



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

DEMENCIA POR CUERPOS DE LEWY: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Septiembre 2018

Autora: Paloma Sánchez Roca

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor: Francisco Navarrete Rueda

ÍNDICE

RESUMEN	2
INTRODUCCIÓN	3
OBJETIVOS	10
METODOLOGÍA	11
RESULTADOS	12
❖ CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DIFERENCIALES DE LA DCLW	12
❖ CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES DE LA DCLW	14
❖ ABORDAJE FARMACOLÓGICO DE LA DCLW	19
DISCUSIÓN	22
CONCLUSIONES	26
BIBLIOGRAFÍA	27



RESUMEN

La demencia por Cuerpos de Lewy (DCLW) es la segunda demencia más común después de la enfermedad de Alzheimer (EA). Actualmente, la principal limitación radica en su correcto diagnóstico debido a la heterogeneidad de su sintomatología y a su similitud con otras enfermedades neurodegenerativas como la EA o la enfermedad de Parkinson (EP), dificultando que se pueda realizar un abordaje terapéutico específico. De esta forma, el objetivo del presente trabajo ha sido realizar una búsqueda bibliográfica que aporte información sobre los criterios o herramientas clínicas que permitan realizar un diagnóstico diferencial de la DCLW, y sobre las estrategias farmacológicas que consigan controlar su sintomatología.

Se ha realizado una búsqueda a través de diferentes fuentes de información como las bases de datos Pubmed y UpToDate, o a través de guías de recomendación clínica, empleando combinaciones de palabras clave y operadores booleanos adecuados a la temática de estudio. Asimismo, se emplearon varios criterios de inclusión y exclusión que se aplicaron para la selección final de las referencias analizadas.

En relación a los criterios que permitan un diagnóstico específico, se ha descrito la manifestación diferencial de determinados signos y síntomas en comparación con la EA o la EP, hecho que permite descartar un diagnóstico erróneo de la DCLW. Asimismo, se dispone de diversas herramientas (técnicas de imagen, registro polisomnográfico, etc.) que resultan interesantes para la diferenciación diagnóstica. Finalmente, el abordaje farmacológico se basa en fármacos empleados en otras patologías, y simplemente va dirigido a paliar los síntomas que padecen los pacientes con DCLW, sin que haya una aproximación que pueda modificar el curso de la enfermedad.

En conclusión, a pesar de los avances en la mejora del conocimiento de la DCLW, existe una necesidad creciente de seguir investigando esta enfermedad para obtener información más clara y precisa que permita conseguir un diagnóstico precoz certero. Esto facilitará un abordaje farmacológico que dé lugar a un buen manejo del paciente aumentando así su calidad de vida.

INTRODUCCIÓN

La demencia es un síndrome clínico caracterizado por un déficit adquirido en más de un dominio cognitivo (memoria, aprendizaje, atención, etc.), que representa una pérdida respecto al nivel previo y que reduce de forma significativa la autonomía funcional del paciente que la padece. La demencia cursa frecuentemente con síntomas conductuales y psicológicos, también denominados síntomas neuropsiquiátricos¹. Dichos síntomas son muy heterogéneos ya que existen múltiples etiologías, diferentes patrones lesionales y variabilidad en el curso evolutivo, pero se podrían destacar: trastorno de la memoria principalmente episódica, alteración de la personalidad, así como de la conducta social, o lentitud del procesamiento mental asociada a problemas de aprendizaje y concentración. Como se comentará más adelante, existen diferentes tipos de demencia, siendo uno de ellos la Demencia por Cuerpos de Lewy (DCLW) en la que se ha centrado el presente trabajo. Se trata de una enfermedad neurológica multifactorial, que cursa con sintomatología muy heterogénea, y que se caracteriza por un diagnóstico y manejo terapéutico complejos que han sido recientemente motivo de revisión.

Las cifras de incidencia y prevalencia de la demencia muestran resultados muy variables debido a la ausencia de buenos biomarcadores diagnósticos (con una adecuada sensibilidad y especificidad) en la gran mayoría de las enfermedades causantes de demencia, y a diferencias metodológicas en la elaboración de los estudios epidemiológicos. De esta forma, la incidencia global mundial de demencia se estima alrededor de 7,5/1.000 personas-año. La aparición de nuevos casos se mantiene más o menos estable hasta los 65-70 años (<5/1.000 personas-año) y a partir de entonces el crecimiento es exponencial¹.

En la población europea se estima una prevalencia de demencia entre el 5,9 y el 9,4% en mayores de 65 años, siendo superior en mujeres, según datos del consorcio Eurodem y de estudios posteriores. En el caso de España, la incidencia anual de demencia se estimó entre 10-15 casos por 1.000 personas-año en población mayor de 65 años². De forma general, los datos de

prevalencia en España son superiores a los europeos, llegando a casi un 15% y, al igual que en Europa, a más edad más probabilidad de desarrollar demencia según una revisión reciente del Centro Nacional de Epidemiología. Por su parte, la DCLW representa el 10-15% de los casos de demencia en las series clínico-patológicas procedentes de unidades especializadas. Es el segundo tipo de demencia más común después del Alzheimer (EA) y su prevalencia en España equivale a un 1% de la población mayor de 65 años, es decir, en torno al 8,9% de las demencias según dos estudios independientes realizados en España¹.

Respecto a los criterios para el diagnóstico de demencia conforme al Manual Diagnóstico y Estadístico de las Enfermedades Mentales en su versión 5ª (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5ª edición, DSM-V), y de la Clasificación Internacional de Enfermedades en su 10ª edición (CIE-10), ambos tratados incluyen como obligatoria la presencia de deterioro amnésico o pérdida de memoria. Sin embargo, ciertas formas de demencia, como la degeneración Lobular Frontotemporal (DLFT), la DCLW, la Demencia Asociada a la Enfermedad de Parkinson (DAEP) o la demencia Vascular (DV), pueden no tener una alteración grave de la memoria hasta fases avanzadas. Ello ha inducido a excluir la obligatoriedad de la amnesia para establecer el diagnóstico sindrómico de demencia. Así, en los criterios de la Sociedad Española de Neurología (SEN) este síntoma ya no figura como obligatorio, pero sí que debe tener una duración mínima de 6 meses según los criterios del CIE-10. En relación con los criterios diagnósticos de la DCLW, éstos fueron formulados en 1996 por McKeith et al. y han sido revisados en 2005, no habiéndose determinado aún su sensibilidad y especificidad.

En la actualidad no disponemos de una metodología específica que permita abordar la clasificación de la demencia según criterios de “medicina basada en la evidencia”, por lo que el criterio de clasificación más extendido es el etiológico. Se pueden considerar tres grandes categorías etiológicas: demencias degenerativas o primarias, secundarias, y combinadas o mixtas (de etiología múltiple) (ver Figura 1)³.

Clasificación de las demencias

CIE-10 y DSM-V

1. Demencias degenerativas o primarias

Demencia tipo Alzheimer

Demencia asociada a Cuerpos de Lewy

Otras demencias Primarias:

Degeneraciones fronto-temporales

Demencia asociada a enfermedad de Parkinson

2. Demencias secundarias

Demencias vasculares

Otras demencias secundarias

3. Demencias combinadas

Figura 1: Clasificación etiológica de los diferentes tipos de demencia descritos conforme al DSM-V y al CIE-10.

Centrándonos en la DCLW, la edad de comienzo suele situarse entre los 70 y 80 años, y existe predominancia del sexo masculino. La DCLW se caracteriza clínicamente por la asociación de deterioro cognitivo-demencia fluctuante, síntomas físicos como el parkinsonismo, y síntomas psiquiátricos como la presencia de alucinaciones visuales o alteraciones emocionales (ver Figura 2). La demencia suele cursar con fluctuaciones de los déficits cognitivos y del nivel de conciencia. El parkinsonismo suele ser de predominio acinético (ausencia de movimientos) y habitualmente simétrico con alteración temprana de la marcha, aunque puede estar ausente hasta en el 25% de pacientes con diagnóstico confirmado patológicamente, lo que dificulta el diagnóstico definitivo y su posterior manejo terapéutico. Los síntomas psicóticos característicos son alucinaciones visuales detalladas e ideas delirantes estructuradas. También son frecuentes los signos de disfunción autonómica, el trastorno de conducta del sueño REM, los síntomas de tipo depresivo, la hipersomnia, las caídas y la hipersensibilidad a los neurolépticos. Por tanto,

debido al notable componente multifactorial que dificulta significativamente el diagnóstico certero de la DCLW, es muy importante desarrollar estrategias que permitan realizar un diagnóstico diferencial siendo este uno de los focos de revisión del presente trabajo.

COGNITIVOS
Definiciones cognitivas no amnésicas
Fluctuaciones
PSIQUIÁTRICOS/COMPORTEAMIENTO
Trastorno del comportamiento del sueño REM
Alucinaciones visuales
Depresión
Delirios
FÍSICOS
Parkinsonismo
Hiposmia
Estreñimiento
Hipotensión ortostática

Figura 2. Clasificación de la sintomatología característica que presentan los pacientes con diagnóstico de DCLW. Tabla adaptada de Donaghy, P.C. and I.G. McKeith, *The clinical characteristics of dementia with Lewy bodies and a consideration of prodromal diagnosis*. *Alzheimers Res Ther*, 2014. **6**(4): p. 46⁴.

En cuanto a las características neuropatológicas más importantes de la DCLW, cabe destacar que los hallazgos patológicos típicos son los cuerpos y neuritas de Lewy, que consisten en agregados de α -sinucleína (α Syn) que se extienden por el área límbica, la corteza y el tronco cerebral. Por esta razón, la DCLW se encuadra dentro de las denominadas α -sinucleopatías, en la que también se observan placas similares a las características de la EA, pero sin ser iguales ya que en la EA los agregados se generan por el acúmulo anómalo de la proteína beta-amiloide. Es importante destacar que la presencia de cuerpos de Lewy no se relaciona con la gravedad de la demencia ya que el depósito anómalo de α Syn puede ocurrir en ausencia de síntomas clínicos.

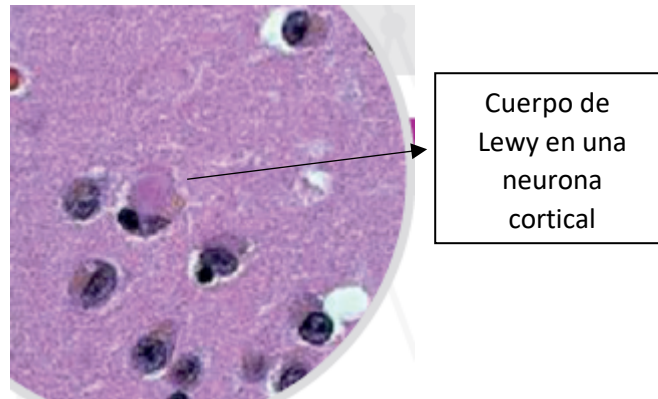


Figura 3. Imagen representativa de la presencia de cuerpos de Lewy en neuronas corticales. Imagen extraída de: Monge JA, Serralba M. *La Guía para familiares de pacientes con demencia por Cuerpos de Lewy*. Alicante: Grafiques Montseny; 2016. Disponible en: https://www.estevefarma.es/GetFichero.do?con=179&zon=17&fichero=Ar_1_17_594_DR_1.pdf

Actualmente hay discrepancias en cuanto a la secuencia temporal en la que se van produciendo las alteraciones neuropatológicas de la DCLW, una de éstas se muestra en la figura 4 pudiendo observar una subdivisión en 6 estadios. En el primer estadio de la DCLW, las alteraciones se detectan a nivel de los núcleos dorsales motores de los nervios craneales. En los siguientes estadios, la afectación va ascendiendo por la médula oblongada y diversas estructuras subcorticales para finalmente afectar al neocortex cerebral en los estadios 5 y 6. Sin embargo, otros no observaron que la enfermedad siguiera este patrón de distribución, ya que en algunos casos comprobaron que el neocortex estaba afectado mientras que estructuras inferiores no lo estaban. Aun así, se observa que algunas estructuras son más susceptibles a la progresión de la enfermedad, como son el bulbo olfatorio, el nervio motor dorsal, el nervio vago, y los sistemas nerviosos autónomo y entérico.

En cuanto al abordaje farmacológico de la DCLW, se han realizado diversos estudios con varias aproximaciones farmacoterapéuticas que se tratarán más adelante en el apartado de resultados. De forma general, se utilizan fármacos empleados en otras patologías que cursan con una sintomatología similar, y entre éstos tendríamos los inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACE), los antiparkinsonianos y los antipsicóticos, con

utilidad en el manejo de las alteraciones cognitivas, motoras y psiquiátricas de la DCLW, respectivamente⁵. Debido a la complejidad de la DCLW, suele ser necesario el empleo de diversas estrategias farmacológicas para que combinándolas se pueda conseguir un buen manejo terapéutico del paciente.

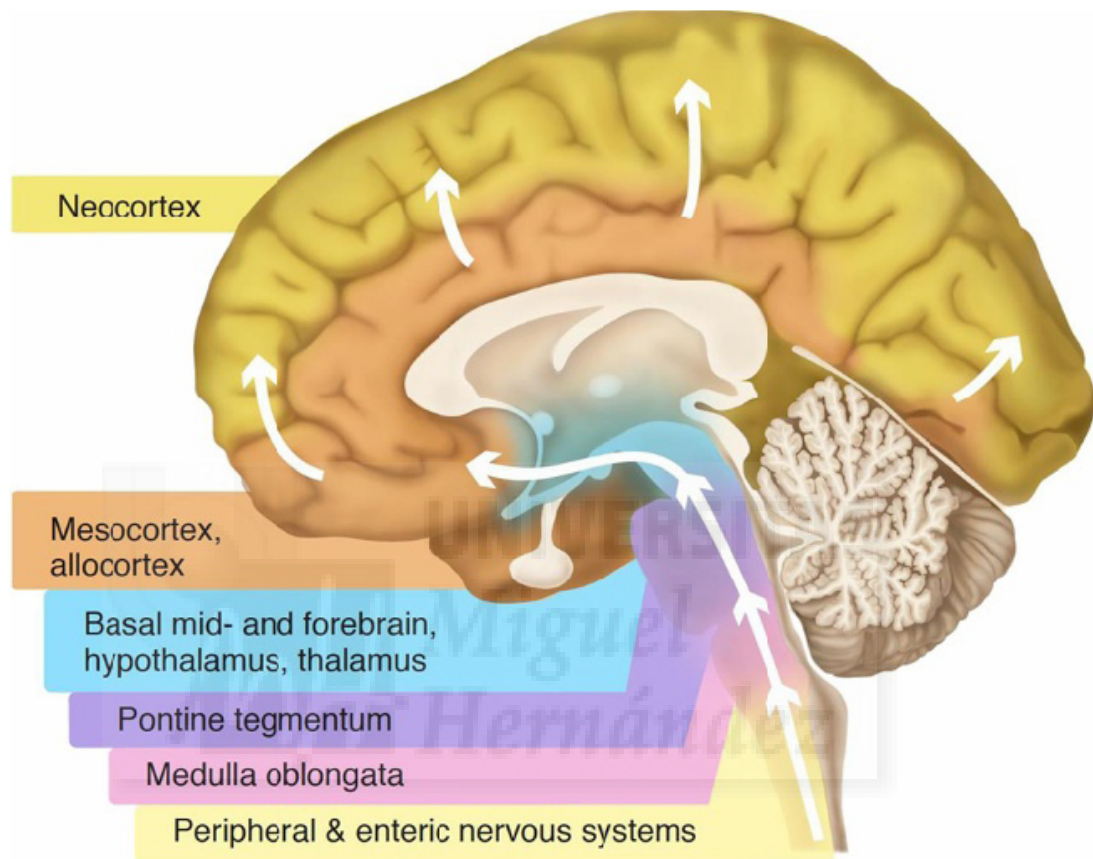


Figura 4: Representación gráfica de la progresión de la afectación cerebral en la DCLW. Primero afecta al sistema nervioso periférico y entérico, y después asciende a estructuras superiores hasta alcanzar el neocórtex. Imagen extraída de: Donaghy, P.C. and I.G. McKeith, *The clinical characteristics of dementia with Lewy bodies and a consideration of prodromal diagnosis*. *Alzheimers Res Ther*, 2014. **6**(4): p. 46⁴.

Para finalizar, cabe destacar que la DCLW es una de las demencias más comunes conforme a las cifras de incidencia y prevalencia, pero al tratarse de una enfermedad multifactorial y heterogénea, en numerosas ocasiones se llega a confundir con otro tipo de demencias, o no se diagnostica correctamente debido a que los biomarcadores diagnósticos de los que disponemos actualmente no son lo suficientemente específicos y/o sensibles. Este hecho

tiene una importante repercusión sobre su adecuado tratamiento. Por ello, la realización de este trabajo tiene como objetivo aportar información reciente acerca del diagnóstico diferencial, así como de las características clínicas y el manejo terapéutico específico de la DCLW, recabando información actualizada de diferentes fuentes científicas.



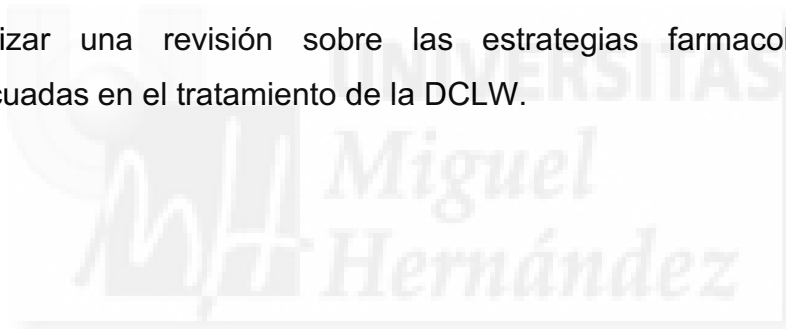
OBJETIVOS

Objetivo general

- Hacer una revisión bibliográfica para obtener una mejor caracterización clínica de la DCLW, que permita facilitar su diagnóstico diferencial y optimizar su abordaje farmacológico.

Objetivos específicos

- Revisar información acerca de los signos y síntomas específicos de la DCLW que puedan servir para distinguir de otras patologías neurodegenerativas como la EA o la EP.
- Hacer una revisión sobre el diagnóstico diferencial de la DCLW mediante diversas herramientas como el empleo de técnicas de neuroimagen, de registro electroencefalográfico o el análisis de biomarcadores.
- Realizar una revisión sobre las estrategias farmacológicas más adecuadas en el tratamiento de la DCLW.



METODOLOGÍA

La búsqueda empleada para la revisión bibliográfica sobre las características clínicas y el tratamiento de la DCLW se ha realizado mediante *Medline*, la principal base de datos biomédicos, a través de su buscador *Pubmed*. Se utilizó en primer lugar la base de datos DeCS – Descriptores en Ciencias de la Salud (<http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>), que permite obtener palabras con las que realizamos la búsqueda. A través del índice permutado se busca el descriptor en español y se selecciona la palabra que interesa, obteniéndose su equivalencia en inglés correspondiendo a los *Medical Subject Headings* “MeSH”. Los principales descriptores que se emplearon fueron *Lewy Body dementia*, *differential diagnosis* y *drug therapy*, combinados mediante el operador booleano *AND* con el objetivo de aumentar la sensibilidad y la especificidad de la búsqueda.

Los criterios de inclusión y exclusión utilizados en la revisión son los mencionados a continuación:

- Criterios de inclusión:
 - Publicaciones de los últimos 5 años
 - Se aceptan artículos de revisión y monografías centrados en la temática del trabajo
 - Estudios realizados a nivel clínico
- Criterios de exclusión:
 - No estar escritos en lengua inglesa o española
 - Artículos que no traten de forma específica el diagnóstico diferencial y/o tratamiento específico de la DCLW.
 - No tener acceso al texto completo del artículo a través de internet mediante el acceso personalizado de la UMH.

Una vez realizada la búsqueda, y aplicando los criterios de inclusión y exclusión que se han detallado, se seleccionaron un total de 15 artículos con los que he elaborado la revisión bibliográfica.

RESULTADOS

La DCLW es una enfermedad heterogénea y multifactorial cuyo diagnóstico diferencial resulta complejo debido principalmente al desconocimiento sobre cómo se presenta clínicamente en relación a otras patologías neurodegenerativas con características en común, especialmente la EA y la EP. En este apartado se abordarán 3 bloques temáticos que versan sobre 1) la clínica diferenciadora de la DCLW (signos y síntomas), 2) las herramientas diagnósticas (técnicas de neuroimagen, polisomnografía, análisis bioquímicos), y 3) el abordaje terapéutico específico de la DCLW.

❖ *Características clínicas diferenciales de la DCLW*

Como ya se ha mencionado, es importante definir unos signos y síntomas que caractericen la DCLW para obtener un diagnóstico más claro que permita diferenciarla principalmente de la EA o la EP. Los más importantes a parte de la demencia son las fluctuaciones cognitivas, las alucinaciones visuales (alteraciones psiquiátricas) y las características parkinsonianas (alteraciones físico-motoras), que se comentarán a continuación con más detalle⁶.

Las fluctuaciones son delirios, es decir, alteraciones espontáneas en la cognición entre un estado de aparente normalidad con otro en el que el paciente muestra claras alteraciones desde desorientación hasta agitación o excitación. Incluyen incontinencia conductual, habla incoherente, atención variable que puede estar caracterizada por mirar fijamente o zigzaguear. Aunque no indican diferencias notables entre DCLW y EA, sí que es cierto que las fluctuaciones en otras demencias aparecen en estadios avanzados, mientras que si aparece en un estado temprano podría indicar la presencia de DCLW⁶.

Por otra parte, están las alucinaciones visuales. Éstas ocurren en al menos un 80% de los pacientes que padecen DCLW, ya que de hecho es un signo clínico frecuente que ayuda en el diagnóstico. Las bases anatómicas de estas alucinaciones no están claras, aunque la debilidad de las interacciones entre las redes neuronales para la atención y la percepción consciente puede ser importante⁷. Se trata de alucinaciones con gran detalle porque tanto los

pacientes como los cuidadores informan de su manifestación. Este síntoma es importante a la hora de diferenciar la DCLW de la EA, ya que estas alucinaciones son más frecuentes en la fase temprana de DCLW que en la fase temprana de EA⁸.

Las características del parkinsonismo que no son debidas a fármacos ocurren en un 85% de pacientes con DCLW. Sin embargo, el parkinsonismo de la DCLW dista mucho de la EP ya que en ésta última se define como bradicinesia, temblor en reposo, rigidez o ambas, y en la DCLW no llega a ser tan grave. Los signos axiales, como la postura encorvada, la disminución de la marcha y la inestabilidad postural pueden ser más comunes⁷. Además, la EP es diagnosticada cuando el parkinsonismo precede a la demencia en un año o más, mientras que en la DCLW la demencia puede aparecer antes del síntoma físico motor⁴, lo cual muestra una importante diferencia entre ambas.

Otro síntoma es el trastorno del comportamiento de la fase REM del sueño. Los pacientes tienen sueños recurrentes en los que el tema suele ser una persecución e incluye movimientos que imitan el contenido del sueño y pueden causar daños en el compañero de cama, siendo este síntoma más común en hombres que en mujeres⁹. Sin embargo, es relevante considerar que las personas con otros tipos de demencia tienen algunos trastornos del sueño como despertares confusos o movimientos periódicos, que deben ser analizados con detalle mediante un cuidadoso examen para no confundirlo con el trastorno de la fase REM del sueño que acontece en la DCLW. Otras alteraciones durante el sueño y la excitación son comunes incluyendo somnolencia diurna o apnea obstructiva del sueño⁷.

Aparte de los signos y síntomas que se han detallado anteriormente, y que pueden ser muy útiles para distinguir la DCLW de otras patologías, también hay otras características clínicas que se caracterizan por un inicio temprano en el caso de la DCLW en comparación, por ejemplo, con la EA. Entre éstas se pueden destacar la hipersomnia, presencia de sueño excesivamente prolongado y profundo durante el día, y la hiposmia, reducción parcial de la capacidad de percibir olores.

Otras características clínicas que también pueden estar presentes en pacientes con DCLW pero que son menos específicas o no tan comunes como las anteriormente mencionadas se denominan características sugerentes de DCLW. Éstas incluyen sensibilidad neuroléptica, síntomas autonómicos, caídas recurrentes y depresión. La sensibilidad neuroléptica hace referencia al mayor efecto inducido por el tratamiento de fármacos antipsicóticos (típicos y atípicos) incluyendo un marcado deterioro cognitivo y motor que puede requerir hospitalización. La disfunción del sistema nervioso autónomo es común debido a la patología derivada de la acumulación de α Syn en las vías autonómicas centrales, las ramas del nervio vago o en las neuronas de los ganglios autonómicos paravertebrales, ello puede llevar a desarrollar hipotensión ortostática, síncope, disfunción eréctil, exceso de salivación, estreñimiento, sudoración alterada y seborrea. Las caídas son recurrentes debido a los síntomas parkinsonianos, y la depresión y apatía son comunes⁷.

❖ Criterios diagnósticos diferenciales de la DCLW

La DCLW resulta difícil de diagnosticar ya que además de caracterizarse por una clínica con ciertas homologías a la de otras patologías neurodegenerativas, no se dispone de buenos biomarcadores que puedan aportar una sensibilidad y especificidad adecuadas. Sin embargo, recientemente se han explorado diferentes herramientas que aportan una información valiosa para la distinción de la DCLW. Entre éstas se destacan técnicas de neuroimagen, pruebas de evaluación de la funcionalidad cerebral durante la fase de sueño mediante polisomnografía, o análisis bioquímico de determinados biomarcadores en muestras biológicas (líquido cefaloraquídeo, plasma). Estos métodos pueden ser útiles para la identificación de biomarcadores que ayuden a realizar un diagnóstico clínico certero y preciso.

Una de las herramientas que han mostrado utilidad son las técnicas de neuroimagen destacando el empleo de la resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) y la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT, *single photon emission computed tomography*). Estas técnicas permiten obtener imágenes cerebrales aportando información de gran

interés para la identificación de las alteraciones neuroanatómicas y funcionales subyacentes a la DCLW.

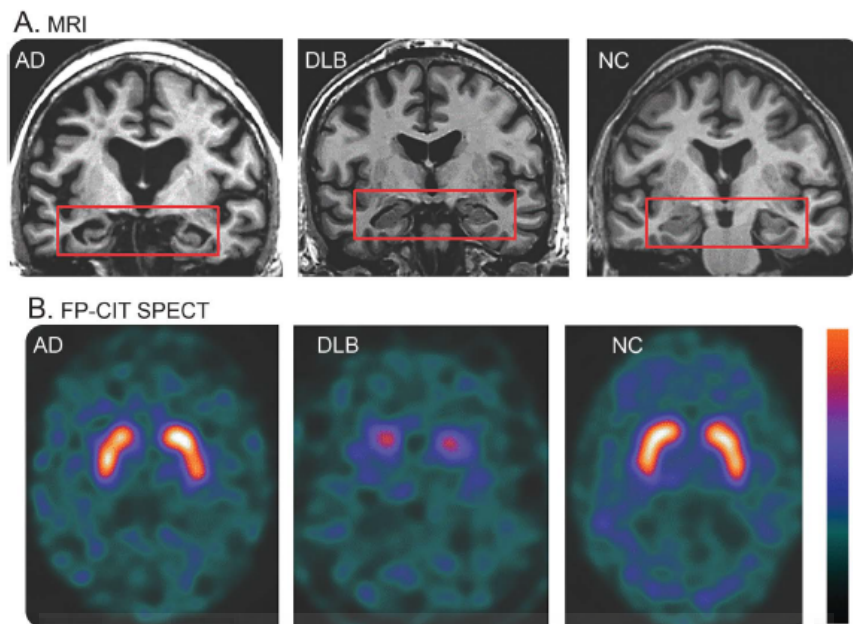


Figura 5: Imágenes representativas obtenidas mediante resonancia magnética (MRI, panel A, corte coronal) y tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT, panel B, corte horizontal), comparando el cerebro de un paciente con EA y otro con DCLW respecto de un sujeto control. En el panel B (SPECT), la coloración roja/naranja indica mayor nivel de función (recaptación de dopamina mediante DAT). Imagen extraída de McKeith, I.G., et al., *Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium*. *Neurology*, 2017. **89**(1): p. 88-100 ⁶.

En las imágenes obtenidas mediante la MRI (ver Figura 5, panel A) se puede observar la clara reducción del lóbulo temporal medio que se produce en la EA, a diferencia de la escasa o nula afectación que se evidencia en un paciente con DCLW en comparación con el paciente control. Por otro lado, mediante la técnica SPECT se analiza la recaptación de dopamina mediada por el transportador de dopamina (DAT, *dopamine transporter*) en los ganglios basales (caudado, putamen, globo pálido), medida que aporta información sobre las posibles alteraciones en la neurotransmisión dopaminérgica, que a su vez podrían relacionarse con las alteraciones motoras que aparecen en los pacientes con DCLW. Como se puede observar en la Figura 5 (panel B), se produce una reducción significativa de la recaptación de dopamina mediada por

DAT en comparación con un paciente control, a diferencia de lo que ocurre en un sujeto con EA que muestra un marcaje muy similar al control^{10,11}. Este biomarcador es útil a la hora de diferenciar la DCLW de EA con una alta especificidad y una sensibilidad del 80% aproximadamente⁷.

Otro de los métodos diagnósticos que se ha empleado para identificar un posible biomarcador diferencial se basa en la captación a nivel cardíaco de *metayodobenzilguanidina*, que sirve como medio de contraste en una gammagrafía miocárdica. Esta técnica cuantifica la inervación simpática postgangliónica a nivel cardíaco. Como se puede observar en la figura 6 (panel inferior), las zonas que presentan tonalidades rojas y naranjas indican captación del contraste, coincidiendo con el hígado y el corazón. Realizando una comparativa entre un paciente con EA, otro con DCLW y un sujeto control, resulta evidente cómo la captación miocárdica en el caso del paciente con DCLW es nula, mientras que sí está presente tanto en el enfermo de Alzheimer y el control. El resultado sugirió que esta técnica de imagen podría resultar muy útil para apoyar el diagnóstico diferencial, al menos entre la EA y la DCLW.

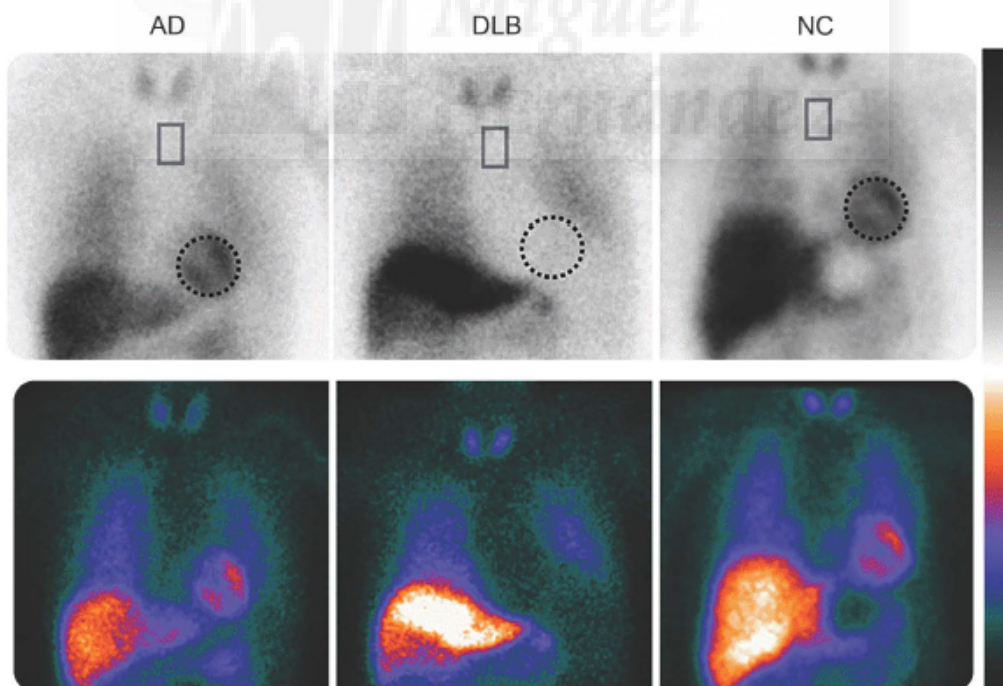


Figura 6: Comparación de la imagen miocárdica de metayodobenzilguanidina en pacientes de EA, DCLW y control. Imagen extraída de McKeith, I.G., et al., *Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium*. Neurology, 2017. **89**(1): p. 88-100⁶.

También se ha encontrado un posible biomarcador diagnóstico a partir del estudio del sueño REM mediante la realización de una polisomnografía. Durante el sueño REM lo normal es que el tono muscular esté abolido excepto en el diafragma y los músculos oculares (Figura 7, panel A, flechas de color verde), pero cuando hay un trastorno de conducta del sueño en fase REM se evidencia actividad electromiográfica en las extremidades (Figura 7, panel B, flechas de color rojo). Una persona con demencia que presente un registro polisomnográfico similar al que se observa en el panel B tendría una probabilidad del 90% de padecer una sinucleopatía lo que justificaría un diagnóstico probable de DCLW⁶.

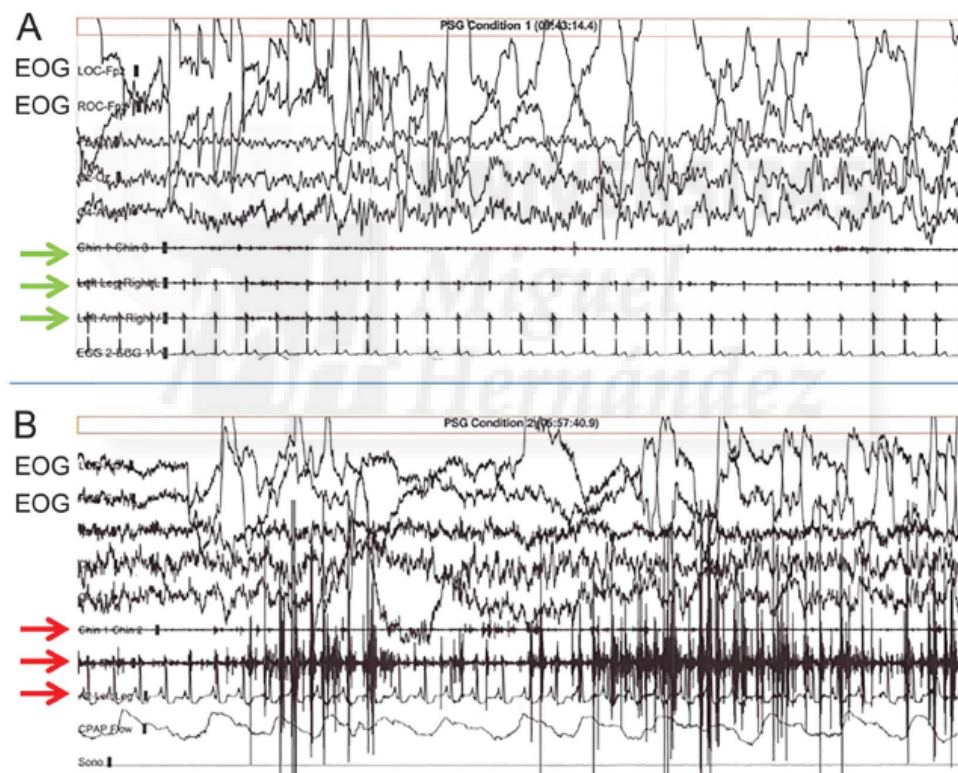


Figura 7: Imágenes representativas de un registro polisomnográfico de un sueño REM normal (panel A) y un sueño REM con ausencia de atonía muscular, típico de un trastorno de conducta del sueño en fase REM (panel B). Imagen extraída de McKeith, I.G., et al., *Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium*. Neurology, 2017. **89**(1): p. 88-100 ⁶.

Aparte de las técnicas descritas hasta ahora, también se han estudiado biomarcadores en el líquido cefalorraquídeo (LCR) como serían los niveles de

glutamina sintetasa¹² o el factor de crecimiento GDF15¹³. Sin embargo, en ambos estudios no se han encontrado resultados que demuestren diferencias significativas entre la DCLW y la EA o la EP. Por el contrario, en el estudio que hizo Unterberger y cols.¹⁴ para evaluar cambios en α Syn en LCR, sí que se encontraron diferencias destacando que aunque no fuera específico para poder diferenciar entre la EP y la DCLW, sí que lo era para diferenciar éstas de la EA. De hecho, la cuantificación total de α Syn en el LCR se ha propuesto como biomarcador de las sinucleopatías. En algunos estudios se han encontrado niveles disminuidos de α Syn en diversas enfermedades tales como EP, DCLW y otras con respecto a sujetos control. Si fuera posible la confirmación de una reducción en las especies de α Syn extracelulares (LCR y líquido intersticial (LIC)) en el cerebro, se podría especular que habría sido como resultado de un aumento en los depósitos de α Syn intracelulares durante el curso de la enfermedad, disminuyendo así la velocidad de su ya pequeño grado de liberación fisiológica de los compartimentos intracelulares. La liberación de α Syn en el LCR y el LIC se cree que refleja una lesión al menos parcial de la membrana plasmática neuronal, ya que algunos metabolitos se secretan en condiciones fisiológicas¹⁵. Por tanto, este biomarcador podría ser útil para diferenciar DCLW de EA¹⁶.

Se ha observado que también existen acúmulos de la proteína β -amiloide en pacientes que padecen DCLW, hallazgo que podría ser útil en la diferenciación diagnóstica en relación a la EP ya que no son característicos de esta patología, aunque sí de la EA¹⁷. El principal problema radica en la necesidad de realizar un estudio *post-mortem* para poder realizar una determinación anatomopatológica de las regiones cerebrales afectadas en las que se detecte la presencia de dichos acúmulos, también denominados placas seniles. Sin embargo, otra opción muy empleada en clínica es medir en LCR la presencia de las isoformas de proteína β -amiloide (especialmente la que contiene 42 aminoácidos ya que está asociada de forma significativa a la formación de placas seniles).

Por tanto, teniendo en cuenta de forma conjunta las características clínicas y los biomarcadores diagnósticos más asociados a la DCLW, se puede establecer una especie de algoritmo de decisión para otorgar un diagnóstico probable o posible de DCLW. De esta forma, a continuación se muestra un esquema en el que se indica qué características o biomarcadores deben estar presentes para realizar un diagnóstico probable o posible con el objetivo de discernir respecto a otras patologías neurológicas como la EA o la EP (Figura 8).

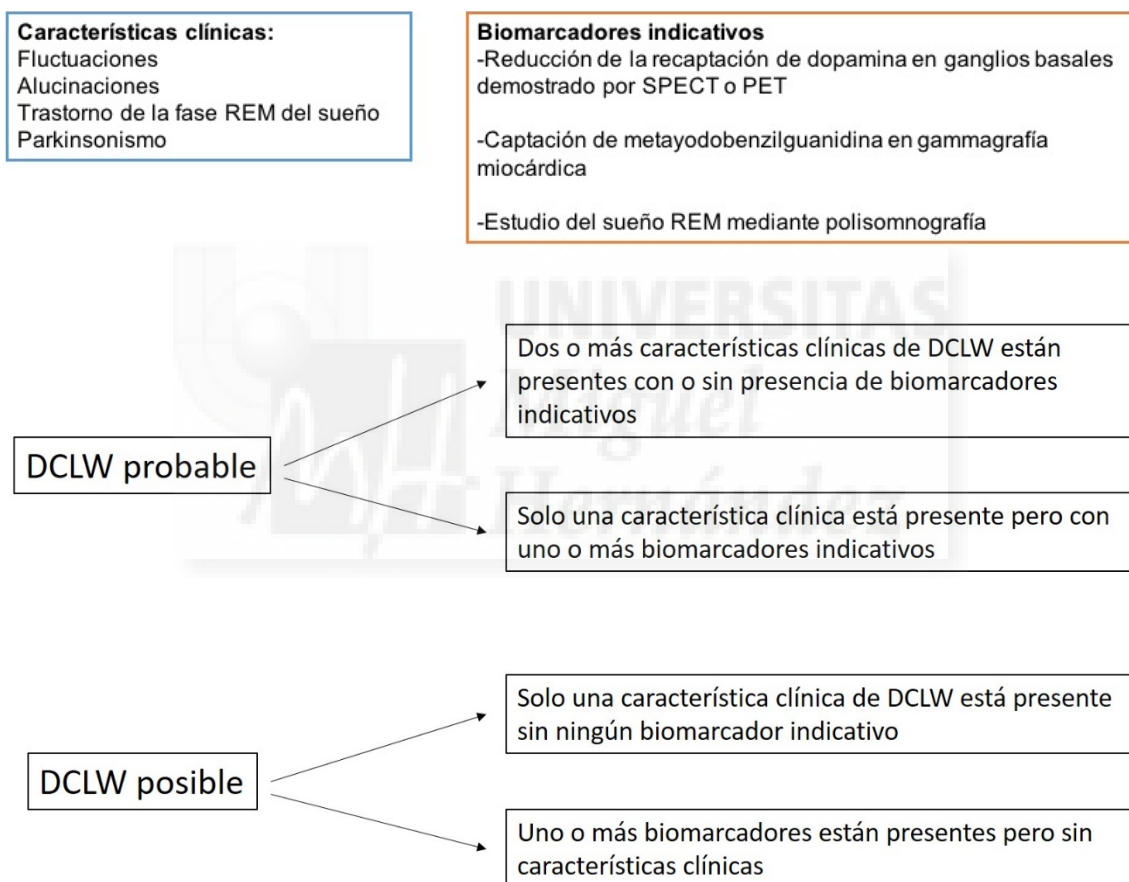


Figura 8: Algoritmo para el diagnóstico posible o probable de la DCLW teniendo en cuenta características clínicas y biomarcadores que han mostrado un mayor nivel de especificidad. Figura adaptada de: Galasko, D., *Lewy Body Disorders*. Neurol Clin, 2017. **35**(2): p. 325-338 ⁷.

❖ Abordaje farmacológico de la DCLW

El abordaje farmacológico de las sinucleopatías como la DCLW es sumamente complejo dado que el tratamiento de esta enfermedad no consiste

en tratar de forma específica determinados síntomas aislados, sino que requiere del manejo simultáneo de síntomas cognitivos, psiquiátricos y motores como ya se ha mencionado.

Los inhibidores de la acetilcolinesterasa como el donepezilo, la rivastigmina y la galantamina son usados lentamente para prevenir el descenso en la función cognitiva, trastornos del comportamiento y actividades del día a día en la DCLW y la EA. En diversos estudios se ha visto la eficacia de estos fármacos frente al placebo, pero el problema de éstos es que no mejoran los síntomas motores de la enfermedad y el tiempo durante el cual muestran eficacia sobre el manejo de las alteraciones cognitivas es muy limitado¹⁸. La memantina es un antagonista glutamatérgico de receptores NMDA y ha mostrado resultados positivos en DCLW como se demuestra en algunos estudios¹⁹.

Por otro lado, no hay mucha información sobre el tratamiento de los síntomas de ansiedad y depresión en la DCLW. Los antidepresivos como paroxetina, venlafaxina y nortriptilina han mostrado eficacia en la EP, lo que lleva a pensar que también podrían ser eficaces en la DCLW. Sin embargo, se necesitan estudios que lo confirmen dado que en la EA no han resultado ser útiles.

Para el tratamiento de las alucinaciones visuales, cabe destacar que los pacientes con DCLW tienen una elevada sensibilidad a los efectos de antipsicóticos típicos y atípicos, pudiendo empeorar los síntomas cognitivos y los delirios. Sin embargo, se ha sugerido que la administración del antipsicótico clozapina a bajas dosis podría ser eficaz y segura, aunque sigue siendo necesario realizar una monitorización analítica del paciente por el elevado riesgo de agranulocitosis. Conforme a las evidencias clínicas que se tienen hasta ahora, el uso de otros antipsicóticos atípicos no han demostrado eficacia o no son bien tolerados.

Los fármacos que reestablecen el sistema dopaminérgico como la L-DOPA (levodopa), los agonistas dopaminérgicos (ropinirol, pramipexol) y los inhibidores de la recaptación de dopamina (amantadina) son usados para tratar los síntomas parkinsonianos en pacientes con EP. Sin embargo, estos

tratamientos reducen su eficacia si son prescritos para otras sinucleopatías, como la DCLW o la atrofia multisistémica (AMS)²⁰. Para tratar los síntomas motores de parkinsonismo presentes en la DCLW está en estudio la utilidad de la L-DOPA que podrá inducir una mejora significativa. Sin embargo, produce también hipotensión ortostática y postprandial que puede ser problemática y agravar los síntomas cognitivos.

En cuanto al tratamiento de los síntomas autonómicos y los trastornos del sueño/vigilia que tienen unas secuelas muy negativas tanto en la calidad de vida del paciente como en sus familias, no hay muchos datos, pero los médicos se basan en la opinión de expertos o evidencias en otros pacientes. Como ejemplo, el uso prudente de clonazepam para el manejo de los trastornos del sueño puede ser útil, pero conlleva un riesgo para la cognición y puede ocasionar un deterioro de la marcha.



DISCUSIÓN

En esta revisión se ha evidenciado la gran heterogeneidad y el carácter multifactorial de la DCLW, características que actualmente dificultan de forma notable su correcto diagnóstico y su tratamiento específico. Se sabe que los signos y síntomas característicos son de etiología muy diversa, y las técnicas que se pueden emplear para diagnosticarla específicamente son limitadas. Además, el tratamiento que se lleva a cabo para obtener un buen manejo del paciente y aumentar su calidad de vida no resulta del todo adecuado, dado que se basa en la combinación de fármacos que palian aspectos concretos sin que se haya desarrollado un fármaco o combinación específica de varios que demuestre utilidad integral en el manejo de los diferentes componentes patológicos de la DCLW.

La DCLW cursa con síntomas de tipo cognitivo, psiquiátrico y motor que pueden tener un cierto grado de especificidad que ayude a distinguir la patología de otras como la EA o la EP. Por ejemplo, el comienzo de la demencia antes de la sintomatología motora, o el hecho de que las fluctuaciones empiecen en estadios muy tempranos a diferencia de lo que acontece en otras demencias. Finalmente, la combinación de varios signos y síntomas es una buena herramienta para poder llegar a un diagnóstico más certero de la DCLW, o al menos tener una sospecha con una mayor fiabilidad. En este sentido, y de cara al futuro, sería importante poder desarrollar buenos modelos animales⁶ que reproduzcan parcialmente esta patología, para poder arrojar luz tanto en relación a las alteraciones conductuales más características, como sobre los procesos neuropatológicos implicados.

La disponibilidad de herramientas diagnósticas para la obtención de biomarcadores con una adecuada sensibilidad y especificidad es de gran importancia para conseguir la diferenciación diagnóstica de la DCLW. Un ejemplo de ello, tal y como se ha incluido en este trabajo, son las técnicas de imagen que permiten realizar un análisis anatómico y funcional tanto a nivel cerebral como periférico, la polisomnografía del sueño REM o determinados valores analíticos en LCR. Conforme a las evidencias revisadas hasta la fecha, ciertamente hay algunos resultados que parecen muy alentadores ya que

pueden permitir un buen diagnóstico diferencial de la DCLW, como sería el caso de la menor recaptación de dopamina en ganglios basales medida mediante SPECT, que puede servir para diferenciar la DCLW de la EA. Sin embargo, también cabe destacar las posibles limitaciones en términos de especificidad como en el caso de la gammagrafía cardíaca, ya que otras patologías que pueden incluso no estar relacionadas con el sistema nervioso central (enfermedades cardiovasculares o metabólicas) pueden también producir alteraciones. Por tanto, se debe ser cauto en la interpretación del resultado y sobre todo tratar de valorar de forma conjunta diferentes biomarcadores ya que se incrementará de forma notable el grado de especificidad. Asimismo, los expertos han hecho la distinción de “biomarcadores indicativos” y “biomarcadores de apoyo”, siendo estos últimos menos específicos pero útiles para poder orientar mejor el diagnóstico ante las dudas que puedan surgir en la interpretación de los primeros. Entre los biomarcadores de apoyo se ha mostrado que la conservación relativa del lóbulo temporal medio en los pacientes con DCLW puede ser interesante, ya que los pacientes con EA sufren una gran atrofia de esta región cerebral.

Por otro lado, el estudio de biomarcadores en el LCR también resulta de gran interés ya que no sólo puede servir para realizar un diagnóstico más o menos certero, sino incluso para poder predecir el desarrollo o la evolución de la patología. En este sentido, la cuantificación de α Syn en el LCR se ha propuesto como biomarcador de la DCLW, pero existen limitaciones en cuanto a su especificidad dado que la α Syn se ve alterada en otras patologías (sinucleopatías), aunque sí puede ser un buen biomarcador para distinguir la DCLW de la EA como se ha comentado. A pesar de ello, es importante resaltar que actualmente el único modo de realizar un diagnóstico certero de patologías neurodegenerativas como la DCLW, la EA o la EP es mediante el análisis neuroanatomopatológico *post-mortem* en el que se evidencien acúmulos anómalos como los cuerpos de Lewy (característicos de la EP) o las placas seniles (característicos de la EA). De nuevo, la modelización animal sería relevante en este campo ya que nos podría ayudar a observar alteraciones específicas a nivel cerebral, LCR o sangre

que puedan ser trasladables a los hallazgos clínicos.

En cuanto al abordaje farmacológico de la DCLW, la revisión de la literatura disponible evidencia que se utilizan fármacos empleados en otras patologías con el objetivo de manejar los síntomas cognitivos, psiquiátricos y motores, sin que exista actualmente un abordaje farmacológico integrado y con un cierto grado de especificidad hacia el manejo de la DCLW. Además, los diseños abiertos de los ensayos clínicos realizados, la inclusión de una muestra de pacientes pequeña y poco representativa, la falta de grupos control y el uso simultáneo de otra medicación que pueda interferir en las conclusiones que se extraen⁵, son factores a tener en cuenta de cara al futuro con el objetivo de plantear más estudios con un diseño adecuado a través de los cuales se pueda mejorar la terapéutica de la DCLW.

Existe una urgente necesidad de desarrollar medidas de resultado para ensayos clínicos en DCLW, tanto sintomáticos como modificadores de la enfermedad, no farmacológicos y farmacológicos. Será necesario tener en cuenta los posibles factores de confusión que son comunes en la DCLW, por ejemplo, las fluctuaciones en el estado de alerta y la fatiga, las alucinaciones activas y el uso concomitante de potenciadores cognitivos y medicamentos psiquiátricos. Tales consideraciones deberán aplicarse al diseñar ensayos clínicos en todo el espectro del síndrome clínico de la DCLW desde etapas prodrómicas y presintomáticas, aún por identificar, hasta la demencia manifiesta. Además, se necesitan estudios familiares para confirmar si hay genes predisponentes a tener la enfermedad. Es importante también investigar los criterios de identificación y avanzar para obtener un buen diagnóstico diferencial por lo que será necesario incluso desarrollar modelos animales como se ha comentado previamente. La búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas es urgente para conseguir reducir la progresión de la enfermedad ya que los modelos que hay ahora simplemente alivian sus síntomas pero esta sigue avanzando²⁰. Finalmente, se deben integrar diferentes profesionales sanitarios y dar prioridad a ayudar a los pacientes, familias o cuidadores, para que obtengan información adecuada, precisa y sencilla sobre la enfermedad, su pronóstico, los mejores

tratamientos disponibles, la investigación continua y cómo obtener el apoyo adecuado. De esa forma, la DCLW se podrá abordar desde un punto de vista multidisciplinar mejorando su manejo clínico y por tanto la calidad de vida del paciente.



CONCLUSIONES

- La DCLW es una patología neurodegenerativa con una presentación clínica heterogénea y compleja que dificulta su diagnóstico específico y, por tanto, su correcto abordaje terapéutico.
- El tipo y momento de presentación de determinadas características clínicas podría ayudar a distinguir la DCLW de otras patologías, aunque son necesarios estudios adicionales que ayuden en su diagnóstico diferencial.
- Actualmente se dispone de algunas herramientas diagnósticas con especificidad y sensibilidad aparentemente buena. Sin embargo, es importante interpretar sus resultados de forma conjunta con las características clínicas para poder determinar con mayor certeza un diagnóstico posible o probable de la DCLW.
- El abordaje farmacológico actual de la DCLW presenta multitud de dificultades debido a las complejas características clínicas de estos pacientes, y está dirigida a paliar los síntomas sin tener la capacidad de reducir la progresión de la enfermedad.
- Se tiene que seguir avanzando en el estudio de la DCLW para mejorar el conocimiento de la patología con el objetivo de realizar un diagnóstico certero y llevar a cabo un tratamiento adecuado de manera que ayude a aumentar la calidad de vida del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Grupo de trabajo de la GPC sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias. *Guía de Práctica Clínica sobre la Atención Integral a las Personas con Enfermedad de Alzheimer y otras Demencias.* , ed. M.d.C.e. Innovación. 2011.
2. Bermejo-Pareja, F., et al., *Incidence and subtypes of dementia in three elderly populations of central Spain.* J Neurol Sci, 2008. **264**(1-2): p. 63-72.
3. *Patient education: Dementia (including Alzheimer disease) (Beyond the Basics).* 2018; Available from: <https://www.uptodate.com/contents/dementia-including-alzheimer-disease-beyond-the-basics>.
4. Donaghy, P.C. and I.G. McKeith, *The clinical characteristics of dementia with Lewy bodies and a consideration of prodromal diagnosis.* Alzheimers Res Ther, 2014. **6**(4): p. 46.
5. Stinton, C., et al., *Pharmacological Management of Lewy Body Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis.* Am J Psychiatry, 2015. **172**(8): p. 731-42.
6. McKeith, I.G., et al., *Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium.* Neurology, 2017. **89**(1): p. 88-100.
7. Galasko, D., *Lewy Body Disorders.* Neurol Clin, 2017. **35**(2): p. 325-338.
8. association, A.s. *Dementia with Lewy Bodies.* Available from: <https://www.alz.org/dementia/dementia-with-lewy-bodies-symptoms.asp>.
9. Gomperts, S.N., *Lewy Body Dementias: Dementia With Lewy Bodies and Parkinson Disease Dementia.* Continuum (Minneap Minn), 2016. **22**(2 Dementia): p. 435-63.
10. Booth, T.C., et al., *The role of functional dopamine-transporter SPECT imaging in parkinsonian syndromes, part 1.* AJNR Am J Neuroradiol, 2015. **36**(2): p. 229-35.
11. Booth, T.C., et al., *The role of functional dopamine-transporter SPECT imaging in parkinsonian syndromes, part 2.* AJNR Am J Neuroradiol, 2015. **36**(2): p. 236-44.
12. Timmer, N.M., et al., *Total glutamine synthetase levels in cerebrospinal fluid of Alzheimer's disease patients are unchanged.* Neurobiol Aging, 2015. **36**(3): p. 1271-3.
13. Maetzler, W., et al., *GDF15/MIC1 and MMP9 Cerebrospinal Fluid Levels in Parkinson's Disease and Lewy Body Dementia.* PLoS One, 2016. **11**(3): p. e0149349.
14. Unterberger, U., et al., *Detection of disease-associated alpha-synuclein in the cerebrospinal fluid: a feasibility study.* Clin Neuropathol, 2014. **33**(5): p. 329-34.
15. Mollenhauer, B., et al., *Biological confounders for the values of cerebrospinal fluid proteins in Parkinson's disease and related disorders.* J Neurochem, 2016. **139 Suppl 1**: p. 290-317.
16. Toledo, J.B., et al., *CSF alpha-synuclein improves diagnostic and prognostic performance of CSF tau and Abeta in Alzheimer's disease.* Acta Neuropathol, 2013. **126**(5): p. 683-97.

17. Ishii, K., *PET approaches for diagnosis of dementia*. AJNR Am J Neuroradiol, 2014. **35**(11): p. 2030-8.
18. Velayudhan, L., et al., *New Therapeutic Strategies for Lewy Body Dementias*. Curr Neurol Neurosci Rep, 2017. **17**(9): p. 68.
19. Wang, H.F., et al., *Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors and memantine in cognitive impairment in Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia, and dementia with Lewy bodies: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2015. **86**(2): p. 135-43.
20. Valera, E. and E. Masliah, *Combination therapies: The next logical Step for the treatment of synucleinopathies?* Mov Disord, 2016. **31**(2): p. 225-34.

