

## DEMENCIA EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON Y DEMENCIA POR CUERPOS DE LEWY

IGNACIO DEMEY<sup>1</sup>, RICARDO F. ALLEGRI<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Neurología del Comportamiento y Neurociencias Cognitivas. Instituto de Neurociencias Buenos Aires – Ineba; <sup>2</sup>Servicio de Neuropsicología (SIREN). Instituto Universitario CEMIC.

**Resumen** La Demencia asociada a la Enfermedad de Parkinson y la Demencia por Cuerpos de Lewy son entidades frecuentes dentro de los trastornos cognitivos de etiología degenerativa. Clínicamente, ambas enfermedades combinan manifestaciones motoras, trastornos conductuales y alteraciones de las funciones mentales superiores. En este artículo se revisan los avances que se han producido en los últimos años en el conocimiento de la etiopatogenia, características clínicas, diagnóstico y tratamiento de estas entidades. La Demencia asociada a la Enfermedad de Parkinson y la Demencia por Cuerpos de Lewy son consideradas actualmente como diferentes puntos dentro del espectro clínico y patológico de las alfa sinucleinopatías.

**Palabras clave:** Demencia, Trastornos cognitivos, Enfermedad de Parkinson, Demencia por Cuerpos de Lewy, alfa sinucleinopatías

**Summary** *Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies: a review.* Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies are both frequent in the group of degenerative causes of cognitive impairment. Clinically, the diagnosis of these entities is characterized by a mixture of motor, neuropsychiatric and cognitive symptoms. In the last few years there have been several advances in the knowledge of the etiology, clinical characteristics, diagnosis and treatment of these diseases, which are updated in this article. Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies are considered as different points in the alpha synucleinopathies clinico-pathologic spectrum.

**Key words:** Dementia, Cognitive impairment, Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies, alpha synucleinopathies

### Introducción

Dentro de los trastornos cognitivos vinculados a una etiología degenerativa la Demencia asociada a la Enfermedad de Parkinson (DEP) y la Demencia por Cuerpos de Lewy (DPCL) están siendo consideradas cada vez con mayor interés por la comunidad médica y científica internacional. El objetivo de este artículo es revisar los avances que se han producido en los últimos años en el conocimiento de las características clínicas, etiopatogenia, métodos diagnósticos y tratamientos de estas entidades.

### Epidemiología

La prevalencia de demencia de cualquier causa en mayores de 65 años ha sido estimada en alrededor del 6%,

aumentando la misma en relación al envejecimiento de la población<sup>1, 2</sup>. En un estudio epidemiológico reciente realizado en la Argentina se encontró que el 23,2% de los individuos mayores de 60 años presentaban trastornos cognitivos, llegando este valor al 42.5% al considerar a los individuos mayores de 80 años<sup>3</sup>. Con respecto a la incidencia de las demencias los valores obtenidos varían también según la edad de la población, estimándose en un 2,4 por 1000 por año en el grupo de 65 a 69 años y llegando hasta 70,2 por 1000 por año en el grupo de mayores de 90 años<sup>2</sup>.

En relación a la Enfermedad de Parkinson (EP), según estudios recientes su prevalencia estimada es de aproximadamente el 1% en personas mayores de 65 años<sup>4</sup> llegando a casi el 2% en mayores de 80 años<sup>5</sup>, con una incidencia de 1,6 cada 1000 personas mayores de 65 años por año<sup>4</sup>. Como ocurre también en la DPCL, estos parámetros aumentan al ser mayor la edad de la población considerada<sup>6</sup>. La EP es más frecuente en varones<sup>7, 8</sup>. De los pacientes con EP, se estima que entre el 15 y el 40% cumplen con criterios para demencia<sup>9-15</sup>, aumentando la incidencia de la misma de un 2,7% al año entre los

Recibido: 06/04/08

Aceptado: 08/05/08

**Dirección postal:** Ignacio Demey. Guardia Vieja 4435, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina. Código postal C1192AAW. e-mail: idemey@ineba.net

55 y los 64 años, a un 13.7% al año entre los 70 y los 79<sup>12</sup>. Los pacientes con EP que no cumplen con los criterios para demencia suelen presentar también algún grado de compromiso en sus funciones cognitivas, con un perfil de trastornos similar al de los pacientes con demencia aunque de una menor severidad. Entre los factores de riesgo que podrían incrementar la posibilidad de evolución a demencia en pacientes con EP se mencionan la edad, la presencia de trastornos cognitivos leves al inicio del cuadro, el tiempo de duración y la severidad de la enfermedad, los pacientes con cuadro a predominio akineto-rígido, el compromiso motor axial, la presencia de trastornos en la marcha, las manifestaciones extrapiramidales simétricas, la respuesta subóptima a levodopa, las diskinesias distónicas, el sexo masculino, la aparición de depresión, de episodios confusionales y de alucinaciones visuales y el uso de fármacos anticolinérgicos<sup>9-17</sup>. Se han reportado resultados contradictorios en diferentes estudios con respecto al riesgo relacionado a la presencia de los alelos  $\epsilon$  2 y  $\epsilon$  4 de la Apolipoproteína E en pacientes con EP<sup>15, 18, 19</sup>.

La DPCL es considerada en la actualidad la segunda causa más común de demencia, luego de la Enfermedad de Alzheimer (EA)<sup>7, 20</sup>. Se ha estimado que su prevalencia podría ser hasta del 30,5% de todos los casos de demencia, variando este valor considerablemente entre distintos estudios<sup>21</sup>. La incidencia estimada sería del 0,1% al año para la población general y de 3,2% al año para los casos nuevos de demencia<sup>21</sup>. Aunque existe menos información con respecto a los factores de riesgo para desarrollar DPCL, se han mencionado entre ellos una historia familiar de demencia<sup>22</sup>, el sexo masculino<sup>7</sup> y la presencia de mutaciones en el gen de la enzima lisosomal glucocerebrosidasa<sup>23</sup>.

## Etiopatogenia

La EP, la DEP y la DPCL tienen como característica común la acumulación de la proteína alfa sinucleína en vesículas llamadas Cuerpos de Lewy (CL). Varios autores han englobado estas entidades, que como diferentes fenotipos clínicos y en relación a la carga y distribución de los CL forman un espectro clinicopatológico, bajo el nombre de Trastornos o Enfermedades por Cuerpos de Lewy, o alfa-sinucleinopatías<sup>7, 12, 15, 24-28</sup>.

La etiología de estas entidades todavía no es conocida con exactitud. La EP es en la gran mayoría de los casos una enfermedad esporádica, aunque en alrededor del 10% de los casos tiene un origen familiar<sup>5, 14</sup>. Entre los agentes causales más universalmente aceptados para desarrollar la EP se encuentran los tóxicos, entre los que se destacan herbicidas (paraquat), pesticidas (rotenona) y estimulantes (1-metil-4-fenil-1,2,3,6 tetrahidropiridina (MPTP)), entre otros<sup>5</sup>. Hasta la fecha se han descrito

más de 12 genes vinculados a formas familiares de EP, con diferentes patrones de herencia, ubicación cromosómica y características clínicas, mencionándose entre los más estudiados y conocidos los genes PARK1 (que codifica la alfa sinucleína, transmisión autonómica dominante) y PARK2 (que codifica la proteína parkina, vinculada al funcionamiento del proteosoma, transmisión autonómica recesiva), entre muchos otros<sup>5, 14</sup>. También se han reportado casos familiares de DPCL<sup>29, 30</sup>.

Como se ha mencionado, el gen que codifica la alfa sinucleína se denomina PARK1 y se localiza en el brazo corto del cromosoma 4 (4q21-q23)<sup>5</sup>. Se han descrito diferentes mutaciones puntuales en este gen vinculadas a formas familiares de la EP<sup>5</sup>. Asimismo, recientemente algunos autores han reportado que la triplicación de este gen podría causar EP, DEP y DPCL, mientras que su duplicación sólo estaría asociada a EP motora, sugiriendo un efecto patogénico vinculado a la cantidad de repeticiones<sup>31</sup>. Sin embargo, se ha encontrado que la multiplicación del gen de la alfa sinucleína no está presente en la mayoría de los pacientes con estas enfermedades<sup>32</sup>.

La alfa sinucleína es una proteína presináptica, que puede ubicarse de manera soluble en el citosol o unida a membranas<sup>33</sup>. Aunque la función de esta proteína en gran medida aún se desconoce, se la ha vinculado a la plasticidad sináptica y al transporte vesicular intraneuronal, así como a la regulación de la liberación y recaptación de la dopamina<sup>34, 35</sup>. Asimismo podría cumplir una función de chaperona molecular colaborando en el plegamiento y en el desplegamiento de proteínas sinápticas llamadas SNARE (del inglés soluble-N-ethylmaleimide-sensitive-factor accessory-protein receptor), las cuales serían fundamentales para la liberación de neurotransmisores, el reciclado de vesículas y la integridad de la sinapsis<sup>36</sup>. También se la ha vinculado con funciones antioxidantes de fosfolípidos de membranas, que se perderían al acumularse la alfa sinucleína en forma fibrilar<sup>33</sup>, lo que podría también alterar la degradación de otras proteínas mediada por el proteosoma<sup>37</sup>.

En este grupo de entidades la alfa sinucleína, en un proceso que sería favorecido por algunas mutaciones en su estructura (en las formas familiares), el stress oxidativo, el agregado de nitritos y la presencia de metales pesados y diversos tóxicos<sup>5</sup>, comenzaría a aumentar su concentración intracelular y consecuentemente a agregarse en forma fibrilar en el soma de grupos selectivos de neuronas vulnerables<sup>33</sup>. Todo este proceso culminaría causando directamente o estando íntimamente relacionado con la disfunción neuronal presente en estas enfermedades<sup>24</sup>, por medio de mecanismos vinculados fundamentalmente a un aumento en la vulnerabilidad al stress oxidativo y en último término a la aparición de apoptosis<sup>5</sup>. Se debe resaltar que la acumulación de la alfa sinucleína se vincula tanto a las formas esporádicas como familia-

res de este grupo de enfermedades. Por último debe mencionarse que dentro de los CL pueden encontrarse, además de la alfa sinucleína, filamentos intermedios, otras proteínas con funciones de chaperona, ubiquitina y otros integrantes del sistema proteosomal, pero estos constituyentes no son específicos y también pueden encontrarse en otros cuerpos de inclusión neuronales diferentes a los CL<sup>14, 25</sup>.

## Anatomía patológica

En la actualidad los métodos de tinción inmunohistoquímica mediante anticuerpos para alfa sinucleína son los que permiten el diagnóstico más específico y sensible de este grupo de trastornos, y han posibilitado intentar establecer correlaciones clinicopatológicas<sup>12, 25</sup>. También se cuenta con estos métodos inmunológicos de tinción para ubiquitina, pero esta proteína se encuentra también formando parte de los ovillos neurofibrilares característicos de la EA lo que podría producir dificultades en el diagnóstico diferencial entre estas entidades<sup>25</sup>.

Aunque para el diagnóstico patológico de la EP actualmente se continúan utilizando los Criterios del Banco de Cerebros del Reino Unido<sup>38</sup>, recientemente se ha recomendado utilizar en estos trastornos un método de graduación semicuantitativo que tiene en cuenta tanto el patrón de distribución de la patología relacionada a Lewy como la densidad encontrada de lesiones (grados leve, moderado, severo y muy severo)<sup>25</sup>. Además de los CL pueden encontrarse las llamadas neuritas distróficas de Lewy, que también representan acúmulos citoplasmáticos de proteínas<sup>5, 14</sup>. Las diferentes regiones cerebrales tenidas en cuenta son sectores del tronco del encéfalo (núcleos de los IX y X pares craneales, locus ceruleus y la sustancia nigra (SN)), del sistema límbico (núcleo basal de Meynert, Complejo Amigdalino (CA), cíngulo y región transentorrinal) y de diferentes áreas neocorticales (temporal, frontal y parietal)<sup>25</sup>. El patrón de distribución regional tiene mayor relevancia que la cantidad total de CL. Para establecer el diagnóstico por este método siempre se debe tener en cuenta la cantidad y extensión de patología compatible con EA concurrente (placas neuríticas y ovillos neurofibrilares)<sup>25</sup>, debido a que en la misma pueden encontrarse también acúmulos de alfa sinucleína<sup>39</sup>, habiéndose reportado que hasta un 60% de pacientes con EA esporádica o familiar presentan inclusiones alfa sinucleína positivas en el CA, siendo el lugar más frecuentemente afectado e incluso en ocasiones el único<sup>40, 41</sup>. Es por esto que la probabilidad que la neuropatología observada explique el síndrome clínico de DPCL o DEP se encuentra directamente relacionada a la severidad de la patología relacionada a Lewy e inversamente relacionada a la severidad de la patología tipo EA concomitante<sup>25</sup>. Utilizando esta metodología se puede arribar a dife-

rentes tipos de patología por CL: a predominio en tronco, límbico (transicional) y neocortical difuso<sup>25</sup>. Se ha intentado determinar la forma en que estos cambios anatomopatológicos se propagan dentro del cerebro, destacándose el núcleo motor dorsal del vago, la SN, el núcleo basal de Meynert y otros núcleos basales como los que se afectan más precozmente en estos procesos, y postulándose incluso que la afectación de los mismos podría actuar como gatillo de este grupo de entidades<sup>24</sup>.

La carga de CL en corteza es crítica para el desarrollo de demencia, pero existen discrepancias entre los autores acerca del sitio anatómico reflejaría de manera más significativa la futura afectación de las funciones cognitivas. Algunos autores han mencionado que el mejor predictor de la aparición de trastornos cognitivos sería en número de CL en el giro parahipocámpico<sup>42</sup>, mientras que otros mencionan a la cantidad de estas vesículas ubicadas en la corteza entorrinal o en la región cingular anterior<sup>43</sup>. En relación estructuras más profundas, cabe mencionar que así como la pérdida neuronal en la región lateral de la SN se asocia con mayor frecuencia a síntomas motores (rigidez y bradicinesia), la afectación de la región medial de dicha región puede correlacionarse con la presencia de demencia<sup>44, 45</sup>. Es posible encontrar una cantidad significativa de inclusiones de alfa sinucleína en la corteza de pacientes que no han desarrollado demencia u otro tipo de trastornos cognitivos o psiquiátricos, lo que dificultaría predecir de manera confiable un diagnóstico de trastornos cognitivos basándose en una evaluación neuropatológica de cualquier región cortical específica<sup>24</sup>. En relación a esto, se ha mencionado que aproximadamente un 10% de individuos ancianos asintomáticos presentan CL en la SN<sup>46</sup>. Asumir que únicamente con el número absoluto de CL corticales se podría predecir el desarrollo de deterioro cognitivo en EP o en DPCL posiblemente implique la simplificación de un proceso complejo y pluricausal<sup>24</sup>. Debido a estos hallazgos de inclusiones de agregados de alfa sinucleína en individuos sin sintomatología extrapiramidal, cognitiva o conductual, se ha postulado que estas podrían no ser un marcador definitivo de disfunción neuronal, sino que estarían representando las consecuencias de una respuesta disparada en las neuronas afectadas con una finalidad protectora<sup>24</sup>.

La causa de los trastornos no motores en la DEP y la DPCL, entre ellos los síntomas cognitivos y conductuales, también estaría vinculada en parte al compromiso de vías ascendentes noradrenérgicas, serotoninérgicas y colinérgicas<sup>47-50</sup>. Dentro de estos sistemas, se ha resaltado la importancia del déficit colinérgico en la fisiopatología de los trastornos atencionales, de las fluctuaciones cognitivas y de los trastornos mnésicos presentes en estas entidades<sup>51, 52</sup>, así como también se lo ha vinculado a la presencia de síntomas distímicos<sup>50</sup>. Asimismo, la depleción de la inervación colinérgica en la corteza temporal ha

sido vinculada con la aparición de alucinaciones visuales<sup>53</sup>. Se ha encontrado que en pacientes con EP sin demencia la afectación de las vías colinérgicas fue menor que en los pacientes con DEP, en los cuales se evidenció un déficit colinérgico severo en varias regiones corticales<sup>54</sup>. Estos hallazgos explicarían la respuesta positiva en algunas funciones cognitivas y conductuales al tratamiento de estas enfermedades con drogas inhibitoras de la colinesterasa. Junto a los trastornos colinérgicos, la disfunción noradrenérgica podría también influir en las dificultades atencionales y los trastornos dopaminérgicos en los trastornos ejecutivos<sup>52, 55</sup>. Esta compleja afectación de redes y conexiones explica la resistencia de la sintomatología no motora a los tratamientos basados únicamente en el reemplazo dopaminérgico encontrada habitualmente en la práctica clínica<sup>26, 56</sup>.

En un estudio reciente que correlacionó el diagnóstico clínico de pacientes con estas enfermedades con los hallazgos en anatomía patológica, se evidenció que en individuos con diagnóstico clínico de DEP el 38% era causado por DPCL, el 32% tenían EA con CL en SN y un 24% (todos con formas leves de demencia) solamente presentaba CL en SN, sin llegar a cumplir criterios para EA o DPCL. Un 6% de estos pacientes con cuadro clínico compatible con DEP presentó un diagnóstico patológico compatible con EA junto a ovillos neurofibrilares en SN, pero sin CL<sup>12</sup>. Estos resultados implicarían que el cuadro clínico de DEP podría estar causado a nivel patológico tanto por la presencia de CL corticales, como por patología compatible con EA o patología subcortical aislada<sup>12</sup>.

En los pacientes con diagnóstico clínico de DPCL, el 95% presentó patología compatible con esa entidad, debiendo resaltarse que un 85% mostró también patología de EA concomitante. El 5% restante presentó patología de EA con CL en SN<sup>12</sup>. Utilizando los criterios clínicos disponibles en el momento del estudio para definir EP, DEP y DPCL, se obtuvo una sensibilidad global del 86% con una especificidad del 94%<sup>12</sup>. Tomando de manera aislada la DEP, la sensibilidad para pronosticar patología compatible con demencia en la autopsia fue del 93%, pero con una baja sensibilidad para distinguir entre las diferentes causas potenciales de DEP (43%)<sup>12</sup>.

Es de interés mencionar que al analizar los cerebros de pacientes con diagnóstico clínico de EA y síntomas extrapiramidales, el 56% presentó patología de EA combinada con CL en SN, presentando el 44% restante hallazgos de EA junto a ovillos neurofibrilares en SN, siendo estos últimos posiblemente los responsables de la sintomatología extrapiramidal. En relación a las características basales de los pacientes, los predictores clínicos más importantes de encontrar CL en el análisis patológico fueron la presencia de un cuadro extrapiramidal, mioclonías y alucinaciones visuales. Asimismo, los predictores clínicos que en cualquier momento de la evolución

se correlacionaron con estos hallazgos fueron la presencia de alucinaciones visuales y auditivas y de fluctuaciones cognitivas<sup>12</sup>.

## Clínica

### **Enfermedad de Parkinson (EP) y Demencia en la Enfermedad de Parkinson (DEP)**

La característica clínica distintiva de la EP es la presencia de un síndrome motor asimétrico de aparición insidiosa y empeoramiento lento y progresivo, en el que se destacan la presencia de bradicinesia e hipocinesia, rigidez (descrita clásicamente como "en rueda dentada"), temblor que se manifiesta principalmente en reposo y trastornos en la actitud, postura y marcha<sup>14, 57</sup>. Clásicamente se han descrito 2 subtipos clínicos de EP: uno en el que lo preponderante son los trastornos en la estabilidad postural y en la marcha, y otro donde es el temblor lo que predomina<sup>14</sup>. En este último subtipo suele preservarse en mayor medida el estado mental, la edad de inicio suele ser más temprana y la progresión de la enfermedad suele ser más lenta<sup>11, 14, 17</sup>. Los pacientes con EP de inicio temprano suelen presentar diskinesias por L dopa más precozmente en el curso del tratamiento que los de inicio más tardío<sup>58</sup>.

Además de esta clínica motora, los pacientes con EP presentan también otros tipos de síntomas y signos, principalmente trastornos autonómicos (hipotensión ortostática, alteraciones esfinterianas, constipación, dificultades en la función sexual, etc.), sensitivos, olfatorios (hiposmia) y en el sueño (trastorno del sueño ligado al Rapid Eye Movement (REM), somnolencia excesiva diurna, pesadillas, etc.), junto a la presencia de alteraciones cognitivas y conductuales, las que serán consideradas en profundidad más adelante<sup>14, 57</sup>.

El diagnóstico de la EP se basa en criterios clínicos, apoyándose en los hallazgos mencionados anteriormente junto a la presencia de buena respuesta a la terapéutica con L dopa<sup>14</sup>. Esta combinación ha demostrado una buena correlación clinicopatológica<sup>57, 59</sup>. Entre las características clínicas que orientarían en contra del diagnóstico de esta entidad se mencionan la presencia precoz de trastornos autonómicos marcados, la aparición temprana de dificultades cognitivas severas, la presencia de síntomas piramidales, la evidencia clínica de alteraciones supranucleares en los movimientos oculares, la historia clínica de eventos vasculares o encefalitis y el uso de drogas con efecto antidopaminérgico (neurolépticos, proquinéticos, etc.), entre otras causas de parkinsonismo secundario<sup>14, 59</sup>.

Se ha mencionado anteriormente que los síntomas cognitivos y conductuales en EP son frecuentes, y que en entre el 15 y el 40% de los pacientes con EP pueden

tener una intensidad suficiente para cumplir con los criterios de demencia<sup>9-15</sup>, llamándose entonces el cuadro DEP. Resulta importante señalar que los pacientes con EP que, por el grado de compromiso en sus funciones cognitivas, no cumplen con los criterios de demencia suelen presentar alteraciones de menor cuantía en las mismas.

### *Trastornos cognitivos en la DEP*

Dentro de las funciones cognitivas afectadas en la DEP predomina el compromiso de las capacidades ejecutivas y atencionales así como el de las habilidades visuoespaciales y visuoconstructivas<sup>11, 14, 17, 52, 60</sup>.

Si bien el deterioro de las funciones mentales presente en la DEP suele ser compatible con un perfil subcortical<sup>1, 14, 61</sup>, en algunos casos la distinción con un perfil cortical puede resultar dificultosa<sup>14</sup>. Recientemente se ha descrito que mientras que el 56% de los pacientes con DEP tendrían un perfil de deterioro de tipo subcortical, en un 30% este sería de tipo cortical<sup>52</sup>. En los estadios severos de DEP no es posible distinguir un subtipo determinado siendo los trastornos cognitivos globales<sup>52</sup>.

### *Funciones atencionales y ejecutivas*

En relación a las dificultades relacionadas al compromiso de las funciones atencionales, en los pacientes con DEP suele afectarse el rendimiento en tareas que involucran la atención sostenida y focalizada<sup>62</sup>, la memoria de trabajo y la velocidad de procesamiento<sup>60</sup>. Las tareas atencionales que dependen del sistema visuo-perceptual son las que suelen verse más comprometidas<sup>28</sup>. Pueden encontrarse también fluctuaciones cognitivas, cuya presencia ha sido vinculada a la afectación de los sistemas atencionales, aunque serían menos frecuentes que en la DPCL<sup>14, 28</sup>. En lo referido al compromiso de los sistemas ejecutivos, es habitual la presencia de errores en test que involucran la organización y planificación de tareas, el cambio de set, la planificación y la capacidad de razonamiento y pensamiento abstracto<sup>60</sup>. El compromiso es predominantemente en la programación de actividades guiadas internamente por el individuo, pudiendo ser normal el rendimiento de los pacientes en las conductas guiadas hacia objetivos o metas fijados de manera externa<sup>63</sup>. Puede encontrarse también una lentificación de la velocidad de procesamiento principalmente en relación a las dificultades en el hallazgo de estrategias cognitivas adecuadas a los problemas propuestos, presentando los pacientes afectación precoz de la capacidad de cambio del foco de la atención con compromiso en la capacidad de alternar diferentes tareas, lo cual puede verse reflejado en perseveraciones en los test aplicados<sup>64</sup>. Siempre debe tenerse presente la posible influencia de los trastornos motores y/o afectivos en el rendimiento en este tipo de tareas<sup>13</sup>.

### *Memoria*

La memoria episódica suele verse afectada, con un mayor compromiso del recuerdo libre tanto inmediato como diferido pero predominando los trastornos en la modalidad inmediata<sup>60, 65</sup>. Aunque tradicionalmente se ha sostenido que la recuperación de la información por el reconocimiento y la facilitación con claves no se ve comprometida en estos pacientes<sup>13, 51, 52, 60, 66</sup>, algunos autores han reportado que estas funciones también podrían verse afectadas<sup>67</sup>. Se puede observar una disminución en el rendimiento en tareas que implican el reconocimiento de rostros<sup>60</sup>, presentando los pacientes una relativa preservación en tareas de aprendizaje asociativo visual<sup>60</sup>. Las fallas mnésicas episódicas, que pueden comprometer tanto la modalidad verbal como la visual, han sido vinculadas principalmente a trastornos atencionales y ejecutivos que afectarían la etapa de recuperación de la información, estando la codificación de la misma relativamente preservada<sup>28, 51, 52</sup>.

### *Habilidades visuoespaciales y visuoconstructivas - Praxias*

En los pacientes con DEP se pueden encontrar trastornos en las praxias de tipo ideomotor, estando el aspecto ideatorio mayormente preservado<sup>68</sup>. Es habitual la presencia de alteraciones en las capacidades visuoconstructivas<sup>65, 69</sup>, así como en tareas de discriminación visual, de percepción de objetos, formas y movimiento espacial<sup>70</sup>. Parte de las dificultades visuoconstructivas presentes en estos pacientes puede vincularse a los trastornos ejecutivos que suelen presentar, los cuales pueden afectar la etapa de planificación y estrategia de este tipo de pruebas<sup>60</sup>. Los pacientes con DEP que presentan alucinaciones visuales suelen tener un mayor compromiso de las funciones visuoespaciales<sup>70</sup>.

### *Lenguaje*

Se puede observar una disminución en el rendimiento en pruebas de fluencia verbal, el cual posiblemente se haya vinculado al síndrome disejecutivo. Más allá de estas dificultades, el resto de los aspectos del lenguaje se mantiene relativamente indemne hasta estadios avanzados de la enfermedad<sup>13, 14, 60</sup>.

Para la detección y el estudio de los trastornos cognitivos y la demencia en EP se ha recomendado utilizar el Mini Mental State Examination (MMSE)<sup>71</sup>, la sección cognitiva de la Evaluación de Cambridge para Trastornos Mentales (CAMCOG)<sup>10, 26</sup>, el Dementia Rating Scale (DRS)<sup>15</sup> y recientemente una escala desarrollada específicamente para la EP llamada SCOPA-COG (SCales for Outcomes in PArkinson's disease-COGnition)<sup>13, 17</sup>, aun-

que para un análisis más profundo de los déficits siempre es recomendable una evaluación neuropsicológica completa<sup>51</sup>.

### *Trastornos conductuales en la DEP*

En el aspecto conductual entre los síntomas más frecuentemente encontrados en estos pacientes se encuentran las alucinaciones (presentes en entre el 45 y el 65% de los casos), las delusiones (presentes en el 25-30%), la depresión (13-58 %), los trastornos por ansiedad (30-49%) y la apatía (23-54%)<sup>15, 72-75</sup>. En relación a las alucinaciones, son menos frecuentes en DEP que en la DPCL<sup>15, 76</sup> y su aparición puede verse favorecida por la utilización de agentes dopaminérgicos. Se presentan tanto en la modalidad visual como auditiva predominando las primeras, aunque pueden presentarse de manera combinada o incluso solamente en la modalidad auditiva<sup>74</sup>. Las visuales suelen ser complejas y llamativas, con gran cantidad de colores y detalles pudiendo representar personas anónimas o familiares, partes del cuerpo, animales, máquinas o escenas completas<sup>15</sup>, aunque también como una percepción más sencilla que es descrita como una falsa sensación de presencia<sup>14, 74</sup>. Es habitual que las alucinaciones visuales sean recurrentes y que los pacientes las perciban como situaciones desagradables<sup>77</sup>. También es posible encontrar en pacientes con DEP delusiones, las cuales suelen ser de tipo paranoide, con ideas de perjuicio o celotípicas<sup>15, 74</sup>. Recientemente se han propuesto criterios diagnósticos procurando distinguir las características de los síntomas psicóticos presentes en la EP y en la DEP de las psicosis en otras enfermedades, basándose en la presencia de alucinaciones visuales, ilusiones y/o delusiones, el inicio posterior al comienzo de la EP, la recurrencia de las manifestaciones y la ausencia de otras causas<sup>74</sup>. Para la detección de estos síntomas se recomienda la utilización de escalas como el Inventario Neuropsiquiátrico (NPI)<sup>78</sup>, el Parkinson Psicosis Questionnaire<sup>79</sup> o el Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)<sup>80</sup>. En relación a los síntomas distímicos en pacientes con DEP, su frecuencia varía entre el 13 y el 58% según el método y el grado de afectación considerado<sup>15</sup>, pueden preceder en varios años a la sintomatología motora<sup>14</sup> y se ha vinculado su origen al déficit de la inervación colinérgica<sup>50</sup>. Se recomienda para su búsqueda en pacientes con EP la utilización de escalas como los inventarios de Beck<sup>81</sup>, de Hamilton<sup>82</sup> y de Montgomery<sup>83</sup>, la Escala de Depresión Geriátrica<sup>84</sup> y la Escala Hospitalaria para Ansiedad y Depresión<sup>17, 26, 85, 86</sup>.

### *DEP: Criterios diagnósticos*

Recientemente el Grupo de Trabajo de DEP de la Sociedad de Trastornos del Movimiento desarrolló una guía en la que se definen los criterios clínicos para el diagnós-

tico de DEP probable y posible, destacándose en los mismos la necesidad de que el síndrome demencial haya aparecido en el contexto de una EP idiopática ya establecida (características principales), contando también con características clínicas de apoyo y en contra de dichos diagnósticos<sup>15</sup>. (Tablas 1 y 2)

Este grupo de trabajo publicó también una guía de recomendaciones sobre los procedimientos para llegar al diagnóstico de DEP, en la cual divide los test a realizar en 2 niveles<sup>87</sup>. El primer nivel (nivel I) está dirigido principalmente a profesionales sin un conocimiento particular en métodos neuropsicológicos, e implica llevar a cabo procedimientos simples y que no demanden una cantidad de tiempo excesiva, utilizándose como una herramienta de búsqueda de DEP. Las pruebas incluidas en el nivel I pueden utilizarse de manera aislada o en conjunto con las del nivel II, que involucra test más descriptivos que permiten una mejor definición del patrón y de la severidad del cuadro demencial. Los procedimientos del nivel II también pueden ser útiles cuando luego de utilizar los del nivel I el diagnóstico de la DEP no puede realizarse con certeza<sup>87</sup>.

En el nivel I el diagnóstico se basa en 5 criterios:

- 1) Diagnóstico de EP, según los criterios del Queen's Square Brain Bank, excepto el ítem que implica ausencia de demencia<sup>87</sup>.
- 2) El cuadro de EP se desarrolló previamente al inicio de la demencia.
- 3) La EP se asocia con una eficiencia cognitiva global disminuida, medida a través del MMSE<sup>71</sup> con un puntaje menor a 26, debiendo el valor obtenido correlacionarse también con la edad y la escolaridad del individuo considerado.
- 4) Los trastornos cognitivos tienen una intensidad suficiente como para provocar dificultades en la vida cotidiana.
- 5) Afectación de 2 o más de las siguientes 4 funciones cognitivas:
  - a) Funciones atencionales, evaluadas por medio de alguna de las siguientes pruebas:
    - Sustracción al 100 de 7 (del MMSE), se considera alterado si el paciente presenta 2 o más errores.
    - Meses del año en orden inverso, se considera alterado si el paciente presenta 2 o más errores, si el orden no es adecuado o si demora más de 90 segundos en completar el test.
  - b) Funciones ejecutivas, evaluadas por medio de alguna de las siguientes pruebas:
    - Fluencia fonológica, palabras que comiencen con una letra determinada en 1 minuto, se considera alterado si el paciente menciona < de 10 palabras<sup>88</sup>.
    - Test del reloj, se considera alterado si el paciente no puede colocar los números o la hora indicada por medio de agujas<sup>89</sup>.

TABLA 1.– Características de la DEP.  
(Adaptado de referencia 15)

<p><b>I. Características principales</b></p> <p>1. Diagnóstico de EP de acuerdo al Queen Square Brain Bank criteria<sup>57</sup>.</p> <p>2. Síndrome demencial: de inicio insidioso y progresión lenta, que se desarrolla en el contexto de un cuadro de EP establecida, diagnosticado por la historia y el examen clínico y de las funciones mentales superiores, definido como:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Dificultades en más de una función cognitiva.</li> <li>– Existe una declinación desde un nivel previo premórbido.</li> <li>– Los trastornos tienen una severidad suficiente para provocar dificultades en las actividades cotidianas (sociales, laborales y de cuidado personal), independientemente del compromiso atribuible a los síntomas motores o autonómicos.</li> </ul> <p><b>II. Características clínicas asociadas.</b></p> <p>1. Características cognitivas.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Funciones atencionales: Comprometidas, con alteraciones a nivel de la atención espontánea y focalizada. Dificultades en tareas que las evalúan las funciones atencionales. El rendimiento puede fluctuar en el transcurso del día o en evaluaciones realizadas en días distintos.</li> <li>– Funciones ejecutivas: Comprometidas, con alteraciones en tareas que requieren iniciación, planeamiento, formación de conceptos, encuentro de fórmulas y cambio y/o mantenimiento del set. Alteración en la velocidad mental (bradifrenia).</li> <li>– Funciones visuoespaciales: Comprometidas, con alteraciones en tareas que requieren orientación, percepción y construcción visuoespacial.</li> <li>– Memoria: Comprometida, con alteraciones en el recuerdo libre de eventos recientes o en tareas que requieren el aprendizaje de material nuevo. La memoria usualmente mejora con claves. El reconocimiento generalmente es mejor que el recuerdo libre.</li> <li>– Lenguaje: Las funciones principales están mayormente preservadas. Puede haber dificultades en el hallazgo de palabras y alteraciones en la comprensión de oraciones complejas.</li> </ul> <p>2. Características conductuales.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Apatía: Disminución en la espontaneidad, pérdida de la motivación y del interés.</li> <li>– Cambios en la personalidad y en el estado anímico, incluyendo características depresivas y ansiedad.</li> <li>– Alucinaciones: mayormente visuales, en general complejas, con visiones formadas de personas, animales y objetos.</li> <li>– Delusiones: generalmente paranoides, como en relación a infidelidad o a extraños que viven en la casa.</li> <li>– Sueño excesivo diurno.</li> </ul> <p><b>III. Características que no excluyen la DEP, pero que hacen incierto el diagnóstico.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Coexistencia de cualquier otra anormalidad que pueda por sí misma causar compromiso cognitivo, pero que no se interpreta como la causa de la demencia. Por ejemplo presencia de enfermedad vascular significativa en las neuroimágenes.</li> <li>– Desconocimiento del intervalo de tiempo entre la aparición de los síntomas motores y los síntomas cognitivos.</li> </ul> <p><b>IV. Características que sugieren que otras condiciones o enfermedades pueden ser la causa del compromiso cognitivo y que, de estar presentes, hacen imposible un diagnóstico confiable de DEP.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Síntomas cognitivos y conductuales de aparición únicamente en el contexto de otras condiciones como: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Síndrome confusional agudo debido a: <ul style="list-style-type: none"> <li>- a. Enfermedades o anormalidades sistémicas.</li> <li>- b. Intoxicación por drogas.</li> </ul> </li> <li>- Depresión mayor de acuerdo al DSM IV.</li> </ul> </li> <li>– Características compatibles con los criterios de Demencia Vascular Probable de acuerdo a NINDS –AIREN (demencia en el contexto de enfermedad cerebrovascular, indicada por signos focales en el examen neurológico como hemiparesia o déficit sensitivo, y evidencia de enfermedad cerebrovascular relevante por imágenes del Sistema Nervioso Central Y una relación entre ambas indicada por una o más de las siguientes características: inicio de la demencia dentro de los 3 meses del reconocimiento del Accidente Cerebrovascular, deterioro abrupto en las funciones cognitivas y progresión fluctuante, escalonada de los déficits cognitivos).</li> </ul>
---

DEP = Demencia en la Enfermedad de Parkinson; DSM IV = Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, Cuarta Edición. EP = Enfermedad de Parkinson; NINDS –AIREN = National Institute of Neurologic Disorders and Stroke - Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences.

TABLA 2.– Criterios para el diagnóstico de dep probable y posible. (Adaptado de referencia 15)

<p><b>DEP PROBABLE:</b></p> <p>A. Características principales: Ambas deben estar presentes.</p> <p>B. Características clínicas asociadas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Perfil de déficits cognitivos típico, incluyendo afectación en al menos 2 de los 4 dominios cognitivos principales (alteraciones atencionales que pueden fluctuar, compromiso de las funciones ejecutivas, afectación de las funciones visuoespaciales y alteraciones en el recuerdo libre en pruebas de memoria que usualmente mejoran con claves).</li> <li>– La presencia de al menos 1 síntoma conductual (apatía, estado anímico depresivo o ansioso, alucinaciones, delusiones y sueño excesivo diurno) apoya el diagnóstico de DEP probable. Sin embargo, la falta de síntomas conductuales no excluye el diagnóstico.</li> </ul> <p>C. Ninguna de las características del punto III de la Tabla 2 deben estar presentes.</p> <p>D. Ninguna de las características del punto IV de la Tabla 2 deben estar presentes.</p> <p><b>DEP POSIBLE:</b></p> <p>A. Características principales: Ambas deben estar presentes.</p> <p>B. Características clínicas asociadas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Perfil de déficits cognitivos atípico en 1 o más dominios cognitivos, como una afasia de comprensión (fluyente) prominente o una amnesia con fallas principalmente en el almacenamiento (en la que la memoria no mejora con claves o con el reconocimiento), con la atención preservada.</li> <li>– Los síntomas conductuales pueden o no estar presentes.</li> </ul> <p>O</p> <p>C. Presencia de 1 o más de las características del punto III de la Tabla 2.</p> <p>D. Ninguna de las características del punto IV de la Tabla 2 deben estar presentes.</p>
---

DEP = Demencia en la Enfermedad de Parkinson.

- c) Habilidades visuoespaciales, evaluadas por:
- Copia de intersección de pentágonos (del MMSE), se considera alterado si el paciente no puede copiarlos correctamente.
- d) Memoria, evaluada por:
- Recuerdo de las 3 palabras (del MMSE), se considera alterado si olvida 1 o más palabras.

Dentro del nivel I también deben tenerse en cuenta las características conductuales asociadas, así como los puntos III y IV de la tabla 1 y, de ser necesario descartar alguna otra causa del deterioro cognitivo presente, la guía recomienda realizar los procedimientos correspondientes (imágenes estructurales del sistema nervioso central, estudios de laboratorio, etc.)<sup>87</sup>.

Para el nivel II la guía recomienda tests específicos que pueden brindar información más detallada sobre los dominios cognitivos y conductuales involucrados en la DEP, permitiendo una mejor tipificación del patrón y grado de severidad presentes y posibilitando el seguimiento de una manera más completa, ya sea con fines asistenciales o en estudios de investigación<sup>87</sup>.

### Demencia por Cuerpos de Lewy (DPCL)

Este cuadro se caracteriza principalmente por la conjunción de un síndrome demencial con la presencia de fluc-

tuciones cognitivas, dificultades conductuales y alteraciones motoras. En 2005 se redefinieron los criterios para arribar al diagnóstico clínico de DPCL probable y posible<sup>25</sup>. (Tabla 3) Esto se logra principalmente mediante la combinación de la característica central (demencia) con algunas de las otras características principales (fluctuaciones cognitivas, alucinaciones visuales y síndrome parkinsoniano), existiendo también características sugestivas, de apoyo y en contra de este diagnóstico<sup>25</sup>. (Tabla 3).

La presencia de fluctuaciones cognitivas es una de las características principales del diagnóstico de DPCL. En relación a su patogenia, se la ha vinculado con la presencia de trastornos atencionales, pudiendo estos a la vez estar relacionados a un déficit colinérgico<sup>51</sup>. Han sido descriptas como cambios diarios de hasta un 50% en las capacidades del paciente para realizar baterías cognitivas como el MMSE, o como variaciones significativas en la reactividad, del estado de alerta al estupor y viceversa<sup>14</sup>. Debido a las dificultades y a las diferencias de criterios para definir su presencia, se han propuesto distintas escalas que permitirían unificar las consideraciones a tener en cuenta. Entre ellas se mencionan la Escala para la evaluación clínica de la fluctuación<sup>90</sup> en la cual se obtiene información de un familiar sobre la presencia de variaciones y alteraciones en la conciencia así como de un síndrome confusional en el mes previo a la evaluación, la Escala para la evaluación de las fluctuaciones en un día (One Day Fluctuation Assessment Scale)<sup>90</sup> la cual tiene en cuenta la presencia de 7 ítems en el día previo a la evaluación (caídas, fluctuaciones, mareos, atención, desorganización del pensamiento, trastornos en el nivel de conciencia y comunicación) y la Escala de fluctuaciones de la Clínica Mayo<sup>91</sup>, que utiliza algunas características clínicas para intentar distinguir la DPCL de la EA.

Se ha reportado que hasta un 80% de los casos de DPCL presentan un síndrome extrapiramidal que comparte muchas de las características con el descrito en la EP<sup>14, 92</sup>, aunque puede tener mayor tendencia a la simetría y una menor respuesta terapéutica a la L dopa, e incluso en ocasiones puede combinarse con la presencia de temblor de acción y mioclonías<sup>14</sup>.

En lo referido a los trastornos autonómicos en la DPCL, figuran como criterios de apoyo al diagnóstico la presencia de síncope, pérdida de conciencia inexplicable y otros trastornos autonómicos severos<sup>25</sup>, mencionándose por su frecuencia la hipotensión ortostática, el síndrome del seno carotídeo<sup>15</sup>, los síntomas urológicos y las alteraciones urodinámicas<sup>11</sup>. Se ha descrito que en general estas manifestaciones aparecen tardíamente en esta entidad, aunque en ocasiones pueden ser precoces dificultando el diagnóstico diferencial con otras entidades (Ej. Atrofia Multisistémica)<sup>14</sup>. La presencia de hiposmia y de trastornos en la percepción olfatoria también es frecuente en la DPCL<sup>11, 28</sup>. La duración de la enfermedad suele ser de

TABLA 3.– Criterios para el diagnóstico clínico de la DPCL. (Adaptado de referencia 25)

**1. Característica central (esencial para el diagnóstico de DPCL posible o probable):**

- *Demencia*: Definida como un deterioro cognitivo progresivo de magnitud suficiente como para interferir con el funcionamiento habitual laboral o social.
  - El compromiso de las funciones mnésicas puede no ser muy marcado al inicio, pero generalmente se hace evidente en la progresión del cuadro clínico.
  - Los trastornos a nivel atencional, ejecutivo y en las habilidades visuoespaciales pueden ser especialmente manifiestos.

**2. Características principales (2 características principales en combinación con la característica central son suficientes para el diagnóstico de DPCL probable, 1 para el de DPCL posible):**

- *Fluctuaciones cognitivas* con variaciones marcadas en los niveles de atención y alerta.
- *Alucinaciones visuales* recurrentes, típicamente con muchos detalles.
- *Síndrome parkinsoniano primario*.

**3. Características sugestivas (Si 1 o más de ellas está presente, junto a 1 o más de las características principales y en combinación con la característica central, se puede diagnosticar DPCL probable. Si ninguna de las características principales está presente, con 1 o más de estas características sugestivas en combinación con la característica central es suficiente para DPCL posible. No debe diagnosticarse DPCL probable basándose únicamente en las características sugestivas):**

- *Trastorno del sueño ligado al R.E.M.*
- *Sensibilidad severa a los neurolépticos.*
- *Demostración por Tomografía computarizada por emisión de fotón único SPECT o PET de baja captación en ganglios basales del transportador de dopamina.*

**4. Características de apoyo al diagnóstico (generalmente presentes pero que no han demostrado especificidad diagnóstica):**

- Caídas reiteradas y síncope.
- Episodios transitorios e inexplicables de pérdida de conciencia.
- Trastornos autonómicos severos. Ej. Hipotensión ortostática, incontinencia urinaria.
- Alucinaciones distintas a las visuales. Ej. Auditivas.
- Delusiones.
- Depresión.
- Estructuras mediales temporales relativamente preservadas en estudios por imágenes estructurales (TC / RM).
- Bajo metabolismo generalizado en estudios de perfusión por SPECT/PET con actividad reducida a nivel occipital.
- Baja captación del marcador MIBG en miocardio.
- EEG con marcada actividad de ondas lentas, y con ondas agudas transitorias en lóbulos temporales.

**5. El diagnóstico es menos probable si:**

- Se evidencian signos neurológicos focales o imágenes sugestivas de enfermedad cerebrovascular.
- Se evidencia cualquier otra enfermedad física o cerebral que pueda causar total o parcialmente el cuadro clínico.
- Si el síndrome parkinsoniano aparece en los estadios tardíos de un cuadro de demencia.

**6. Secuencia temporal de los síntomas:**

- Se debe diagnosticar DPCL cuando la demencia inicia previamente o al mismo tiempo que el síndrome parkinsoniano (si este está presente).
- El término DEP debe utilizarse para describir la demencia que ocurre en el contexto de una EP establecida.
- En la práctica clínica según el caso pueden utilizarse términos como Enfermedad por Cuerpos de Lewy.
- En estudios de investigación en los que resulte necesario distinguir entre DEP y DPCL se recomienda utilizar la regla que indica que el inicio de la demencia y el síndrome parkinsoniano deben darse dentro del mismo año para definir la DPCL.

*DEP = Demencia en la Enfermedad de Parkinson; DPCL = Demencia por Cuerpos de Lewy; EEG = Electroencefalograma; EP = Enfermedad de Parkinson; MIBG = metaiodo-bencilguanidina; PET = Positron Emission Tomography; REM = Rapid Eye Movements; RM = Resonancia Magnética; SPECT = Single Photon Emission Computed Tomography; TC = Tomografía Computada.*

9 años en promedio, pudiendo variar entre 1 y 20 años<sup>93</sup>.

### *Trastornos cognitivos en la DPCL*

El perfil de déficit cognitivo de la DPCL puede definirse como cortico-subcortical<sup>25</sup>, combinando principalmente trastornos ejecutivos y atencionales con alteraciones visuoperceptuales y visuoestructurivas<sup>11, 14, 25, 28, 51, 52, 69</sup> siendo por lo tanto muy similar al cuadro cognitivo ya descrito en DEP. Se ha mencionado que mientras que el 55% de los pacientes con DPCL tendrían un perfil de deterioro a predominio subcortical, un 26 % tendría un perfil cortical similar al de la EA<sup>52</sup>.

### Funciones atencionales y ejecutivas

Es prominente la afectación de las funciones atencionales y ejecutivas en la DPCL, destacándose entre las primeras el compromiso de la vigilancia, de la memoria de trabajo y de la atención sostenida, dividida y focalizada<sup>27, 28, 62, 94</sup>. Las tareas que involucran estas funciones por medio del sistema visuoperceptual son las que suelen verse más afectadas<sup>28</sup>. En relación a la disfunción ejecutiva suelen observarse errores en tareas que evalúan la capacidad de planeamiento y organización, establecimiento y cambio de set, junto con mayor distractibilidad, cantidad de intrusiones extratest y perseveraciones<sup>27, 69, 95</sup>. Se debe mencionar que los resultados en los test tiempo dependientes que evalúan estas funciones pueden variar de manera significativa en relación a la presencia de fluctuaciones cognitivas<sup>90</sup>, las cuales, como ya se ha mencionado, están vinculadas esencialmente a los trastornos atencionales. Aunque el correlato anatómico de estas alteraciones no se conoce aún con certeza, todos estos trastornos han sido vinculados principalmente a la afectación de sistemas colinérgicos ascendentes desde el tronco encefálico vinculados a la inervación de regiones prefrontales, cingulares, parietales y talámicas<sup>28</sup>.

### Memoria

En relación a estas funciones, en los pacientes con DPCL se pueden observar trastornos mnésicos episódicos<sup>14, 51, 52</sup> que en general son de menor intensidad y de inicio más tardío<sup>27</sup> que los descritos en la EA<sup>51</sup>. Las dificultades mnésicas no se originarían por trastornos en el almacenamiento de la información sino que estarían principalmente vinculadas a déficits atencionales y ejecutivos, con una pobre adquisición de material nuevo y dificultades en el proceso de codificación, con mejoría relativa en el recuerdo diferido y compensando parcialmente con el reconocimiento y la facilitación con claves<sup>27, 28, 51, 96</sup>. Los pacientes con DPCL suelen presentar mejor rendimiento en las pruebas de memoria episódica que involucran el

recuerdo de historias breves (memoria lógica) que en las que utilizan listas de palabras, habiéndose relacionado esto a que el recuerdo vinculado a un contexto, como sucede en el recuerdo de la información de algún párrafo, puede ayudar a compensar el déficit ejecutivo que presentan los afectados por esta enfermedad (beneficio contextual)<sup>27</sup>. Es mayor el compromiso en las pruebas que tienen en cuenta el aprendizaje y la memoria episódica visual, estando esto posiblemente vinculado al trastorno visuoperceptual presente en estos pacientes, el cual puede comprometer en mayor medida el proceso de codificación de nueva información que ingresa por dicha vía<sup>27</sup>. En relación a las regiones vinculadas con estos trastornos, se los ha relacionado a áreas frontales y temporales mediales, así como a los núcleos talámicos mediales dorsales y anteriores y a los cuerpos mamilares<sup>28</sup>. En pacientes con DPCL que presentan ovillos neurofibrilares neocorticales se pueden encontrar mayores trastornos en la memoria reciente, con un perfil neuropsicológico similar al de la EA<sup>25</sup>, mencionándose por último que a medida que la intensidad del deterioro es mayor los trastornos mnésicos son muy similares a los presentes en esa enfermedad<sup>51</sup>.

### Habilidades visuoperceptuales y visuoestructurivas - Praxias

En los pacientes con DPCL es habitual observar dificultades en tareas que involucren capacidades visuoestructurivas así como las que tienen en cuenta la praxia ideomotora, estando generalmente preservado el aspecto ideacional<sup>68</sup>. Estas alteraciones, que suelen observarse de manera precoz en el curso de la enfermedad, pueden vincularse a una profunda afectación de las redes neuronales colinérgicas de áreas temporales posteriores, parietales y occipitales así como al compromiso de las vías visuales dorsales ("donde") y ventrales ("que"), regiones vinculadas al sistema visuoperceptual y al procesamiento de la información visual vinculada al espacio y los objetos<sup>27, 28, 69</sup>. Los trastornos visuoestructurivos han sido estudiados utilizando diferentes pruebas, entre ellas el test del reloj, tareas con cubos o la copia de pentágonos<sup>28</sup>, en los cuales los pacientes con DPCL y los pacientes con DEP obtienen peores resultados que los pacientes con EA o los pacientes con EP sin demencia<sup>69</sup>. Estos trastornos pueden verse también reflejados en tareas de discriminación visual y de percepción de objetos, formas y movimiento espacial, en las cuales tanto los pacientes con DPCL como los pacientes con DEP suelen presentar dificultades, y ambos grupos también pueden presentar un peor rendimiento que los pacientes con EA<sup>70</sup>. También se encuentran alterados en los pacientes con DPCL los mecanismos de búsqueda visual, mostrando en test relacionados a este tipo de tareas resultados anómalos<sup>28</sup>. La presencia de alucinaciones visuales en

estos pacientes se asocia con un mayor compromiso de las funciones visuoespaciales<sup>27, 70, 97</sup>.

### Lenguaje

Se ha descrito en la DPCL la afectación de las fluencias verbales, principalmente la fonológica aunque también puede afectarse la semántica, vinculándose estas dificultades principalmente a los trastornos ejecutivos presentes<sup>27, 51</sup>. Puede asimismo comprometerse la denominación, con la presencia de anomias<sup>12, 27</sup>, habiéndose reportado déficits a nivel de la memoria semántica en tareas que utilizan el sistema visuo-perceptual para acceder al sistema semántico<sup>98</sup>.

Con la evolución del cuadro puede encontrarse en ocasiones una demencia de progresión rápida, con afasia, dispraxia y desorientación temporo-espacial<sup>14</sup>. Como es esperable, en los estadios severos los déficits son globales no permitiendo identificar un perfil determinado<sup>52</sup>.

### Trastornos conductuales en la DPCL

Los pacientes con DPCL suelen presentar de manera característica alucinaciones, las cuales se hayan presentes en aproximadamente entre el 60 y el 80% de los casos<sup>15, 94</sup>, siendo predominantemente visuales, aunque también pueden ser de tipo auditivo o mixtas. Como en la DEP, las del tipo visual suelen ser complejas y con gran cantidad de detalles y colores, pudiendo representar animales, personas o escenas completas<sup>11, 14, 77</sup>. En general son percibidas por los pacientes como displacenteras, y habitualmente son recurrentes<sup>11, 14, 77</sup>. Se ha vinculado en su patogenia al compromiso de las vías visuales dorsales y ventrales<sup>77</sup>. Otro tipo de sintomatología de aparición frecuente en estos pacientes son las delusiones (57 - 78% de los casos), entre las que predominan las falsas identificaciones como el síndrome de Capgras y la ideación de tipo paranoide<sup>15, 50, 94, 96, 99</sup>. Los síntomas de tipo apático y distímico son manifestaciones tempranas de hallazgo habitual en esta patología, encontrándose apatía en hasta el 80% de los casos afectados y depresión de grado mayor en el 19% de los pacientes<sup>15, 27</sup>. También pueden observarse con frecuencia en los pacientes con DPCL otras manifestaciones de tipo neuropsiquiátrico como ansiedad, irritabilidad, agresividad, agitación, desinhibición y confusión<sup>15, 50, 94, 96, 99</sup>.

### Semejanzas y diferencias entre DEP y DPCL

Existe en la actualidad consenso en que la DPCL y la DEP son entidades clínicamente muy similares<sup>7, 11, 12, 15, 25, 27, 28, 52, 69, 70, 100, 101</sup>, habiéndose descrito solamente algunas diferencias menores entre ellas.

A nivel cognitivo en la DPCL es más común la presencia de fluctuaciones<sup>14</sup>, pudiendo los pacientes presentar

también un mayor compromiso de la orientación, de la conceptualización, de las funciones atencionales y del reconocimiento visual<sup>7, 100</sup>, así como una mayor frecuencia de alexia y anomias<sup>12</sup>.

En lo referido a las manifestaciones de tipo conductual es más habitual en la DPCL la presencia de alucinaciones visuales, de delusiones (particularmente falsas identificaciones como síndrome de Capgras), de episodios psicóticos<sup>7, 15</sup>, de agresividad, de irritabilidad, de apatía<sup>15</sup> y de desinhibición sexual<sup>12</sup>, así como de un riesgo incrementado de reacciones de sensibilidad a los neurolépticos<sup>102</sup>.

En relación a la sintomatología motora, en la DPCL es más habitual observar espasticidad<sup>12</sup> y signos y síntomas extrapiramidales simétricos<sup>14, 103</sup>. La inestabilidad postural sería más habitual en la DEP<sup>12</sup>, así como la presencia de temblor<sup>7</sup> y de una mejor respuesta de la sintomatología motora a la L dopa<sup>14</sup>.

Como se ha mencionado previamente, es cada vez más frecuente considerar estas entidades como diferentes puntos dentro de un espectro anatomopatológico y clínico<sup>7, 15, 25, 27, 28, 52</sup>. En relación a esto, en ocasiones el diagnóstico basado en las características clínicas de estas entidades y la diferenciación entre ellas pueden resultar dificultosos. Buscando principalmente facilitar la investigación en el área se ha establecido para diferenciarlas la utilización del criterio temporal: si el comienzo de la sintomatología extrapiramidal y el de las manifestaciones cognitivas y conductuales ocurren dentro de 1 año el diagnóstico sería compatible con DPCL, si en cambio en un paciente con un diagnóstico de EP el síndrome extrapiramidal característico precede a la demencia en más de 12 meses se trataría de DEP<sup>25</sup>.

### Diagnóstico diferencial con la Enfermedad de Alzheimer (EA)

Dentro de las características clínicas que permiten una correcta diferenciación entre estas entidades y la EA se destaca la presencia de sintomatología motora de tipo extrapiramidal<sup>14, 96</sup> y de trastornos a nivel autonómico<sup>14</sup>, habiéndose mencionado también una mayor frecuencia de alteraciones del sueño<sup>12</sup> así como la presencia de trastornos en la percepción olfatoria<sup>28</sup>. Con relación a los hallazgos en el examen neurológico, se debe mencionar también que en algunos casos de pacientes con diagnóstico clínico de EA en estadios moderados a severos, es posible encontrar asociados signos extrapiramidales (bradicinesia, temblor, rigidez, alteraciones posturales y de la marcha), lo cual puede contribuir asimismo a dificultar el diagnóstico. En estos pacientes, que comenzarían con un cuadro cognitivo para en su evolución agregar sintomatología extrapiramidal, podría plantearse también la posibilidad de encontrarse ante un caso en el que se estén asociando diferentes entidades de alta preva-

lencia en individuos de edad avanzada, como es el caso de la EA y la EP.

En relación a los aspectos cognitivos y conductuales las diferencias entre la EA y la DPCL y la DEP son mayores, y por ende más fácilmente detectables, en los estadios iniciales, aumentando las similitudes a medida que las enfermedades avanzan<sup>51, 96</sup>. A nivel de la performance cognitiva en la DPCL y en la DEP se evidencia una relativa preservación de la memoria episódica verbal y de la denominación<sup>27, 96, 104-106</sup>, presentando en comparación con la EA mayor compromiso en la fluencia verbal fonológica, en la visuopercepción, en las praxias constructivas<sup>69, 96</sup>, así como en tareas de discriminación visual y de percepción de objetos, formas y movimiento espacial<sup>70</sup>, y a nivel de las funciones atencionales y ejecutivas<sup>62, 69, 96</sup> y de la velocidad de procesamiento<sup>25, 51</sup>. En pacientes con DPCL que presentan ovillos neurofibrilares neocorticales se pueden encontrar mayores trastornos en la memoria reciente, con un perfil neuropsicológico más similar al de la EA<sup>25</sup>. No se encontraron diferencias en los trastornos de la memoria episódica visual entre DPCL y EA, e incluso ocasionalmente los pacientes con EA pueden presentar un mejor rendimiento en estas pruebas, estando esto posiblemente vinculado a las dificultades perceptuales y espaciales presentes en la DPCL que pueden comprometer el proceso de codificación<sup>27</sup>. En relación a esto, los pacientes con DPCL suelen presentar mayor descenso en su rendimiento en tareas de procesamiento perceptual visual, como por ejemplo en la discriminación de formas abstractas, que los pacientes con EA<sup>27</sup>. Como se ha mencionado, otro elemento que puede contribuir a una correcta diferenciación es encontrar mayores fluctuaciones cognitivas en la DPCL y también, aunque en menor medida, en la DEP, principalmente en lo referido a las funciones atencionales<sup>99, 107</sup>. En la DPCL se ha reportado la afectación de las fluencias verbales semántica y fonológica, mientras que en la EA sólo suele afectarse la primera<sup>51</sup>. En estadios iniciales los pacientes con DPCL suelen presentar mayor deterioro en actividades básicas e instrumentales de la vida diaria que los pacientes con EA, siendo dependientes de sus cuidadores y requiriendo su asistencia en un mayor porcentaje de los casos<sup>96</sup>. En un trabajo publicado recientemente, se compararon los hallazgos neuropsicológicos de pacientes de DPCL con los de individuos con EA, ambos en estadios precoces. Se encontró que los pacientes con DPCL tuvieron un mejor rendimiento en memoria episódica verbal mientras que los pacientes con EA obtuvieron mejores resultados en tareas atencionales, funciones ejecutivas y habilidades visuo-espaciales, presentando también una menor presencia de fluctuaciones cognitivas<sup>51</sup>. En general no es posible distinguir a la DPCL de otras formas de demencia utilizando baterías de screening como el MMSE, en el que incluso los pacientes con DPCL pueden obtener un score

normal<sup>25</sup>, por lo que resulta necesaria la realización de una evaluación cognitiva integral que tenga en consideración todo el espectro de las funciones cognitivas que pueden afectarse en estas patologías<sup>51</sup>. En relación a las dificultades que en ocasiones representa realizar un correcto diagnóstico diferencial, en un estudio reciente se encontró que el 30% de los pacientes con DEP y el 26% de los que tenían un diagnóstico compatible con DPCL mostraron en las pruebas neuropsicológicas un perfil de déficit cortical, similar al que presentaron el 67% de los pacientes con EA<sup>52</sup>. Por el contrario, un 33% de los pacientes con EA presentaron un perfil de tipo subcortical<sup>52</sup>.

En lo referido a la sintomatología de tipo conductual, en la DEP y en la DPCL es habitual encontrar mayor frecuencia e intensidad de este tipo de manifestaciones en etapas tempranas en comparación con los pacientes con EA<sup>96, 99, 107</sup>. Entre los síntomas presentes se destacan las alucinaciones (visuales y auditivas principalmente) las cuales son más frecuentes que en la EA, en la que en cambio suelen predominar las delusiones entre la sintomatología psicótica de los estadios iniciales<sup>27, 96</sup>. Mientras que las delusiones en la EA suelen ser secundarias a la amnesia en la DPCL, de estar presentes, su origen estaría vinculado a las alteraciones perceptuales y a las alucinaciones visuales<sup>27</sup>. La presencia de alucinaciones visuales y la disfunción a nivel visuoespacial tempranas serían mejores predictores de evolución a DPCL que la presencia de signos sintomatología de tipo extrapiramidal<sup>108</sup>.

## Estudios complementarios

### *Diagnóstico por imágenes*

Existe una superposición significativa en los hallazgos en los estudios por imágenes estructurales en la EP, en la DEP y en la DPCL<sup>15</sup>, habiéndose mencionado entre ellos el aumento del tamaño ventricular que puede ser más marcado en el tercer ventrículo<sup>109, 110</sup>, la presencia de lesiones en sustancia blanca<sup>111</sup> pero en menor cantidad que las evidenciadas en casos de Demencia Vasculare<sup>110</sup> y la evidencia de signos involutivos temporales e hipocampales, aunque de menor intensidad que los observados en EA<sup>109, 110</sup>. Los pacientes con DEP tendrían mayor grado de afectación a nivel de la corteza occipital que los individuos con EP sin demencia<sup>15</sup>. En otro estudio reciente se encontró que los pacientes con DPCL tendrían mayor grado de atrofia en regiones corticales temporales, parietales y occipitales que los pacientes con DEP<sup>112</sup>. Asimismo se ha descrito que los pacientes con DPCL tendrían signos de atrofia putaminal bilateral por RM lo cual podría colaborar al diagnóstico diferencial con la EA, en la cual no se observa este hallazgo<sup>113</sup>. Utilizando técnicas de espectroscopia por RM

se encontró un aumento en el índice colina/creatina en pacientes con DPCL, lo que podría estar reflejando la afectación del sistema colinérgico<sup>114</sup>. También por medio de esta técnica, en pacientes con EP y DEP se evidenció un aumento en el índice lactato/ n-acetilaspártato en regiones occipitales, que podría ser consecuencia de la afectación del metabolismo energético en dichas regiones<sup>115</sup>. Entre los métodos desarrollados en los últimos años para el estudio de estas entidades se mencionan también las imágenes de RM por tensor de difusión. Algunos trabajos que utilizaron esta técnica sugieren que podría ser de utilidad en un futuro próximo<sup>116, 117</sup>. Por último, mediante el doppler transcranial se ha descrito la observación de hiperecogenicidad uni o bilateral de la SN, la cual sería típica de EP, DEP y DPCL<sup>118, 119</sup>.

En lo que respecta a estudios por imágenes funcionales, en DEP y DPCL se han descrito principalmente signos de hipoperfusión (SPECT) e hipometabolismo (PET) en regiones corticales temporales, parietales laterales, cingulares posteriores y occipitales<sup>15, 54, 120, 121</sup>. En los últimos tiempos se ha dado mayor relevancia al papel del transportador de dopamina (DAT, del inglés dopamine transporter) en las imágenes funcionales para el diagnóstico de estas patologías<sup>122, 123</sup>. Esta técnica evalúa la integridad del sistema dopaminérgico nigroestriatal mediante la evaluación del componente presináptico de la vía, utilizando en el SPECT ligandos específicos para el DAT (Ej. FP-CIT, IPT, TRODAT). Las imágenes que utilizan el DAT suelen presentar resultados anormales en EP, DEP, AMS, Parálisis Supranuclear Progresiva (PSP) y DPCL<sup>123, 124</sup>, pero los resultados suelen ser normales en la EA<sup>125, 126</sup>. Estudios que compararon el grado de compromiso de la transmisión dopaminérgica entre pacientes con EP y DEP mostraron resultados contradictorios<sup>15</sup>. En trabajos que utilizaron técnicas de PET<sup>54</sup> y de medición de la actividad de la acetilcolinesterasa<sup>127</sup> se encontró que las vías corticales colinérgicas presentaban mayor afectación en pacientes con DEP que en individuos con EP. En relación a la aplicación de técnicas de RM funcional cognitiva, en un trabajo reciente se comparó la activación y el rendimiento en tareas visuales, de reconocimiento de caras y motoras entre pacientes con EA y DPCL, y se encontraron diferencias tanto dependientes del rendimiento como independientes del mismo que podrían colaborar al diagnóstico diferencial entre estos trastornos<sup>128</sup>. También utilizando técnicas de RM funcional se describió que en pacientes con EP sometidos a pruebas que involucran la intervención del sistema ejecutivo, el grado de activación cortical sería distinto según el estado de participación de los núcleos caudados en la tarea<sup>129</sup>.

#### Otros estudios complementarios

Pese a que algunos autores han reportado la presencia de niveles elevados de agregados solubles de alfa

sinucleína en plasma<sup>130</sup>, o la disminución de la concentración de alfa sinucleína en líquido céfaloorraquídeo (LCR)<sup>131</sup>, así como diferentes perfiles de péptidos del beta amiloide<sup>132</sup> o de concentraciones de proteína tau<sup>133, 134</sup> mediante la realización de punción lumbar, todavía no se encuentran disponibles en la práctica clínica cotidiana marcadores en plasma o en LCR que puedan contribuir al diagnóstico de estos trastornos<sup>135</sup>.

Los estudios que cuantifican la captación del marcador MIBG por el miocardio reflejan el funcionamiento del plexo cardíaco y de la inervación simpática postganglionar. Debido a que estos sistemas suelen verse afectados en la EP, la DEP y la DPCL, dichos métodos pueden tener utilidad en el diagnóstico diferencial al mostrar valores descendidos en estas patologías y normales en EA y en otras entidades<sup>15, 136</sup>. Con respecto al uso del electroencefalograma (EEG), en DEP y DPCL se pueden evidenciar signos inespecíficos de lentificación difusa<sup>135, 137</sup>, y recientemente algunos autores han sugerido que este estudio podría colaborar en el diagnóstico diferencial entre EA y DPCL<sup>138</sup>. Por último, se han descrito algunas diferencias en los hallazgos en electrooculografía<sup>139</sup> y potenciales evocados<sup>140, 141, 142</sup> entre DEP y DPCL y otras entidades.

#### Tratamiento

En el tratamiento de los pacientes con DEP y DPCL se deben tener en cuenta múltiples aspectos, entre ellos las dificultades motoras, los síntomas cognitivos y conductuales y las alteraciones del sueño que pueden presentar, así como el sostén y el asesoramiento para los familiares y/o cuidadores.

En relación a los tratamientos no farmacológicos para estas entidades, junto a los beneficios observados con los programas de rehabilitación motora en los últimos años se han comenzado a reportar respuestas favorables a terapias de estimulación cognitiva en pacientes con EP y dificultades a este nivel, principalmente en relación a las funciones ejecutivas, memoria lógica y razonamiento visual<sup>143, 144</sup>. Es importante resaltar que las modificaciones y adaptaciones del medio y del ambiente donde se desenvuelve el paciente y su familia tienen una gran importancia como parte del manejo de los individuos afectados por estas enfermedades, con consecuencias beneficiosas en diversos aspectos de la sintomatología presente.

Con respecto a la terapéutica con fármacos, para el tratamiento del síndrome parkinsoniano presente en la DEP y en la DPCL se recomienda la utilización de levodopa, iniciando con dosis bajas y aumentando las mismas de modo gradual buscando la menor dosis efectiva, procurando evitar la exacerbación de la sintomatología conductual<sup>145</sup> así como la aparición de un síndrome

confusional o el empeoramiento de las alucinaciones<sup>92</sup>. Se ha reportado que la respuesta a levodopa en pacientes con DPCL sería menor que en DEP, siendo significativa solamente en un 36% de los casos en comparación con el 70% de respuesta motoras significativa en los casos de DEP<sup>14, 92</sup>. La respuesta sería mejor en los casos más jóvenes de DPCL<sup>92</sup>. Son escasos los efectos de este tratamiento sobre la sintomatología cognitiva, estando esto vinculado a la afectación de sistemas no dopaminérgicos presente en estas entidades<sup>16</sup>. El uso de otras terapéuticas para los síntomas motores, como los agonistas dopaminérgicos, la selegilina, los anticolinérgicos o la amantadina, se ve limitado por la posibilidad de la aparición de efectos adversos, entre ellos confusión, somnolencia y alucinaciones<sup>92</sup>.

En lo que se refiere al tratamiento de la sintomatología cognitiva, con los inhibidores de la colinesterasa (Donepecilo, Galantamina o Rivastigmina) se pueden obtener mejorías en varios de los trastornos presentes en estas entidades, entre ellos las capacidades atencionales, la velocidad de procesamiento y las fluctuaciones cognitivas, pudiendo esto a su vez tener una repercusión positiva en la capacidad funcional de los pacientes, en las medidas globales de cambio y en los síntomas conductuales<sup>7, 15, 25, 26, 62, 146-153</sup>. La respuesta al tratamiento con este tipo de fármacos puede vincularse al déficit colinérgico presente en estas patologías y los efectos beneficiosos mencionados podrían mantenerse incluso en el largo plazo<sup>154</sup>. De las 3 drogas disponibles la Rivastigmina es la que cuenta con mayor respaldo científico en ambas entidades<sup>26, 146, 149, 155</sup>, aunque en los últimos años se han comenzado a realizar mayor cantidad de ensayos clínicos con Donepecilo<sup>26, 150, 151, 156</sup> y Galantamina<sup>157, 158</sup>. Se ha comunicado la posibilidad de aparición de reacciones adversas al pasar de un fármaco de este grupo a otro<sup>159</sup>, así como el riesgo de un empeoramiento de los síntomas cognitivos y conductuales al suspenderlos bruscamente<sup>160</sup>. Los efectos de este tipo de medicamentos en pacientes con DPCL serían incluso de mayor intensidad que en la EA<sup>161</sup>, y los beneficios con su utilización en pacientes con DEP y con DPCL serían mayores en los que presentan alucinaciones visuales, tanto en escalas cognitivas como globales<sup>150, 155, 162</sup>. Recientemente se ha publicado una guía de la Academia Americana de Neurología, donde se recomienda la utilización de Donepecilo o Rivastigmina para la DEP y de Rivastigmina para la DPCL, resaltándose que la magnitud de la mejoría esperable en las capacidades cognitivas con estas drogas es modesta y mencionándose también la posibilidad de empeoramiento de los síntomas motores, principalmente el temblor<sup>26</sup>. La Rivastigmina también ha sido aprobada en 2006 por la Food and Drug Administration de Estados Unidos para su uso en DEP en estadios leves a moderados<sup>163</sup>. En lo que se refiere a la posibilidad de un empeoramiento en la sintomatología motora con estos

fármacos, principalmente en relación al temblor<sup>26, 149, 164</sup>, varios estudios han reportado que el mismo sería de intensidad leve y poco frecuente<sup>7, 25, 26, 147, 150, 151, 156, 165</sup>. Por último, se debe mencionar que este grupo de drogas que actúan incrementando el tono colinérgico solamente tendrían un efecto sintomático en estas enfermedades, no habiendo evidencias de que cumplan con un rol de neuroprotección<sup>7</sup>.

En relación al uso de Memantine en estos trastornos, algunos autores han mencionado el empeoramiento de la sintomatología motora, cognitiva y conductual con esta droga en pacientes con DPCL<sup>166-168</sup>, por lo que no sería recomendable su utilización.

En lo referido al tratamiento farmacológico de los síntomas neuropsiquiátricos, se recomienda tanto en DPCL como en DEP comenzar utilizando inhibidores de la colinesterasa (Donepecilo, Galantamina o Rivastigmina) con los que se puede obtener una mejoría significativa en diferentes alteraciones conductuales, entre ellas las alucinaciones visuales y la apatía<sup>25, 149, 151</sup>. De ser necesario recurrir a la utilización de antipsicóticos se debe tener presente la posibilidad de la aparición de síntomas de sensibilidad a los mismos. Estos suelen consistir en la observación en los pacientes de sedación excesiva, confusión, empeoramiento de los síntomas parkinsonianos e inmovilidad, y de ser severos pueden representar una disminución significativa en la supervivencia<sup>102</sup>. Su mecanismo de aparición posiblemente está vinculado a una disfunción de los receptores D2 para la dopamina<sup>102</sup>. En un estudio reciente se describieron síntomas de sensibilidad severa a estos fármacos en el 53% de los pacientes con DPCL, en el 39% de los pacientes con DEP y en el 27% de los pacientes con EP que los recibieron<sup>102</sup>. Siempre se deben dar pautas de alarma al familiar y/o cuidador sobre la posibilidad de la aparición de síntomas relacionados a una reacción de sensibilidad severa a este tipo de medicamentos<sup>25</sup>. De decidirse su utilización, se recomienda iniciar con dosis muy bajas de algunos de los nuevos antipsicóticos atípicos (Ej. Clozapina, Quetiapina o Aripiprazol), con los que esta reacción sería menos frecuente, aunque todavía es escasa la evidencia científica que avala su uso<sup>26, 169-172</sup>. Se deben evitar la Olanzapina<sup>26</sup> y los antipsicóticos típicos<sup>25</sup>. De utilizarse la Clozapina, debe controlarse estrechamente mediante estudios de laboratorio seriados la posibilidad de aparición de toxicidad hematológica (agranulocitosis), la cual puede ser fatal<sup>26</sup>. En relación al uso de los antipsicóticos atípicos, que como ya se ha mencionado en el caso de la DEP y la DPCL involucrarían principalmente a la Clozapina y la Quetiapina, se debe mencionar por último que algunos estudios han sugerido que este tipo de medicamentos podrían aumentar el riesgo de stroke y muerte. Como por otro lado al disminuir los síntomas conductuales reducen la tasa de institucionalización y mejoran la calidad de vida de los pacientes y su entorno, se reco-

mienda discutir riesgos y beneficios del tratamiento con este tipo de fármacos con el paciente y sus allegados hasta contar con mayores evidencias acerca de la seguridad del uso de los mismos<sup>171</sup>. En relación a la depresión en DEP y en DPCL se recomiendan los inhibidores de la recaptación de Serotonina y los inhibidores de la recaptación de Norepinefrina y Serotonina, evitando el uso de tricíclicos o de otros fármacos con propiedades anticolinérgicas<sup>25</sup>.

Con referencia a las alteraciones del sueño que pueden presentarse en ambas entidades, para el trastorno del sueño ligado al REM se recomienda el uso de clonazepam, melatonina o quetiapina antes de acostarse<sup>25</sup>. Los inhibidores de la colinesterasa podrían mejorar también los trastornos del sueño<sup>25</sup>.

## Conclusiones

En base a la evidencia científica con la que se cuenta en la actualidad, resulta racional interpretar a estas entidades como diferentes puntos dentro de un espectro clínico que comparte una base etiológica y patológica común: el agregado de la proteína alfa sinucleína en diferentes zonas del sistema nervioso. Según la densidad y localización de estos acúmulos los pacientes iniciarán su cuadro clínico con dificultades cognitivas, conductuales, motoras, autonómicas o de otro tipo, agregando y combinando diferentes manifestaciones a medida que el proceso evoluciona. Es esperable que en un futuro próximo se cuente con métodos diagnósticos y agentes terapéuticos fundados en estos conocimientos que permitan una detección precoz y puedan así modificar la historia natural de estas enfermedades, que tienen consecuencias tan relevantes en los pacientes y sus familias.

## Referencias bibliográficas

- Allegri RF, Boller F. Introducción a las Demencias. En: Tratado de Neurología Clínica. Michelli F, Nogués MA, Asconapé JJ, Fernández Pardo MM, Biller J editores. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2002. p. 698-706.
- Van der Flier W M, Scheltens P. Epidemiology and risk factors of dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76 (V): 2-7.
- Arizaga RL, Gogorza RE, Allegri RF, Baumann D, Morales MC, Harris P et al. Deterioro cognitivo en mayores de 60 años en Cañuelas (Argentina). Resultados del piloto del Estudio Ceibo (Estudio Epidemiológico Poblacional de Demencia). *Revista Neurológica Argentina* 2005; 30: 83-90.
- Hirtz D, Thurman DJ, Gwinn-Hardy K, Mohamed M, Chaudhuri AR, Zalutsky R. How common are the "common" neurologic disorders? *Neurology* 2007; 68: 326-37.
- Hague S M, Klaffke S, Bandmann O. Neurodegenerative disorders: Parkinson's disease and Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 1058-63.
- Nutt JG, Wooten GF. Clinical practice. Diagnosis and initial management of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2005; 353(10): 1021-7.
- Lippa CF, Duda JE, Grossman M, Hurtig HI, Aarsland D, Boeve BF et al. DLB and PDD boundary issues: Diagnosis, treatment, molecular pathology, and biomarkers. *Neurology* 2007; 68: 812-9.
- Burn DJ. Sex and Parkinson's disease: a world of difference? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 787.
- Pérez Nellar J, Arias Sifontes W. Demencia en la Enfermedad de Parkinson. *Rev Cubana Med* 1999; 38(4): 247-51.
- Hobson P, Meara J. The detection of dementia and cognitive impairment in a community population of elderly people with Parkinson's disease by use of the CAMCOG neuropsychological test. *Age Ageing* 1999; 28(1): 39-43.
- Burn D. Cortical Lewy body disease and Parkinson's disease dementia. *Curr Opin Neurol* 2006; 19(6): 572-9.
- Galvin JE, Pollack J, Morris JC. Clinical phenotype of Parkinson disease dementia. *Neurology* 2006; 67(9): 1605-11.
- Marinus J, Visser M, Verwey NA, Verhey FR, Middelkoop HA, Stiggelbout AM et al. Assessment of cognition in Parkinson's disease. *Neurology* 2003; 61(9): 1222-8.
- Marti MJ, Tolosa E, Campdelacreu J. Clinical overview of the synucleinopathies. *Mov Disord* 2003; 18 Suppl 6: 21-7.
- Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22(12): 1689-707.
- Levy G, Tang MX, Cote LJ, Louis ED, Alfaró B, Mejia H et al. Motor impairment in PD: relationship to incident dementia and age. *Neurology* 2000; 55(4): 539-44.
- Verbaan D, Marinus J, Visser M, van Rooden SM, Stiggelbout AM, Middelkoop HAM et al. Cognitive impairment in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 1182-7.
- Huang X, Chen P, Kaufer DI, Troster AI, Poole C. Apolipoprotein E and dementia in Parkinson disease: a meta-analysis. *Arch Neurol* 2006; 63(2): 189-93.
- Camicoli R, Rajput A, Rajput M, Reece C, Payami H, Hao C et al. Apolipoprotein E- $\epsilon$ 4 and catechol-O-methyltransferase alleles in autopsy-proven Parkinson's disease: relationship to dementia and hallucinations. *Mov Disord* 2005; 20: 989-4.
- McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DW, Hansen LA et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 1996; 47: 1113-24.
- Zaccai J, McCracken C, Brayne C. A systematic review of prevalence and incidence studies of dementia with Lewy bodies. *Age Ageing* 2005; 34(6): 561-6.
- Woodruff BK, Graff-Radford NR, Ferman TJ, Dickson DW, DeLucia MW, Crook JE et al. Family history of dementia is a risk factor for Lewy body disease. *Neurology* 2006; 66(12): 1949-50.
- Goker-Alpan O, Giasson BI, Eblan MJ, Nguyen J, Hurtig HI, Lee VM et al. Glucocerebrosidase mutations are an important risk factor for Lewy body disorders. *Neurology* 2006; 67(5): 908-10.
- Parkkinen L, Kauppinen T, Pirttila T, Autere JM, Alafuzoff I. Alpha-synuclein pathology does not predict extrapyramidal symptoms or dementia. *Ann Neurol* 2005; 57(1): 82-91.
- 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: 1863-72.
26. Miyasaki JM, Shannon K, Voon V, Ravina B, Kleiner-Fisman G, Anderson K 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(7): 996-1002.
  27. Levy JA, Chelune GJ. Cognitive-Behavioral Profiles of Neurodegenerative Dementias: Beyond Alzheimer's Disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2007; 20: 227-38.
  28. Metzler-Baddeley C. A review of cognitive impairments in dementia with Lewy bodies relative to Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia. *Cortex* 2007; 43(5): 583-600.
  29. Gwinn-Hardy K, Singleton AA. Familial Lewy body diseases. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2002; 15: 217-23.
  30. Tsuang DW, DiGiacomo L, Bird TD. Familial occurrence of dementia with Lewy bodies. *Am J Geriatr Psychiatry* 2004; 12: 179-88.
  31. Singleton A, Gwinn-Hardy K. Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies: a difference in dose? *Lancet* 2004; 364: 1105-7.
  32. Johnson J, Hague SM, Hanson M, Gibson A, Wilson KE, Evans EW et al. SNCA multiplication is not a common cause of Parkinson disease or dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2004; 63: 554-6.
  33. Zhu M, Qin ZJ, Hu D, Munishkina LA, Fink AL. Alpha-synuclein can function as an antioxidant preventing oxidation of unsaturated lipid in vesicles. *Biochemistry* 2006; 45(26): 8135-42.
  34. Abeliovich A, Schmitz Y, Farinas I, Choi-Lundberg D, Ho WH, Castillo PE et al. Mice lacking alpha-synuclein display functional deficits in the nigrostriatal dopamine system. *Neuron* 2000; 25: 239-52.
  35. Alves da Costa C. Recent advances on alpha-synuclein cell biology: functions and dysfunctions. *Curr Mol Med* 2003; 3: 17-24.
  36. Bonini NM, Giasson BI. Snaring the function of alpha-synuclein. *Cell* 2005; 123: 359-61.
  37. Chen Q, Thorpe J, Keller JN. Alpha-synuclein alters proteasome function, protein synthesis, and stationary phase viability. *J Biol Chem* 2005; 280(34): 30009-17.
  38. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 181-4.
  39. Hansen L, Salmon D, Galasko D, Masliah E, Katzman R, DeTeresa R et al. The Lewy body variant of Alzheimer's disease: a clinical and pathologic entity. *Neurology* 1990; 40: 1-8.
  40. Lippa CF, Fujiwara H, Mann DM, Giasson B, Baba M, Schmidt ML et al. Lewy bodies contain altered alpha-synuclein in brains of many familial Alzheimer's disease patients with mutations in presenilin and amyloid precursor protein genes. *Am J Pathol* 1998; 153: 1365-70.
  41. Hamilton RL. Lewy bodies in Alzheimer's disease: a neuropathological review of 145 cases using alpha-synuclein immunohistochemistry. *Brain Pathol* 2000; 10: 378-84.
  42. Harding AJ, Halliday GM. Cortical Lewy body pathology in the diagnosis of dementia. *Acta Neuropathol* 2001; 102: 355-63.
  43. Kövari E, Gold G, Herrmann FR, Canuto A, Hof PR, Bouras C et al. Lewy body densities in the entorhinal and anterior cingulate cortex predict cognitive deficits in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 2003; 106: 83-8.
  44. Rinne JO. Neuronal loss in the substantia nigra in patients with Alzheimer's disease and Parkinson's disease in relation to extrapyramidal symptoms and dementia. *Prog Clin Biol Res* 1989; 317: 325-32.
  45. Bancher C, Braak H, Fischer P, Jellinger KA. Neuropathological staging of Alzheimer lesions and intellectual status in Alzheimer's and Parkinson's disease patients. *Neurosci Lett* 1993; 162: 179-82.
  46. Parkkinen L, Soininen H, Laakso M, Alafuzoff I. Alpha synuclein pathology is highly dependent on the case selection. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2001; 27: 314-25.
  47. Scatton B, Javoy-Agid F, Rouquier L, Dubois B, Agid Y. Reduction of cortical dopamine, noradrenaline, serotonin and their metabolites in Parkinson's disease. *Brain Res* 1983; 275: 321-8.
  48. Pillon B, Dubois B, Cusimano G, Bonnet AM, Lhermitte F, Agid Y. Does cognitive impairment in Parkinson's disease result from nondopaminergic lesions? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52: 201-6.
  49. Perry EK, Irving D, Kerwin JM, McKeith IG, Thompson P, Collerton D et al. Cholinergic transmitter and neurotrophic activities in Lewy body dementia: similarity to Parkinson's and distinction from Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1993; 7(2): 69-79.
  50. Bohnen NI, Kaufer DI, Hendrickson R, Constantine G M, Mathis C A, Moore R Y. Cortical cholinergic denervation is associated with depressive symptoms in Parkinson's disease and parkinsonian dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 641-3.
  51. Guidi M, Paciaroni L, Paolini S, De Padova S, Scarpino O. Differences and similarities in the neuropsychological profile of dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease in the early stage. *J Neurol Sci* 2006; 248(1-2): 120-3.
  52. Janvin CC, Larsen JP, Salmon DP, Galasko D, Hugdahl K, Aarsland D. Cognitive profiles of individual patients with Parkinson's disease and dementia: comparison with dementia with lewy bodies and Alzheimer's disease. *Mov Disord* 2006; 21(3): 337-42.
  53. Perry EK, Marshall E, Kerwin J, Smith CJ, Jabeen S, Cheng AV et al. Evidence of a monoaminergic-cholinergic imbalance related to visual hallucinations in Lewy body dementia. *J Neurochem* 1990; 55: 1454-6.
  54. Hilker R, Thomas AV, Klein JC, Weisenbach S, Kalbe E, Burghaus L et al. Dementia in Parkinson disease: functional imaging of cholinergic and dopaminergic pathways. *Neurology* 2005; 65(11): 1716-22.
  55. Colloby SJ, Williams ED, Burn DJ, Lloyd JJ, McKeith IG, O'Brien JT. Progression of dopaminergic degeneration in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with and without dementia assessed using 123I-FP-CIT SPECT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32: 1176-85.
  56. Eric Ahlskog J. Beating a dead horse: Dopamine and Parkinson disease. *Neurology* 2007; 69: 1701-11.
  57. Hughes AJ, Daniel SE, Blankson S, Lees AJ. A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1993; 50: 140-8.
  58. Jankovic J, Kapadia AS. Functional decline in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2001; 58: 1611-5.
  59. Hughes AJ, Ben-Shlomo Y, Daniel SE, Lees AJ. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study. *Neurology* 1992; 42: 1142-6.
  60. Muslimovic D, Post B, Speelman JD, Schmand B. Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology* 2005; 65(8): 1239-45.
  61. Consortium Argentino para el Estudio de las Demencias

- (CAED), Abiusi G, Allegri RF, Álvarez Bueno A, Andrés H, Arizaga R et al. Normativas para el diagnóstico de Demencia Subcortical. *Revista Neurológica Argentina* 1998; 23: 54-5.
62. Wesnes KA, McKeith I, Edgar C, Emre M, Lane R. Benefits of rivastigmine on attention in dementia associated with Parkinson disease. *Neurology* 2005; 65(10): 1654-6.
  63. Berger HJ, van Es NJ, van Spaendonck KP, Teunisse JP, Horstink MW, van 't Hof MA et al. Relationship between memory strategies and motor symptoms in Parkinson's disease. *J Clin Exp Neuropsychol* 1999; 21: 677-84.
  64. Cools R, Barker RA, Sahakian BJ, Robbins TW. Mechanisms of cognitive set flexibility in Parkinson's disease. *Brain* 2001; 124: 2503-12.
  65. Allegri RF, Ranalli CG, DeDaras AJ, Fascetto V, Scarlatti A, Tamaroff L. Evaluación Neuropsicológica en la Enfermedad de Parkinson. *Medicina (Buenos Aires)* 1992; 52: 141-4.
  66. Allegri RF, Harris P, Drake M, Mangone CA, Arizaga RL. Memoria en la Enfermedad de Alzheimer y en la Enfermedad de Parkinson: Estudio del aprendizaje serial, recuerdo con claves y reconocimiento. *Revista Neurológica Argentina* 1998; 23: 19-24.
  67. Higginson CI, Wheelock VL, Carroll KE, Sigvardt KA. Recognition memory in Parkinson's disease with and without dementia: evidence inconsistent with the retrieval deficit hypothesis. *J Clin Exp Neuropsychol* 2005; 27(4): 516-28.
  68. Zadikoff C, Lang AE. Apraxia in movement disorders. *Brain* 2005; 128: 1480-97
  69. Cormack F, Aarsland D, Ballard C, Tové MJ. Pentagon drawing and neuropsychological performance in Dementia with Lewy Bodies, Alzheimer's disease, Parkinson's disease and Parkinson's disease with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19(4): 371-7.
  70. Mosimann UP, Mather G, Wesnes KA, O'Brien JT, Burn DJ, McKeith IG. Visual perception in Parkinson disease dementia and dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2004; 14: 2091-6.
  71. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189-98.
  72. Aarsland D, Larsen JP, Lim NG, Janvin C, Karlsen K, Tandberg E et al. Range of neuropsychiatric disturbances in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67(4): 492-6.
  73. Bronnick K, Aarsland D, Larsen JP. Neuropsychiatric disturbances in Parkinson's disease clusters in five groups with different prevalence of dementia. *Acta Psychiatr Scand* 2005; 112: 201-7.
  74. Ravina B, Marder K, Fernandez HH, Friedman JH, McDonald W, Murphy D et al. Diagnostic criteria for psychosis in Parkinson's disease: report of an NINDS, NIMH work group. *Mov Disord* 2007; 22(8): 1061-8.
  75. Aarsland D, Bronnick K, Ehrst U, De Deyn PP, Tekin S, Emre M et al. Neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease and dementia: frequency, profile and associated care giver stress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 36-42.
  76. Harding AJ, Broe GA, Halliday GM. Visual hallucinations in Lewy body disease relate to Lewy bodies in the temporal cortex. *Brain* 2002; 125: 391-403.
  77. Mosimann UP, Rowan EN, Partington CE, Collerton D, Littlewood E, O'Brien JT et al. Characteristics of visual hallucinations in Parkinson disease dementia and dementia with Lewy bodies. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; 14: 153-60.
  78. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994; 44: 2308-14.
  79. Brandstaedter D, Spieker S, Ulm G, Siebert U, Eichhorn TE, Krieg JC et al. Development and evaluation of the Parkinson Psychosis Questionnaire A screening instrument for the early diagnosis of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *J Neurol* 2005; 252: 1060 -6.
  80. Overall JE, Gorham DR. The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol Rep* 1962; 10: 799-812.
  81. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; 4: 561-71.
  82. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23: 56-62.
  83. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale, designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979; 134: 382-9.
  84. Sheikh JI, Yesavage JA. Geriatric Depression Scale (GDS): recent evidence and development of a shorter version. *Clin Gerontol* 1986: 165-73.
  85. Snaith RP, Zigmond AS. Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). En: Rush, AJ, editor. *Handbook of Psychiatric Measures*. Washington DC: American Psychiatric Association; 2000. p. 547-8.
  86. Schrag A, Barone P, Brown RG, Leentjens AF, McDonald WM, Starkstein S et al. Depression rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord* 2007; 22(8): 1077-92.
  87. Dubois B, Burn D, Goetz C, Aarsland D, Brown RG, Broe GA et al. Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: Recommendations from the movement disorder society task force. *Mov Disord* 2007; 22(16): 2314-24.
  88. Benton AL, Hamsher KD. Multilingual aphasia examination. Iowa City, Iowa, AJA Associates, 1989.
  89. Sunderland T, Hill JL, Mellow AM, Lawlor BA, Gundersheimer J, Newhouse PA et al. Clock drawing in Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 1989; 37: 725-9.
  90. Walker MP, Ayre GA, Cummings JL, Wesnes K, McKeith IG, O'Brien JT et al. The Clinician Assessment of Fluctuation and the One Day Fluctuation Assessment Scale. Two methods to assess fluctuating confusion in dementia. *Br J Psychiatry* 2000; 177: 252-6.
  91. Ferman TJ, Smith GE, Boeve BF, Ivnik RJ, Petersen RC, Knopman D et al. DLB fluctuations: specific features that reliably differentiate from AD and normal aging. *Neurology* 2004; 62: 181-7.
  92. Molloy S, McKeith IG, O'Brien JT, Burn DJ. The role of levodopa in the management of dementia with Lewy bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 1200-3.
  93. Ransmayr G. Dementia with Lewy bodies: prevalence, clinical spectrum and natural history. *J Neural Transm* 2000; 60: 303-14.
  94. Simard M, van Reekum R, Cohen T. A review of the cognitive and behavioral symptoms in dementia with Lewy bodies. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000; 12: 425-50.
  95. Doubleday EK, Snowden JS, Varma AR, Neary D. Qualitative performance characteristics differentiate dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 602-7.
  96. Stavitsky K, Brickman AM, Scarmeas N, Torgan RL,

- Tang MX, Albert M et al. The progression of cognition, psychiatric symptoms, and functional abilities in dementia with Lewy bodies and Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2006; 63(10): 1450-6.
97. Mori E, Shimomura T, Fujimori M, Hirono N, Imamura T, Hashimoto M et al. Visuo-perceptual impairment in dementia with Lewy bodies. *Arch Neurol* 2000; 57: 489-93.
  98. Lambon Ralph MA, Powell J, Howard D, Whitworth AB, Garrard P, Hodges JR. Semantic memory is impaired in both dementia with Lewy bodies and dementia of Alzheimer's type: a comparative neuropsychological study and literature review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 149-56.
  99. Ballard C, Holmes C, McKeith I, Neill D, O'Brien J, Cairns N et al. Psychiatric morbidity in dementia with Lewy bodies: a prospective clinical and neuropathological comparative study with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1039-45.
  100. Mondon K, Gochard A, Marque´ A, Armand A, Beauchamp D, Prunier D et al. Visual recognition memory differentiates dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 738-41.
  101. Seppi K, Rascol O. Dementia with Lewy bodies and Parkinson disease with dementia: Can MRI make the difference? *Neurology* 2007; 69: 717-8.
  102. Aarsland D, Perry R, Larsen JP, McKeith I, O'Brien J, Perry EK et al. Neuroleptic sensitivity in Parkinson's disease and parkinsonian dementias. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 633-7.
  103. Snijders AH, van de Warrenburg BP, Giladi N, Bloem BR. Neurological gait disorders in elderly people: clinical approach and classification. *Lancet Neurol* 2007; 6(1): 63-74.
  104. Allegri RF, Taragano FE, Tamaroff L. Diferentes perfiles de perdida de memoria en pacientes con enfermedades de Alzheimer y de Parkinson. *Alcmeon* 1995; 1: 63-71.
  105. Allegri RF, Harris P, Arizaga R. Different cognitive profiles on memory in Parkinson's disease and Alzheimer's Disease. En: Hanin Y, Fisher A, Yoshida M, Editores. *Progress in Alzheimer's and Parkinson's diseases*. Nueva York: Plenum; 1995.
  106. Laurent B, Anterion C, Allegri RF. *Memorie et demence*. *Revue Neurologique (Paris)* 1998; 154 (2): 33-49.
  107. Walker MP, Ayre GA, Cummings JL, Wesnes K, McKeith IG, O'Brien JT et al. Quantifying fluctuation in dementia with Lewy bodies, Alzheimer's disease and vascular dementia. *Neurology* 2000; 54: 1616-24.
  108. Tiraboschi P, Salmon DP, Hansen LA, Hofstetter RC, Thal LJ, Corey-Bloom J. What best differentiates Lewy body from Alzheimer's disease in early-stage dementia? *Brain* 2006; 129: 729-35.
  109. Barber R, Ballard C, McKeith IG, Gholkar A, O'Brien JT. MRI volumetric study of dementia with Lewy bodies: a comparison with AD and vascular dementia. *Neurology* 2000; 54: 1304-9.
  110. Meyer JS, Huang J, Chowdhury MH. MRI confirms mild cognitive impairments prodromal for Alzheimer's, vascular and Parkinson-Lewy body dementias. *J Neurol Sci* 2007; 257(1-2): 97-104.
  111. Barber R, Scheltens P, Gholkar A, Ballard C, McKeith I, Ince P et al. White matter lesions on magnetic resonance imaging in dementia with Lewy bodies, Alzheimer's disease, vascular dementia, and normal aging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 66-72.
  112. Beyer M K, Larsen JP, Aarsland D. Gray matter atrophy in Parkinson disease with dementia and dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2007; 69: 747-54.
  113. Cousins DA, Burton EJ, Burn D, Gholkar A, McKeith IG, O'Brien JT. Atrophy of the putamen in dementia with Lewy bodies but not Alzheimer's disease: an MRI study. *Neurology* 2003; 61(9): 1191-5.
  114. Kantarci K, Petersen RC, Boeve BF, Knopman DS, Tang-Wai DF, O'Brien PC et al. 1H MR spectroscopy in common dementias. *Neurology* 2004; 63(8): 1393-8.
  115. Bowen BC, Block RE, Sanchez-Ramos J, Pattany PM, Lampman DA, Murdoch JB et al. Proton MR spectroscopy of the brain in 14 patients with Parkinson disease. *Am J Neuroradiol* 1995; 16: 61-8.
  116. Bozzali M, Falini A, Cercignani M, Baglio F, Farina E, Alberoni M et al. Brain tissue damage in dementia with Lewy bodies: an in vivo diffusion tensor MRI study. *Brain* 2005; 128(7): 1595-604.
  117. Blain CR, Barker GJ, Jarosz JM, Coyle NA, Landau S, Brown RG et al. Measuring brain stem and cerebellar damage in parkinsonian syndromes using diffusion tensor MRI. *Neurology* 2006; 67: 2199-205.
  118. Walter U, Dressler D, Wolters A, Wittstock M, Greim B, Benecke R. Sonographic discrimination of dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia. *J Neurol* 2006; 253(4): 448-54.
  119. Berg D. Transcranial sonography in the early and differential diagnosis of Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl* 2006; 70: 249-54.
  120. Colloby SJ, Fenwick JD, Williams ED, Paling SM, Lobotesis K, Ballard C et al. A comparison of (99 m) Tc-HMPAO SPET changes in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease using statistical parametric mapping. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29: 615- 22.
  121. Ishii K, Hosaka K, Mori T, Mori E. Comparison of FDG-PET and IMP-SPECT in patients with dementia with Lewy bodies. *Ann Nucl Med* 2004; 18: 447-51.
  122. Marshall V, Grosset D. Role of dopamine transporter imaging in routine clinical practice. *Mov Disord* 2003; 18: 1415-23.
  123. Walker Z, Jaros E, Walker R, Lee L, Costa DC, Livingston G et al. Dementia with Lewy bodies: a comparison of clinical diagnosis, FP-CIT single photon emission computed tomography imaging and autopsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 1176-81.
  124. Piggott MA, Marshall EF, Thomas N, Lloyd S, Court JA, Jaros E et al. Striatal dopaminergic markers in dementia with Lewy bodies, Alzheimer's and Parkinson's diseases: rostrocaudal distribution. *Brain* 1999; 122: 1449-68.
  125. 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.
  126. Vaamonde-Gamo J, Flores-Barragan JM, Ibanez R, Gudin M, Hernandez A. DaT-SCAN SPECT en el diagnostico diferencial entre demencia con cuerpos de Lewy y enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol* 2005; 41(5): 276-9.
  127. Bohnen NI, Kaufer DI, Hendrickson R, Ivanco LS, Lopresti BJ, Constantine GM et al. Cognitive correlates of cortical cholinergic denervation in Parkinson's disease and parkinsonian dementia. *J Neurol* 2006; 253: 242-7.
  128. Sauer J, Ffytche DH, Ballard C, Brown RG, Howard R. Differences between Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies: an fMRI study of task-related brain activity. *Brain* 2006; 129(Pt 7): 1780-8.
  129. Monchi O, Petrides M, Mejia-Constain B, Strafella AP.

- Cortical activity in Parkinson's disease during executive processing depends on striatal involvement. *Brain* 2007; 130(1): 233-44.
130. El-Agnaf OM, Salem SA, Paleologou KE, Curran MD, Gibson MJ, Court JA et al. Detection of oligomeric forms of alpha-synuclein protein in human plasma as a potential biomarker for Parkinson's disease. *FASEB J.* 2006; 20(3): 419-25.
  131. Tokuda T, Salem SA, Allsop D, Mizuno T, Nakagawa M, Qureshi MM et al. Decreased alpha-synuclein in cerebrospinal fluid of aged individuals and subjects with Parkinson's disease. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 349(1): 162-6.
  132. Bibl M, Mollenhauer B, Esselmann H, Lewczuk P, Klafki HW, Sparbier K et al. CSF amyloid-(beta)-peptides in Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia. *Brain* 2006; 129: 1177-87.
  133. Mollenhauer B, Bibl M, Trenkwalder C, Stiens G, Cepek L, Steinacker P et al. Follow-up investigations in cerebrospinal fluid of patients with dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *J Neural Transm* 2005; 112: 933-48.
  134. Vanderstichele H, De Vreese K, Blennow K, Andreasen N, Sindic C, Ivanoiu A et al. Analytical performance and clinical utility of the INNOTEST PHOSPHO-TAU181P assay for discrimination between Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. *Clin Chem Lab Med.* 2006; 44(12): 1472-80.
  135. McKeith I, Mintzer J, Aarsland D, Burn D, Chiu H, Cohen-Mansfield J et al. Dementia with Lewy bodies. *Lancet Neurol* 2004; 3: 19-28.
  136. Taki J, Yoshita M, Yamada M, Tonami N. Significance of I-123-MIBG scintigraphy as a pathophysiological indicator in the assessment of Parkinson's disease and related disorders: It can be a specific marker for Lewy body disease. *Ann Nucl Med* 2004; 18: 453-61.
  137. Sinanovic O, Kapidzic A, Kovacevic L, Hudic J, Smajlovic D. EEG frequency and cognitive dysfunction in patients with Parkinson's disease. *Med Arh* 2005; 59(5): 286-7.
  138. Roks R, Korf ESC, van der Flier WM, Scheltens P, Stam CJ. The use of EEG in the diagnosis of dementia with Lewy bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; [Epub ahead of print]
  139. Mosimann UP, Muri RM, Burn DJ, Felblinger J, O'Brien JT, McKeith IG. Saccadic eye movement changes in Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies. *Brain* 2005; 128:1267-76.
  140. Wang L, Kuroiwa Y, Kamitani T, Takahashi T, Suzuki Y, Hasegawa O. Effect of interstimulus interval on visual P300 in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 497-503.
  141. Wang H, Wang Y, Wang D, Cui L, Tian S, Zhang Y. Cognitive impairment in Parkinson's disease revealed by event-related potential N270. *J Neurol Sci* 2002; 194: 49-53.
  142. Perriol MP, Dujardin K, Derambure P, Marcq A, Bourriez JL, Laureau E et al. Disturbance of sensory filtering in dementia with Lewy bodies: comparison with Parkinson's disease dementia and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 106-8.
  143. Sinforiani E, Banchieri L, Zucchella C, Pacchetti C, Sandrini G. Cognitive rehabilitation in Parkinson's disease. *Arch Gerontol Geriatr Suppl* 2004; (9): 387-91.
  144. Sammer G, Reuter I, Hullmann K, Kaps M, Vaitl D. Training of executive functions in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2006; 248(1-2): 115-9.
  145. Bonelli SB, Ransmayr G, Steffebauer M, Lukas T, Lampl C, Deibl M. L-dopa responsiveness in dementia with Lewy bodies, Parkinson disease with and without dementia. *Neurology* 2004; 63: 376-8.
  146. McKeith I, Del Ser T, Spano P, 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: 2031-6.
  147. 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(6): 708-12.
  148. 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: 164-71.
  149. Emre M, Aarsland D, Albanese A, Byrne EJ, Deuschl G, De Deyn PP et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2509-18.
  150. Ravina B, Putt M, Siderowf A, Farrar JT, Gillespie M, Crawley A et al. Donepezil for dementia in Parkinson's disease: a randomized, double-blind, placebo controlled, crossover study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 934-9.
  151. Thomas AJ, Burn DJ, Rowan EN, Littlewood 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(10): 938-44.
  152. Rowan E, McKeith IG, Saxby BK, O'Brien JT, Burn D, Mosimann U et al. Effects of Donepezil on Central Processing Speed and Attentional Measures in Parkinson's Disease with Dementia and Dementia with Lewy Bodies. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006; 23(3): 161-7.
  153. Maidment I, Fox C, Boustani M. Cholinesterase inhibitors for Parkinson's disease dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (1): CD004747.
  154. Poewe W, Wolters E, Emre M, Onofrj M, 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(4): 456-61.
  155. Burn D, Emre M, McKeith I, De Deyn PP, Aarsland D, Hsu C et al. Effects of rivastigmine in patients with and without visual hallucinations in dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006; 21(11): 1899-907.
  156. 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(2): 190-5.
  157. Holm AC. Alleviation of multiple abnormalities by galantamine treatment in two patients with dementia with Lewy bodies. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 2004; 19(4): 215-8.
  158. Edwards KR, Hershey L, Wray L, Bednarczyk EM, Lichten D, Farlow M et al. Efficacy and safety of galantamine in patients with dementia with Lewy bodies: a 12-week interim analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004; 17 (1): 40-8.
  159. Bhanji NH, Gauthier S. Emergent complications following donepezil switchover to galantamine in three cases of dementia with Lewy bodies. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2005; 17: 552-5.
  160. Minett TS, 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(11): 988-93.
  161. 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.
162. 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.
163. Food and Drug Administration. First Treatment for Dementia of Parkinson's Disease. FDA Consumer 2006; September-October: 5.
164. Gurevich TY, Shabtai H, Korczyn AD, Simon ES, Giladi N. Effect of rivastigmine on tremor in patients with Parkinson's disease and dementia. *Mov Disord* 2006; 21(10): 1663-6.
165. Onofrij M, Thomas A. Severe worsening of parkinsonism in Lewy body dementia due to donepezil. *Neurology* 2003; 61(10): 1452.
166. Menendez-Gonzalez M, Calatayud MT, Blazquez-Menes B. Exacerbation of Lewy bodies dementia due to memantine. *J Alzheimers Dis* 2005; 8(3): 289-91.
167. Sabbagh MN, Hake AM, Ahmed S, Farlow MR. The use of memantine in dementia with Lewy bodies. *J Alzheimers Dis* 2005; 7(4): 285-9.
168. Ridha BH, Josephs KA, Rossor MN. Delusions and hallucinations in dementia with Lewy bodies: worsening with memantine. *Neurology* 2005; 65(3): 481-2.
169. Burke WJ, Pfeiffer RF, McComb RD. Neuroleptic sensitivity to clozapine in dementia with Lewy bodies. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998; 10: 227-9.
170. Terao T, Shimomura T, Izumi Y, Nakamura J. Two cases of quetiapine augmentation for donepezil-refractory visual hallucinations in dementia with Lewy bodies. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 1520-1.
171. Friedman JH. Atypical antipsychotics in the elderly with Parkinson disease and the "black box" warning. *Neurology* 2006; 67(4): 564-6.
172. Kurlan R, Cummings J, Raman R, Thal L, Alzheimer's Disease Cooperative Study Group. Quetiapine for agitation or psychosis in patients with dementia and parkinsonism. *Neurology* 2007; 68(17): 1356-63.