



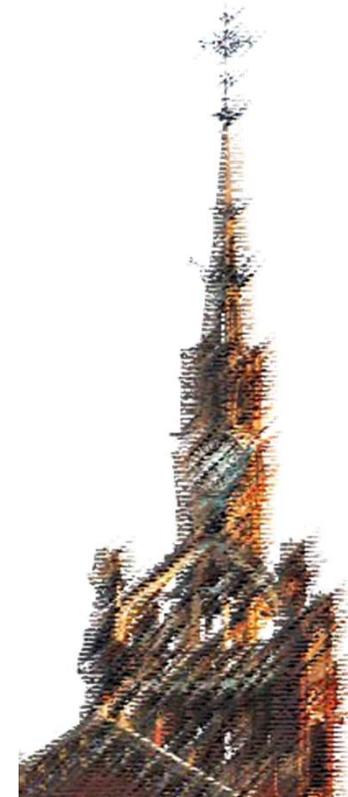
XXXII Congreso Nacional de la SEMI

XIV Congreso de la Sociedad Canaria de Medicina Interna
26-28 Octubre 2011



DEMENCIA EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

*Carolina Villa.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
Barcelona*



Deterioro cognitivo en la EP - Epidemiología

- **Deterioro cognitivo leve** → Estudios poblacionales.
 - **42%** Transversal (H&Y I-III).
 - Longitudinal en PD 'de novo': **36%** 2 años → **57%** 3.5 años.

Foltynie T. Brain 2004; 127:550-560 / Williams-Gray CH. Brain 2007;130:1787-1798.

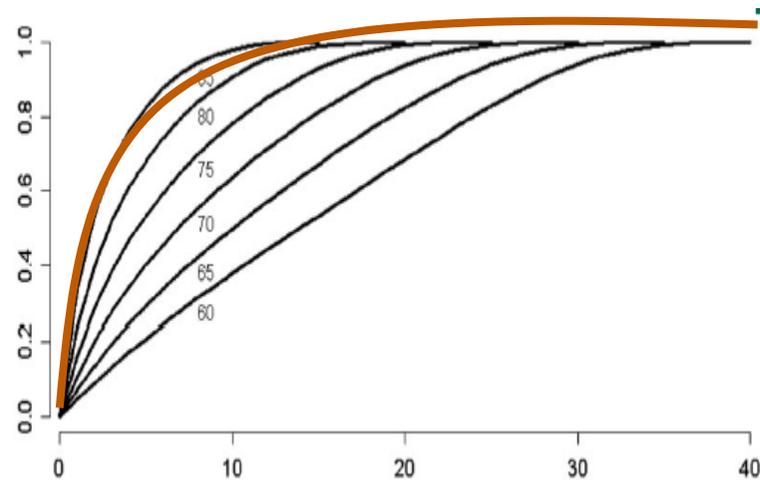
- **Demencia asociada a EP (PDD)**

- Meta-análisis de 36 estudios previos (1966–1996 / $n = 7648$) → → **24-31%** prevalencia media.
- Estudios poblacionales longitudinales:
 - 4 años seguimiento – 0% → **36%** (Riesgo x6 / control).
 - 8 años seguimiento – 25% → **80%** preval. acumulada.

*Aarsland et al. Arch Neurol. 2003; 60: 387-392 / Hobson P y Meara J. Mov Disord. 2004; 19: 1043-1049.
Aarsland D. Mov Disord. 2005; 20: 1255–1263.*

Demencia en la EP - Epidemiología

Estudios poblacionales
longitudinales
clínico -patológicos



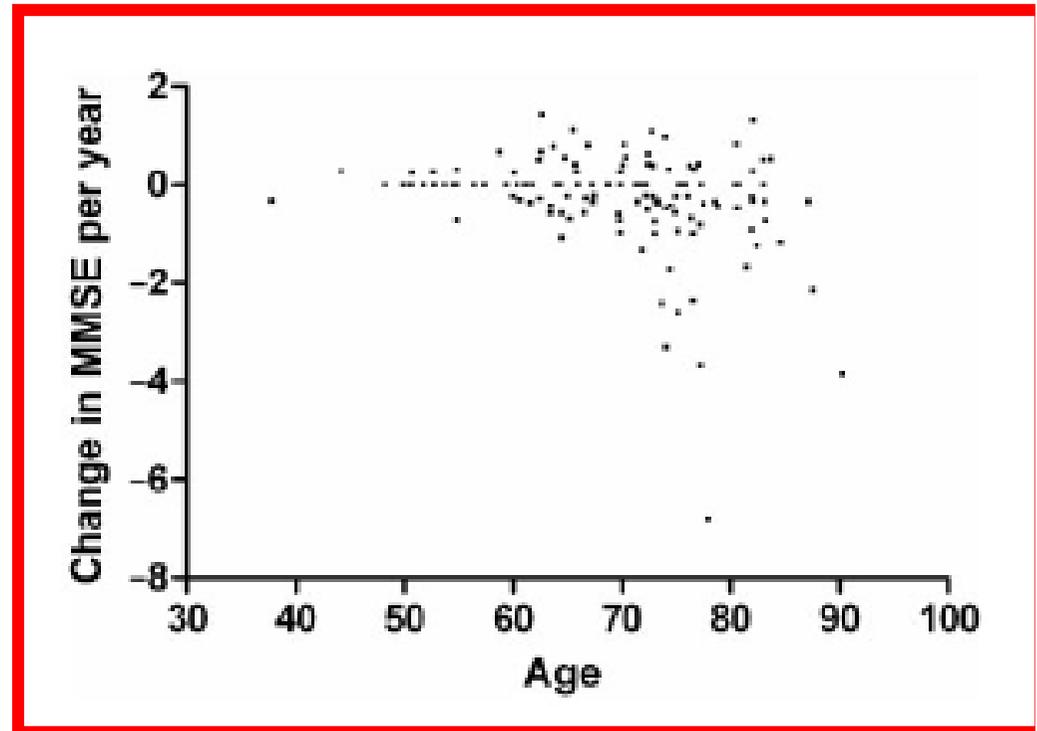
- 10 años seguimiento → **60%** demencia
- 15 años seguimiento → **75%** demencia
- 20 años seguimiento → **83%** demencia

Predictores de deterioro cognitivo en EP

- 1- Edad, > 70 años
- 2- PD no tremórico.
- 3- Puntuación elevada en el UPDRS y St. motores severos no DA.
- 4- Depresión
- 5- Alucinaciones
- 6- Tareas dependiente de áreas corticales posteriores

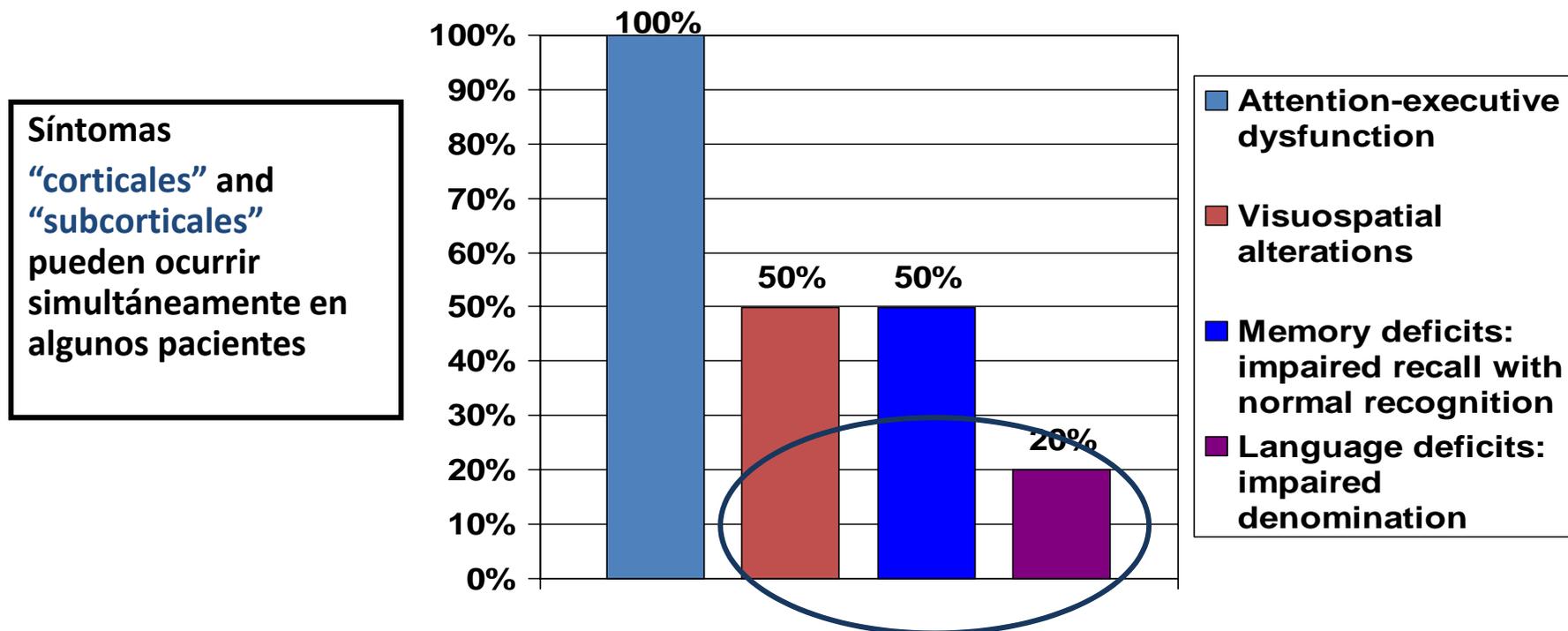
Denominación

Habilidad de copiar figuras (Pentágono)



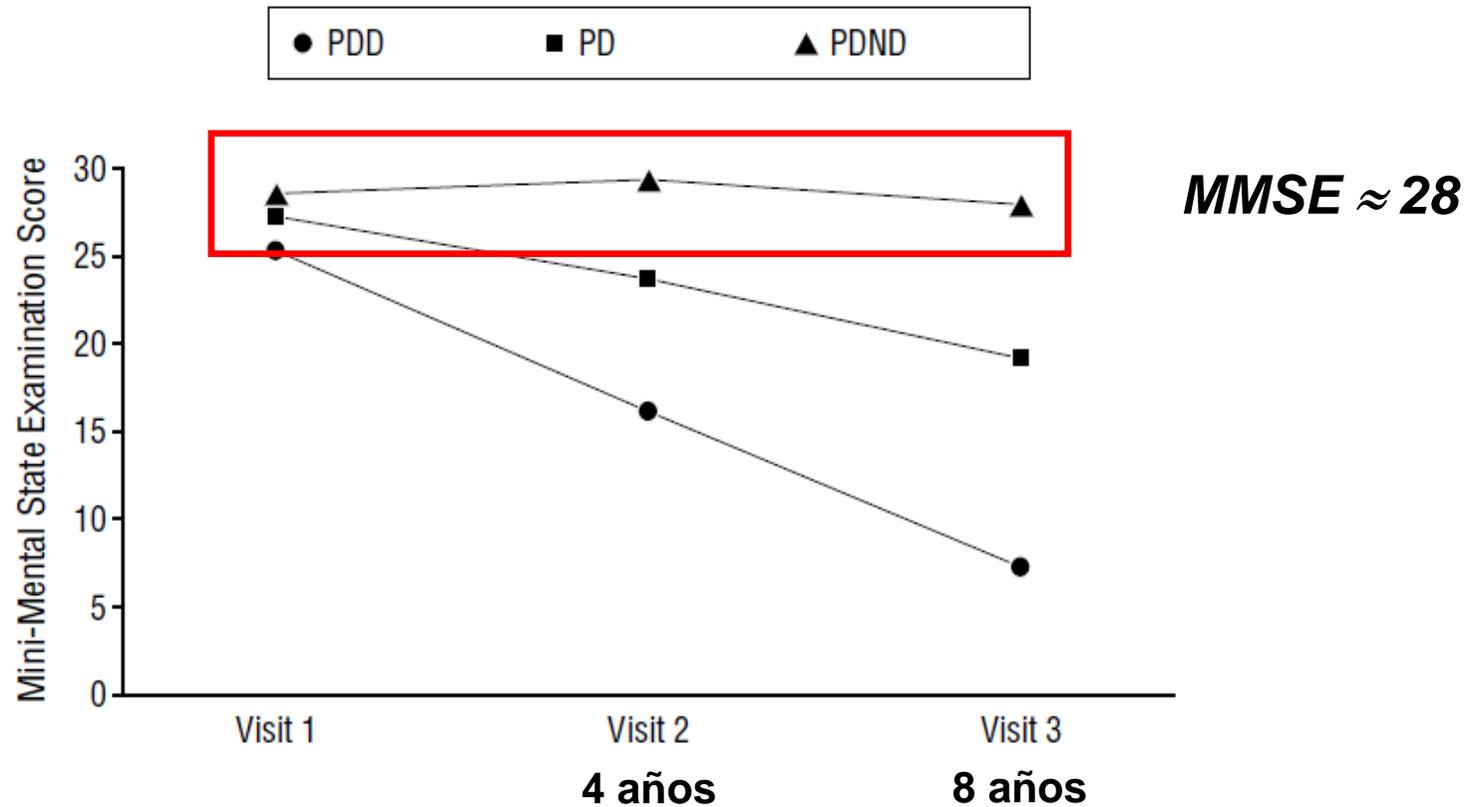
Heterogeneidad de la afectación cognitiva en EP *de novo*

Peor rendimiento cognitivo pacientes con EP *de novo* vs controles



The Rate of Cognitive Decline in Parkinson Disease

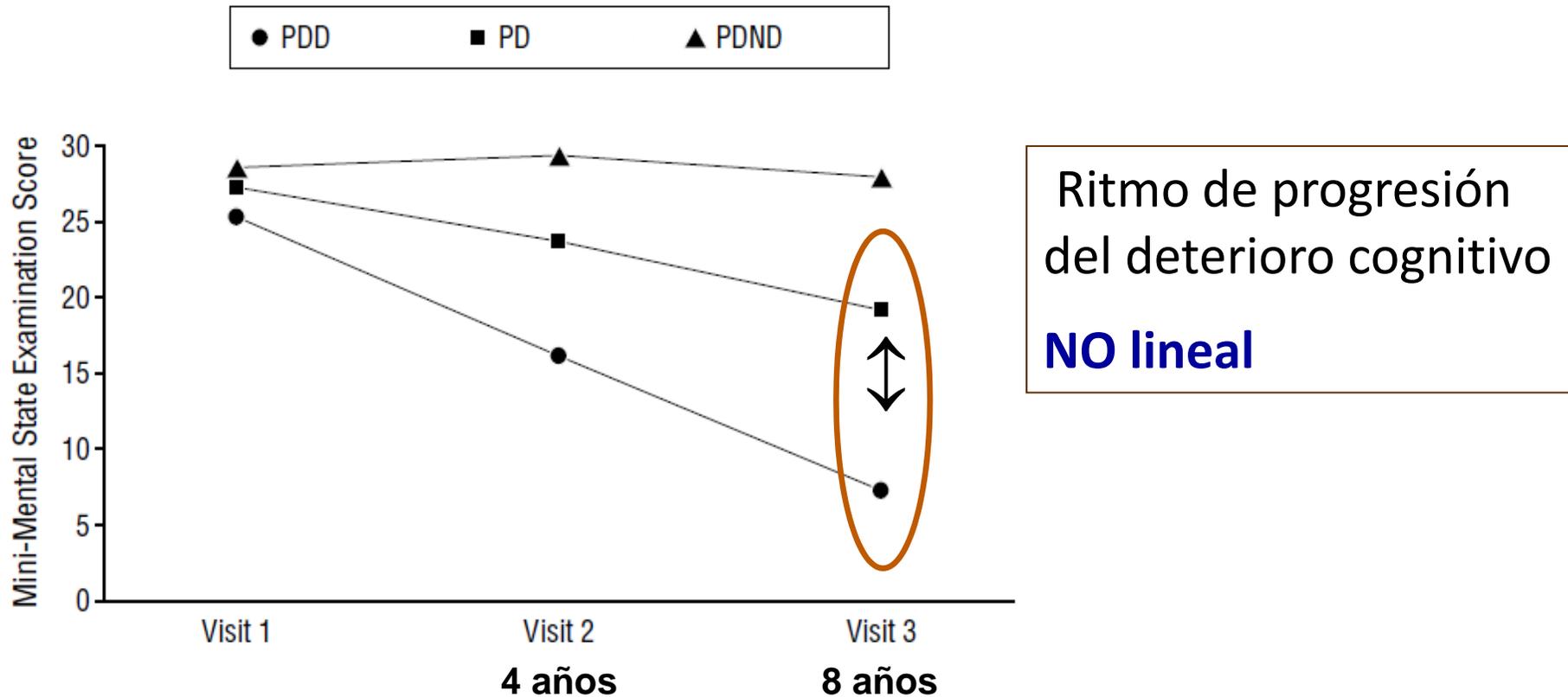
Aarsland D et al. Arch Neurol. 2004;61:1906-1911



1/3 pacientes se mantienen libres de demencia tras 15 años de evolución

The Rate of Cognitive Decline in Parkinson Disease

Aarsland D et al. Arch Neurol. 2004;61:1906-1911



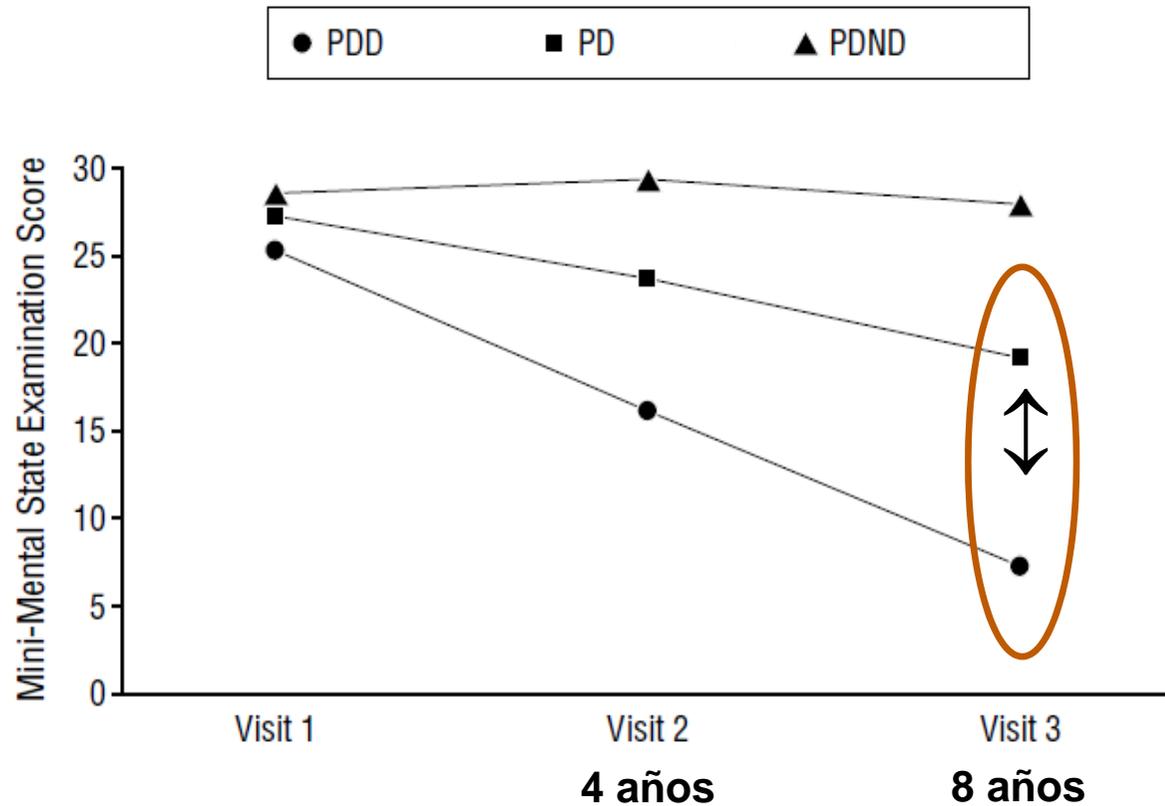
Progresión lenta en EP sin demencia → ↓ 0.8 puntos / año MMSE

versus

Deterioro acelerado en EP demencia → ↓ 4 puntos / año MMSE

The Rate of Cognitive Decline in Parkinson Disease

Aarsland D et al. Arch Neurol. 2004;61:1906-1911



Ritmo de
progresión del
deterioro
cognitivo

NO LINEAL

Ritmo de progresión del deterioro cognitivo en EP demencia
es más acelerado que en la enfermedad de Alzheimer

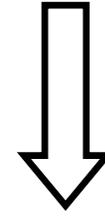
Progresión del deterioro cognitivo
hacia la demencia



Mayoritaria
pero no
obligatoria



Lenta en la EP
sin demencia



Rápidamente
progresiva en la
EP con demencia

Fenomenología del deterioro cognitivo en la EP

- **¿Le cuesta seguir una conversación con varias personas a la vez ?**

- Tiene dificultades para comprender o seguir una conversación con varias personas a la vez → ↓ integración familiar / social.

- **¿Cuando habla, pierde el hilo del discurso ?**

- En una conversación olvida lo que iba a decir o le cuesta organizar sus pensamientos.

- **¿Le cuesta encontrar las palabras adecuadas, cómo si se le quedaran en la punta de la lengua ?**

Matison R. 'Tip-of-the-tongue' phenomenon in Parkinson's disease. Neurology 1982; 32: 567-569.

- **¿Tiene dificultades para seguir el argumento de una película, leer, o calcular durante largos periodos de tiempo?**

Fenomenología del deterioro cognitivo en la EP

- ¿No recuerda dónde ha dejado sus cosas por la casa?
- ¿Tiene dificultades para mantener la concentración?
- ¿Le cuesta hacer dos cosas a la vez?
- **¿Ha perdido en alguna ocasión el sentido de la orientación por la calle?**
- ***Clínica neuropsiquiátrica*** asociada al deterioro cognitivo
 - ***Alucinaciones*** → ¿A veces ve personas u objetos, o escucha voces o ruidos, que le parecen extraños o que no son reales?
 - ***Apatía*** → ¿Ha perdido el interés, tiene menos ganas, o se encuentra menos motivado para realizar sus obligaciones cotidianas, o para llevar a cabo sus aficiones?

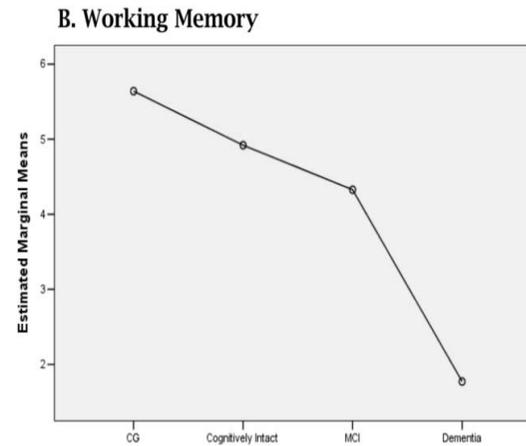
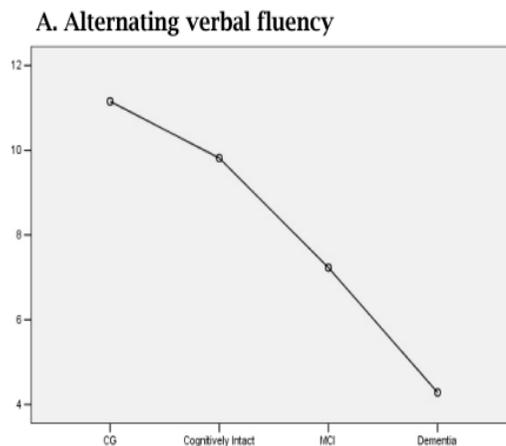
Fenomenología del deterioro cognitivo en la EP

- **Fases avanzadas** deterioro cognitivo - demencia
 - **Fluctuaciones del nivel de alerta / nivel cognitivo** →
→ Fenomenología ≈ **demencia con cuerpos de Lewy.**
 - **Alteración del lenguaje + desorganización del discurso** →
→ alteración en la comprensión, mayor dificultad para encontrar las palabras y mayor pérdida del hilo de la conversación →
→ fenomenología ≈ **enfermedad de Alzheimer.**



Parkinson's Disease-Cognitive Rating Scale: A New Cognitive Scale Specific for Parkinson's Disease

Javier Pagonabarraga, MD, Jaime Kulisevsky, MD, PhD,* Gisela Llebaria, MD, Carmen García-Sánchez, MD, PhD, Berta Pascual-Sedano, MD, PhD, and Alexandre Gironell, MD, PhD



- Puntuación

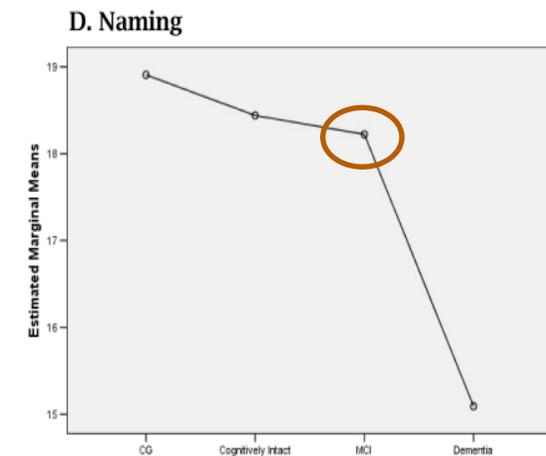
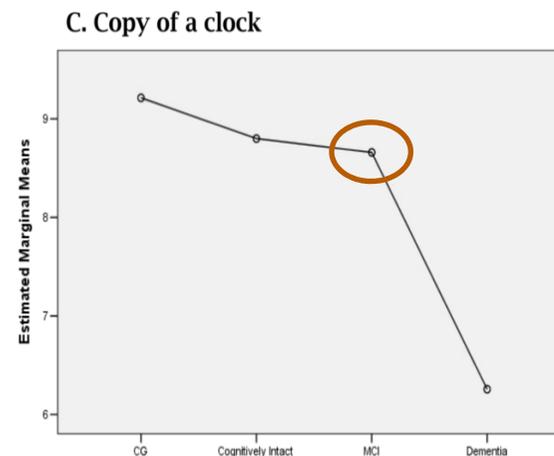
- **Total y fronto-subcortical:**

- diferencia CogInt \Leftrightarrow DCL,
DCL \Leftrightarrow EP con demencia.

- Puntuación

- **Cortical posterior**

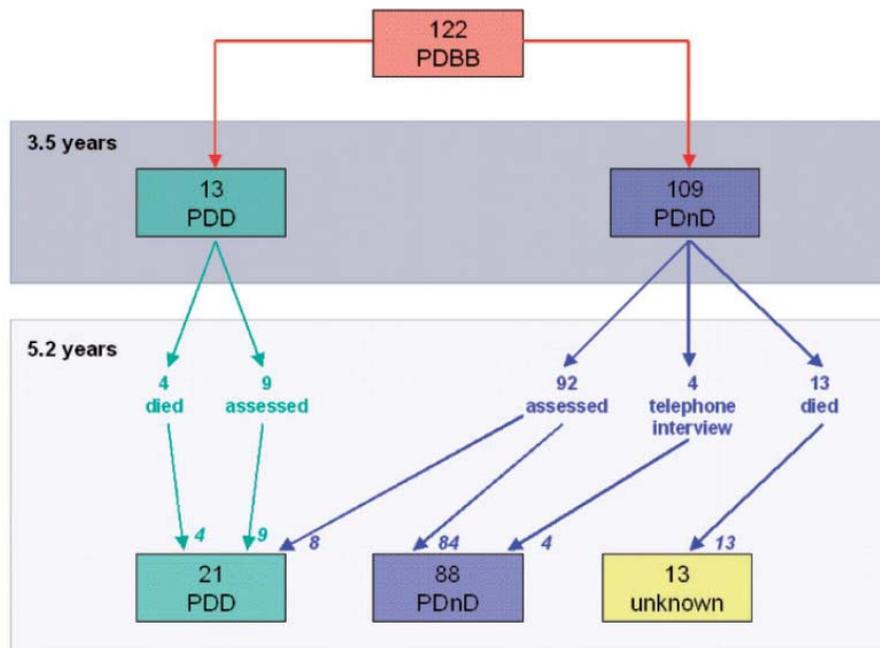
la única que diferencia de manera **específica** los pacientes con DCL \leftrightarrow demencia.



The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort

Caroline H. Williams-Gray,¹ Jonathan R. Evans,¹ An Goris,^{2,3} Thomas Foltynie,⁴ Maria Ban,² Trevor W. Robbins,⁵ Carol Brayne,⁶ Bhaskar S. Kolachana,⁷ Daniel R. Weinberger,⁷ Stephen J. Sawcer² and Roger A. Barker¹

- Estudio poblacional longitudinal → **incidencia + factores de riesgo** de deterioro cognitivo y demencia en **126 EP** 'de novo' durante 5 años.

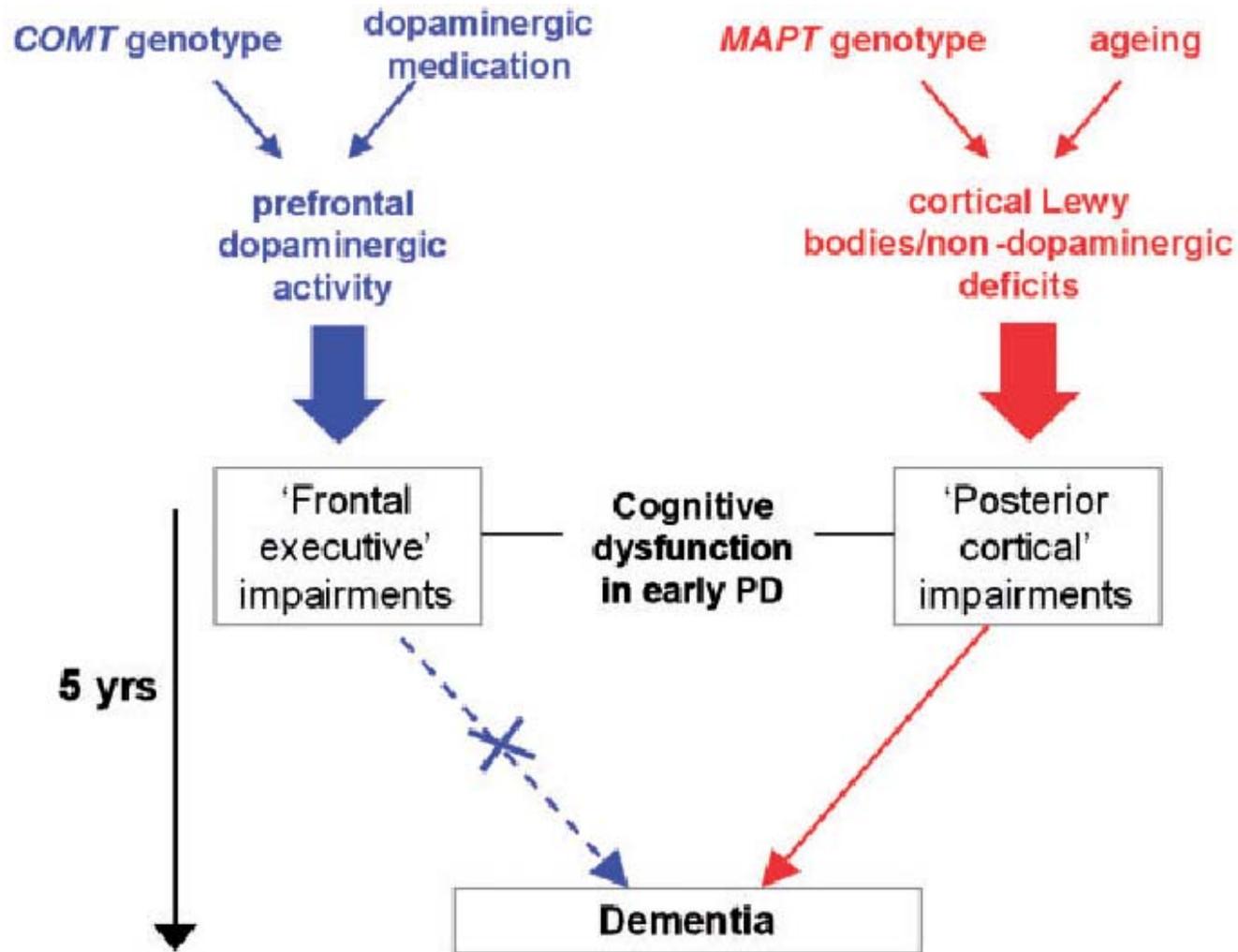


17% Demencia tras 5 años evolución

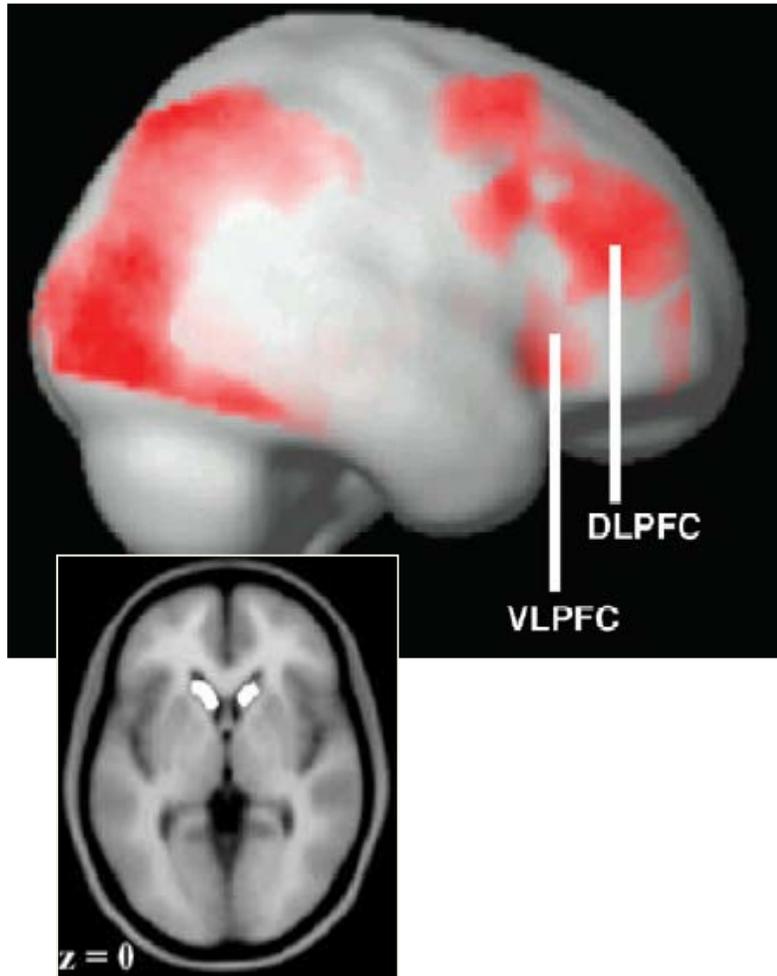


riesgo **x4** / población general.

- Polimorfismos COMT \Leftrightarrow Torre de Londres \neq Demencia.
- Polimorfismos MAO-B \Leftrightarrow Depósito cortical Tau \Leftrightarrow Demencia.



Dopamina - Atención y Funciones ejecutivas



Inervación dopaminérgica

- fMRI en EP precoz **con** / sin deterioro ejecutivo → ↓ actividad CPF-DL, CPF-VL, putamen y caudado bilateral.

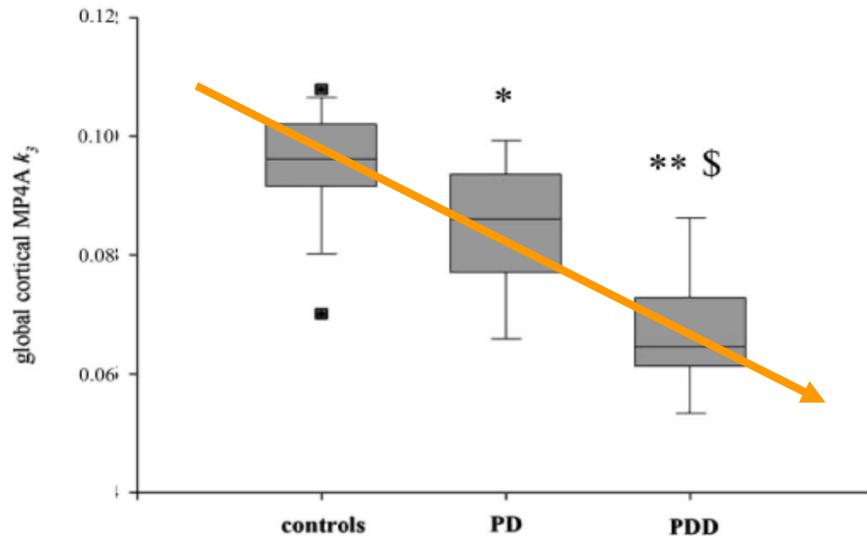


SD. DISEJECUTIVO

Lewis SJ. J Neurosci 2003; 23: 6351– 6356

Monchi O. Neural bases of set-shifting deficits in PD. J Neurosci. 2004; 24: 702-710

Disfunción colinérgica y deterioro cognitivo en la EP:



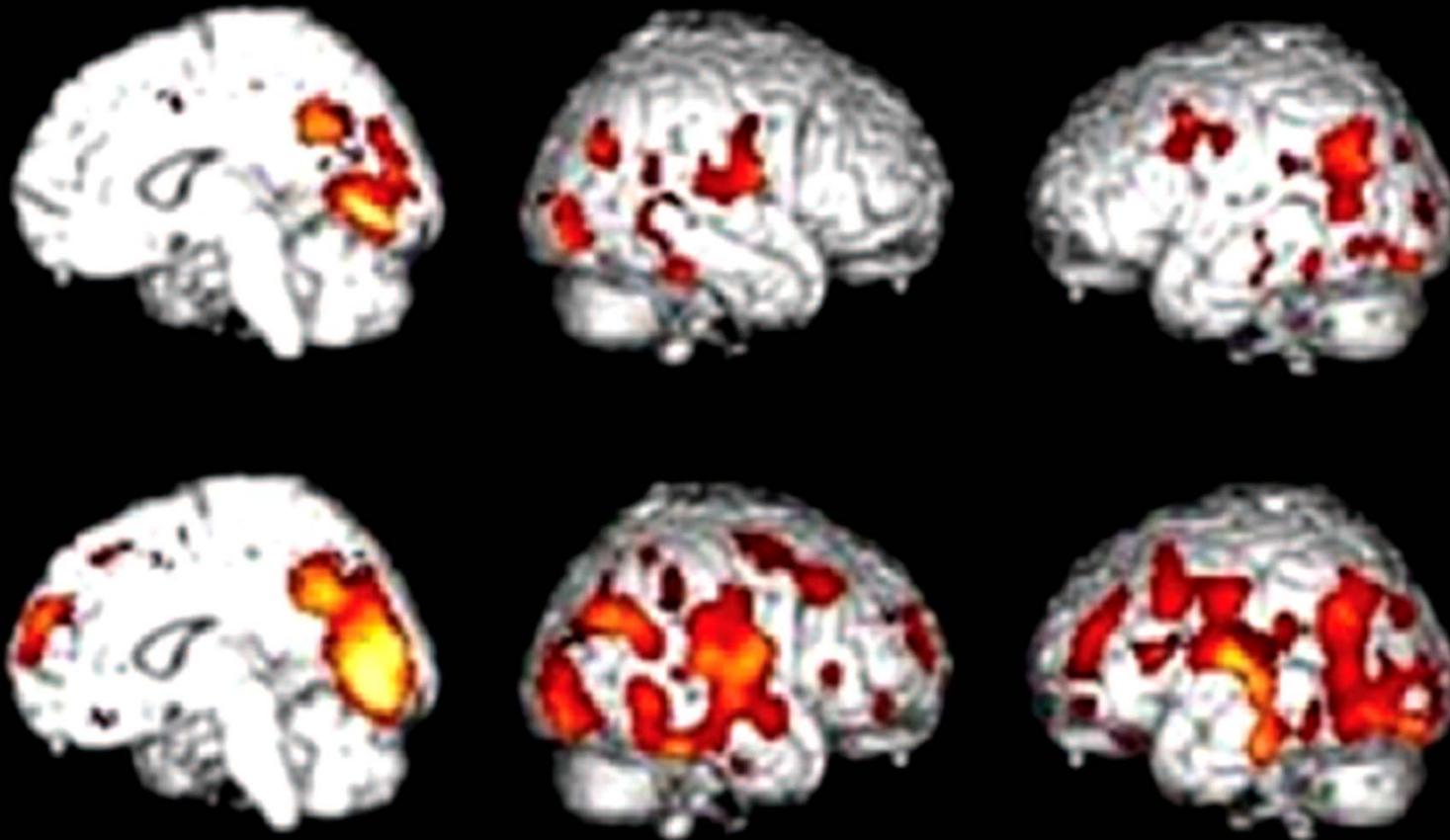
SPECT y PET colinérgico

pre-sináptico

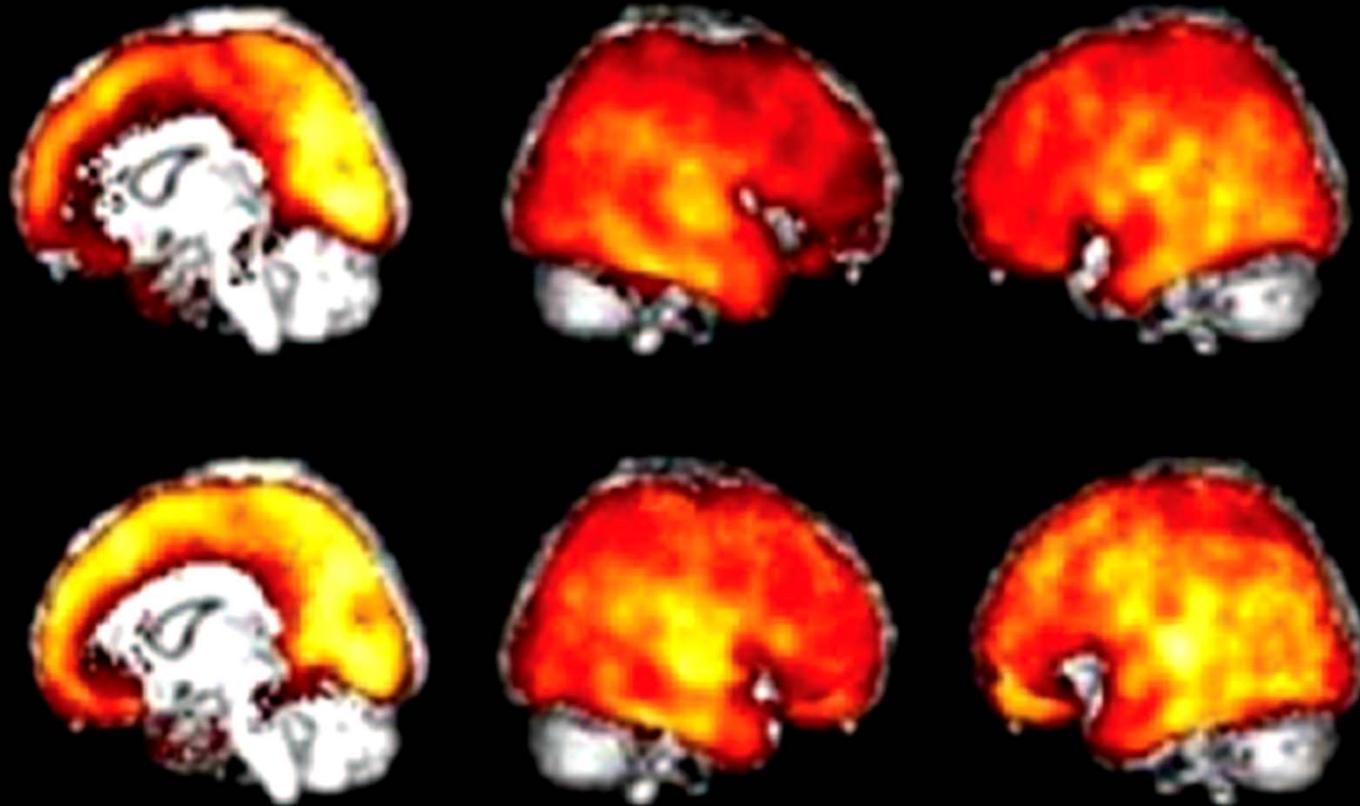
- EP sin demencia → Hipocaptación **occipital y parietal**.
- EPD → hipocaptación **difusa**, temporal = parietal > frontal.

Déficit presináptico de inervación colinérgica se intensifica con el curso de la enfermedad ⇔ deterioro cognitivo global

Hipocaptación colinérgica cortical posterior en EP 'de novo' y EP inicial sin demencia



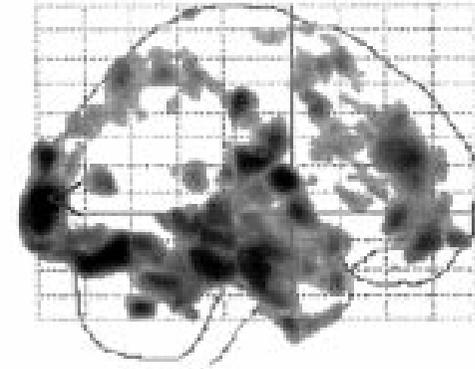
Hipocaptación colinérgica difusa en EP con demencia y demencia con cuerpos de Lewy.



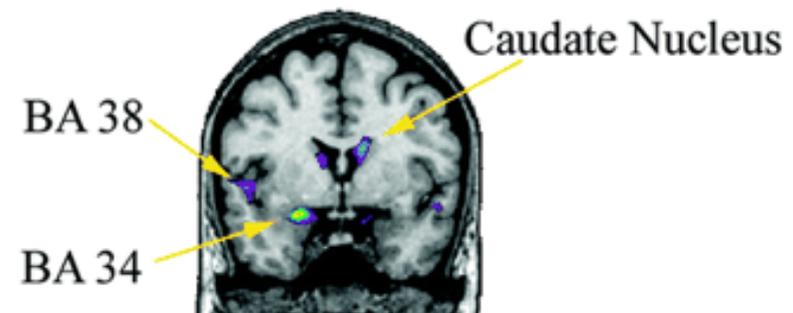
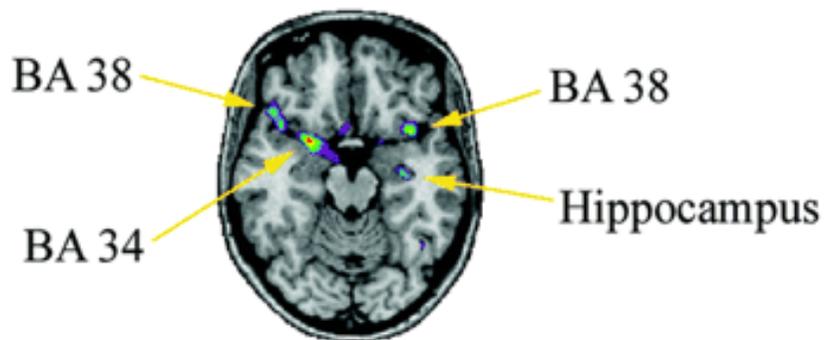
Muerte neuronal - Voxel based morphometry

EPnD / controles → ↑ atrofia frontal bilateral.

PDD / controles → ↑ atrofia temporal medial (hipocampo y córtex parahipocámpico), occipital y frontal bilateral.



- PDD / EPnD: atrofia se extiende hacia córtex cingulado anterior, amígdala, hipocampo y córtex temporal medial (**sistema límbico/paralímbico**) + ↑ córtex prefrontal - núcleo caudado.



Nagano-Saito N. Neurology 2005; 64: 224-229.

Burton E. Brain 2004; 127: 791-800.

Base neuropatológica de la demencia asociada a la EP.

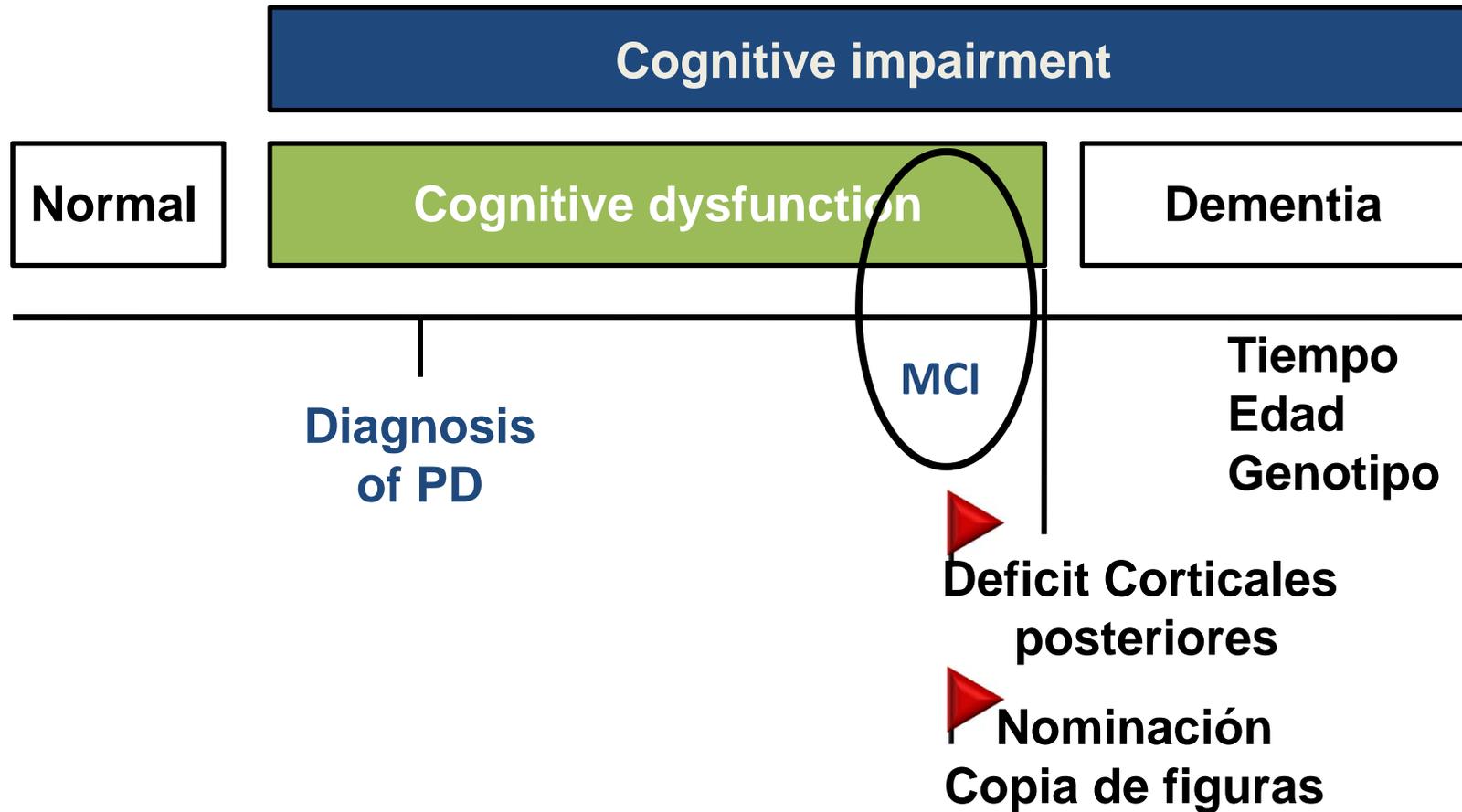
- EP con / sin demencia → ↑ Depósito de CLewy a nivel cortical (x5)

- Máxima correlación grado de demencia ↔ Depósito CL en sistema límbico / paralímbico (CCgAnt, hipocampo, gyrus parahipocámpico).

	PD and Dementia (n = 12)		PD (n = 8)		P Values
	Median	Mean±SD	Median	Mean±SD	
Neocortex	0.9	2.3±2.4	0.1	0.2±0.2	.002*
Limbic cortex	5.5	6.9±4.5	0.7	0.7±0.7	<.001*
Amygdala	17.5	18.2±12.8	1.5	1.9±2.0	.006*
Nucleus basalis of Meynert	14.5	16.1±8.2	8.5	7.5±4.5	.06
Substantia nigra	5.8	5.7±2.5	3.3	3.3±2.1	.05

- Correlación con grado de demencia en la EP ↑ → Patología cortical tipo Alzheimer.

Cognitive impairment in Parkinson's disease



Deterioro cognitivo en la EP

Dopamina

Acetilcolina

Muerte
neuronal

Cuerpos de
Lewy

Placas
seniles | ONF

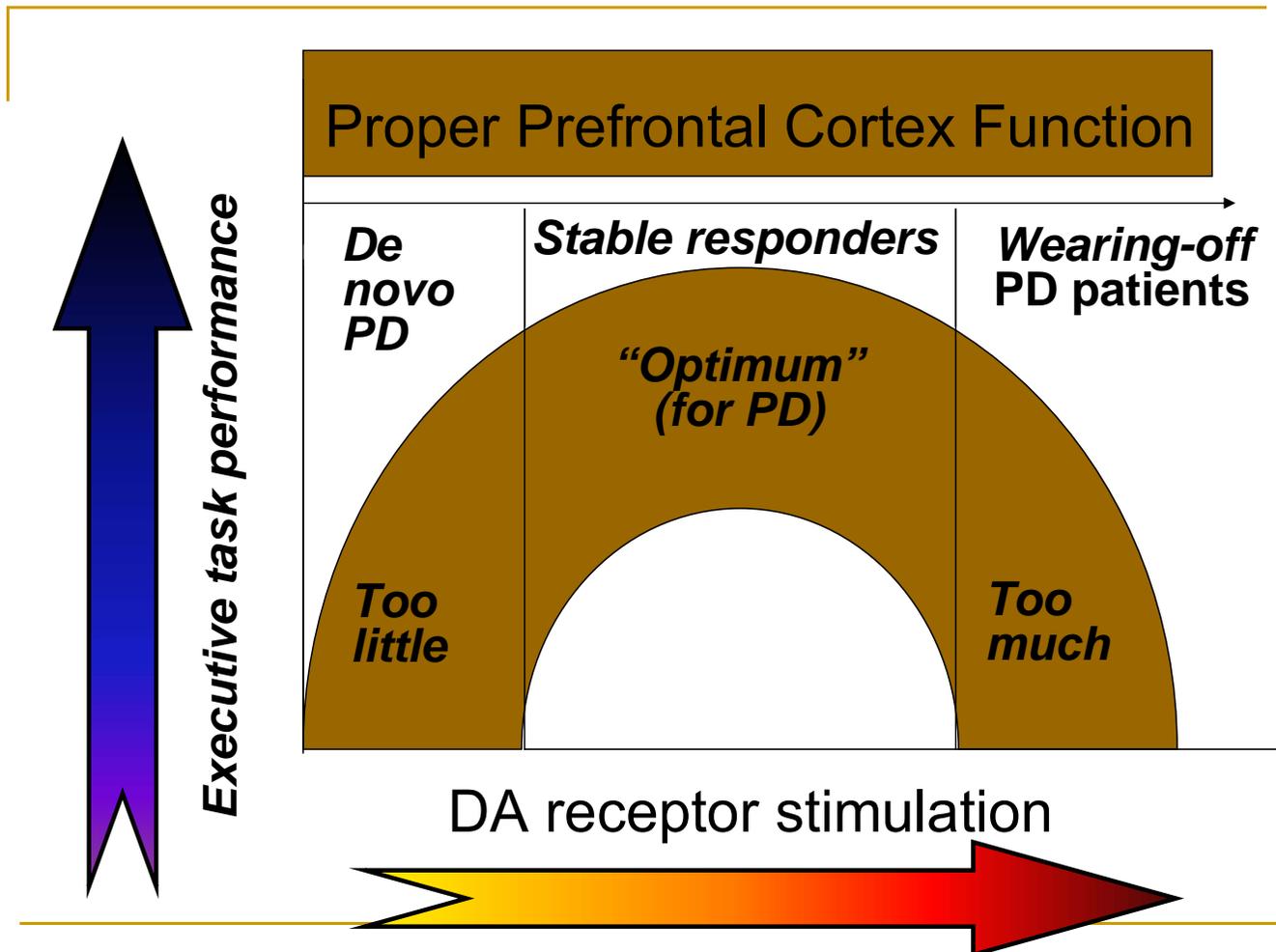
PDD vs EA

Estudios comparativos entre PDD y E. Alzheimer.

- **Mayor** disfunción ejecutiva, de las habilidades visuoespaciales, e incidencia de psicosis (alucinaciones y delirios).
- **Misma** alteración en la denominación por confrontación.
- **Menor** alteración de la memoria de evocación verbal y visual.

Tratamiento de la demencia asociada a la EP.

RESPUESTA COGNITIVA a la TERAPIA DOPAMINERGICA



EXPRESS – Rivastigmina en el tratamiento de la demencia EP:

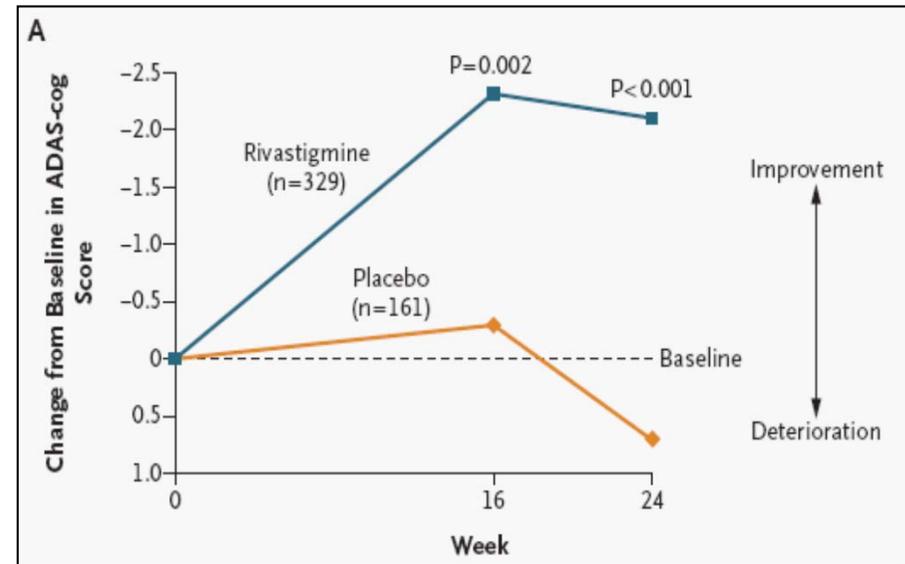
- **Variable 1aria** → ADAS-cog (0-70) + ADCS-Clinician's Global Impression Change.
- **Variables 2arias** → Cognitivas (MMSE, computerized assessment of attention, fluencias verbales, clock drawing test) y conductuales (NPI).

- Mejoría todas las variables **1arias y 2arias** →

- cognitiva,
- conductual y

- Funcionalidad en las **AVD**.

- Eficacia moderada y similar a la del Alzheimer.



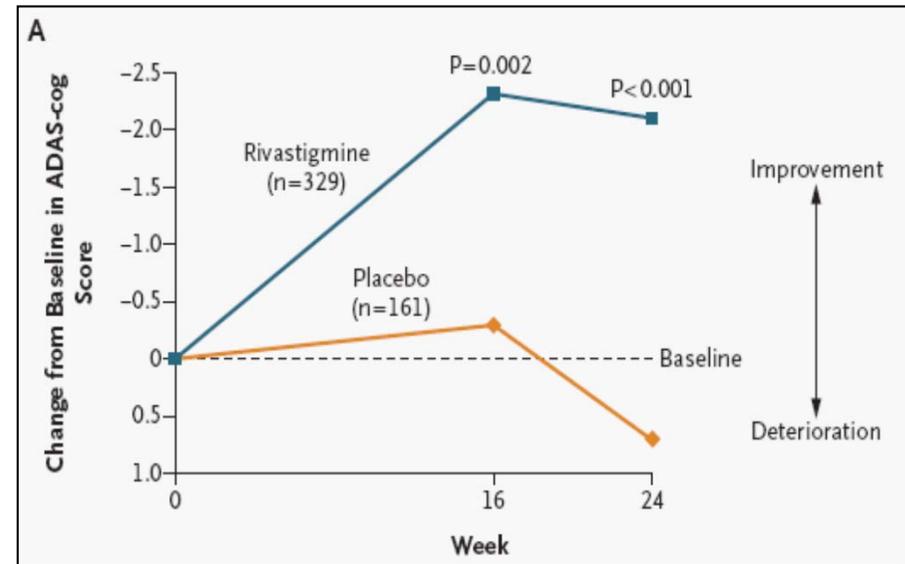
Emre M. Rivastigmine for Dementia Associated with Parkinson's Disease. N Engl J Med 2004; 351: 2509-2518.

EXPRESS – Rivastigmina en el tratamiento de la demencia EP:

- **Variable 1aria** → ADAS-cog (0-70) + ADCS-Clinician's Global Impression Change.
- **Variables 2arias** → Cognitivas (MMSE, computerized assessment of attention, fluencias verbales, clock drawing test) y conductuales (NPI).

(1) Fármacos con poca capacidad para aportar Ach al SNC.

(2) Efecto modesto + Deterioro progresivo a pesar del reemplazo colinérgico



A double-blind comparison of galantamine hydrobromide ER and placebo in Parkinson disease

- EC doble ciego, controlado placebo, 16 semanas ⇒ Galantamina hasta 24 mg/día en 69 EP sin demencia (mMMSE >77/100; no DSM-IV).
- **NO mejoría** en ninguna de las variables de respuesta:
 - (1) Batería neuropsicológica extensa ⇒ fx ejecutivas, memoria, habilidades visuoperceptivas.
 - (2) Escala analógica visual de 'integridad cognitiva'
 - (3) NPI, FrSBe, PDQ-39, QoL.
- **Retirada 30%** ⇒ efectos secundarios (náuseas, empeoramiento temblor y/o parkinsonismo).

Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial

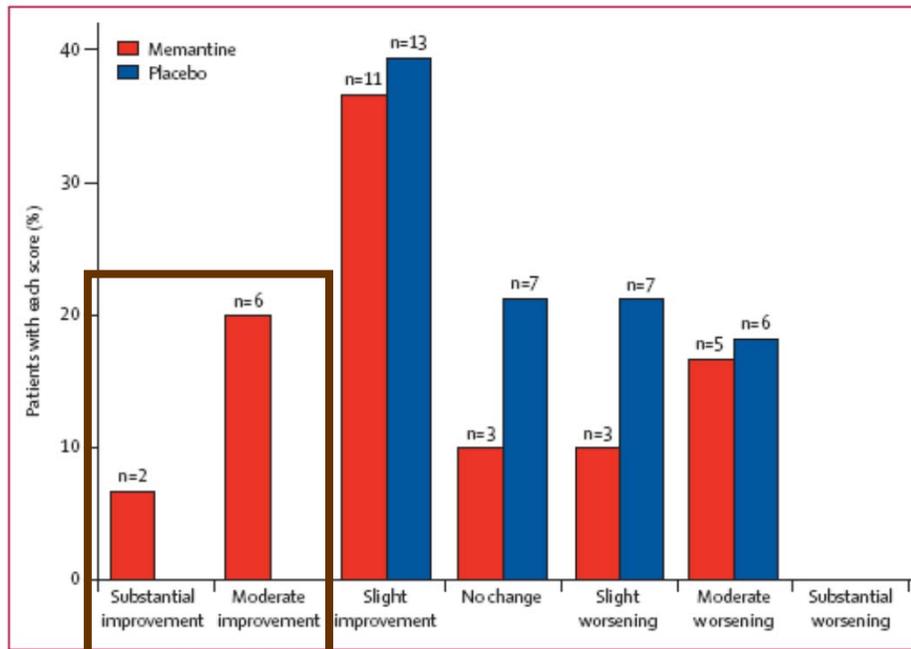


Lancet Neurol 2009; 8: 613–18

Dag Aarsland, Clive Ballard, Zuzana Walker, Fredrik Bostrom, Guido Alves, Katja Kossakowski, Iracema Leroi, Francisco Pozo-Rodriguez, Lennart Minthon, Elisabet Londos

- 72 EP demencia (n=40) o DCLewy (n=32).
- Dosis: 10-20 mg/día.
- Seguimiento 24 semanas.
- Variable 1aria: Impresión clínica de cambio (CGI-C)
- Variables 2arias: MMSE, velocidad mental, NPI, DAD (test de discapacidad funcional), UPDRS.

	Placebo (n=38)	Memantine (n=34)
Age (years)	76.2 (5.8)	76.9 (6.1)
Men:women	27:11	27:7
Duration of disease (years)	8.0 (5.0–15.0)	6.0 (3.0–8.5)
PDD:DLB	23:15	17:17
Duration of PD before onset of dementia (years)	3.0 (1.0–6.8)	4.0 (2.0–7.8)
MMSE score	20.0 (4.4)	20.0 (3.6)
Modified UPDRS score*	11.5 (9.0–15.3)	11.0 (6.8–15.3)
NPI total score	14.5 (5.0–20.3)	13.0 (6.0–21.0)
Cholinesterase inhibitors	24 (63%)	16 (47%)
Antiparkinsonian medication	35 (92%)	26 (77%)
Levodopa dose (mg/day)†	388 (263–656)	450 (375–675)



- Mejoría significativa CGI-C (p=0.02).

- 27% mejoría moderada o sustancial.

- ¿ Cuántos EP – DCLewy?

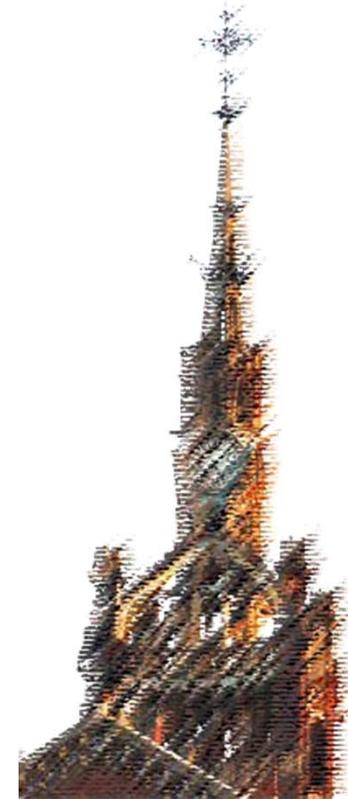
Secondary efficacy variables

MMSE					
Memantine	30	20.1 (3.7)	21.5 (4.2)	-1.4 (3.2)†	
Placebo	33	20.6 (4.2)	20.0 (6.2)	0.5 (4.2)	1.9 (0.06 to 3.8)
NPI					
Memantine	29	15.2 (14.2)	13.7 (12.8)	1.5 (10.8)	
Placebo	33	13.0 (9.9)	11.6 (11.7)	1.4 (10.6)	-0.1 (-1.2 to 4.3)
DAD					
Memantine	30	21.6 (10.8)	20.6 (12.6)	1.0 (6.4)	
Placebo	33	23.8 (8.2)	21.2 (9.5)	2.5 (4.6)§	1.5 (-1.2 to 4.3)
Modified UPDRS					
Memantine	28	11.1 (5.7)	11.3 (6.1)	0.3 (3.1)	
Placebo	30	11.6 (4.1)	11.6 (4.6)	0.0 (4.3)	-0.3 (-2.4 to 1.8)

**No mejora
ninguna variable
secundaria**

CONCLUSIONES

- La muerte neuronal precoz de los núcleos subcorticales dopaminérgicos y colinérgicos es la responsable del déficit disejecutivo característico de la EP.
- La degeneración progresiva de estos núcleos condiciona una progresión del deterioro cognitivo.
- La degeneración neuronal de las estructuras límbico/paralímbicas parecen ser el marcador que más correlaciona con la progresión a demencia.
- Actualmente, el aumento de los niveles de acetilcolina cortical mediante el uso de los inhibidores de la acetilcolinesterasa es el mejor tratamiento sintomático de la demencia en la EP.



Muchas gracias por vuestra atención



**Unidad de Trastornos del
Movimiento**

Hospital de Sant Pau

Jaime Kulisevsky,

Berta Pascual-Sedano,

Javier Pagonabarraga,

Alexandre Gironell,

Carolina Villa,

Roser Ribosa,

Carmen García-Sánchez,

Saül Martínez-Horta,

Ramón Fernández

Antonia Campolongo,

Susana Di Giovanni