

DEMENCIA CON CUERPOS DE LEWY Y DEMENCIA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON: Revisión Actualizada del Diagnóstico y Tratamiento

Custodio, Nilton ¹; Escobar, Juan ²; Montesinos, Rosa ¹; Altamirano, Juan ³.

RESUMEN

La demencia con cuerpos de Lewy y la demencia de la enfermedad de Parkinson son reconocidas ahora como dos entidades distintas que forman parte del espectro de una misma enfermedad: Enfermedad por cuerpos de Lewy. Ambas, se caracterizan patológicamente por el depósito de la proteína sinucleína, y clínicamente por una mixtura variable de características cognitivas, neuropsiquiátricas y extra-piramidales. Es importante diferenciarlas de la enfermedad de Alzheimer y de otras demencias degenerativas, y en ello es útil las guías prácticas publicadas por la Academia Americana de Neurología y el Consorcio para el diagnóstico de Demencia con cuerpos de Lewy. No obstante, las respuestas clínicas son impredecibles, los inhibidores de colinesterasas han demostrado brindar beneficios cognitivos, funcionales y conductuales; pero sobre todo que no afectan las características motoras del parkinsonismo. Teniendo claro, que el manejo clínico actual de ambas entidades es meramente sintomático, los principales retos en el futuro son mejorar el conocimiento de la fisiopatología, determinar la expresión fenotípica clínica y desarrollar terapias que modifiquen el curso de la enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Demencia con cuerpos de Lewy., Demencia de la Enfermedad de Parkinson., Sinucleinopatías., Demencias degenerativas.

SUMMARY:

The dementia for Lewys' bodies and dementia for Parkinson's disease are know how two different

1 Unidad de Diagnóstico de Deterioro Cognitivo y Prevención de Demencia-Servicio de Neurología y Servicio de Neuro-Rehabilitación. Clínica Internacional Lima Perú. niltoncustodio@neuroconsultas.com

2 Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima. Perú

3 Servicio de Neurología. Clínica Angloamericana. Lima. Perú.

entities that forms part of the same disease: Disease for Lewys' bodies. They both are characterised for the same stored of synuclein protein, and clinically for a mixed variable of cognitive, neuropsychiatry and extrapyramidal characteristics. It is very important differentiate between Alzheimer's and another degenerative disease. For this reason, the guides of American Academy of Neurology and the Holding for Diagnosis of Dementia with Lewys' bodies are very important in diagnosis and treatment. However; the clinics responses are indispensables, the cholinesterases inhibitors have demonstrated give cognitive, functional and behavioural improves; but overall not affecting the motor characteristics of Parkinsonism. Having clear, that clinic management of both entities are symptomatic, the principal challenges in the future are improve the knowledge of physiopathology, determine the clinic phenotypical expression and development therapies that modify the course of disease.

INTRODUCCIÓN:

No han pasado muchos años desde cuando se pensaba que la demencia era usualmente debido a Enfermedad de Alzheimer (EA) o a enfermedad cerebrovascular, planteando de lejos a la EA, como la primera causa. No obstante, EA sigue siendo la primera causa, la demencia con Cuerpos de Lewy (DCL) es ahora reconocida como una causa de demencia que se encuentra en incremento [1,2]. DCL debe ser reconocida como una entidad distinta de la EA y de la Enfermedad de Parkinson (EP) con demencia, también conocida como demencia de la enfermedad de Parkinson (DEP) [3]. DCL es la segunda causa más común de demencia degenerativa, afectando al 15-25% de pacientes con demencia en series de autopsias de pacientes hospitalarios[4,5]. DCL ha recibido diversas denominaciones durante la década pasada, incluyendo enfermedad por cuerpos de Lewy difusos[6], demencia por cuerpos de Lewy[7], variante con cuerpos de Lewy de la enfermedad de Alzheimer[8], demencia senil del tipo cuerpos de Lewy[9] y demencia asociada con cuerpos de Lewy corticales[10]. Las guías para el

diagnóstico clínico [4,11] contemplan una demencia de tipo cortical, fluctuaciones en la cognición, características motoras de Parkinsonismo, y síntomas psiquiátricos. Caídas repetidas, síncope, pérdida transitoria de conciencia, sensibilidad a neurolépticos, delusiones sistematizadas y desórdenes conductuales del sueño REM han sido propuestos como características de soporte para el diagnóstico clínico. Así la DCL y la DEP son dos síndromes bien definidos; no obstante los criterios clínicos de consenso han sido sólo establecidos para DCL[4], sin que se hayan propuesto o establecido criterios clínicos de diagnóstico para DEP. La arbitraria "regla del año" se usa hasta la actualidad, para separar DCL de DEP; el inicio de demencia dentro de los 12 meses de parkinsonismo, califica como DCL; mientras que más de 12 meses de parkinsonismo antes del desarrollo de demencia califica para DEP. Sin embargo la superposición de síntomas y la patología de EP, EA y DCL tiene implicancias para un tratamiento apropiado, pues el tratamiento con neurolépticos de algunos pacientes con DCL pueden causar un severo empeoramiento de su condición[12,13].

Los hallazgos neuropatológicos en DCL, consisten en formación de cuerpos de Lewy (CL), los cuales son más frecuentemente localizados en la corteza cerebral, núcleos del tronco cerebral (sustancia negra y locus coeruleus) y estructuras antero-basales[7-9].

El perfil neuropsicológico de DCL se basa en la disfunción de diversos dominios, especialmente atención, funciones ejecutivas y habilidades visoperceptuales[14].

DCL se caracteriza por deficiencia colinérgica más severa que la EA. Se ha demostrado que los pacientes con DCL tienen mayor actividad de los receptores muscarínicos post-sinápticos, los cuáles los hacen buenos candidatos para el tratamiento con inhibidores de Colinesterasas (IChE) [15]. El tratamiento con IChE puede mejorar los trastornos conductuales y psicológicos, así como la deficiencia cognitiva en pacientes con DCL.

Así pues, teniendo claro que el diagnóstico de DCL sigue siendo un reto clínico; es extremadamente importante que ésta sea reconocida correctamente por dos poderosas razones: Primero, existe evidencia suficiente, para afirmar que los pacientes con DCL responden positivamente al tratamiento con IChE; y segundo, los neurolépticos, sobre todo los antipsicóticos típicos, pueden inducir reacciones extrapiramidales que comprometen la vida de los pacientes con DCL. Estas reacciones adversas incluyen bradicinesia, rigidez generalizada, mioclonus, tremor, confusión y disartria marcada; por lo que los neurolépticos típicos deben ser evitados.

EPIDEMIOLOGÍA

En estudios clínicos poblacionales de personas mayores de 65 años de edad la prevalencia

de DCL y DEP se ha reportado en 0.7% y 0.3% respectivamente, lo cual sugiere que cada una de ellas podría representar más del 10% de todos los casos de demencia; una proporción consistente con las tasas de 10-15% encontradas en las series hospitalarias basadas en autopsias[5]. Un estudio en comunidad de personas mayores de 85 años de edad encontró que un 5% reunió los criterios del Consorcio para DCL (3.3% casos probables y 1.7% para casos posibles) representando 22% de todos los casos de demencia[16], similar a otros estimados clínicos, y consistente con los estimados de prevalencia de cuerpos de Lewy en un registro de casos de demencia seguidos hasta la realización de la autopsia[17].

Los pacientes con EP tienen un riesgo incrementado de desarrollar demencia, según lo demuestran grandes estudios europeos basados en comunidad[18]. En una revisión sistemática de estudios de prevalencia de DEP, 24-31% de pacientes tienen demencia y 3-4% de la carga de demencia en la población es debida a DEP[19]. La prevalencia acumulada de DEP es seis veces mayor que en sujetos sin EP, pareados para edad; y alcanza el 78% después de 8 años de seguimiento [20]. En ese mismo sentido, el estudio de Hely y colaboradores [21], que es un seguimiento a largo plazo(15-18 años) de pacientes con EP, también confirma la elevada tasa de demencia en la EP.

NEUROPATOLOGÍA

El marcador principal de DCL es la presencia de CL en el tronco cerebral y estructuras corticales. En el tronco cerebral, los CL son encontrados en la sustancia negra y el locus coeruleus. También son comunes en los núcleos basales de Meynert. Estos CL sub-corticales consisten de un núcleo amorfo, denso rodeado por un halo filamentosos, están típicamente rodeados y uno o más pueden presentarse en el citoplasma de la neurona. Por otro lado, los CL corticales, son menos definidos y raramente tienen un núcleo definitivo. Los CL son agregados citoplásmicos esféricos eosinofílicos, que contienen una variedad de proteínas, siendo, la principal: alfa-sinucleína. No obstante, la presencia de CL es la única característica esencial para el diagnóstico patológico de DCL, las Neuritas de Lewy (NL) en la región CA2-3 del hipocampo, llamadas también neuritas distróficas, la patología de tipo Alzheimer en la corteza cerebral, la pérdida neuronal en los núcleos del tronco cerebral, y cambios espongiiformes en la corteza tras-entorrinal, son hallazgos frecuentes en DCL[4,22,23].

La coloración Hematoxilina-Eosina (H-E) tiñe adecuadamente los CL localizados en tronco cerebral, mientras que es insuficiente para teñir CL de localización cortical, y además, es incapaz de detectar NL. La tinción por inmunohistoquímica de Ubiquitina tiñe inequívocamente CL y NL; pero sólo puede ser recomendada cuando hay mínima posibilidad de concurrencia con patología de EA, pues Ubiquitina

también está presente en ONF, y puede ser fácilmente confundido con CL [4,22-24]. La tinción por inmunohistoquímica de alfa-sinucleína ha mostrado ser más sensible y específica[24, 26].

En las guías del Consorcio para el diagnóstico patológico de DCL[4], DCL fue clasificado en 3 subtipos patológicos que incluyeron el tipo de predominio en tronco cerebral, el tipo límbico y el tipo neocortical, basado en la distribución de CL. Sin embargo, esta clasificación resulta siendo poco práctica dado que el límite clínico entre DCL y DEP no es fácilmente distinguible, y además los CL son también observados en otras enfermedades neurodegenerativas, incluyendo EA. Así, se ha planteado que en EP, los CL son prominentes en las estructuras del tronco cerebral y raras en la corteza; mientras que en DCL, ellos son comunes en el sistema límbico (forma transicional de DCL) o el sistema límbico y el neocórtex (forma neocortical de DCL). Por otro lado, en EP existe deficiencia dopaminérgica nigro-estriatal y también deficiencia colinérgica neocortical, particularmente en pacientes con demencia[27]. Los estudios neuropatológicos de DEP indican que los CL corticales difusos son el principal sustrato de la demencia en estos pacientes[28]. Los pocos estudios que comparan DEP y DCL han sido realizados basados en la "regla del año" descrita según los criterios de McKeith[4]; es decir, los pacientes con menos de 1 año de parkinsonismo previo a la demencia son catalogados como DCL, mientras que los pacientes con duración del parkinsonismo mayor a un año, antes del desarrollo de la demencia son diagnosticados como DEP. Usando esta definición, algunos reportes preliminares han sugerido que los pacientes con DCL tienen significativamente mayor patología de CL cortical y atrofia más pronunciada, que en aquellos con DEP[23]. Por el contrario, un reciente reporte no identifica diferencias significativas en patología cortical de tipo CL o tipo EA entre ambas condiciones (DCL vs DEP), no obstante el tamaño muestral del grupo con DEP fue pequeño[13]. Más recientemente, el estudio de Ballard y colaboradores ha demostrado una clara relación entre la mayor duración de la EP previo al inicio de la demencia y las características neuropatológicas y neuroquímicas (menor carga de patología por alfa-sinucleína cortical y menor puntaje de placas de amiloide según CERAD)[29]. Esta distinción arbitraria de un año, es útil para estudios genéticos y moleculares, así como para ensayos terapéuticos. Los investigadores más críticos dicen que no se puede separar como dos entidades distintas, y plantean que ambas (DEP y DCL) reflejarían un espectro único de dos enfermedades que se presentan con fenotipos diferentes (se ha planteado, que el continuum sería EP-DEP-DCL), pero que tienen la misma explicación molecular: los CL y la alfa-sinucleína, y por lo tanto, es válido, para evitarse problemas denominarlas como Enfermedad por cuerpos de Lewy[12,13].

Otro problema se presenta cuando las características clínicas del paciente con demencia tienen límites escasamente claros para diferenciar EA de DCL[30], pues, los pacientes con DCL (inicio sobre los 60 años de edad) tienen placas de beta-amiloide (llamadas también placas neuríticas, o placas maduras, o placas seniles), además de CL corticales. Así mismo, aproximadamente la mitad de casos de DCL tienen Ovillos NeuroFibrilares (ONF); pero, la abundancia de la formación de ONF es menos severa en DCL que en EA. Para un mejor diagnóstico patológico el Consorcio [24] ha mejorado sus recomendaciones; así en 1996 [4], para evaluar la posibilidad de EA, se siguieron las recomendaciones del Protocolo CERAD[31], que evaluaba fundamentalmente Placas Neuríticas; mientras que para el 2005, se recomienda además seguir el protocolo propuesto por el NIA-Reagan Institute[32], usando un algoritmo que evalúa además, ONF[24]. Los pacientes con criterios clínicos del Consorcio para DCL, que muestran escasa cantidad de ONF, muestran más características clínicas nucleares de DCL; mientras que aquellos con mayor cantidad de ONF, muestran un patrón más similar a la EA[27,32]. El correlato clínico-patológico revela que la severidad de la demencia en DCL está asociado significativamente con la abundancia de CL corticales. De esta manera, los hallazgos neuropatológicos que predicen el síndrome clínico de DCL están directamente relacionados a la severidad de la patología CL, e inversamente proporcional a la severidad de la patología concurrente compatible con EA [24], cómo ya se ha demostrado en estudios previos donde la exactitud diagnóstica clínica para DCL es alta en pacientes con carga baja de patología tipo EA[33,34]. De hecho, la presencia de patología tipo EA está asociada con compromiso más severo de memoria, mientras que la patología tipo DCL está asociada con mayor disfunción ejecutiva y viso-espacial[3]. Sin embargo los estudios difieren al correlacionar el tipo de patología y la tasa de declinación cognitiva. Kraybill y colegas [35]reportaron que pacientes con patología mixta (tipo EA y DCL) tienen tasas de declinación cognitiva más rápida; mientras que Johnson y colaboradores [36]encontraron que la tasa de declinación cognitiva en pacientes con DCL, EA y DCL combinada con EA, fueron similares.

Las recomendaciones actuales del Consorcio [24] para las muestras de especímenes cerebrales, son similares a las sugeridas en 1996 [4]; vale decir las muestras a ser evaluadas deben incluir especímenes del tronco cerebral (núcleos del IX-X nervios craneales, Locus Coeruleus y Sustancia Nigra), de la corteza (Temporal, Frontal y Parietal) y de las áreas límbicas y basales (Núcleo basal de Meynert, amígdala, corteza tras-entorrinal y cingular).

DIAGNÓSTICO

El Consorcio para el diagnóstico de DCL ha publicado los criterios revisados para el diagnóstico clínico y patológico de DCL en un tercer reporte[24], dado que según investigaciones posteriores al reporte

inicial[4], los criterios clínicos para DCL probable tienen aceptable especificidad, pero una sub-óptima sensibilidad[2,37]. Los criterios han sido modificados (Tabla 1) para incorporar ítems adicionales indicativos de patología tipo CL. La declinación cognitiva discapacitante y progresiva es el requisito principal para el diagnóstico de DCL, y se le denomina característica central. Las características sugestivas han demostrado ser más frecuentes en DCL que en otros desórdenes demenciales, y las características de soporte, pueden presentarse; pero, con baja especificidad. Los desórdenes conductuales del Sueño REM, sensibilidad neuroléptica severa y actividad reducida de los transportadores de dopamina estriatales son las características sugestivas de gran peso diagnóstico para DCL. Si una o más de ellas está presente en una demencia progresiva, con una o más de las características nucleares (Fluctuación en la cognición, alucinaciones visuales recurrentes, y características espontáneas de parkinsonismo), un diagnóstico de DCL probable puede ser realizado. Los criterios resultan siendo muy útiles en la práctica clínica; sin embargo, se requieren estudios clínico-patológicos prospectivos para establecer su valor predictivo.

Recientemente la Academia Americana de Neurología ha publicado unas guías prácticas para la evaluación y tratamiento de la depresión, psicosis y demencia en EP [38]. Esta guía basada en evidencias, viene a llenar un enorme vacío en la evaluación y el tratamiento de la DEP. En un estudio clase I, el examen cognitivo de Cambridge (CAMCog) y el examen mínimo del estado mental (MMSE) fue aplicado a 126 pacientes con EP de comunidad e instituciones, en el cual, el 44% tuvo demencia, basado en DSM-IV. Tanto CAMCog y MMSE tuvieron sensibilidad similar (95% y 98%); sin embargo el CAMCog (94%) fue más específico que MMSE (77%). Se concluye, que el MMSE Y CAMCog son probablemente útiles para descartar demencia en pacientes con EP (evidencia clase I); y que el MMSE es tan sensible como CAMCog, y rápido de administrar, pero menos específico. Finalmente, se recomienda que el MMSE y CAMCog pueden ser considerados como herramientas de descarte de demencia para pacientes con EP (Recomendación nivel B).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Característica Central:

Demencia: La declinación cognitiva progresiva es un requisito mandatorio para el diagnóstico de DCL. El compromiso de la memoria no necesariamente ocurre en estadios tempranos, pero es evidente con la progresión de la enfermedad. Se describe relativa preservación de la memoria de corto y mediano plazo, y gran compromiso de la fluencia verbal y la percepción visual. Los pacientes con DCL reflejan el compromiso cortical y subcortical, pero sobre todo el

compromiso subcortical expresado en el desorden de atención y disfunción viso-espacial[14,39], que ayuda a diferenciar este desorden de la EA, pues los pacientes con DCL responden mejor que los pacientes con EA, a las tareas de memoria verbal, pero responden peor a las tareas de habilidades viso-espaciales[40]. No obstante, este perfil puede ser fácil de reconocer al inicio y durante la evolución de la enfermedad pero muy difícil en , cuando ésta alcanza estadios avanzados, debido al compromiso global.

Como ya hemos dicho, más del 75% de pacientes con EP, desarrollan demencia después de los 10 años de iniciado los síntomas motores, pero en la práctica clínica diaria, resulta difícil diferenciar DEP de DCL; pues, no existen criterios de consenso para DEP. Los criterios del consorcio para DCL en 1996; distinguieron DEP de DCL, no sobre la base de alguna característica clínica o patológica en particular, si no sobre la base de "la regla arbitraria del año", y aún es recomendada por el tercer reporte del Consorcio[24].

Características nucleares

Cognición Fluctuante: Se caracteriza por grados variables de atención y alerta, que puede durar minutos, horas o inclusive, días, y se presenta en el 50-75% de pacientes con DCL[2].

Alucinaciones Visuales Recurrentes: Se presentan como situaciones vívidas, coloridas, tridimensionales, que incluyen objetos animados, habitualmente animales y personas. Se caracterizan por ser complejas, recurrentes y persistentes[2,24]. Según McKeith, las alucinaciones fueron estables en el grupo placebo durante las 20 semanas del tratamiento con Rivastigmina[41]; y así lo demuestra también Ballard y colaboradores[42] en su cohorte de 52 semanas. La naturaleza persistente de las alucinaciones visuales en DCL, ayuda a distinguirlas de los disturbios perceptuales transitorios que se presentan en otras demencias y en el delirio.

Las características de las alucinaciones son similares a las observadas en la enfermedad de Parkinson, es decir sobre animales o personas ingresando a su domicilio [2,24].

El índice neuro-psiquiátrico (NPI) es útil tanto como prueba de descarte, así como para evaluar frecuencia y severidad; pero, no para distinguirla de otras alucinaciones en otras modalidades sensoriales. Los cuidadores tienden a subestimar estos síntomas, por lo que los pacientes en los estadios iniciales pueden contribuir acerca de su presencia y características[24]. Barnes y colaboradores[43], sugieren que las alucinaciones se originan de la combinación de un proceso perceptual defectuoso de los estímulos ambientales y menor recolección detallada de la experiencia, combinada con la generación intacta de la imagen. Para Harding y colaboradores[44], las alucinaciones visuales están relacionadas con mayor número de CL en el lóbulo temporal anterior, lóbulo

temporal inferior y en la amígdala, que son áreas generadoras de imágenes visuales complejas. Por otro lado, imágenes de perfusión cerebral demuestran menor respuesta occipital en las áreas identificadas como corteza visual primaria y secundaria. Las alucinaciones visuales están asociadas con una profunda deficiencia cortical de acetilcolina, y son predictoras de una mejor respuesta a IChE[45].

Parkinsonismo: Los signos extrapiramidales se presentan en 25 a 50% de pacientes con DCL, y muchos más, los van a desarrollar en el transcurso de la enfermedad[2]. No obstante cerca del 25% de casos de DCL sometidos a autopsia no han presentado signos extrapiramidales; de hecho, una de las razones para perder clínicamente casos de DCL, en una serie prospectiva clínico-patológica fue la ausencia de parkinsonismo[46]; pero parece ser que cuando lo presentan; éstos, son severos. El compromiso axial del parkinsonismo en DCL (severa inestabilidad postural y amimia, más que temblor) refleja el compromiso motor no dopaminérgico. El fenotipo parkinsoniano de inestabilidad postural-dificultad para la marcha está sobrerrepresentado en DCL, pero también en DEP; mientras que el fenotipo inestabilidad postural-dificultad para la marcha-tremor dominante es más frecuente en el grupo de pacientes con EP no dementes[2,3,24]. La aparición de los signos extrapiramidales en EP, DEP y DCL podrían representar un continuum de síntomas con desviación hacia el compromiso de los sistemas motores no dopaminérgicos desde la EP hasta la DCL. Esto es consistente con los hallazgos que las características motoras mediadas por vías no dopaminérgicas (discurso, postura y balance) están más fuertemente asociadas con la incidencia de demencia en EP, que con temblor-rigidez-bradicinesia[24]. No obstante algunos estudios han reportado una falta de respuesta a levodopa en pacientes con DCL, esto reflejaría la dosis sub-terapéutica por los probables efectos neuropsiquiátricos colaterales de la droga; pero el grueso de la evidencia sugiere, que a dosis efectivas, levodopa alivia los síntomas motores de pacientes con DCL[47]. En el balance, la evidencia concerniente a síntomas motores asociados a DEP y DCL, soportan el consenso creciente que estos desórdenes son más similares que diferentes, y que la distinción entre ellas es artificial.

Características sugestivas

Desórdenes conductuales del sueño REM: Los desórdenes conductuales del sueño REM (DCSR) son una parasomnia, manifestado por sueños vívidos y aterradores asociados con conductas motoras simples o complejas durante el sueño REM, pero sin atonía muscular. Los pacientes parecen actuar en sus sueños, vocalizando, estirando sus extremidades, y caminando al rededor de la cama, algunas veces actúan violentamente[2,3,24]. Las imágenes visuales vívidas son frecuentemente reportadas, no obstante, los pacientes tienen escasos recuerdos de estos

episodios. La historia es obtenida de los compañeros de cama, quienes reportan estos síntomas, muchos años antes del inicio de demencia y parkinsonismo. Los DCSR están frecuentemente asociados con una sinucleinopatía subyacente (EP, DCL, Atrofia Multisistémica-AMS) y sólo raramente con otros desórdenes neurodegenerativos (amiloidopatía y taupatía). Otros desórdenes asociados al sueño en DCL, incluyen somnolencia diurna excesiva, el cual puede contribuir a los patrones de fluctuación.

Sensibilidad a neurolépticos: Se caracteriza por inicio agudo o exacerbación de parkinsonismo y compromiso de conciencia. Aproximadamente el 50% de pacientes con DCL reciben antipsicóticos típicos o atípicos y no presentan reacciones adversas, pero una historia de tolerancia a neurolépticos no excluye el diagnóstico de DCL. Por el contrario una historia de severa sensibilidad a neurolépticos es sugestiva de DCL[24].

Imágenes de los transportadores de dopamina: Los cambios asociados a DCL incluye preservación del hipocampo y volumen del lóbulo temporal medial en Imágenes por Resonancia Magnética (IRM), e hipoperfusión occipital en el SPECT (Tomografía cerebral por emisión de fotón único). Otras características como atrofia generalizada, cambios en la sustancia blanca y tasas de progresión de atrofia cerebral total no son útiles en el diagnóstico diferencial[2,24]. En cambio, la pérdida de actividad en el transportador de dopamina (DAT) en el núcleo caudado y putamen, un marcador de degeneración nigroestriatal, puede ser detectado por SPECT dopaminérgico y ha probado utilidad en el diagnóstico diferencial. Una sensibilidad del 83% y especificidad del 100% ha sido reportado en la asociación de un SPECT anormal con un diagnóstico por autopsia de DCL[48].

Según Mac Keith[24], las imágenes funcionales de los DAT definen la integridad del sistema dopaminérgico nigroestriado y actualmente es la principal aplicación clínica para el soporte diagnóstico de pacientes con tremor de etiología incierta. Las imágenes con ligandos específicos para DAT, por ejemplo el FP-CIT (fluoropropil-Carbometoxy-Iodofenil-norTropano), beta-CIP, IPT, TRODAT representan marcadores para degeneración neuronal presináptica. Las imágenes de DAT son anormales en EP idiopático, AMS y Parálisis Supranuclear Progresiva (PSP). Una actividad disminuida a nivel estriatal de los DAT también ocurre en DCL, pero es normal en EA[49], lo que convierte a la imágenes con DAT, particularmente útil en la diferenciación de ambos desórdenes[48,50].

Características de Soporte

Son síntomas comúnmente presentes en DCL pero sin suficiente especificidad diagnóstica para ser considerados características nucleares o sugestivas. La entrevista rutinaria de un paciente con demencia debe incluir la búsqueda de tales síntomas (Tabla 1), pues los pacientes y sobre todo los cuidadores pueden no considerarlos parte del proceso demencial[24]. Una

disfunción autonómica severa puede ocurrir tempranamente en el curso de la enfermedad, produciendo hipotensión ortostática, inestabilidad neurocardiovascular, incontinencia urinaria, constipación, impotencia y dificultades para la deglución y salivación. La disfunción autonómica puede también contribuir a las caídas repetidas, síncope y la pérdida transitoria de conciencia que se observa en pacientes con DCL[3,24].

Características de Exclusión

Si bien es cierto, es de extrema importancia, excluir la posibilidad de alguna enfermedad sistémica o neurológica que explique el cuadro clínico, ésta resulta siendo en muchos casos, particularmente difícil, dado que estudios de imágenes y de patología sugieren que las lesiones de sustancia blanca, cambios microvasculares y estados lacunares pueden presentarse en más del 30% de casos de DCL confirmados por autopsia[46]. En tales casos, es apropiado denominar DCL con enfermedad cerebrovascular[24].

TRATAMIENTO

Manejo de síntomas no cognitivos

El manejo del paciente con DCL es complejo y las recomendaciones basadas en evidencias es limitada, por lo que nos remitiremos a los consensos de la opinión de expertos en tratar DCL; en la cual forma un eslabón fundamental, la intervención no farmacológica, la cual nos es motivo de esta revisión.

Levodopa puede ser usado para los síntomas motores de tanto DCL como DEP. La medicación debe ser iniciada a bajas dosis, e incrementada lentamente hasta la dosis mínima requerida para disminuir la discapacidad sin exacerbar los síntomas psiquiátricos. A estas alturas, ya no hay lugar a dudas que los anticolinérgicos deben ser evitados [3,24].

Las alucinaciones visuales son los síntomas psiquiátricos más comúnmente experimentados y son frecuentemente acompañados por delusiones, ansiedad y disturbios conductuales. Cuando se requiere intervención farmacológica, los IChE y antipsicóticos atípicos son las opciones. Estudios de tipo abiertos han demostrado la efectividad de los 3 IChE en DCL y DEP, pero ensayos controlados con placebo sólo han sido realizados con Rivastigmina [41,51]. La reducción reportada en la frecuencia e intensidad de alucinaciones visuales parece ser mediada, al menos en parte por la mejoría en la función atencional, pues la presencia de alucinaciones visuales está asociada con el mayor compromiso cognitivo[45]. Sin embargo, con los IChE los efectos adversos de hipersalivación, lagrimeo, y frecuencia urinaria pueden ocurrir, además de los síntomas gastrointestinales usuales, así como la posibilidad de una exacerbación dosis-dependiente de características motoras extrapiramidales. Sí se

presenta la persistencia de estos síntomas, se puede elegir un antipsicótico atípico, teniendo en cuenta la posibilidad de una reacción de hipersensibilidad. Pero lo que sí está claro, es que los antipsicóticos típicos deben ser evitados. Los elegidos, a pesar de no tener a la fecha ensayos clínicos controlados, incluyen quetiapina, clozapina y aripiprazole[24].

La depresión es común, tanto en DCL, como en DEP, y no existen estudios sistemáticos sobre su manejo. Pero sí está claro, que los antidepresivos tricíclicos y aquellos con propiedades anticolinérgicas deben ser evitados. Los preferidos deben ser los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores selectivos de la recaptación de nor-adrenalina (IRSN)[24]. La apatía se maneja aceptablemente con IChE[41].

Los desórdenes del sueño son frecuentes en enfermedad con Cuerpos de Lewy, y suelen ser una característica temprana. Los desórdenes conductuales del sueño REM pueden ser tratados con clonazepam 0.25 mg al momento de acostarse, melatonina 3 mg al momento de acostarse, o quetiapine 12.5 mg al momento de acostarse, y titular lentamente, monitoreando para eficacia y eventos adversos[24,52]. Los IChE pueden ser útiles también en los disturbios del sueño[53].

Manejo de síntomas cognitivos

La marcada deficiencia colinérgica en pacientes con DEP y DCL sugieren la eficacia de los IChE en estas dos enfermedades, y es posible que el efecto benéfico sea mayor que lo observado en los pacientes con EA, para quienes ellos fueron originalmente desarrollados. Los IChE pueden ser beneficiosos para el compromiso cognitivo fluctuante, sobre todo en el impacto sobre el funcionamiento global y actividades de vida diaria[3,24,38,54]. El tamaño del efecto es reportado como mayor en pacientes con DCL, que el observado cuando se emplean para pacientes con EA[55]. Existen datos limitados del tratamiento a largo plazo[56,57] y no existen datos acerca de una posible acción sobre la modificación en el curso de la enfermedad.

Las recientes guías de la Academia Americana de Neurología[38] concluyen luego de una revisión sistemática de la literatura publicada hasta diciembre del 2004, que donepezilo o rivastigmina deben ser considerados en el manejo de pacientes con DEP (Recomendación nivel B), y rivastigmina debe ser considerada en el tratamiento de pacientes con DCL (Recomendación nivel B). Por otro lado, una revisión Cochrane acerca de la eficacia, seguridad, tolerabilidad y aspectos fármaco-económicos de los IChE en la DEP, concluye que rivastigmina mejora cognición y actividades de vida diaria, resultando en beneficio clínicamente significativo en cerca del 15% de los casos[58].

En el tratamiento de pacientes con DCL (Tabla 2) sólo un ensayo clínico randomizado (RCT) de grupos paralelos de 24 semanas con rivastigmina ha sido publicado[41] siendo la mayoría de ellos ensayos abiertos y de corta duración (16 semanas en promedio). Dejando claro, que existe un estudio abierto de largo plazo(96 semanas) con rivastigmina[56] , que no será analizado por ser un estudio abierto. De los 6 estudios que evaluaron MMSE, 3 estudios revelaron cambios significativos, y en ningún caso se reportó deterioro durante el periodo de tratamiento. La mejoría promedio del MMSE fue de 2.7(0.7-4.8). Uno de los estudios, el de Querfuth y colaboradores[59], en el cual no se observó efecto del tratamiento por IChE, usó una baja dosis de tacrine (80 mg); se asume que esta falta de efecto en el tratamiento estaría relacionada con la dosis sub-terapéutica. No se ha observado cambios en el parkinsonismo, tras el tratamiento con IChE. Una serie de casos[60], reportó empeoramiento del parkinsonismo (sobre todo en el temblor) en 2 de 9 pacientes; y otro estudio[61] mostró un lento progreso del parkinsonismo luego de los 6 meses de observación.

En el RCT de MacKeith[41] que incluyó 120 pacientes con DCL del Reino Unido, Italia y España, las mediciones de eficacia primaria fueron el inventario neuropsiquiátrico, NPI-4 (delusiones, alucinaciones, apatía y depresión) y un puntaje combinado computarizado de atención, memoria de trabajo y memoria episódica. Dado que, el trastorno conductual y la función atencional severamente comprometidas son características claves en DCL, se usó la suma de latencias del test de evaluación cognitiva computarizada (puntaje de velocidad) como medida de eficacia primaria, calculada como la suma de la memoria de trabajo numérica, memoria espacial, reconocimiento de palabras y tiempo de reacción al reconocimiento de figuras. Los pacientes con DCL, tras 20 semanas de tratamiento con rivastigmina, fueron significativamente menos apáticos y ansiosos, y tuvieron pocas alucinaciones y delusiones. Así mismo, en el sistema de evaluación cognitiva computarizada y los tests neuropsicológicos, los pacientes bajo tratamiento activo fueron significativamente más rápidos y mejores que los pacientes del grupo placebo, particularmente en las tareas con un sustancial componente atencional. Recientemente, Touchon y colaboradores[62] han publicado un análisis retrospectivo del estudio EXCEED, que es un estudio RCT que incluye aproximadamente 1000 pacientes con EA que recibieron tratamiento con donepezilo o rivastigmina por 2 años. Este análisis retrospectivo investigó si los pacientes con EA moderada-severa con y sin síntomas sugestivos de DCL, mostraban diferentes patrones de respuesta al tratamiento. Las mediciones de eficacia fueron la batería de compromiso severo (SIB), MMSE, escala de deterioro global (GDS), NPI y una escala de actividades de la vida diaria (ADCS-

ADL). 49 pacientes con EA y síntomas sugestivos de DCL recibieron tratamiento(25, rivastigmina y 24, donepezilo). En esta sub-población, los cambios desde el basal, después de 2 años de tratamiento con rivastigmina fueron significativamente mejores que los observados con el grupo donepezilo, en el análisis de SIB, MMSE y ADCS-ADL.

En el tratamiento de pacientes con DEP (Tabla 3) a la fecha, sólo existen tres RCT; uno de corte cruzado[63], el otro de grupos paralelos[64] y el de Emre y colaboradores[51], con su extensión abierta publicada por Poewe y colaboradores[57]

En 5 estudios, la mejoría en el MMSE después del tratamiento fue estadísticamente significativa. La mediana y la media (DS) de la mejoría promedio en el MMSE fue 2.1 y 2.3 (2.4) respectivamente, con un amplio rango de empeoramiento promedio de 0.7[64] a una mejoría promedio de 7.1[65] en el trabajo de Hutchinson , utilizando tacrine. En algunos estudios, respuestas individuales muy pronunciadas se han reportado. Seis estudios reportaron la proporción de pacientes con alucinaciones visuales quienes respondieron al tratamiento. De 37 pacientes con alucinaciones, 34 (92%) mejoraron, y en varios pacientes una marcada mejoría o remisión completa de los síntomas fue reportado. Muchos estudios reportaron ningún efecto en el parkinsonismo y empeoramiento del parkinsonismo, fue un raro efecto colateral. Por el contrario, marcada mejoría del parkinsonismo en algunos pacientes fue encontrado con tacrine[65] y galantamina[61].

En el RCT de Emre y colaboradores[51], 541 pacientes con DEP randomizaron para recibir rivastigmina (n=362) o placebo (n=179), siendo las mediciones de eficacia primaria, la parte cognitiva del Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAScog) y la impresión clínica global de cambio (ADCS-CGIC). Además el estudio incluyó como medidas de eficacia secundarias, ADCS-ADL, NPI, MMSE, Fluencia verbal, y prueba del dibujo del reloj. Los pacientes que recibieron rivastigmina mostraron mejoría significativa en la evaluación cognitiva (ADAScog) y en el funcionamiento global (ADCS-CGIC) desde la semana 16 y se mantiene con una ligera disminución hasta la semana 24, comparado con el placebo. De la misma manera, los pacientes que recibieron rivastigmina mostraron menor deterioro en ADCS-ADL, y mejoría de al menos 2 puntos en el NPI, y mejoría en la fluencia verbal y la prueba del dibujo del reloj a las 24 semanas del estudio. Se demuestra también que no hay alteración significativa en la escala motora del Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS-III). En la extensión abierta[57], ingresaron 334 pacientes y 273, completaron el estudio. A las 48 semanas, el puntaje total en ADAScog del grupo tratado mejoró 2 puntos por encima de la línea basal. Los pacientes del grupo placebo que en la extensión recibieron rivastigmina, experimentaron un beneficio cognitivo similar al grupo que recibió el tratamiento activo durante la fase doble

ciego. Así pues, el tratamiento con rivastigmina a largo plazo, parece ser bien tolerado y provee beneficios sostenidos en pacientes con DEP que permanecen en tratamiento por lo menos 48 semanas.

Los beneficios de rivastigmina sobre la atención en pacientes con DEP, han sido reportados por Wesnes y colaboradores, mediante un sistema de evaluación cognitiva computarizada[66]

En conclusión, el manejo de pacientes con DCL sigue siendo un reto clínico, por su dificultad diagnóstica, expresada por el fenotipo clínico heterogéneo. Es de gran utilidad el tercer reporte del Consorcio para el diagnóstico clínico de DCL, quedando aún pendiente, establecer criterios diagnósticos más claros para DEP. Los IChE, particularmente Rivastigmina ha demostrado ser eficaz y segura para el manejo de pacientes con DEP y DCL; siendo responsables de mejorar sobre todo las áreas de atención y concentración. Resulta de sumo interés clínico, el hecho de no empeorar el parkinsonismo. Pero, los futuros estudios de IChE deben incluir análisis fármaco-económicos, pero sobre todo guías clínicas para detección temprana de la enfermedad, cuándo empezar y cuándo detener el tratamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B. Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol* 2003; 2: 89–98.
2. McKeith I, Mintzer J, Aarsland D, Burn D, Chiu H, Cohen-Mansfield J. Dementia with Lewy bodies. *Lancet Neurol* 2004;3:19-28
3. Burn D. Cortical Lewy body disease and Parkinson's disease dementia. *Curr Opin Neurol* 2006; 19:572-579.
4. McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DW, Hansen LA, et al. Review. Consensus guidelines for the clinical pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on (DLB) international workshop. *Neurology* 1996;47:1113–1124.
5. Zaccai J, McCracken C, Brayne C. A systematic review of prevalence and incidence studies of dementia with Lewy bodies. *Age Ageing* 2005; 34: 561–566.
6. Kosaka K, Yoshimura M, Ikeda K, Budka H. Diffuse type of Lewy body disease: progressive dementia with abundant cortical Lewy bodies and senile changes of varying degree: a new disease? *Clin Neuropathol* 1984; 3: 185–192.
7. Gibb WRG, Esiri MM, Lees AJ. Clinical and pathological features of diffuse cortical Lewy body disease (Lewy body dementia). *Brain* 1987; 110: 1131–1153.
8. Hansen L, Salmon D, Galasko D. The Lewy body variant of Alzheimer's disease: a clinical and pathologic entity. *Neurology* 1990; 40: 1–8.
9. Perry RH, Irving D, Blessed G, Fairbairn A, Perry EK. Senile dementia of Lewy body type: a clinically and neuropathologically distinct form of Lewy body dementia in the elderly. *J Neurol Sci* 1990; 95: 119–139.
10. Byrne EJ, Lennox G, Godwin-Austen RB. Dementia associated with cortical Lewy bodies: proposed diagnostic criteria. *Dementia* 1991; 2: 283–284.
11. Highlights from the Third International Workshop on Dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia. Reconsidering Diagnostic Criteria for Dementia with Lewy Bodies. *Rev Neurol Dis* 2004;1:31–34.
12. McKeith IG, Mosimann UP. Dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2004;10:S15-S18.
13. Tsuboi Y, Dickson DW. Dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia: Are they different?. *Parkinsonism Relat Disord* 2005;11:S47-S51.
14. Collerton D, Burn D, McKeith I, O'Brien J. Systematic review and meta-analysis show that dementia with Lewy bodies is a visual-perceptual and attentional-executive. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003;16:229–237.
15. Wesnes KA, McKeith IG, Ferrara R, Emre M, Del Ser T, Spano PF, et al. Effects of rivastigmine on cognitive function in dementia with Lewy bodies: A randomised placebo-controlled international study using the Cognitive Drug Research computerised assessment system. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002; 13: 183–192.
16. Rahkonen T, Eloniemi-Sulkava U, Rissanen S, Vatanen A, Viramo P, Sulkava R. Dementia with Lewy bodies according to the consensus criteria in a general population aged 75 years or older. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 720–724.
17. Holmes C, Cairns N, Lantos P, Mann A. Validity of current clinical criteria for Alzheimer's disease, vascular dementia and dementia with Lewy bodies. *Br J Psychiatry* 1999; 174: 45–51.
18. De Lau LML, Schipper CMA, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MMB. Prognosis of Parkinson disease: risk of dementia and mortality: the Rotterdam study. *Arch Neurol* 2005; 62:1265–1269.
19. Aarsland D, Zaccai J, Brayne C. A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005; 10:1255–1262
20. Aarsland D, Tandberg E, Larsen JP, Cummings JL. Frequency of dementia in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1996;53:538–42.

21. Hely MA, Morris JGL, Reid WGJ, Trafficante R. Sydney multicenter study of Parkinson's disease: non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Mov Disord* 2005; 20: 190–199.
22. Hishikawa N, Hashizume Y, Yoshida M, Sobue G. Clinical and neuropathological correlates of Lewy body disease. *Act Neuropathol* 2003;105:341–350.
23. Iseki E. Dementia with Lewy bodies: Reclassification of pathological subtypes and boundary with Parkinson's disease or Alzheimer's disease. *Neuropathology* 2004;24: 72–78.
24. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Third report of the DLB Consortium. *Neurology* 2005; 65: 1863–1872.
25. Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M. Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature* 1997; 388: 839–840.
26. Gomez-Tortosa E, Newell K, Irizarry MC, Sanders JL, Hyman BT. Alpha-synuclein immunoreactivity in dementia with Lewy bodies: morphological staging and comparison with ubiquitin immunostaining. *Acta Neuropathol* 2000; 99: 352–357.
27. Tiraboschi P, Hansen LA, Alford M, SabBagh MN, Schoos B, Masliah E, et al. Cholinergic dysfunction in diseases with Lewy bodies. *Neurology* 2000;54:407–411.
28. Aarsland D, Perry R, Brown A, Larsen JP, Ballard C. Neuropathology of dementia in Parkinson's disease: a prospective, community-based study. *Ann Neurol* 2005;58:773–776.
29. Ballard C, Ziabreva I, Perry R, Larsen JP, O'Brien JO, McKeith I, et al. Differences in neuropathologic characteristics across the Lewy body dementia spectrum. *Neurology* 2006;67:1931–1934.
30. Lippa CF, McKeith I. Dementia with Lewy bodies: improving diagnostic criteria. *Neurology* 2003;60:1571–1572.
31. Mirra SS, Heyman A, McKeel D, Sumy SM, Crain BJ, Brownlee LM, et al. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD) II. Standardisation of the neuropathological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 1991; 41:479–486.
32. NIA. Consensus recommendations for the postmortem diagnosis of Alzheimer's disease. The National Institute on Aging, and Reagan Institute Working Group on Diagnostic Criteria for the Neuropathological Assessment of Alzheimer's Disease. *Neurobiol Aging* 1997;18(4suppl):S1–2.
33. Merdes AR, Hansen LA, Jeste DV, Galasko D, Hofstetter CR, Ho GJ, et al. Influence of Alzheimer pathology on clinical diagnostic accuracy in dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2003;60:1586–1590.
34. Lopez OL, Becker JT, Kaufer DI, Hamilton RL, Sweet RA, Klunk W, et al. Research evaluation and prospective diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Arch Neurol* 2002;59:43–46.
35. Kraybill M, Larson E, Tsuang D, Teri L, McCormick W, Bowen J, et al. Cognitive differences in dementia patients with autopsy-verified AD, Lewy body pathology, or both. *Neurology* 2005; 64:2069–2073.
36. Johnson D, Morris J, Galvin J. Verbal and visuospatial deficits in dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2005; 65:1232–1238.
37. Litvan I, Bhatia KP, Burn DJ, Goetz CG, Lang AE, McKeith I, et al. SIC Task Force Appraisal of clinical diagnostic criteria for parkinsonian disorders. *Mov Disord* 2003;18:467–486.
38. Miyasaki J, Shannon K, Voon V, et al. Practice parameter: evaluation and treatment of depression, psychosis, and dementia in Parkinson disease (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006; 66:996–1002.
39. Calderon J, Perry RJ, Erzincliglu SW, Berrios GE, Dening TR, Hodges JR. Perception, attention, and working memory are disproportionately impaired in dementia with Lewy bodies compared with Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:157–164.
40. Walker Z, Allan RL, Shergill S, Katona CLE. Neuropsychological performance in Lewy body dementia and Alzheimer's disease. *Br J Psychiatry* 1997; 170: 156–158.
41. McKeith I, Del-Ser T, Spano PF, Emre M, Wesnes K, Anand R, et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet* 2000; 356: 2031–36.
42. Ballard CG, O'Brien JT, Swann AG, Thompson P, Neill D, McKeith IG. The natural history of psychosis and depression in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease: persistence and new cases over 1 year of follow-up. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 46–49.
43. Barnes J, Boubert L, Harris J, Lee A, David AS. Reality monitoring and visual hallucinations in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 2003;41: 565–74.
44. Harding AJ, Broe GA, Halliday GM. Visual hallucinations in Lewy body disease relate to Lewy bodies in the temporal lobe. *Brain* 2002;125:391–403.
45. McKeith IG, Wesnes KA, Perry E, Ferrara R. Hallucinations predict attentional improvements with

- rivastigmine in dementia with Lewy bodies. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004;18:94–100.
46. McKeith IG, Ballard CG, Perry RH, Ince PG, O'Brien JT, Neill D, et al. Prospective Validation of Consensus criteria for the diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2000;54:1050-1058.
 47. Gnanalingham KK, Byrne EJ, Thornton A. Motor and cognitive function in Lewy body dementia: comparison with Alzheimer's and Parkinson's diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:243–252.
 48. Walker Z, Costa DC, Walker RW, Shaw K, Gacinovic S, Stevens T, et al. Differentiation of dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease using a dopaminergic presynaptic ligand. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 134–40.
 49. Piggott MA, Marshall EF, Thomas N. Striatal dopaminergic markers in dementia with Lewy bodies, Alzheimer's and Parkinson's diseases: rostrocaudal distribution. *Brain* 1999;122:1449–1468.
 50. O'Brien JT, Colloby SJ, Fenwick J, Williams ED, Firbank M, Burn D, et al. Dopamine transporter loss visualised with FP-CIT SPECT in dementia with Lewy bodies. *Arch Neurol* 2004;61:919–925.
 51. Emre M, Aarsland D, Albanese A, Byrne J, Deuschl J, Deyn PP, et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004;351:2509–2518.
 52. Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ. REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2004;17:146–157.
 53. Reading PJ, Luce AK, McKeith IG. Rivastigmine in the treatment of parkinsonian psychosis and cognitive impairment. *Mov Disord* 2001;16:1171–1174.
 54. Aarsland D, Mosimann UP, McKeith IG. Role of cholinesterase inhibitors in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2004;17:164–171.
 55. Samuel W, Caligiuri M, Galasko D, Lacro J, Marini M, McClure FS, et al. Better cognitive and psychopathologic response to donepezil in patients prospectively diagnosed as dementia with Lewy bodies: a preliminary study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15:794–802.
 56. Grace J, Daniel S, Stevens T, Shankar KK, Walker Z, Byrne EJ, et al. Long-term use of rivastigmine in patients with dementia with Lewy bodies: An open-label trial. *Int Psychogeriatr* 2001; 13: 199–205.
 57. Poewe W, Wolters E, Emre M, Onofrej E, Hsu C, Tekin S, et al. Long-term benefits of rivastigmine in dementia associated with Parkinson's disease: an active treatment extension study. *Mov Disord* 2006; 21:456–461.
 58. Maidment I, Fox C, Boustani M. Cholinesterase inhibitors for Parkinson's disease dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD004747.
 59. Querfurth HW, Allam GJ, Geffroy MA, Schiff HB, Kaplan RF. Acetylcholinesterase inhibition in dementia with Lewy bodies: results of a prospective pilot trial. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2000; 11:314-321
 60. Shea C, MacKnight C, Rockwood K. Donepezil for treatment of dementia with Lewy bodies: a case series of nine patients. *Int Psychogeriatr* 1998; 10:229-238
 61. Aarsland D, Hutchinson M, Larsen JP. Cognitive, psychiatric and motor response to galantamine in Parkinson's disease with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003; 18:937-941.
 62. Touchon J, Bergman H, Bullock R, Rapatz G, Nagel J, Lane R. Response to rivastigmine or donepezil in Alzheimer's patients with symptoms suggestive of concomitant Lewy body pathology. *Cur Med Res Opin* 2006;22:49-59.
 63. Aarsland D, Laake K, Larsen JP, Janvin C. Donepezil for cognitive impairment in Parkinson's disease: a randomised controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72:708-712
 64. Leroi I, Brandt J, Reich SG, Lyketsos CG, Grill S, Thompson R, et al. Randomized placebo-controlled trial of donepezil in cognitive impairment in Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19:1-8.
 65. Hutchinson M, Fazzini E. Cholinesterase inhibition in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61:324-325
 66. Wesnes KA, McKeith I, Edgar C, Emre M, Lane R. Benefits of rivastigmine on attention in dementia associated with Parkinson's disease. *Neurology* 2005;65:1654-1656.

Tabla 1

**Criterios revisados para el diagnóstico clínico de
Demencia con Cuerpos de Lewy (DCL)**

1. **Característica Central** (Esencial para diagnóstico de DCL probable o posible)
 - Demencia definida como declinación cognitiva progresiva suficiente para interferir con función social u ocupacional normal.
 - El compromiso de memoria puede no necesariamente ocurrir en estadios tempranos, pero es usualmente evidente, con la progresión de la enfermedad.
 - Deficiencias en las pruebas de atención, función ejecutiva y habilidades visuo-espaciales pueden ser especialmente prominentes.
2. **Características Nucleares** (Dos características son suficientes para el diagnóstico de DCL probable; una, para DCL posible)
 - Cognición fluctuante, con variaciones pronunciadas en atención y alerta.
 - Alucinaciones visuales recurrentes
 - Características espontáneas de parkinsonismo
3. **Características Sugestivas** (Sí una o más de éstas, está presente en presencia de una o más características nucleares, se puede realizar un diagnóstico de DCL probable. En ausencia de características nucleares, uno o más características sugestivas so suficientes para realizar un diagnóstico de DCL posible. Diagnóstico de DCL probable no puede ser realizado con sólo características sugestivas)
 - Desórdenes conductuales del sueño REM
 - Severa sensibilidad a neurolépticos
 - Disminución de la captación transportadores de dopamina en los ganglios basales demostrado por imágenes en SPECT o PET.
4. **Características de Soporte** (comúnmente presentes, pero no han probado especificidad diagnóstica)
 - Caídas repetidas y síncope
 - Pérdida inexplicable y transitoria de la conciencia
 - Disfunción autonómica severa
 - Alucinaciones en otras modalidades
 - Delusiones sistematizadas
 - Depresión
 - Preservación relativa de las estructuras del lóbulo temporal medial en la TC/IRM
5. **Un diagnóstico de DCL es menos probable**
 - En presencia de enfermedad cerebro-vascular evidente como signos neurológicos focales o en imágenes cerebrales.
 - En presencia de alguna otra enfermedad física o desorden cerebral lo suficientemente capaz de explicar en parte o todo el cuadro clínico.
 - Sí el parkinsonismo aparece por primera vez en una demencia de estadios severos.

Tabla 2
Resumen de estudios con Inhibidores de Colinesterasas
en el tratamiento de la Demencia con Cuerpos de Lewy (DCL)

Estudio, año	Droga	N	Diseño	Duración del tratamiento, semanas	MMSE basal	Medición de resultados	Cambios MMSE
McKeith, 2000	Rivastigmina	59/60	RCT	20	17.9	MMSE, NPI, UPDRS, CGIC	1.5
Lebert, 2000	Tacrine	19/20 EA	Abierto	12/14	19.0	DRS	
Querfurth, 1998	Tacrine	6/6 EA	Abierto	24	17.0	DRS, H&Y, UPDRS	
Samuel, 2000	Donepezilo	4/12 EA	Abierto	30	20.5	MMSE, BEHAVE-AD	4.8*
McKeith, 2000	Rivastigmina	11	Abierto	12	18.9	MMSE, NPI, UPDRS	0.7
Grace, 2001	Rivastigmina	29	Abierto	24 (96)	18.6	MMSE, NPI, UPDRS	2.7*
Edwards, 2004	Galantamina	25	Abierto	12 (24)	19	NPI, CDR, CGIC, MMSE, ADAScog, PSQI, FI	1.6*
Shea, 1998	Donepezilo	9	Serie de casos	16	19.9	MMSE, GDS, IADL,	4.4
Mac Lean, 2001	Rivastigmina	8	Serie de casos	15	ND	3MS, NPI	

* Mejoría estadísticamente significativa comparado con el basal.

RCT: Randomized Clinical Trial; MMSE: Mini-Mental State Examination; NPI: Neuro-Psychiatry Inventory; UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale; CGIC: Clinical Global Impression of Change; DRS: Mattis Dementia Rating Scale; H&Y: Hoehn-Yahr; BEHAVE-AD: Behavioural pathology in AD rating scale; CDR: Clinical Dementia Rating; ADAScog: Alzheimer's Disease Assessment Scale, part cognitive; PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index; FI: Fluctuation Inventory; IADL: Instrumental Activities of Daily Living scale; 3MS: Modified Mini-Mental Scale.

Tabla 3
Resumen de estudios con Inhibidores de Colinesterasas
en el tratamiento de la Demencia de la Enfermedad de Parkinson (DEP)

Estudio, año	Droga	N	Diseño	Duración del tratamiento, semanas	MMSE basal	Medición de resultados	Cambios MMSE
Poewe, 2006	Rivastigmina	273	Extensión abierta	48	19.4	ADAScog, CGIC, ADCS-ADL, MMSE, CDT, NPI	ND Mejoría 2 puntos ADAScog **
Emre, 2004	Rivastigmina	362/179	RCT	24	19.4	ADAScog, CGIC, ADCS-ADL, MMSE, CDT, NPI	0.8 (-0.2 placebo)** Mejoría sustancial en ADAScog**
Leroi, 2004	Donepezilo	16	RCT	18	26	MMSE, NPI, H&Y	-0.7
Aarsland, 2002	Donepezilo	14	RCT cruzado	10+10	20.8	MMSE, CGIC	2.1 (0.3 placebo)**
Kurita, 2003	Donepezilo	3	Chart Review	2-52	22.7	H&Y	ND
Reading, 2001	Rivastigmina	15	Abierto Lavado	14/3	20	MMSE, NPI, UPDRS-III	5.0*/-4.2
Minnit, 2003	Donepezilo	15	Abierto T/R/T	20/6/12	18	MMSE, NPI, UPDRS-III	3.8*/-4.4/5.4
Bergman, 2002	Donepezilo	6	Abierto	6	20.2	MMSE, GDS, SAPS, CGIC	-0.5
Bullock, 2002	Rivastigmina	5	Chart Review	20-52	20.6		3.7
Giladi, 2003	Rivastigmina	28	Abierto, lavado	26+8	19.5	ADAS, CGIC, MMSE	1.4/-1.2
Fabrini, 2002	Donepezilo	8	Abierto	8	25.2	MMSE,	0.3
Werber, 2001	Tacrine/ Donepezilo	7/4	Abierto	26	18.6	MMSE, ADAS, GDS	1.3
Aarsland, 2003	Galantamina	16	Abierto	8	17.7	MMSE, NPI	2.3*

* Mejoría estadísticamente significativa comparado con el basal.

** Diferencia estadísticamente significativa entre el tratamiento activo y el placebo

RCT: Randomized Clinical Trial; ADAScog: Alzheimer's Disease Assessment Scale, part cognitive; CGIC: Clinical Global Impression of Change; ADCS-ADL: Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Inventory; MMSE: Mini-Mental State Examination; CDT: Ten-point Clock-Drawing Test; NPI: Neuro-Psychiatry Inventory; H&Y: Hoehn-Yahr; UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale; GDS: Global Deterioration Scale; SAPS: Scale for Assessment of Positive Symptoms; ND: No Determinado.