

Laura Osona-Núñez<sup>1</sup>  
Juan A. Guisado-Macias<sup>1</sup>  
Marusa Pons<sup>2</sup>

# Cognición y enfermedad por cuerpos de Lewy

<sup>1</sup>Servicio de Psiquiatría del Hospital Infanta Cristina de Badajoz

<sup>2</sup>Servicio de Neurología del Hospital Infanta Cristina de Badajoz

**Introducción.** Asistimos en los últimos años a un cambio importante en las manifestaciones clínicas de la Enfermedad de Parkinson (EP). Los problemas motores para los que hoy en día existen mejores tratamientos que hace unas décadas, han dado paso a manifestaciones no motoras como principal fuente de incapacidad en la EP avanzada, siendo el deterioro cognitivo la más grave por su prevalencia y devastadoras consecuencias.

**Caso Clínico.** Presentamos el caso de una paciente mujer de 72 años que llega a nuestro servicio aludiendo quejas de tipo cognitivo y depresivas, posiblemente compatibles con un síndrome depresivo, y a la que finalmente se diagnostica de Enfermedad por Cuerpos de Lewy pese a ser dichas manifestaciones cognitivas más propias de los cuadros avanzados.

**Conclusión.** Mostrar un caso clínico de Enfermedad por Cuerpos de Lewy de interés por su sintomatología incipiente de tipo cognitivo (de interés para la valoración psiquiátrica), de tipo motor o parkinsonianos (de interés para la valoración neurológica) y de tipo orgánico, a la luz de las pruebas complementarias efectuadas. Asimismo, justificamos el uso de la rivastigmina como tratamiento de elección para este tipo de cuadros de Enfermedad por Cuerpos de Lewy que debutan con sintomatología cognitiva.

**Palabras clave:**  
Parkinson, Cuerpos de Lewy, demencia, deterioro cognitivo, rivastigmina, dopamina.

*Actas Esp Psiquiatr 2011;39(4):267-70*

## Cognition and lewy body disease

**Introduction.** We're assisting in last years to an important change in clinical manifestations of Parkinson disease. Nowadays motor symptoms have best treatments if we compare with those existing some decades ago,

which in last term, permits other manifestations being the main disabilities in an advanced Parkinson disease. Among these disabilities cognitives are the most severe due to it's prevalence and devastating consequences.

**Clinical Case.** We present the clinical case of a 72 aged woman who complains of cognitive and depressive symptoms, probably compatible with a depressive disorder, but finally diagnosed with Lewy body disease despite these cognitive manifestations are most common in advanced disease.

**Conclusions.** We're showing an interesting case of Lewy body disease due to it's incipient symptomatology in cognitive manifestations (which makes it interesting for psychiatric value), motor manifestations (interesting for neurological value) and organic manifestations as complementary tests demonstrate. Finally, we justify the usage of rivastigmine as the choice of treatment in these cases which onset is mainly composed by cognitive symptoms.

**Key words:**  
Parkinson, Lewy Bodies, dementia, cognitive impairment, rivastigmine, dopamine.

## INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Parkinson (EP) no es únicamente la consecuencia de la falta de dopamina en distintas áreas cerebrales, sino que es el resultado de un proceso neurodegenerativo difuso y lentamente progresivo que provoca la disfunción de varios sistemas de neurotransmisión (noradrenalina, serotonina, acetilcolina) a la vez que la muerte neuronal de estructuras corticales y subcorticales<sup>1</sup>.

La descripción clínica de los trastornos no motores asociados a la EP se ha visto apoyada, por otro lado, por los estudios clinicopatológicos desarrollados por Braak y cols.<sup>2</sup>, que muestran que el proceso neurodegenerativo de la EP parece seguir un curso progresivo caudorrostral que se inicia en el lóbulo olfativo y el núcleo motor dorsal del vago, a nivel del bulbo raquídeo, y continúa de manera ascendente pro-

Correspondencia:  
D<sup>a</sup> Laura Osona Núñez  
Dirección: C/ Fernando Villalón 1, C.P. 41004, Sevilla  
Correo electrónico: lauraosona@gmail.com

vocando la degeneración del *locus coeruleus*, la formación reticular pontina, los núcleos del rafe y el núcleo pedunculopontino antes de que pueda observarse muerte neuronal y depósito de cuerpos de Lewy (CL), en la pars compacta de la sustancia negra (SNpc).

Posteriormente, el proceso neurodegenerativo y el depósito de CL se extiende hacia el hipocampo, la corteza cingulada anterior y posterior (*precuneus*) y hacia áreas de asociación neocortical como la corteza entorrinal y estructuras vecinas de la corteza temporal medial, la ínsula y las áreas asociativas de los lóbulos temporal, parietal y frontal.

El conjunto de síntomas no motores tiende a agravarse con el curso de la enfermedad, por lo que en fases avanzadas representan la clínica con mayor impacto sobre la calidad de vida<sup>3</sup>. En concreto, los factores que condicionan una mayor dependencia e insatisfacción en la EP, tanto para el paciente como para sus familiares, son los trastornos cognitivos, la depresión, los trastornos del sueño y la clínica no motora con pobre respuesta a la terapia dopaminérgica (disfagia, disartria y alteración de los reflejos posturales)<sup>4</sup>.

De entre todos los síntomas no motores, el deterioro cognitivo es el que ha despertado mayor interés y el que ha experimentado un mayor desarrollo. A día de hoy es conocido que la presencia de deterioro cognitivo en la EP es muy frecuente, pudiendo llegar a afectar a más del 60% de todos los pacientes después de 10 años de evolución<sup>5</sup>, con un riesgo de desarrollo de demencia hasta seis veces superior al de la población general.

Por tanto, las manifestaciones clínicas del deterioro cognitivo en la enfermedad de Parkinson (EP) varían desde los déficits sutiles y focales, demostrables básicamente mediante tests neuropsicológicos, hasta la demencia global.

Presentamos a continuación un caso de enfermedad por cuerpos de Lewy, iniciado de manera atípica por debutar con sintomatología de tipo cognitiva y conductual en ausencia de sintomatología extrapiramidal destacable.

Nuestro objetivo será mostrar el proceso diagnóstico efectuado para poder emitir el juicio clínico de una progresiva Enfermedad de Parkinson así como de una progresiva demencia, asociada en ambos casos a la presencia de cuerpos de Lewy.

## DESCRIPCIÓN DEL CASO

M. es una mujer de 72 años traída a nuestro servicio por una demanda de empeoramiento afectivo y alteraciones de conducta. Desde los 30 años ha padecido de clínica afectiva de tipo depresiva, requiriendo varias hospitalizaciones desde en-

tonces. Durante una de éstas recibió tratamiento con Terapia Electro Convulsiva (TEC), con respuesta parcial a la misma.

En esta ocasión la enferma presenta un cuadro clínico caracterizado por ánimo apato-abúlico, presencia de temática delirante de débil estructuración (ha desarrollado ideas deliroides de ruina, refiriendo estar arruinada por las grandes cantidades de dinero que sus hijas han invertido, sin ponerlo en su conocimiento, en su tratamiento en una clínica psiquiátrica privada), alteraciones sensorio-perceptivas a modo de alucinaciones (principalmente de tipo humano, con una figura masculina desconocida) y alteraciones en la conducta subsecuentes a sintomatología delirante.

Últimamente su estado anímico parece haber empeorado: llora frecuentemente y refiere sentirse muy sola a pesar de los cuidados diarios de sus hijos y marido.

Refiere haber sido una persona muy activa, dejando de realizar en la actualidad la mayoría de las actividades que realizaba en el pasado.

La paciente se encuentra correctamente orientada espacio-temporalmente y de manera autopsíquica. No se objetivan déficits de memoria o de reconocimiento, así como tampoco en los procesos de fijación y evocación. Únicamente sí parecen encontrarse dificultades en la atención focalizada y mantenida.

## RESULTADOS

Con el objetivo de realizar un correcto diagnóstico diferencial entre episodio depresivo con síntomas psicóticos, pseudo-demencia depresiva o deterioro cognitivo se realizan diferentes pruebas complementarias, hallándose los siguientes resultados:

- Resonancia Magnética Craneal: Lesiones seniles de la sustancia blanca a nivel frontal. Se aprecia asimismo discreta atrofia corticosubcortical.
- SPECT cerebral: Hipoperfusión frontotemporal y parietal con hiperperfusión cerebelar, recomendando realizar una segunda prueba para descartar "Enfermedad por Cuerpos de Lewy".
- SPECT cerebral con DAT-SCAN: Imagen compatible con afectación de ganglios basales, a nivel de putamen derecho.

Por todo ello desde Neurología se objetiva la existencia de un deterioro cognitivo leve-moderado con sintomatología extrapiramidal, emitiéndose el diagnóstico de "Demencia por cuerpos de Lewy".

Durante todo el ingreso la paciente presentó una actitud adecuada, desapareciendo tanto las alteraciones sen-

soperceptivas como la clínica afectiva motivo de consulta. El contacto y el funcionamiento pasaron a estar marcados por las alteraciones cognitivas, en ausencia de un fondo afectivo depresivo.

A raíz del diagnóstico emitido se procedió a revisión del tratamiento farmacológico de la paciente pasando a ser tratada con 20 mg de Escitalopram, 100 mg de Trazodona y el inicio del tratamiento con Rivastigmina a modo de solución con un inicio de 3 mg para pasar posteriormente a 6 mg/día.

## CONCLUSIONES

La demencia por Cuerpos de Lewy ha sido recientemente identificada como una entidad propia y diferente a la Enfermedad de Alzheimer y a la Enfermedad de Parkinson (EP) con demencia asociada, resultando en ocasiones muy difícil el establecimiento de un diagnóstico diferencial<sup>6</sup>.

En la EP los déficits cognitivos leves incluyen, principalmente, un uso anormal del almacenaje de memoria y un síndrome disejecutivo secundario a la alteración de los circuitos corticosubcorticales que conectan la corteza prefrontal dorso y ventrolateral con el estriado dorsal (putamen y caudado dorsal) y el área tegmental ventral mesencefálica<sup>7</sup>.

En el desarrollo del deterioro cognitivo moderado y grave que lleva a la demencia se encuentran implicadas múltiples regiones tanto corticales como subcorticales, así como diversos sistemas neuroquímicos<sup>8</sup>.

El rendimiento cognitivo alterado en los tests neuropsicológicos puede observarse incluso en pacientes no medicados y en estadios precoces de la enfermedad<sup>9</sup> en diferentes dominios cognitivos, como la memoria, el procesamiento visoespacial, la atención, la formación de conceptos y las funciones ejecutivas.

A pesar de esta heterogeneidad cognitiva el síndrome disejecutivo se constituye como el componente central del deterioro cognitivo en la EP, así como el que condiciona una mayor alteración de la funcionalidad en las actividades de la vida diaria.

En el caso que nos ocupa, dada la precoz detección del cuadro, nuestra paciente no ha desarrollado aún la totalidad de síntomas arriba descritos siendo nuestro principal objetivo el frenar, en la medida de lo posible, la aparición de los mismos.

A día de hoy, el mayor conocimiento neuropsicológico y neuroquímico de la EP ha permitido detectar una heterogeneidad cognitiva objetivable desde las primeras fases de la enfermedad como consecuencia de un déficit colinérgico asociado al déficit dopaminérgico.

No obstante el reemplazo dopaminérgico no compensa todos los déficits cognitivos (mejoría incompleta de la función cognitiva con reemplazo dopaminérgico central), sugiriéndose la intervención de otros sistemas de neurotransmisión.

Una de las explicaciones por las que el reemplazo dopaminérgico no compensa todos los déficits cognitivos es que en su deterioro intervienen otros sistemas de neurotransmisión. En la EP existe una pérdida de neuronas noradrenérgicas en el *locus coeruleus*, de neuronas serotoninérgicas en los núcleos pontinos del rafe y de neuronas colinérgicas tanto en el núcleo basal de Meynert como del núcleo pedúnculo pontino, en ausencia de patología tipo Alzheimer concomitante. De entre estos sistemas de neurotransmisión deficitarios de la EP, las alteraciones de las vías de proyección colinérgicas son las que se han relacionado de manera más consistente con el deterioro cognitivo de los pacientes<sup>10</sup>.

En resumen, el déficit colinérgico se asocia al deterioro cognitivo de la EP desde las primeras fases de la enfermedad y parece tener un papel más relevante que la dopamina en la progresión del deterioro cognitivo leve a la demencia.

Dadas las características clínicas de nuestra paciente, que debuta en un cuadro de Enfermedad por Cuerpos de Lewy con predominio de sintomatología cognitiva con leves alteraciones motoras, resultaba legítimo plantearnos como opción terapéutica un tratamiento potenciador de la acción colinérgica frente a la dopaminérgica.

Dicha hipótesis pudimos verla confirmada en la literatura a partir del "Estudio EXPRESS" (*Exelon in Parkinson's disease dementia study*), el cuál constituye el primer estudio multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo, que ha analizado los efectos de la rivastigmina, un IACE dual (acetilcolinesterasa y butirilcolinesterasa) sobre la cognición, la conducta y la funcionalidad en las actividades de la vida diaria en pacientes con demencia asociada a la EP (DEP)<sup>11</sup>.

La rivastigmina ha demostrado, gracias al estudio EXPRESS, una mejoría estadísticamente significativa de la función cognitiva, de la clínica conductual y del estado funcional tras 24 semanas de tratamiento, lo que sugiere un impacto clínicamente relevante sobre la calidad de vida de estos pacientes.

Recientemente, en el pasado año 2010, la Asociación Británica de Psicofarmacología (ABP), reunió en comité científico a una serie de expertos en la materia con objeto de revisar la ya publicada en 2006 "Guía de actuación para la práctica clínica con fármacos anti-demencia". De esta reunión se llegó al consenso, a partir de la evidencia clínica disponible, de indicar el uso de los inhibidores colinérgicos (entre los que se sitúa la rivastigmina junto con el donepezilo o la galantamina) para el tratamiento de la Demencia por Cuerpos de Lewy, especialmente para los

síntomas neuropsiquiátricos, pudiéndose incluso producir mejoría cognitiva para este tipo de demencia. No obstante, señalan que el uso de inhibidores colinérgicos no presenta, a día de hoy, propiedades preventivas para la aparición de esta enfermedad<sup>12</sup>.

Todo ello justificaría el inicio precoz del tratamiento con 3 ml diarios de rivastigmina en esta paciente, actuando la misma de modo preventivo a la progresión de una demencia.

La EP también se caracteriza por una progresión casi inevitable hacia la demencia después de 10-15 años de evolución. Abundantes datos provenientes tanto de estudios neuropatológicos como de estudios de neuroimagen estructural (mediante *voxel-based morphometry*) han demostrado que la progresión a demencia es, principalmente, la consecuencia de la extensión del proceso neurodegenerativo a múltiples áreas neocorticales. De entre todas ellas, la muerte neuronal y la densidad del depósito de cuerpos de Lewy a nivel del sistema límbico-paralímbico (en la pars compacta de la sustancia negra), junto con la degeneración del *precuneus* y otras áreas de asociación temporo-parieto-occipital, constituye el factor más consistente e independientemente relacionado con la progresión a demencia en la EP.

Por lo tanto la realización precoz de un diagnóstico de "Enfermedad por Cuerpos de Lewy" como el del caso que nos ocupa, permitiría la puesta en marcha de las medidas preventivas apropiadas con objeto de evitar una inevitable progresión a demencia y, además, atajar el amplio espectro de síntomas que más allá de lo motor causan un tremendo impacto tanto en el paciente como en su familia, produciendo una importante merma de la calidad de vida en ambos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kulisevsky J, Pagonabarraga J. Trastornos cognitivos y conductuales en la enfermedad de Parkinson en: Enfermedad de Parkinson y otros Parkinsonismos; Rey A, Editorial Médica Panamericana, 2009.
2. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2003;24:197-211.
3. Schrag A, Jahanshahi M, Quinn N. What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;69:308-12.
4. Weintraub D, Morbeg MJ, Duda JE, Katz I, Stern MB. Effect of psychiatric and other nonmotor symptoms on disability in Parkinson's disease. *J Am Geriatr Soc*. 2004;52:784-8.
5. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sorensen P. Prevalence and characteristics of Dementia in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2003;60:387-92.
6. 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;43:583-600.
7. Javoy-Agid F, Agid Y. Is the mesocortical dopaminergic system Involved in Parkinson's disease? *Neurology*. 1980;30:1326-30.
8. Emre M. What causes mental dysfunction in Parkinson's disease? *Mov Disord*. 2003;18(Suppl 3):S63-S71.
9. Janvin C, Aarsland D, Larsen JP, Hugdahl K. Neuropsychological profile of patients with Parkinson's disease without dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2003;15:126-31.
10. Dubois B, Pillon B. Cognitive deficits in Parkinson's disease. *J Neurol*. 1997;244:2-8.
11. 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.
12. O'Brien JT, Burns A. Clinical practice with anti-dementia drugs: a revised (second) consensus statement from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* November 18, 2010 0269881110387547