



Revista Española de Geriatria y Gerontología

www.elsevier.es/regg



Tratamiento de la demencia por cuerpos de Lewy

Pedro J. Regalado Doña

Área de Psicogeriatría, CASM Hospital Benito Menni, Sant Boi de Llobregat, Barcelona, España

Palabras clave:

Demencia por cuerpos de Lewy
Memantina
Anticolinesterásicos
Parkinsonismo

RESUMEN

La demencia por cuerpos de Lewy es un tipo de demencia más frecuente de lo que se consideraba hasta hace poco, y que se caracteriza por la escasez de recursos terapéuticos y la dificultad de tratamiento por la sensibilidad a los neurolépticos presente en muchos de los pacientes que la sufren. Aunque es necesaria una mayor investigación en este campo, la estandarización de los criterios para su diagnóstico ha permitido mejorar los datos procedentes de la investigación. Actualmente, los anticolinesterásicos son fármacos de valor probado en esta indicación y hay pruebas cada vez mayores de que la memantina también puede resultar útil. Es importante no utilizar nunca neurolépticos típicos, que revisten gran peligro y, de entre los atípicos, aún a falta de resultados concluyentes, la quetiapina se perfila como la mejor opción.

© 2011 SEGG. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Treatment of Lewy body dementia

ABSTRACT

Lewy body dementia (LBD) is more frequent than previously considered and is characterized by the scarcity of therapeutic resources and the difficulty of treatment since many patients are hypersensitive to neuroleptics. Although further research is required in this field, standardization of the diagnostic criteria has improved the data obtained from research. Currently, anticholinesterase drugs have proven utility in LBD and there is increasing evidence that memantine can also be useful. Typical neuroleptics are dangerous in these patients and should never be used. Among atypical neuroleptics, quetiapine is the best option, although conclusive data are lacking.

© 2011 SEGG. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Lewy body dementia
Memantine
Anticholinesterase drugs
Parkinsonism

Generalidades

La enfermedad de Parkinson (EP) es una de las enfermedades neurodegenerativas más frecuentes. Clásicamente se la reconoce por la tríada caracterizada por rigidez, temblor y bradicinesia, a lo que se suma la alteración de los reflejos posturales. Pero en las últimas 2 décadas se ha hecho evidente que también hay síntomas no motores que afectan de forma importante al paciente, alterando su calidad de vida. Los síntomas psiquiátricos son especialmente relevantes, incluyendo depresión, psicosis y deterioro cognitivo¹. El deterioro cognitivo puede presentarse como consecuencia de una evolución muy prolongada de la EP o estar presente desde los primeros momentos de la enfermedad, apareciendo de forma casi simultánea. En este caso, la demencia resultante se denomina demencia por cuerpos de Lewy (DCLw), mientras que la demencia que surge tras una larga evolución de la EP se denomina EP con demencia (EPD).

En este artículo trataremos el tratamiento actual de la DCLw que, si bien aún es desalentador, ha experimentado algunos avances en los últimos años.

Relación entre la enfermedad de Parkinson y la demencia por cuerpos de Lewy

Existe una importante controversia, aún no resuelta, sobre si la EPD y la DCLw son entidades distintas o 2 formas de la misma enfermedad. Actualmente, no parece posible dilucidar esta cuestión por completo, y aunque la tendencia actual es considerarlas dentro del espectro de una única enfermedad, por razones de claridad y de concordancia con la expresión clínica se mantiene la diferenciación de 2 entidades separadas, utilizando los criterios de consenso del Consorcio para la Demencia con cuerpos de Lewy, cuya tercera edición se publicó en el año 2005². En esta tercera edición se incluyeron nuevos ítems para intentar mejorar las deficiencias de la versión anterior, que databa del año 1996 y que se caracterizaba por tener una especificidad aceptable pero una sensibilidad escasa. Hay estudios que han mostrado la escasa precisión diagnóstica en la práctica clínica, especialmente una sensibilidad muy baja, aunque con una especificidad adecuada³. Para mejorar esta situación, en los nuevos criterios se ha dado un mayor peso a signos y síntomas como el trastorno de sueño en REM, la sensibilidad grave a neurolépticos y la reducción de la actividad transportadora de dopamina en el estriado detectada por neuroimagen. Además se han modificado los criterios patológicos de diagnóstico, dando un mayor peso a la distribución anatómica de los cuerpos de Lewy y ajustando el diagnóstico final según los cambios neuropatológicos tipo Alzheimer concurrentes. Es de destacar que estos últimos cambios en los criterios patológicos van en la dirección de considerar la DCLw una entidad clinicopatológica más que una enfermedad específica⁴.

Aunque estos criterios han sido un importante avance, el diagnóstico clínico antemortem de la enfermedad sigue siendo un reto, así como la distinción con otros cuadros, especialmente con la EPD, de la que sólo le separa un criterio cronológico, aunque también hay algunas diferencias neurobiológicas entre ellas que pudieran sugerir que se trata de una enfermedad distinta: mayor deposición de proteína beta-amiloide en DCLw, pérdida de las proyecciones frontohipocámpales en DCLw que explicaría la mayor afectación de las funciones ejecutivas, la mayor afectación neuropatológica de la corteza temporal que explicaría las alucinaciones visuales también en la DCLw y la distinta afectación en el estriado que hace que los signos parkinsonianos sean diferentes entre ambas entidades¹.

Epidemiología y clínica de la demencia por cuerpos de Lewy

La descripción de la DCLw se realizó en 1961, al publicar Okazaki 2 casos de demencia que se presentaron con una grave rigidez extrapiramidal y que murieron en un corto período. En aquel momento se

consideró una causa rara de demencia y en los siguientes 25 años sólo 30 pacientes fueron diagnosticados de enfermedad difusa por cuerpos de Lewy. Los avances de las técnicas neurohistoquímicas en los años ochenta del siglo xx, especialmente los anticuerpos antiubiquitina y los anticuerpos anti- α -sinucleína, hicieron que se detectara con mucha mayor frecuencia, llegando a representar en series postmortem hasta el 15-20% de los casos de demencia, convirtiéndose en la segunda causa de demencia degenerativa tras la enfermedad de Alzheimer (EA).

La precisión en el diagnóstico no ha de considerarse de importancia menor, dada la gran sensibilidad a los neurolépticos que muestran en muchas ocasiones (pudiendo llegar a ser fatal) y los resultados esperanzadores que se están obteniendo con los fármacos anticolinérgicos, tal y como se expondrá más adelante.

Cuadro clínico

Entre los rasgos definidos como centrales destaca el rasgo principal de la DCLw que es el deterioro cognitivo, que se caracteriza por un curso insidioso y progresivo, predominando inicialmente el déficit de atención, de la capacidad de reacción, la disfunción ejecutiva y, sobre todo, los defectos visuoespaciales y visuoestructurales, con mayor preservación de la memoria episódica y del lenguaje. Cuando aparece déficit de memoria en fases iniciales de la enfermedad suele ser más leve que en la EA. Como rasgos "core" principales se señalan las fluctuaciones cognitivas, las alucinaciones visuales y los signos de parkinsonismo. Las fluctuaciones del deterioro cognitivo, incluso intradía, aparecen junto con cuadros confusionales cuyo origen no puede establecerse. También son características la hipersomnia diurna y las alucinaciones visuales tempranas en la evolución de la enfermedad, bien estructuradas y detalladas, de objetos, personas o animales, que el paciente, al menos en los momentos iniciales, suele reconocer como irreales. El parkinsonismo suele aparecer a lo largo de la evolución y predomina la rigidez, bradicinesia y amimia, siendo llamativa la inestabilidad postural y el trastorno de la marcha. Como rasgos sugerentes que apoyan el diagnóstico, se señala el trastorno de conducta durante el sueño REM, que en ocasiones puede preceder años e incluso décadas al desarrollo del deterioro cognitivo, la hipersensibilidad a los neurolépticos (que suele manifestarse como exacerbación del parkinsonismo y cuadros confusionales) y la disminución de los valores de dopamina en los ganglios basales demostrada mediante pruebas de imagen (tomografía de emisión de positrones [PET] y SPECT). Otros síntomas frecuentes, aunque no forman parte de los criterios diagnósticos, son la disautonomía, que se manifiesta particularmente con hipotensión ortostática e hipersensibilidad del seno carotídeo con frecuentes síncope y caídas, y la incontinencia urinaria, que suele aparecer en una fase más precoz que en la EA. También, dentro del ámbito de los trastornos de conducta son frecuentes las ideas delirantes bien estructuradas, generalmente de perjuicio, la depresión, la agitación y la agresividad⁵.

Tratamiento de la demencia por cuerpos de Lewy

El tratamiento de la DCLw ha de ser necesariamente multifactorial, ya que multifactoriales son las causas que provocan el deterioro funcional y cognitivo propio de esta patología. Como en todo paciente geriátrico complejo y más aún en el que sufre cualquier demencia, estamos hablando de situaciones en las que suele ser inevitable algún tipo de compromiso, sobre todo inicial, ya que generalmente algunos síntomas requieren un tratamiento más urgente y agresivo que otros. La DCLw presenta un reto especial, ya que la sensibilidad a menudo presente a los neurolépticos puede hacer que su utilización empeore el parkinsonismo o incluso precipite una reacción a los neurolépticos potencialmente mortal; a su vez, las medicaciones utilizadas tradicionalmente para tratar las reacciones extrapiramidales pueden provocar o empeorar los trastornos de conducta, presentando una situación

compleja y contradictoria en la que el sentido común y la prudente priorización, como apuntábamos antes, resultan indispensables⁶.

A efectos de claridad de exposición dividiremos esta sección en tratamiento de los trastornos cognitivos, de los síntomas parkinsonianos y de los trastornos de conducta.

Tratamiento de los aspectos cognitivos

La confusión respecto a la definición del cuadro clínico dificultó mucho la realización de ensayos clínicos hasta el establecimiento de los criterios clínicos para el diagnóstico mencionados anteriormente, que permitieron unificar criterios y avanzar en el conocimiento de las ventajas de algunos de los medicamentos utilizados para las demencias⁷.

Igual que sucedió con la EA, el tratamiento de la DCLw se plantea a partir del conocimiento de los cambios patológicos en la neurotransmisión que se produce en esta patología. Así, se ha encontrado que tanto en la EPD como en la DCLw la pérdida de neuronas colinérgicas y de actividad de la acetilcolinesterasa es mucho mayor que en los pacientes con EP o EA. La actividad colinérgica presináptica cortical está mucho más reducida que en la EA y, además, hay una pérdida adicional en los ganglios basales, incluido el estriado y los haces pedunculopontinos que se proyectan a diversas áreas, entre ellas el tálamo. Es de reseñar que los déficits de acetilcolina son mayores en algunas regiones del córtex temporal en los pacientes con alucinaciones visuales frente a los que no las tienen, lo que sugiere que este déficit podría tener un papel causal. Otra diferencia frente a los pacientes con EA es la preservación e incluso aumento de la actividad muscarínica a nivel de los receptores postsinápticos M1. También se ha documentado disminución de los valores de serotonina en el estriado, neocórtex y córtex frontal⁸.

Así, hubo una serie de estudios con series de casos que mostraron resultados prometedores con los inhibidores de la acetilcolinesterasa donepezilo⁹⁻¹¹, rivastigmina¹² y galantamina^{7,13,14}. Además, hay datos que parecen indicar que la eficacia es similar tanto en la EPD como en la DCLw¹⁵.

En el año 2000, un estudio con rivastigmina multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo, que incluyó 120 pacientes en Reino Unido, España e Italia, mostró una eficacia modesta, pero mayor que el placebo, tanto en las pruebas neuropsicológicas como en la ansiedad, la apatía y las alucinaciones¹⁶. Por otro lado, la retirada del donepezilo a pacientes que estaban siendo tratados (tanto por DCLw como por EPD) produjo un marcado empeoramiento, lo que sugiere la existencia de un beneficio, aunque, eso sí, modesto y sintomático, en ningún caso curativo¹⁷. Un estudio que realizó una evaluación económica sobre el uso de estos fármacos en la DCLw frente a la EA demostró un beneficio en la DCLw ajustado por QALYs igual, si no superior, al de los pacientes con EA¹⁸. Aparte de los efectos sobre la neurotransmisión, hay algunos estudios preliminares que parecen sugerir una disminución de la deposición del amiloide cortical en los pacientes de DCLw tratados con anticolinesterásicos frente a los no tratados¹⁹.

Aunque estos 3 fármacos aumentan la transmisión colinérgica y son muy similares, hay ligeras diferencias en su mecanismo de acción. El donepezilo es un inhibidor no competitivo de la acetilcolinesterasa, la galantamina inhibe la acetilcolinesterasa y modula alostéricamente los receptores nicotínicos, y la rivastigmina es un inhibidor lentamente reversible (seudorreversible) y además de la acetilcolinesterasa inhibe también la butirilcolinesterasa. Estos diversos perfiles plantean la duda de si existirían diferentes efectos farmacológicos, por ejemplo sobre la atención, que está especialmente afectada en la DCLw y que podría estar mediada por mecanismos nicotínicos o dependientes de la butirilcolinesterasa. Por lo tanto, inmediatamente surge la pregunta de si alguno de los 3 fármacos citados estaría especialmente indicado. Por ejemplo, la rivastigmina está autorizada para la EPD a raíz de los estudios mencionados anteriormente. En un estu-

dio comparativo publicado por Bhasin en 2007²⁰ se llegó a la conclusión de que los 3 fármacos mejoraban la situación cognitiva (medida mediante el MMSE) sin que hubiera un empeoramiento significativo de los síntomas parkinsonianos (medidos mediante la escala UPDRS). Actualmente, no se dispone de información para contestar de manera fehaciente a esta pregunta y los datos de los que disponemos sugieren que probablemente no hayan diferencias o que, de existir, sean muy poco relevantes clínicamente. Únicamente un estudio de gran tamaño muestral con un diseño aleatorizado, doble ciego y con placebo podría contestar con más detalle a esta cuestión.

Respecto a la memantina, el otro gran fármaco utilizado en la EA, aún quedan interrogantes por responder. La implicación del glutamato en la patogenia de la DCLw es aún muy poco conocida, aunque hay algunos indicios de un aumento de la actividad glutaminérgica en el estriado²¹. Inicialmente se comunicaron efectos contradictorios, con varios trabajos que describieron empeoramientos tanto de los trastornos cognitivos como del parkinsonismo²²⁻²⁴. Algunos estudios controlados demostraron beneficio en la utilización de la memantina en la DCLw^{25,26}, con una adecuada tolerancia, y la reciente publicación de un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en 199 pacientes ha demostrado que hay un modesto beneficio, tanto en el área cognitiva como en los síntomas conductuales medidos por el NPI, en los pacientes con DCLw que tomaban memantina²⁷. Estos resultados se han visto reforzados por los resultados comunicados recientemente de la continuación de uno de los estudios controlados citados (Aarsland et al)²⁵, en la cual se pone de manifiesto un empeoramiento rápido de los pacientes tras la retirada de la memantina, lo que confirmaría el beneficio terapéutico que se obtiene con su utilización²⁸.

Basándose en todo lo anterior, la Asociación Británica de Psicofarmacología (British Association for Psychopharmacology) adjudica una evidencia tipo A (la de mayor evidencia) al tratamiento de la DCLw con inhibidores de la acetilcolinesterasa, con intención de mejorar tanto los síntomas cognitivos como los neuropsiquiátricos. Adjudica una evidencia tipo B (la segunda mejor evidencia) a la afirmación de que cualquiera de los 3 inhibidores de la acetilcolinesterasa tiene igual eficacia y a la utilización de la memantina para obtener mejoría cognitiva y global²⁹.

Tratamiento de los síntomas parkinsonianos

El fármaco oral más eficaz para el tratamiento de la EP es la L-dopa. Se dispone también de otros agentes terapéuticos, como los agonistas dopaminérgicos, los anticolinérgicos, la selegilina y la amantadina.

El beneficio del tratamiento con L-dopa en pacientes con DCLw parece limitado. La respuesta de los pacientes con DCLw a la L-dopa es menor que la de los pacientes con EP. No obstante, en un porcentaje importante de pacientes puede observarse cierta mejoría motora y con la condición de que se empleen dosis bajas con prudencia puede emplearse con bastante seguridad³⁰.

La L-dopa es relativamente bien tolerada en los pacientes con DCLw, no afecta a su situación cognitiva ni a la calidad del sueño³¹ y no parece que en general empeore los trastornos conductuales o las alucinaciones³², a condición de que las dosis empleadas sean bajas, ya que hay algunos estudios que muestran que el aumento de las dosis de L-dopa apenas aporta beneficio motor, y sí que puede empeorar las alucinaciones y los síntomas psicóticos³³.

Un reciente trabajo ha mostrado que la evaluación de la respuesta positiva a la administración de una única dosis de L-dopa se producía en el 55% de los pacientes con DCLw frente al 90% de los pacientes con EP. La respuesta a esta simple prueba parece predecir el beneficio motor de emplear este fármaco, ya que a los 6 meses estos pacientes mostraban una mejor situación motora en comparación con los pacientes con DCLw que no habían mostrado esta respuesta. No obstante, a largo plazo se constataba un menor beneficio motor en relación con los pacientes con EP³⁴.

En cuanto a la utilización de otros agentes terapéuticos mencionados anteriormente, se desaconseja por su perfil de efectos secundarios, ya que aumenta la confusión, las alucinaciones y los síntomas psicóticos.

Tratamiento de la disfunción autonómica

Cuando nos encontramos ante una disfunción autonómica clínicamente significativa, las alternativas terapéuticas son limitadas. Ante la aparición de hipotensión ortostática, en primer lugar hemos de intentar reducir o eliminar los medicamentos que puedan provocarla o empeorarla (levodopa, agonistas dopaminérgicos, fármacos antihipertensivos). A continuación hay estrategias no farmacológicas que pueden ser útiles, como el aumento de la ingestión de fluidos y sal, la ingesta de cafeína, las medias compresivas o la elevación de las extremidades inferiores. La fludrocortisona es una opción farmacológica que puede utilizarse, pero con el riesgo de producir edemas en extremidades o edema pulmonar, ya que su mecanismo de acción es la provocación de retención hídrica. El ejercicio físico, la dieta y la utilización juiciosa de laxantes son las principales armas para luchar contra el estreñimiento³⁰.

Tratamiento de los trastornos de conducta

En la DCLw, los síntomas cognitivos son únicamente una parte de la enfermedad y en muchas ocasiones los síntomas conductuales son los que provocan mayor dependencia funcional, sufrimiento al paciente y sobrecarga a sus familiares. El espectro de estas alteraciones es amplio y, a grandes rasgos, podemos distinguir entre alucinaciones, delirios, falsos reconocimientos, depresión y otros (entre los que estarían la agresividad, la ansiedad, la irritación, la euforia y la desinhibición)³⁵.

El tratamiento de estas alteraciones representa uno de los mayores retos en el manejo de esta enfermedad por la importante disrupción que suelen causar estos síntomas en el paciente y el cuidador, por la dificultad que entraña su diagnóstico y tratamiento, y por la especial sensibilidad de estos pacientes a determinados fármacos. Además, con frecuencia nos encontramos en una situación clínica en la que la optimización del tratamiento dopaminérgico para controlar los síntomas parkinsonianos empeora la clínica conductual, aumentando los síntomas psicóticos, mientras que el adecuado control de los síntomas psicóticos empeora notablemente la clínica extrapiramidal. Sólo la prudencia, el buen juicio, el conocimiento detallado de esta patología y de los fármacos utilizados permitirá el tratamiento adecuado de estos síntomas.

Como siempre que nos encontramos con un paciente con demencia y trastornos de conducta, hemos de descartar la presencia de un síndrome confusional que provoque o exacerbe la sintomatología. Como hemos mencionado anteriormente, en los pacientes con DCLw es muy frecuente la aparición de síndromes confusionales. Aunque en muchas ocasiones no llega a averiguarse la causa, e incluso pueden persistir a lo largo del tiempo, es fundamental una adecuada valoración geriátrica que descarte las causas más frecuentes (muchas de ellas reversibles) como dolor, deshidratación, infecciones, depresión, trastornos metabólicos, etc.

Otro aspecto general en el tratamiento de los pacientes geriátricos con demencia, pero que no debe ser pasado por alto, es la revisión de todos los tratamientos farmacológicos del paciente, evaluando su necesidad y los posibles efectos secundarios e interacciones que pueden producirse³⁶.

En primer lugar, hemos de referirnos al importante papel que juegan, al igual que en la EA, los anticolinesterásicos en la mejoría de los trastornos de conducta de los pacientes con DCLw. Tanto el donepezilo como la rivastigmina, como la galantamina han demostrado, en los estudios realizados para mejorar su eficacia cognitiva, a los que nos hemos referido antes, mejoras en el área conductual, generalmente medidas mediante el NPI.

Ante la ausencia de efectos secundarios relevantes al utilizar estos fármacos, han de ser la primera elección ante la aparición, tan frecuente, de estos trastornos en estos pacientes.

Sensibilidad a los neurolepticos

Un problema muy importante y característico de este tipo de demencia es la sensibilidad a los neurolepticos, que en muchas ocasiones son la base del tratamiento de las alucinaciones, delirios y, aunque con menor fundamento psicopatológico, de los falsos reconocimientos en los pacientes con demencia.

En efecto, es bien sabido que la administración de antipsicóticos típicos (p. ej., haloperidol, tioridacina, trifluoperacina, flupentixol o sulpiride) a pacientes con DCLw a menudo provoca grave sedación, inmovilidad, rigidez, inestabilidad postural, caídas, aumento de la confusión e incapacidad de ingerir una cantidad suficiente de líquidos y alimentos. A este síndrome habitualmente se le denomina sensibilidad a los neurolepticos. Esta sensibilidad afecta a un porcentaje aproximado del 50% de los pacientes con DCLw y no se presenta en pacientes con EA. Además, esta toxicidad es grave e incluso puede ser irreversible, existiendo estudios que demuestran una menor supervivencia de los pacientes con DCLw tratados con neurolepticos.

Una posible explicación para esta hipersensibilidad es la pérdida relativa de neuronas dopaminérgicas, especialmente en la sustancia nigra y la incapacidad de las neuronas postsinápticas estriatales de regular al alza los receptores D2 en respuesta a un déficit dopaminérgico o a la acción de fármacos bloqueadores D2. Por lo tanto, en teoría, agentes más selectivos como bloqueadores dopaminérgicos que actúen predominantemente en el sistema mesolímbico y que afecten en menor medida a la vía ya deficiente en dopamina nigroestriada podrían disminuir los síntomas psicóticos de la DCLw sin empeorar los síntomas extrapiramidales. Éste sería el caso de los neurolepticos atípicos clozapina y quetiapina, que presentan una afinidad baja por el receptor D2 (y que en estudios mediante PET han demostrado que se desplazan en cuestión de minutos de dicho receptor) y, además, asocian una alta afinidad por el receptor serotoninérgico 5-HT₂. En la DCLw, aunque los valores de dopamina están disminuidos en la región del caudado, se mantiene preservada en el córtex temporal, que a su vez también mantiene preservados los valores de 5-HT, produciéndose un desbalance monoaminérgico/colinérgico que podría explicar las alucinaciones visuales. En teoría, la reducción de los valores de 5-HT en el córtex temporal que producen estos fármacos podría ayudar a reducir el desbalance monoaminérgico/colinérgico, aliviando así las alucinaciones³⁷.

Aunque aún son necesarios estudios más completos para conocer en detalle el papel que pueden representar los neurolepticos atípicos en el tratamiento de los trastornos conductuales en las DCLw, se dispone ya de datos que indican una importante utilidad de algunos de ellos.

Así, se han comunicado diversas experiencias con neurolepticos atípicos con resultados dispares. La primera y muy importante consideración es que las dosis a utilizar en la DCLw han de ser inferiores según todos los estudios a las utilizadas en otros tipos de demencia, y es necesario titular las dosis lenta y cuidadosamente. La clozapina parece ser bastante eficaz y no empeora los síntomas extrapiramidales, aunque aún permanece una fuerte controversia acerca de su uso, ya que su potente efecto anticolinérgico y el riesgo de agranulocitosis exigen que se realicen controles sanguíneos periódicos, y aunque 2 estudios mostraron su eficacia, en otro caso exacerbó los síntomas psicóticos e incluso indujo el coma. La utilización de risperidona en pacientes con DCLw se ha asociado con un alto riesgo de síndrome neuroleptico maligno y delirium. La olanzapina en general ha sido mal tolerada, exacerbando la clínica extrapiramidal y no se recomienda su uso. La quetiapina presenta una ausencia total de efectos extrapiramidales y varios estudios a pequeña escala, retrospectivos o abiertos, han mostrado mejoría de los síntomas psicóticos, la agitación y la ansiedad sin exacerbar los síntomas extrapiramidales ni cau-

sar sensibilidad a los neurolepticos. La quetiapina parece ser el fármaco que presenta un perfil más adecuado en esta indicación, consiguiendo mejorar sensiblemente los síntomas psicóticos sin empeorar la función motora, utilizada siempre a dosis bajas, que en casi todos los casos han oscilado entre 12,5 y 200 mg³⁸. No se dispone de información acerca de los neurolepticos atípicos de aparición más reciente, como el aripiprazol y la ziprasidona.

Hay un metaanálisis realizado sobre los estudios existentes para el tratamiento de los síntomas psicóticos en pacientes con EP, que es una situación clínica que comparte muchos rasgos fisiopatológicos con la aquí descrita. En este metaanálisis coinciden en no recomendar ni la olanzapina ni la risperidona, quedando la quetiapina en la duda ante la ausencia de estudios concluyentes y discrepando de lo anterior en cuanto a que recomiendan la clozapina pese a sus inconvenientes, al haber sido la única que ha demostrado efectividad³⁹.

En definitiva, aparte de la absoluta contraindicación de cualquier neuroleptico típico en estos pacientes, sobre la que no hay ninguna duda, en cuanto a los neurolepticos atípicos, se desaconseja la risperidona y la olanzapina, y en el momento actual, hasta tener mejores estudios, parece justificada la utilización prudente de la quetiapina a bajas dosis, ya que es un fármaco que no exacerba el parkinsonismo, del que se dispone de algunos datos sobre su probable eficacia y del que no se han comunicado efectos secundarios graves en esta indicación hasta la fecha.

El tratamiento de la DCLw se ve muy dificultado por la falta de estudios que aporten los datos requeridos para tratar con garantías esta patología. La confusión sobre esta entidad, su solapamiento con la demencia de la EP (probablemente subtipos de la misma patología) y la sensibilidad e intolerancia a muchos fármacos, que dificultan el tratamiento, han limitado hasta ahora la realización de ensayos clínicos adecuados. Sería importante realizar estudios clínicos teniendo en cuenta estas características de la enfermedad, y como este trastorno se asocia a múltiples anomalías neuroquímicas, diseñar estudios con combinaciones de fármacos que puedan enfrentarse a esta multiplicidad de defectos de neurotransmisión. También sería importante la realización de estudios que distingan entre los efectos puramente sintomáticos y los que implican modificación de la evolución de la enfermedad⁴⁰.

La buena práctica clínica y geriátrica así como la realización de nuevos ensayos clínicos, junto con nuevos descubrimientos en la investigación básica sobre la neuropatología y los defectos de la neurotransmisión, son los pilares sobre los que se apoyará un futuro en el que seamos capaces de tratar con más solvencia esta difícil patología.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Dodel R, Csoti I, Ebersbach G, Fuchs G, Hahne M, Kuhn W, et al. Lewy body dementia and Parkinson's disease with dementia. *J Neurol*. 2008;255 Suppl 5:39-47.
- McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Em-re M, O'Brien JT, Feldman H, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2005;65:1863-72.
- Nelson PT, Kryscio RJ, Abner EL, Schmitt FA, Jicha GA, Mendiondo MS, et al. Acetylcholinesterase inhibitor treatment is associated with relatively slow cognitive decline in patients with Alzheimer's disease and AD + DLB. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*. 2009;16:29-34.
- Mrak RE, Griffin WST. Dementia with Lewy bodies: definition, diagnosis, and pathogenic relationship to Alzheimer's disease. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2007;3:619-25.
- Walker Z, Stevens T. Dementia with Lewy bodies: clinical characteristics and diagnostic criteria. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*. 2002;15:188-94.
- Burn DJ. Update on dementia with Lewy bodies. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2005;5:339-44.
- Camicioli R, Gauthier S. Clinical trials in Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies. *The Canadian journal of neurological sciences Le Journal Canadien des Sciences Neurologiques*. 2007;34 Suppl 1:S109-17.
- Francis PT, Perry EK. Cholinergic and other neurotransmitter mechanisms in Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia, and dementia with Lewy bodies. *Mov Disord*. 2007;22 Suppl 17:S351-7.
- Mori S, Mori E, Iseki E, Kosaka K. Efficacy and safety of donepezil in patients with dementia with Lewy bodies: preliminary findings from an open-label study. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2006;60:190-5.
- Shea C, Macknight C, Rockwood K. Donepezil for treatment of dementia with Lewy bodies: a case series of nine patients. *Int Psychogeriatr*. 1998;10:229-38.
- 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.
- McKeith IG, Grace JB, Walker Z, Byrne EJ, Wilkinson D, Stevens T, et al. Rivastigmine in the treatment of dementia with Lewy bodies: preliminary findings from an open trial. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2000;15:387-92.
- Edwards KR, Hershey L, Wray L, Bednarczyk EM, Lichter D, Farlow M, et al. Efficacy and safety of galantamine in patients with dementia with Lewy bodies: a 12-week interim analysis. *Dem Geriatr Cogn Disord*. 2004;17 Suppl 1:40-8.
- Edwards K, Royall DR, Hershey L, Lichter D, Hake A, Farlow MR, et al. Efficacy and safety of galantamine in patients with dementia with Lewy bodies: a 24-week open-label study. *Dem Geriatr Cogn Disord*. 2007;23:401-5.
- Thomas AJ, Burn DJ, Rowan EN, Little-Wood E, Newby J, Cousins D, et al. A comparison of the efficacy of donepezil in Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2005;20:938-44.
- McKeith I, Del Ser T, Spano P, Em-re 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;356:2031-6.
- Minett TSC, Thomas A, Wilkinson LM, Daniel SL, Sanders J, Richardson J, et al. What happens when donepezil is suddenly withdrawn? An open label trial in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2003;18:988-93.
- Gustavsson A, Van der Putt R, Jönsson L, McShane R. Economic evaluation of cholinesterase inhibitor therapy for dementia: comparison of Alzheimer's disease and Dementia with Lewy bodies. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2009;24:1072-8.
- Ballard CG, Chalmers KA, Todd C, McKeith IG, O'Brien JT, Wilcock G, et al. Cholinesterase inhibitors reduce cortical Abeta in dementia with Lewy bodies. *Neurology*. 2007;68:1726-9.
- Bhasin M, Rowan E, Edwards K, McKeith I. Cholinesterase inhibitors in dementia with Lewy bodies: a comparative analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007;22:890-5.
- Emre M. Memantine: a new hope for treatment of Lewy body-related dementias? *Lancet Neurol*. 2009;8:594-5.
- Ridha BH, Josephs KA, Rossor MN. Delusions and hallucinations in dementia with Lewy bodies: worsening with memantine. *Neurology*. 2005;65:481-2.
- Menéndez-González M, Calatayud MT, Blázquez-Menes B. Exacerbation of Lewy bodies dementia due to memantine. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*. 2005;8:289-91.
- Alisky JM. Memantine-induced decompensation in a patient with Lewy body dementia. *Ann Acad Med Singapore*. 2007;36:707.
- Aarsland D, Ballard C, Walker Z, Boström F, Alves G, Kossakowski K, et al. Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Neurol*. 2009;8:613-8.
- Levin OS, Batukaveva LA, Smolentseva IG, Amosova NA. Efficacy and safety of memantine in Lewy body dementia. *Neurosci Behav Physiol*. 2009;39:597-604.
- Emre M, Tzolaki M, Bonuccelli U, Destée A, Tolosa E, Kutzelnigg A, et al. Memantine for patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2010;9:969-77.
- Johansson C, Ballard C, Hansson O, Palmqvist S, Minthorn L, Aarsland D, et al. Efficacy of memantine in PDD and DLB: an extension study including washout and open-label treatment. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2011;26:206-13.
- O'Brien JT, Burns A. Clinical practice with anti-dementia drugs: a revised (second) consensus statement from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol (Oxford, England)*. 2010 Nov 18 [Epub ahead of print].
- Fernández HH, Wu CK, Ott BR. Pharmacotherapy of dementia with Lewy bodies. *Expert Opin Pharmacother*. 2003;4:2027-37.
- Molloy S, Minett T, O'Brien JT, McKeith IG, Burn DJ. Levodopa use and sleep in patients with dementia with Lewy bodies. *Mov Disord*. 2009;24:609-12.
- Molloy SA, Rowan EN, O'Brien JT, McKeith IG, Wesnes K, Burn DJ. Effect of levodopa on cognitive function in Parkinson's disease with and without dementia and dementia with Lewy bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:1323-8.
- Goldman JG, Goetz CG, Brandt M, Sanfilippo M, Stebbins GT. Effects of dopaminergic medications on psychosis and motor function in dementia with Lewy bodies. *Mov Disord*. 2008;23:2248-50.
- Lucetti C, Logi C, Del Dotto P, Berti C, Ceravolo R, Baldacci F, et al. Levodopa response in dementia with lewy bodies: A 1-year follow-up study. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2010;16:522-6.
- Hirono N, Cummings JL. Neuropsychiatric aspects of dementia with Lewy bodies. *Curr Psychiatry Rep*. 1999;1:85-92.
- Weintraub D, Hurtig HI. Presentation and management of psychosis in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Am J Psychiatry*. 2007;164:1491-8.
- Aarsland D, Perry R, Larsen JP, McKeith IG, O'Brien JT, Perry EK, et al. Neuroleptic sensitivity in Parkinson's disease and parkinsonian dementias. *J Clin Psychiatry*. 2005;66:633-7.
- Baskys A. Lewy body dementia: the litmus test for neuroleptic sensitivity and extrapyramidal symptoms. *J Clin Psychiatry*. 2004;65 Suppl 11:16-22.
- Frieling H, Hillemacher T, Ziegenbein M, Neundörfer B, Bleich S. Treating dopaminergic psychosis in Parkinson's disease: structured review and metaanalysis. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2007;17:165-71.
- Collins B, Constant J, Kaba S, Barclay CL, Mohr E. Dementia with lewy bodies: implications for clinical trials. *Clin Neuropharmacol*. 2004;27:281-92.