



ARTÍCULO ORIGINAL

Caracterización de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía en La Habana

Characterization of Creutzfeldt-Jakob Disease at the National Institute of Neurology and Neurosurgery. Havana, Cuba

Emmanuel Zayas-Fundora ¹, **Carlos Enrique Salgado-Fuentes** ², **María Karla Afonso-Domínguez** ¹, **María Fernanda Machado-Cueto** ¹, **Adriana Yllodo-Cristo** ¹, **Liliana Virgen Leyva-Pupo** ¹

¹Universidad de Ciencias Médicas de la Habana. Facultad de Ciencias Médicas "Manuel Fajardo". La Habana, Cuba.

²Universidad de Ciencias Médicas de Guantánamo. Hospital General Docente Octavio de la Concepción y de la Pedraja. Guantánamo, Cuba.

Recibido: 28 de abril de 2022

Aceptado: 25 de junio de 2022

Publicado: 1 de noviembre de 2022

Citar como: 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. La Habana, Cuba. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2022 [citado: fecha de acceso]; 26(5): e5619. Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/5619>

RESUMEN

Introducción: la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD) es un trastorno neurodegenerativo causado por priones en humanos. Se presenta como encefalopatía espongiiforme de distribución mundial con una prevalencia de 1 cada 1 000 000 habitantes.

Objetivo: caracterizar la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía durante el periodo de febrero 1981 a enero 2019.

Métodos: se realizó un estudio observacional, descriptivo transversal, en pacientes diagnosticados con enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, de etiología no hereditaria, en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de Cuba, entre 1981 y 2019. El universo estuvo constituido por los 12 pacientes diagnosticados en dicho periodo.

Resultados: predominó el sexo femenino para un 66,3 %. La estadía hospitalaria media fue de 9,8 días para un mínimo de siete y un máximo de 46 días. El primer síntoma identificado por el paciente fue la dificultad para caminar, seguido de la pérdida del equilibrio y los mareos. El hallazgo radiológico predominante fue la atrofia frontoparieto temporal y cerebelosa en el 50 % de los pacientes. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron la afasia, desorientación, disartria, disfagia y los trastornos de la micción en la misma proporción.

Conclusiones: en la investigación se observó un mayor número de casos del sexo femenino. La dificultad para caminar seguido de la pérdida del equilibrio y los mareos fueron los primeros síntomas identificados. Predominó como hallazgo radiológico la atrofia frontoparietotemporal y cerebelosa. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron la afasia, desorientación, disartria, disfagia y los trastornos de la micción.

Palabras clave: Enfermedades Neurodegenerativas; Priones; Síndrome de Creutzfeldt-Jakob; Encefalopatía Espongiforme.

ABSTRACT

Introduction: Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) is a neurodegenerative disorder caused by prions in humans. It presents as a spongiform encephalopathy of worldwide distribution with a prevalence of 1 in 1,000,000 inhabitants.

Objective: to characterize Creutzfeldt-Jakob disease at the National Institute of Neurology and Neurosurgery during the period from February 1981 to January 2019.

Methods: an observational, descriptive cross-sectional study was carried out on patients diagnosed with Creutzfeldt-Jakob disease, of non-hereditary etiology, at the National Institute of Neurology and Neurosurgery of Cuba between 1981 and 2019. The universe was constituted by the 12 patients diagnosed in that period.

Results: female sex predominated in 66,3 %. The mean hospital stay was 9,8 days with a minimum of 7 and a maximum of 46 days. The first symptom identified by the patient was difficulty walking (50 %), followed by loss of balance (33 %) and dizziness (17 %). The predominant radiological finding was frontoparietotemporal and cerebellar atrophy in 50 % of patients. The most frequent clinical manifestations were aphasia in 25 %, disorientation, dysarthria, dysphagia and urination disorders in the same proportion.

Conclusions: In the investigation a greater number of cases were observed in the female sex. Difficulty walking followed by loss of balance and dizziness were the first symptoms identified. Frontoparietotemporal and cerebellar atrophy predominated as radiological findings. The most frequent clinical manifestations were aphasia, disorientation, dysarthria, dysphagia and urination disorders.

Keywords: Neurodegenerative Diseases; Prions; Creutzfeldt-Jakob Syndrome; Encephalopathy, Spongiform.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD) es un trastorno neurodegenerativo causado por priones en humanos. Se presenta como encefalopatía espongiforme de distribución mundial con una prevalencia de 1 cada 1 000 000 de habitantes. Los priones pueden colonizar diferentes tejidos, pero el único sistema en el cual se ha demostrado daño histopatológico, tanto en animales como en humanos, es el sistema nervioso central.⁽¹⁾

La enfermedad tiene tres tipos etiológicos: esporádica, hereditaria y adquirida. La patogénesis molecular de todos los tipos implica el plegamiento incorrecto y la agregación de la proteína priónica celular (PrPC) en una serie de formas asociadas a la enfermedad. La forma más común de presentación es esporádica, representa alrededor del 85 % de los casos reportados. Por lo general, ocurre en edades avanzadas, con un promedio de 67 años, acompañada de una corta supervivencia pos-diagnóstico de alrededor de cuatro meses.⁽²⁾ Clínicamente el CJD se caracteriza por el desarrollo de una demencia rápidamente progresiva asociada con ataxia mioclónica,⁽³⁾ a medida que avanza la enfermedad el daño neuronal progresivo debido a los depósitos de PrP conduce a un deterioro mental más pronunciado, a la aparición de trastornos del movimiento, ceguera y coma.⁽⁴⁾

Se requiere la confirmación de la autopsia o biopsia cerebral para obtener un diagnóstico definitivo de la enfermedad. La identificación del subtipo o variante de CJD depende de la identificación correcta de la fuente de contaminación a la que los pacientes han estado expuestos, así como los factores de riesgo que presenten.⁽²⁾ Se han desarrollado una variedad de herramientas de diagnóstico recientes que permiten un diagnóstico ante mortem más confiable de la enfermedad por priones, como la resonancia magnética del cerebro y *cerebrospinal fluid real-time quaking-induced conversion*, que han permitido un mejor manejo de los casos diagnosticados a pesar de la letalidad de la enfermedad, siendo pruebas importantes que se deben utilizar al evaluar a pacientes con sospecha de CJD.⁽⁵⁾

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. Por dicha cuestión, el objetivo principal de esta investigación es caracterizar la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía durante el periodo de febrero 1981 a enero 2019.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo transversal en pacientes diagnosticados con enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, de etiología no hereditaria, en el Instituto nacional de Neurología y Neurocirugía de Cuba entre 1981 y 2019.

El universo estuvo constituido por los 12 pacientes diagnosticados en dicho periodo. El criterio de inclusión fue el diagnóstico de la enfermedad mediante la autopsia y la ausencia de antecedentes patológicos familiares relacionados con la enfermedad. La información recogida se obtuvo a partir de las Historias Clínicas de los pacientes seleccionados.

Las variables estudiadas fueron: edad; sexo; raza (blanca, mestiza, negra); estadía hospitalaria (días), ocupación, antecedentes patológicos personales, primer síntoma identificado, hallazgos radiológicos, resultados de química sanguínea (normal, patológico), electroencefalograma (normal, patológico), resultados del estudio del líquido cerebroespinal (normal, patológico), manifestaciones clínicas.

Los datos obtenidos se procesaron en una base de datos en Microsoft Excel®. Los datos cuantitativos se procesaron con el sistema estadístico SPSS. Se utilizaron técnicas de estadística descriptiva, los resultados obtenidos se expresaron como frecuencias absolutas y relativas porcentuales.

Para la realización de la investigación se tuvieron en cuenta los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki. Como parte de la investigación se garantizó la confidencialidad de todos los datos obtenidos, los cuales fueron empleados con fines estrictamente investigativos.

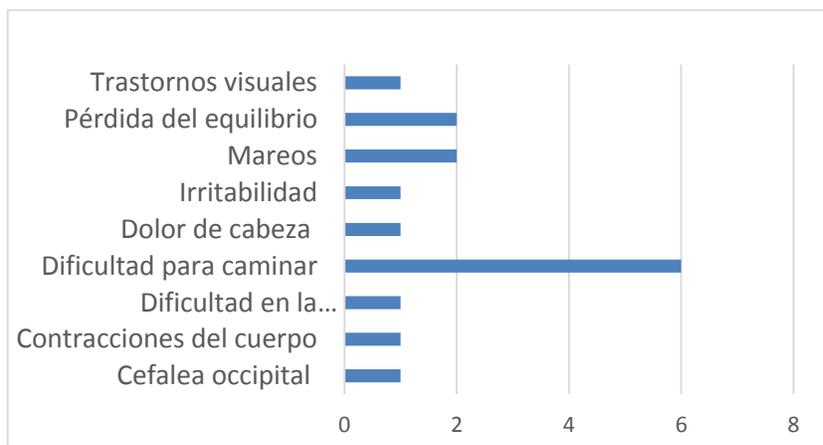
RESULTADOS

En el estudio realizado fueron analizados los datos de 12 pacientes en los que se encontró una edad promedio de 60 años con una edad mínima de 48 y máxima de 79 años, para una desviación estándar de 8,6 años. Se identificó un predominio del sexo femenino que representó el 66,3 %.

Los pacientes de raza blanca representaron el 83,3 % mientras los de raza negra el 16,4 %. La estadía hospitalaria media fue de 9,8 días con una desviación estándar de 11 días para un mínimo de siete y un máximo de 46 días.

La ocupación más frecuente fue la de jubilado para un 41,6 % seguida de la ocupación ama de casa que representó el 16 %. El antecedente patológico personal más frecuente fue la hipertensión arterial, que representó el 66,6 %.

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 %). (Fig. 1)



Fuente: Base de datos confeccionada

Fig. 1 Primer síntoma identificado por el paciente

El hallazgo radiológico predominante fue la atrofia frontoparieto temporal y cerebelosa en el 50 % de los pacientes. En el 83,3 % de los pacientes se obtuvieron resultados de química sanguínea normales. El 41,6 % presentó electroencefalograma patológico. En el 50 % se identificaron valores anormales en el líquido cerebroespinal.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron la afasia en un 25 %, desorientación, disartria, disfagia y los trastornos de la micción en la misma proporción. (Tabla 1)

Tabla 1. Manifestaciones clínicas en pacientes diagnosticados con enfermedad de Creutzfeldt-Jakob

Manifestaciones clínicas	F _a	F _i
Afasia	3	25
Desorientación	3	25
Disartria	3	25
Disfagia	3	25
Trastornos de la micción	3	25
Amnesia	2	16,7
Insomnio	2	16,7
Parestesia	2	16,7
Temblores generalizados	2	16,7
Trastornos de la marcha	2	16,7
Alucinaciones	1	8,33
Alucinaciones	1	8,33
Cefalea	1	8,33
Confusión	1	8,33
Descuido del autocuidado	1	8,33
Disfunción eréctil	1	8,33
Pérdida del equilibrio	1	8,33

Fuente: Base de datos confeccionada

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio mostraron un predominio de edades por encima de los 48 años con una media de 60. Estos hallazgos coinciden con un registro realizado en China,⁽⁶⁾ y en una investigación realizada en por Chang Qi et al.⁽⁷⁾ Esta última recogió además, datos de pacientes en edades entre 20 y 50 años sin antecedentes genéticos de la enfermedad demostrables, en los pacientes más jóvenes el tiempo de supervivencia fue mayor.

La mayoría de estudios anteriores muestran una mayor incidencia de la enfermedad en el sexo femenino, lo cual se corresponde con los resultados encontrados.^(6,7,8)

En este estudio hubo un alto predominio de los pacientes de raza blanca en relación a la raza negra. Un estudio estadístico realizado en los Estados Unidos,⁽⁸⁾ mostró resultados muy similares asociados a los porcentajes demográficos de la población norteamericana similares a los de Cuba, 73 % blancos - 12,7 % negros y 65,05 % blancos - 10,08 % negros, respectivamente.^(8,9)

Por la relación de estos percentiles en la población general y en los pacientes estudiados estos datos se mostraron poco relevantes. No existen datos específicos que relacionen la ocupación de los pacientes con la enfermedad, este estudio mostró mayor incidencia en pacientes no vinculados a una actividad laboral con un predominio de personas jubiladas y amas de casa.

Según los resultados descritos por Hermann et al.⁽¹⁰⁾ se encontró la posibilidad de un aumento de la tasa de médicos entre todos los casos, otro estudio reportó un caso de un técnico con una variante de CJD, relacionado posiblemente con su ocupación al haber manipulado, años atrás, muestras murinas contaminadas con el agente que causa encefalopatía espongiforme bovina.⁽¹¹⁾

Hasta el momento no se han establecido antecedentes patológicos personales específicos para la aparición de Creutzfeldt-Jakob esporádico. Investigaciones anteriores sugieren la posibilidad de transmisión en procedimientos iatrogénicos fundamentalmente quirúrgicos. Según un análisis realizado por Martheswaran et al,⁽¹²⁾ se encontraron 10 casos con transmisión iatrogénica luego de un trasplante de córnea, asociado a órganos infectados donde predominaron como factores de riesgo la edad avanzada de los donantes y un historial de trasplantes múltiples en los receptores.

En este sentido, el actual estudio mostró un predominio de la hipertensión arterial (HTA) dentro de los antecedentes más frecuentes encontrados en los pacientes estudiados. Esto coincide con un caso reportado por Qavi et al.,⁽¹³⁾ de un paciente masculino de 67 años con el antecedente de hipertensión arterial sin referencias de viajes, contacto con animales salvajes o síntomas similares entre contactos cercanos. En Cuba la HTA es uno de las patologías más frecuentes en la población adulta mayor; La Habana es una de las provincias con mayor tasa de prevalencia.⁽¹⁴⁾ Estos datos pudieran relacionarse con los hallazgos del estudio, lo que aumenta la posibilidad de que estos resultados se asocien a proporciones estadísticas y no específicamente por una relación directa con la CJD.

La mayor parte de la literatura coincide en que, dentro de los primeros síntomas que se identifican en los pacientes es una alta incidencia de demencia y pérdida de memoria seguido por manifestaciones cerebelosas.^(6,7,13,14) Los resultados obtenidos mostraron un mayor porcentaje de manifestaciones cerebelosas que incluyeron dificultad para caminar, pérdida del equilibrio y mareos. Los síntomas asociados a la pérdida de memoria no aparecieron reflejados en las historias clínicas y los datos de los pacientes estudiados, por lo que esta variable no pudo ser estudiada. Es probable que con la progresión de la enfermedad a fases más avanzadas, los síntomas psiquiátricos están disminuidos o son menos notables debido al resto de manifestaciones que serían mejor percibidas.⁽¹⁵⁾

Estos síntomas se relacionan con los hallazgos radiológicos encontrados en la mitad de los pacientes del estudio, correspondientes a una atrofia fronto - parieto - temporal y cerebelosa. Existen hipótesis que indican que la transformación de las proteínas priónicas en priones, así como la acumulación de priones, conducen a la neurodegeneración.⁽¹⁶⁾ Según hallazgos de Younes et al.,⁽¹⁷⁾ la atrofia cerebral localizada aparece como una característica en los pacientes con CJD, tanto en evoluciones progresivas como los de rápida instauración, donde se observó atrofia regional selectiva en una combinación de regiones de núcleos corticales y profundos, predominante en las regiones de asociación multimodal además de cortezas prefrontales laterales e inferiores bilaterales y tálamos bilaterales.

Un elevado por ciento de los pacientes estudiados presentó anomalías en el líquido cefalorraquídeo. La prueba RT-QUIC (*Real-Time QUaking-Induced Conversión*) de segunda generación, es muy sensible y específica para la CJD, detecta proteínas priónicas patógenas en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes.⁽¹⁶⁾ Los registros estudiados no contaban con este estudio por lo que no se evidenció la relación entre esta variable y el diagnóstico o evolución de la enfermedad. Un estudio realizado por Daniel D Rhoads et al.,⁽¹⁸⁾ mostró las limitaciones de sensibilidad asociadas al diagnóstico de CJD a partir de esta prueba, demostró la eficacia del RT-QuIC para mejorar, en gran medida, la detección de enfermedades priónicas en el laboratorio con fines diagnósticos.

Las manifestaciones clínicas halladas en los pacientes no siguieron patrones específicos, se encontró un predominio de la afasia, desorientación, disartria y los trastornos de la micción en el mayor por ciento de los pacientes. Resultados similares se encontraron en un caso presentado por Mahboob et al.,⁽¹⁹⁾ y otras investigaciones realizadas.^(8,13)

Es importante mencionar que el presente trabajo tiene como principal limitación que el número de pacientes con CJD en el estudio es reducido, por lo que la representación y alcance de los datos es baja.

En la investigación realizada se observó un mayor número de casos del sexo femenino. La dificultad para caminar seguido de la pérdida del equilibrio y los mareos, fueron los primeros síntomas identificados. Predominó como hallazgo radiológico, la atrofia frontoparietotemporal y cerebelosa. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron: la afasia, desorientación, disartria, disfagia y los trastornos de la micción.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribución de Autoría:

EZF y CESF: se encargó de la conceptualización, investigación, administración del proyecto, supervisión, visualización, redacción - borrador original, redacción - revisión y edición.

MKAD, MFMC, AYC y LVLP: se encargó de la conceptualización, investigación, visualización, redacción - borrador original, redacción - revisión y edición. Todos los autores aprobaron el manuscrito final.

Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en: www.revcompinar.sld.cu/index.php/publicaciones/rt/suppFiles/5619

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Exeni Díaz G., Costa M., Salman J., Ávila S. Creutzfeldt-Jakob Syndrome of Genetic Origin: Series of Cases in the Argentinian Patagonia. *Journal of Basic Applied Genetics*. [Internet] 2020 [citado 12/10/21]; XXXI(1): 7-13. Disponible en: https://sag.org.ar/jbag/wp-content/upload/2020/05/BAG_VXXXI_1_2020_ART1_WEB.pdf
2. 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*. [Internet] 2020 [citado 12/10/21]; 20(1): e2-10. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31876504/>

3. Jones E, Mead S. Genetic risk factors for Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurobiology of Disease*. [Internet] 2020 [citado 12/10/21]; 142: 104973. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2020.104973>
- 4 Munné Díaz C, Grau Solà M, Torreño Sánchez M. Enfermedad de Creutzfeldt-Jacob. *Rev Cient Soc Esp Enferm Neurol*. [Internet] 2013 [citado 12/10/21]; 37(1): 29-32. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-cientifica-sociedad-espanola-enfermeria-319-articulo-enfermedad-creutzfeldt-jacob-S2013524613000093>
- 5 Wang H, Rhoads DD, Appleby BS. Human prion diseases. *Curr Opin Infect Dis*. [Internet] 2019 [citado 12/10/21]; 32(3): 272-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31008724/>
6. Yang J, Kuang H, Wang Q, Liu J, Chen X, Shang H. Analysis of Chinese patients with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Prion* [Internet]. 2020 [citado 12/10/21]; 14(1): 137-42. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7219432/>
7. Qi C, Zhang J-T, Zhao W, Xing X-W, Yu S-Y. Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease: A Retrospective Analysis of 104 Cases. *Eur Neurol* [Internet]. 2020 [citado 12/10/21]; 83(1): 65-72. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7265760/>
8. Kotkowski E, Cabot JH, Lacci JV, Payne DH, Cavazos JE, Romero RS, et al. Creutzfeldt-Jakob Disease: In-hospital demographics report of national data in the United States from 2016 and review of a rapidly-progressive case. *Clin Neurol Neurosurg* [Internet]. 2020 [citado 12/10/21]; 197: 106103. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7703375/>
9. Ustáriz García CR, Morera Barrios LM, Hernández Ramírez P, Estrada del Cueto M, Bencomo Hernández A, García García M de los A, et al. Origen y composición genética de la población cubana. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [Internet]. 2011 [citado 12/10/21]; 27(3): 273-82. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892011000300002
10. Hermann P, Treig J, Unkel S, Goebel S, Bunck T, Jünemann M, et al. Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease among Physicians, Germany, 1993-2018. *Emerg Infect Dis*. [Internet] 2020 [citado 12/10/21]; 26(8). Disponible en: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/26/8/19-1159_article
11. Brandel JP, Vlaicu MB, Culeux A, Belondrade M, Bougard D, Grznarova K, et al. Variant Creutzfeldt-Jakob Disease Diagnosed 7.5 Years after Occupational Exposure. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 [citado 12/10/21]; 381(1): 1-3. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32609989/>
12. Martheswaran T, Desautels JD, Moshirfar M, Shmunis KM, Ronquillo YC, Hoopes PC. A Contemporary Risk Analysis of Iatrogenic Transmission of Creutzfeldt-Jakob Disease (CJD) via Corneal Transplantation in the United States. *Ophthalmol Ther* [Internet]. 2020 [citado 12/10/21]; 9(3): 465-83. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7406626/>
13. Qavi AH, Imran TF, Hasan Z, Ilyas F, Ghani U, Assad S, et al. Serial Magnetic Resonance Imaging in Creutzfeldt-Jakob Disease: a Case Report and Literature Review. *Cureus*. [Internet] 2017 [citado 12/10/21]; 9(3): e1095. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5392034/>

14. Giró MLH, González MA, Herrera AD, Rojas NBA, García RDLN, Almeida JC. Prevalencia de la Hipertensión Arterial en trabajadores de una institución de salud. *Revista Cubana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular* [Internet]. 2017 [citado 12/10/21]; 23(2): 322-7. Disponible en: <http://www.revcardiologia.sld.cu/index.php/revcardiologia/article/view/697/html> 82
15. Sacco S, Paoletti M, Staffaroni AM, Kang H, Rojas J, Marx G, et al. Multimodal MRI staging for tracking progression and clinical-imaging correlation in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuroimage Clin* [Internet]. 2021 [citado 12/10/21]; 30: 102523. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7906895/>
16. Sitammagari KK, Masood W. Creutzfeldt Jakob Disease. Treasure Island (FL): StatPearls [Internet]. 2022 [citado 12/10/21]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507860/>
17. Younes K, Rojas JC, Wolf A, Sheng-Yang GM, Paoletti M, Toller G, et al. Selective vulnerability to atrophy in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Clin Transl Neurol* [Internet]. 2021 [citado 12/10/21]; 8(6): 1183-99. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8164858/>
18. Rhoads DD, Wrona A, Foutz A, Blevins J, Glisic K, Person M, et al. Diagnosis of prion diseases by RT-QuIC results in improved surveillance. *Neurology* [Internet]. 2020 [citado 12/10/21]; 95(8): e1017-26. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32571851/>
19. Mahboob HB, Kaokaf KH, Gonda JM. Creutzfeldt-Jakob Disease Presenting as Expressive Aphasia and Nonconvulsive Status Epilepticus. *Case Rep Crit Care* [Internet]. 2018 [citado 12/10/21]; 2018: 5053175. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5832162/>