

Extrapolación de la Evidencia Clínica en las Enfermedades Neurodegenerativas

La demencia con cuerpos de Lewy y la asociada con la enfermedad de Parkinson son trastornos neurodegenerativos frecuentes, con un amplio rango de síntomas de diversos tipos. El objetivo de esta revisión es presentar opinión experta obtenida mediante un consenso Delphi para el tratamiento de los síntomas de la demencia de Lewy.



Fuente: The Lancet Neurology 19(2):157-169

Título original: New Evidence on The Management of Lewy Body Dementia

Autores: Taylor J, McKeith I, Burn D, Boeve B y colaboradores

Institución: Newcastle University, Newcastle upon Tyne, Reino Unido; Mayo Clinic, Rochester, EE.UU.

Introducción

La demencia con cuerpos de Lewy (DCL) es la segunda causa de demencia neurodegenerativa y se encuentra en el 4%-8% de los pacientes con demencia. Si bien es frecuente en los pacientes con enfermedad de Parkinson (EP), la asociación entre ambas patologías requiere mayor investigación.

La DCL y la EP comparten una naturaleza compleja y heterogénea, dado que los pacientes presentan síntomas cognitivos, neuropsiquiátricos, del sueño, motores y autonómicos.

Aunque se han redactado algunas recomendaciones, no hay una guía clínica para el tratamiento de los pacientes con DCL. Esta patología tiene algunas particularidades, ya que los síntomas difieren entre los pacientes y a lo largo del tiempo. Como los síntomas suelen ser tratados por distintos médicos, el cuidado que reciben los pacientes no es el adecuado.

La cantidad de casos de DCL ha aumentado en los últimos 20 años, por lo que ahora es posible realizar revisiones de metanálisis para informarse del manejo de esta enfermedad, aunque hay algunas incertidumbres en el conocimiento en ciertas áreas, como los trastornos autonómicos y del sueño.

En esta revisión se presenta la opinión obtenida mediante un proceso de consenso Delphi, basada en los consejos de expertos y en la evidencia clínica adquirida con otras enfermedades neurodegenerativas.

Trastornos cognitivos

Las funciones relacionadas con la ejecución de tareas, la atención y las percepciones visuales se ven afectadas en los pacientes con DCL, por encima de otras funciones cognitivas como la capacidad semántica y la memoria. Estos trastornos fluctúan y esta fluctuación es característica de la enfermedad.

Los metanálisis recientes han encontrado que los inhibidores de la colinesterasa como el donepezilo y la rivastigmina mejoran la cognición de los pacientes con DCL y EP, además de tener beneficios en la carga laboral de los cuidadores y en la compleción de las tareas; por este motivo se recomiendan para el tratamiento de la DCL. La rivastigmina, además, se asoció con una disminución de la mortalidad.

Si bien la rivastigmina provoca más efectos adversos que el donepezilo, tiene formulaciones transdérmicas con un perfil más tolerable que las formulaciones orales. La falta de mejoría no significa que el tratamiento con anticolinesterásicos debe ser suspendido, dado que los pacientes con DCL tienden a tener una menor progresión del deterioro si los reciben. Se ha demostrado que la interrupción repentina conlleva un deterioro cognitivo y neuropsiquiátrico.

La memantina es un antagonista del receptor NMDA que es bien tolerado por los pacientes con DCL, aunque la evidencia respecto de su eficacia es controvertida.

En conclusión, hay evidencia sólida de la eficacia del donepezilo y la rivastigmina para el tratamiento de los síntomas cognitivos de la DCL. Son necesarios más estudios para conocer la eficacia de la memantina y su posible uso concomitante con los inhibidores de la acetilcolinesterasa.

Síntomas neuropsiquiátricos

Los pacientes con DCL sufren diversos síntomas neuropsiquiátricos como alucinaciones, apatía, ansiedad, agresión y depresión. Si bien algunos síntomas pueden no necesitar tratamiento, pueden emplearse terapias no farmacológicas como musicoterapia o intervenciones ambientales. Si los síntomas son severos, está indicada la farmacoterapia. En este sentido, la rivastigmina y el donepezilo han demostrado ser eficaces en los puntajes compuestos de síntomas neuropsiquiátricos en los pacientes con DCL, aunque los resultados son controvertidos. Por ejemplo, los puntajes que indican apatía, alucinaciones y depresión han mejorado con la administración del donepezilo, pero no de la rivastigmina. Estos síntomas disminuyen al administrar donepezilo a los pacientes con DCL, pero no a los pacientes con EP.

Según la opinión de los expertos, ambos fármacos pueden ser efectivos en el tratamiento de los síntomas de DCL. Los datos respecto de la eficacia de la galantamina la convierten en una alternativa si otros inhibidores de la colinesterasa no son bien tolerados.

En cuanto a los síntomas psicóticos, puede ser necesario el tratamiento con un antipsicótico, pero su uso debe evaluarse con cuidado, dados la falta de evidencia de su eficacia en esta enfermedad y el alto riesgo de reacciones adversas potencialmente mortales.

La depresión suele ser acompañada por ansiedad y su tratamiento en pacientes con DCL no ha sido evaluado de forma adecuada; la mayor parte de la evidencia proviene de pacientes con EP. En esta enfermedad, la paroxetina y la venlafaxina han demostrado ser eficaces para el tratamiento de los síntomas depresivos. No hay evidencia sobre las terapias "electrocéuticas" en la clínica, aunque una revisión encontró que la terapia electroconvulsiva alivió de forma significativa los síntomas depresivos en 22 pacientes.

Síntomas motores

Cerca del 85% de los pacientes con DCL tienen síntomas motores, aunque el temblor es menor que en los pacientes con EP, que suelen requerir medicación antiparkinsoniana para controlar los síntomas. Por este motivo, el manejo de los síntomas motores en DCL es diferente. Se han realizado estudios de diseño abierto con levodopa en estos pacientes y se ha encontrado que no sólo el alivio de los síntomas motores es menor en comparación con la mejora evidenciada en los pacientes con EP, sino que además hubo una tendencia mayor a desarrollar psicosis. Sin embargo, se halló en un metanálisis que tiende a haber una mejora significativa al administrar levodopa y zonisamida como coadyuvante.

Las caídas son comunes en los pacientes con DCL y suelen tener una naturaleza multifactorial. La fisioterapia puede mejorar de forma significativa este aspecto en los pacientes con EP, pero no se cuenta con evidencia que respalde esta terapia en los que padecen DCL.

Disfunción autonómica

Gran cantidad de signos y síntomas autonómicos en la DCL se asocian con una supervivencia menor y una progresión más veloz. La opinión respecto de su tratamiento se basa principalmente en ensayos clínicos en pacientes con EP.

El panel de expertos recomienda como estrategias no farmacológicas levantarse de la cama gradualmente para evitar lascaídas, aumentar la ingesta de líquido y sal y el uso de medias compresivas. En el caso de las estrategias farmacológicas, la fludrocortisona ha aliviado este síntoma en los pacientes con EP. La droxidopa es un fármaco empleado para el tratamiento de la hipertensión ortostática en la EP que podría ser usado en los pacientes con DCL por su menor frecuencia de efectos adversos.

La DCL tiene manifestaciones en todo el tubo digestivo con una variedad de síntomas. El babeo es un síntoma frecuente en EP y DCL y se lo ha vinculado a un mayor riesgo de aspiración y deglución ineficaz. El consumo de líquidos carbonatados y líquidos espesados con miel mejora la función de deglución. La toxina botulínica aplicada sobre las glándulas salivales también podría ser de valor.

El vaciado gástrico es más lento en los pacientes con DCL y su gravedad se correlaciona con los trastornos motores. Se recomienda evitar las bebidas ricas en grasas, caminar luego de comer y tener en cuenta que las medicaciones dopaminérgicas pueden agravar la gastroparesia. La domperidona ha demostrado ser eficaz para aliviar este síntoma, pero se asocia con cardiotoxicidad.

El estreñimiento es uno de los síntomas más frecuentes en los pacientes con DCL y los anticolinérgicos pueden exacerbarlo, junto con la baja ingesta de líquido y de fibras y el sedentarismo. El polietilenglicol y el *psyllium* pueden aumentar el volumen intestinal y la frecuencia de los movimientos intestinales en los pacientes con EP; los expertos del

consenso Delphi recomiendan además la modificación dietaria, el aumento de la ingesta de líquidos y el uso de supositorios para tratar el estreñimiento.

En relación con los síntomas urinarios en los pacientes con DCL, se manifiestan como urgencia, frecuencia e incontinencia. La solifenacina ha resultado eficaz para mejorar la incontinencia, la frecuencia urinaria y la nocturia en los pacientes con EP en un ensayo clínico aleatorizado. Este fármaco, como todos los antimuscarínicos, puede estar contraindicado en los pacientes con DCL por sus efectos sobre la esfera cognitiva. Otra alternativa es el uso de mirabegron, un agonista beta-3.

Se desconoce la frecuencia de la sudoración excesiva en los pacientes con DCL, aunque los expertos recomiendan el empleo de ropa suelta, ropa de cama de algodón, antitranspirantes, y evitar las comidas picantes, el alcohol y las habitaciones con alta temperatura. En aquellos con hiperhidrosis y disquinesias debería considerarse la reducción de las dosis de dopaminérgicos.

Los trastornos del sueño son frecuentes y severos en los pacientes con DCL e incluyen insomnio, sueño fragmentado, trastornos del sueño REM, síndrome de las piernas inquietas, entre otros.

La melatonina ha demostrado ser eficaz para mejorar la calidad del sueño en pacientes con enfermedades neurodegenerativas; este hecho ha sido demostrado en metanálisis. Los sedantes no benzodiacepínicos (zolpidem, zopiclona, eszopiclona) no han sido ensayados en pacientes con DCL, pero el consenso Delphi opina que pueden considerarse si no hay apnea del sueño.

Si hay parkinsonismo secundario nocturno puede ser necesario emplear levodopa de acción prolongada. Asimismo, la gabapentina y la pregabalina han demostrado ser superiores al placebo para el tratamiento del síndrome de las piernas inquietas.

La apnea del sueño no tiene tratamiento farmacológico, pero el control de los factores de riesgo (sobrepeso, tabaquismo, empleo de sedantes, reflujo y consumo de alcohol) puede mejorar su severidad.

Conclusiones

En esta revisión se ha repasado la principal evidencia para el tratamiento de la DCL. Cualquier síntoma debe ser tratado de forma integral, ya que un beneficio en un aspecto de la enfermedad puede causar un perjuicio en otro aspecto y es necesario un enfoque multidisciplinario para producir un efecto terapéutico útil.

Se han mencionado, además, las necesidades respecto de las incertidumbres en el conocimiento de la DCL y su tratamiento, si bien existen numerosas iniciativas a fin de incrementar la evidencia clínica sobre esta patología.