una vez que aparecen los síntomas clínicos. Se reconocen tres categorías de enfermedades priónicas humanas:



- **Esporádico**: enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica (sCJD), insomnio fatal esporádico y prionopatía variablemente sensible a la proteasa
- **Genético**: enfermedad genética de Creutzfeldt-Jakob (gCJD), insomnio familiar fatal (FFI) y síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS)
- **Adquirida**: Kuru, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob iatrogénica (iCJD) y variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (vCJD)

La ESPORADICA es la más conocida y representa más del 90 % de las enfermedades priónicas esporádicas

Todas ellas comparten características neuropatológicas que incluyen pérdida neuronal, proliferación de células gliales, ausencia de una respuesta inflamatoria, pequeñas vacuolas dentro del neuropilo que producen una apariencia esponjiforme y la presencia de proteína priónica resistente a la proteasa.

CJD esporádica o clásica : los priones **son partículas infecciosas** que contienen proteínas **(PrP Sc)** que se replican mediante plantillas autocatalíticas, reemplazando las proteínas priónicas normales (PrP C) y provocando neurotoxicidad.

- Se desconocen los orígenes de la forma de la proteína priónica que causa la enfermedad, pero no se cree que se adquiera.

EPIDEMIOLOGÍA

- La edad media de la esporádica es de 60 años
- La incidencia de ECJ aumenta entre 30 y 100 veces en ciertas regiones geográficas (incluidas áreas del norte de África, Israel, Italia y Eslovaquia) debido principalmente a grupos de ECJg
- Se han encontrado asociaciones contradictorias entre la sCJD y un historial de procedimientos quirúrgicos que no incluyen procedimientos reconocidos como causantes de la iCJD
- Otros factores de riesgo que se han identificado de forma variable para la ECJ incluyen la residencia en granjas ,antecedentes familiares de ECJ e historial médico de psicosis

CJD variante : la CJD variante es una enfermedad priónica **adquirida** distinta. La evidencia disponible sugiere que una única cepa de **priones bovinos responsable de la EEB** ha infectado a humanos para causar vECJ.

- —————> prominente tropismo por los órganos **linfoides como las amígdalas y el apéndice**
- En 1996, —————> vínculo con la encefalopatía espongiforme bovina (BSE), una enfermedad priónica del ganado
- ECJv mayor supervivencia y edades mas jóvenes

Características clínicas y patológicas que distinguen la ECJ variante de la ECJ esporádica clásica ^[1]

Característica	ECJ variante	ECJ clásica
Edad mediana de inicio	29 años	65 años
Duración media de la enfermedad	13 a 14 meses	4 a 6 meses
Signos y síntomas clínicos	Inicio temprano de síntomas psiquiátricos/conductuales prominentes y síntomas sensoriales dolorosos; otros signos neurológicos se desarrollan más tarde	Presenta con demencia; primeros signos neurológicos
Ondas agudas periódicas en el electroencefalograma	A menudo ausente	A menudo presente
Signo pulvinar en resonancia magnética	Presente en >75% de los casos	No reportado
LCR RT-QuIC	Típicamente negativo	Positivo en >90% de los casos
Pérdida neuronal talámica posterior	Severo	Mínimo
Placas floridas en neuropatología	Presente en gran número	Ausente
Inmunohistoquímica PrP	Placas de racimo generalizadas	Placas de racimo no identificadas
Presencia del agente en el tejido linfoide	Fácilmente detectado	No se detecta fácilmente
Análisis de inmunotransferencia de proteína priónica resistente a proteasa	Sobrerrepresentación de fragmentos de proteínas diglicosiladas	Predominio de fragmentos proteicos monoglicosilados

ECJ: enfermedad de Creutzfeldt-Jakob; LCR: líquido cefalorraquídeo; RT-QuIC: conversión inducida por temblores en tiempo real; PrP: proteína priónica.

CJD iatrogénica : se cree que la CJD iatrogénica (iCJD) **ha sido erradicada** en gran medida por las prácticas actuales; es probable que los casos nuevos sean aquellos **con períodos de incubación muy largos**:

- Administración de hormonas pituitarias humanas cadavéricas (hormona del crecimiento y gonadotropina)
- Trasplantes de injertos de duramadre
- Uso de duramadre
- Trasplantes de córnea
- Uso de instrumentos neuroquirúrgicos contaminados o electrodos profundos estereotácticos
- Infección secundaria con vECJ por transfusión de hemoderivados infectados.
- El período de incubación de iCJD es variable y depende del modo de transmisión
- Los estudios han informado o estimado un tiempo medio de 9 a 10 años para la iECJ adquirida después de la administración de hormona de crecimiento humana y trasplantes de injerto de duramadre

Un equipo internacional de vigilancia de la CJD informó que, en 2000, todos los casos incidentes de iCJD se debieron a largos períodos de incubación de infecciones adquiridas antes de 1985

● **Riesgo para los trabajadores de la salud :**

➤ Los estudios de casos y controles *no han encontrado que los profesionales de la salud tengan un mayor riesgo* de ECJ

➤ El *contacto físico con pacientes con ECJ no conlleva riesgo* de transmisión y no se requieren precauciones especiales en su atención habitual.

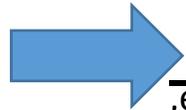
➤ *Precauciones especiales en el manejo del tejido cerebral*; todos los materiales e instrumentos utilizados deben descontaminarse de acuerdo con los protocolos

● **Procedimientos de descontaminación :** R los métodos convencionales de descontaminación física, lo que requiere *procedimientos destinados a la desnaturalización de proteínas.*

• CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

- ✓ Una característica común es el rápido deterioro neuropsiquiátrico y la muerte generalmente ocurre dentro del año del inicio de los síntomas
- ✓ Los síntomas neuropsiquiátricos pueden manifestarse como demencia, anomalías conductuales y déficits que afectan a la función cortical superior, como afasia, apraxia y síndromes del lóbulo frontal
- ✓ El deterioro de la concentración, la memoria y el juicio son signos tempranos frecuentes
- ✓ Los cambios de humor como la apatía y la depresión son comunes; la euforia, labilidad emocional y la ansiedad ocurren con menos frecuencia
- ✓ Los trastornos del sueño, en particular la hipersomnia, pero también el insomnio, también son comunes
- ✓ Algunos pacientes tienen características psicóticas, especialmente alucinaciones visuales
- ✓ Las mioclonías, especialmente provocadas por sobresaltos, están presentes en más del 90 % de los pacientes en algún momento de la enfermedad
- ✓ Las manifestaciones cerebelosas, que incluyen nistagmo y ataxia, ocurren en aproximadamente dos tercios de los pacientes y son los síntomas de presentación en 20 a 40 por ciento
- ✓ También se presentan signos extrapiramidales como hipocinesia, bradicinesia, distonía y rigidez.

DIAGNOSTICO:



RNM: de las modalidades de neuroimagen disponibles, la resonancia magnética es la más útil en el diagnóstico de la ECJ, excluye otras posibles causas de demencia rápidamente progresiva y también puede sugerir que la ECJ es la etiología subyacente.

incluye imágenes axiales ponderadas en T1, imágenes axiales ponderadas en T2, imágenes axiales y sagitales de recuperación de inversión atenuada por fluido (FLAIR) con un grosor de corte de 3 mm e imágenes ponderadas por difusión (DWI)

- ❑ Hallazgos : la señal hiperintensa en las imágenes DWI, FLAIR y ponderadas en T2 que involucran la corteza cerebral y el cuerpo estriado caudado, la cabeza y el putamen es el patrón más común en la RM en pacientes con CJD esporádica (sCJD)
- ❑ **DWI es la secuencia de RNM más sensible para la detección de lesiones relacionadas con la CJD, especialmente para cambios corticales y estriatales.** En estudios de autopsia, la difusividad reducida (es decir, la disminución de la difusión del agua que se manifiesta como una señal hiperintensa en DWI) se correlaciona con áreas de cambio esponjiforme o vacuolización del neuropilo
- ❑ La RNM puede ser la prueba **más sensible en las primeras etapas de la enfermedad** y muestra anomalías incluso antes de la aparición de hallazgos clínicos característicos, como mioclonías y complejos periódicos de ondas agudas (PSWC, por sus siglas en inglés) observados en el EEG

EEG :

se observa un patrón de EEG característico de PSWC bifásico o trifásico sincrónico periódico en el 67 al 95 por ciento de los pacientes con sCJD en algún momento durante el curso de la enfermedad.

- Potenciales cerebrales estrictamente periódicos, la mayoría con una duración de 100 a 600 milisegundos y un intervalo intercomplejo de 500 a 2000 milisegundos
- Complejos generalizados y/o lateralizados
- Se requieren al menos cinco intervalos repetitivos con una diferencia de duración de <500 milisegundos para excluir la actividad semiperiódica



LCR

Marcadores proteicos del líquido cefalorraquídeo

RT- QUIC :

- El ensayo de conversión de proteína priónica **inducida por agitación en tiempo real (RT-QUIC)** es útil para el diagnóstico de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ)
- Técnica novedosa de alto rendimiento análoga a la reacción en cadena de polimerasa en tiempo real (PCR).
- El principio de la técnica se basa en la capacidad que tiene la proteína priónica anómala PrP^{Sc} de inducir el plegamiento erróneo de proteína PrP recombinante. La agregación es propiciada mediante calor y movimiento.
- En el caso de sECJ, el ensayo tiene una sensibilidad de 91% y una especificidad de 98%.
- El Centro Nacional de Vigilancia de Patología de Enfermedades Priónicas con sede en la Universidad Case Western Reserve es el único laboratorio clínico en los Estados Unidos que realiza RT-QuIC. Las muestras de LCR enviadas al Centro también se someten a análisis 14-3-3 y tau.
- En un estudio preliminar que incluyó a 31 pacientes con CJD, la **prueba RT-QuIC del epitelio olfativo obtenido de cepillados nasales fue más sensible** (97 versus 77 por ciento) y similarmente específica (100 por ciento) en comparación con la prueba del LCR; sin embargo, la RT-QuIC en cepillados nasales no se realiza clínicamente en los Estados Unidos

• Proteína 14-3-3

- Prueba complementaria más que diagnóstica para el diagnóstico de enfermedades priónicas, ya que los estudios han informado resultados mixtos con respecto a su sensibilidad y especificidad
- Una prueba negativa no excluye el diagnóstico
- Falsos positivos en 14-3-3 en pacientes con una variedad de enfermedades neurológicas que incluyen encefalitis por herpes simple, encefalopatía hipóxica, metástasis cerebrales, enfermedad paraneoplásica y encefalopatías metabólicas

- **Proteína tau** : un nivel elevado de tau (>1150 picogramos/mL) tiene una precisión y especificidad superiores en comparación con la proteína 14-3-3 como prueba de diagnóstico para la ECJ, aunque ambas pruebas producen una cantidad significativa de resultados falsos negativos y falsos positivos
- Marcador de ***pronóstico para el tiempo de supervivencia en la sECJ*** cuando se usa solo o con otras variables
- El LCR no contiene células y, por lo general, tiene glucosa normal. Aproximadamente el 40 % de los pacientes con ECJ presentan una proteína del LCR elevada.

- Los **estudios patológicos de material cerebral** para detectar PrP Sc resistente a la proteasa (PrP res) siguen siendo el gold standar para el diagnóstico de enfermedades priónicas.

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) describen [dos criterios para la ECJ probable](#)

- Trastorno neuropsiquiátrico con una prueba positiva de conversión (RT-QuIC)
- Demencia progresiva y al menos 2/4:
 - mioclono
 - Trastorno visual o cerebeloso
 - Disfunción piramidal o extrapiramidal
 - Mutismo acinético

- **Neuropatología** : si bien la neuropatología proporciona un diagnóstico definitivo de ECJ, no se requiere una biopsia cerebral en la mayoría de los pacientes **y solo debe realizarse con el propósito de excluir una etiología tratable alternativa en lugar de proporcionar evidencia definitiva de enfermedad priónica**
- Sin embargo, **las autopsias** son importantes para diagnosticar definitivamente la enfermedad priónica y determinar el fenotipo preciso. La autopsia es especialmente importante **por razones de vigilancia para monitorear la posibilidad de casos adquiridos y posibles enfermedades priónicas emergentes** (p. ej., la transmisión potencial de la enfermedad debilitante crónica de animales a humanos)

TRATAMIENTO :

- No existe un tratamiento eficaz para la CJD, que es uniformemente mortal. La muerte suele producirse en el plazo de un año desde el inicio de los síntomas, con una mediana de duración de la enfermedad de seis meses
- El **tratamiento sintomático** a menudo es apropiado para el manejo de síntomas neuropsiquiátricos angustiosos o incapacitantes.
- El mioclonos puede responder a las benzodiazepinas (p. ej., clonazepam), así como a ciertos medicamentos anticonvulsivos, como el levetiracetam y el valproato
- Los inhibidores de la colinesterasa ayudan a aliviar los síntomas psicóticos en algunos casos

Tratamientos en investigación:

❑ **Flupirtina** : el maleato de flupirtina es *un analgésico no opioide de acción central* que ha mostrado actividad citoprotectora in vitro en neuronas inoculadas con un fragmento de proteína priónica

Polisulfato de pentosano : el polisulfato de pentosano (PPS) es un mimético de heparina que se cree que interfiere con la conversión de PrP C en PrP Sc .

❑ **Quinacrina** : se descubrió que la quinacrina y la clorpromazina , derivados específicos de la acridina y la fenotiazina, inhiben la formación de PrP Sc en una línea celular cultivada de neuroblastoma (ScN2a) infectada crónicamente con priones

❑ **Doxiciclina** : las tetraciclinas, minociclina y doxiciclina , han demostrado su eficacia en modelos in vitro y animales de enfermedad priónica al prevenir supuestamente el plegamiento incorrecto de la forma patológica de la proteína priónica

-En un ensayo de 121 pacientes con ECJ, no se observó ningún beneficio de supervivencia con el tratamiento con doxiciclina

-En un metanálisis posterior que incluyó principalmente datos observacionales, se observó un ligero aumento en el tiempo de supervivencia en el grupo de tratamiento con doxiciclina ,en particular si se administra temprano en el curso de la enfermedad

❑ Terapias genéticas/ingeniería

- **Estudios de investigación** : establecer el diagnóstico de enfermedades priónicas mediante la detección de priones anormales fuera del sistema nervioso central (SNC) sigue siendo un objetivo de investigación
- Los investigadores han examinado una variedad de técnicas para hacer el diagnóstico en muestras de piel, mucosa nasal y nervios periféricos, así como en bazo y músculo esquelético
- Hasta el momento, ninguno de estos ensayos tiene suficiente evidencia de utilidad diagnóstica para ser recomendado para la práctica clínica.

- **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:**
- La ECJ debe distinguirse de otras demencias. Ocasionalmente, la enfermedad de Alzheimer, la demencia con cuerpos de Lewy y la degeneración corticobasal se asocian con mioclonías y un curso progresivo más rápido de lo habitual y, por lo tanto, se confunden con CJD.

- Un número limitado de condiciones que son relativamente poco comunes producen un síndrome de demencia rápidamente progresiva que puede confundirse con CJD. Si bien estos son poco comunes, algunos son tratables y, por lo tanto, la evaluación debe ser exhaustiva. Entre otros, el diagnóstico diferencial debe incluir los síndromes paraneoplásicos y las encefalitis autoinmunes. Por lo tanto, la neuroimagen y el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) son esenciales.

- Al comienzo del curso de la enfermedad, se puede sospechar un trastorno psiquiátrico primario, ya que los cambios de comportamiento y personalidad pueden ser prominentes y oscurecer los déficits cognitivos que acompañan