

# Demencia vascular: un reto para el clínico

## *Vascular dementia: a challenge for clinicians*

Hernán Bayona

### RESUMEN

La demencia vascular constituye la segunda causa de las demencias en los ancianos. En ocasiones su diagnóstico es difícil por la diversidad de los síntomas y de las causas. Aunque su tratamiento constituye un reto para el clínico, la prevención y la detección temprana son las mejores estrategias.

**PALABRAS CLAVES.** Demencia, Demencia vascular, ACV.

*(Hernán Bayona. Demencia vascular: un reto para el clínico. Acta Neurol Colomb 2010;26:Sup (3:1):69-77).*

### SUMMARY

Vascular dementia is the second leading cause of dementia in the elderly. Sometimes the diagnosis is difficult because symptoms and causes are diverse. Although his treatment is a challenge for clinicians, prevention and early detection are the best strategies.

**KEY WORDS.** Dementia, Vascular, Stroke.

*(Hernán Bayona. Vascular dementia: a challenge for clinicians. Acta Neurol Colomb 2010;26:Sup (3:1):69-77).*

### INTRODUCCIÓN

De acuerdo a los datos de la epidemiología la enfermedad de Alzheimer (EA) es la principal causa de demencia en todo el mundo; la prevalencia en países en vía de desarrollo es de 1,8% a 3,4% y la tasa de prevalencia global para Latinoamérica es de 5,3% a 7,1% (1,2). Para el caso de la demencia vascular (DVa) se ha calculado una prevalencia en estos países de 0,6 a 2,1% para los mayores de 65 años. Aproximadamente un tercio de los individuos a los 85 años tiene demencia, de éstos una sexta parte al menos tendrá una DVa (3).

La coexistencia de EA y DVa en los ancianos hace que el diagnóstico diferencial entre ellas sea muy difícil, sobre todo en aquellas personas con una mayor cantidad de factores de riesgo vascular (3,4).

### PATOLOGÍA

De los infartos cerebrales el 80% son isquémicos y el 20% hemorrágicos (5). Dentro de los isquémicos están los de grandes arterias entre ellos los de la arteria cerebral anterior o los de cerebral posterior. Están los infartos de localización talámica, sobre todo los de arterias paramedianas, o los de la arteria tubero-talámica con compromiso del núcleo anterior del tálamo, igualmente los que comprometen la cápsula interna (6). Las lesiones del lóbulo temporal también pueden conducir a la demencia, a todos estos infartos se les conoce como lesiones estratégicas.

La enfermedad multi-infarto hace parte de las demencias vasculares, sin embargo no es tan frecuente como se piensa habitualmente, es el resultado de múltiples lesiones corticales.

Recibido: 2/08/10. Revisado: 17/08/10. Aceptado: 27/08/10.

Hernán Bayona MD. Neurólogo HUFSEB. Profesor de neurología Unversidades de los Andes y El Bosque.

Correo electrónico: hernanbayonao@gmail.com

Otro tipo es la enfermedad lacunar que afectará eminentemente estructuras subcorticales, como la sustancia blanca y los núcleos de la base, entre ellos los tálamos, interrumpiendo vías de asociación con la corteza principalmente la frontal llevando a lesiones más de tipo disejecutivo en éstos casos. El daño de las arterias de pequeño calibre es debido a la lipohialinosis de las paredes de los vasos, los microateromas en el origen de estas arterias o la arterioesclerosis hialina (7).

La enfermedad vascular de la sustancia blanca es componente frecuente de los hallazgos de las imágenes cerebrales, y se denomina leucoencefalopatía o “leukoaraiosis” es el resultado del daño de pequeños vasos perforantes arteriales (arteriolas medulares), es éste territorio una de las áreas limítrofes de la circulación en la que el daño por hipoperfusión lleva a que se produzcan tales lesiones, se sabe en la actualidad que un compromiso de más del 25% de la misma o un volumen de más de 100mL es el que lleva a la aparición de lesiones clínicamente evidentes, sobre todo de tipo cognoscitivo y de la marcha. Cuando es muy severa se llama a esta patología “Enfermedad de Binswanger”, que es una enfermedad de los ancianos hipertensos caracterizada clínicamente por desórdenes de la memoria, afecto y cognición; puede cursar con síntomas focales motores; en forma menos frecuente con parálisis pseudobulbar con deterioro de la marcha y de esfínteres. Es una entidad lentamente progresiva, frecuentemente interrumpida por la presencia de infartos cerebrales con recuperación parcial. Pueden ocurrir convulsiones y suceden cambios abruptos sin ACV. El diagnóstico está sustentado en las características clínicas, soportado en los cambios de TAC o resonancia magnética (8,9).

Todo parece explicarse de una forma sencilla basados en las premisas que el deterioro cognoscitivo está determinado por el envejecimiento, la hipertensión arterial y la enfermedad de Alzheimer. Al no poseer el cerebro reservas energéticas, y su integridad funcional depender del riego sanguíneo adecuado y continuo, acoplado a las necesidades energéticas del mismo, la circulación cerebral tiene unos mecanismos regulatorios que aseguran una adecuada liberación de sangre hacia el tejido cerebral, la disrupción de éstos mecanismos altera el balance entre la entrega de los sustratos energéticos y el

aclaramiento de los desechos del metabolismo lo que llevaría a una disfunción cerebral (10).

Las entidades que producen daño por hipoperfusión en el anciano son la hipotensión ortostática, la insuficiencia cardiaca congestiva y las arritmias cardíacas, sobre todo en personas que tienen estenosis fijas de grandes arterias como son las carótidas (11).

Otro de los fenómenos patológicos importantes en la DVa es la diasquiasis lesión que se produce por deaferentación sobre todo en lesiones profundas como las originadas en la cápsula interna o los tálamos por lesiones pequeñas que producen manifestaciones clínicas similares a la de una lesión del lóbulo frontal y que son el resultado de una disminución retrógrada del flujo sanguíneo cerebral (FSC) produciendo una alteración de la funcionalidad (16) (Tablas 1-3).

## Diagnóstico de la demencia vascular

Para el diagnóstico de las demencias se requiere en forma general que el individuo presente alteraciones cognoscitivas en la memoria y en dos o más áreas de su funcionamiento, con compromiso de las funciones de la vida diaria. Actualmente se prefiere no hacer lo que se ha llamado la “alzheimerización” de la demencia vascular, basado en los criterios diagnósticos (12), los problemas y limitantes en el diagnóstico de la entidad incluyen: necesidad de confirmar la presencia de un infarto cerebral para el diagnóstico, sin embargo se sabe que hay pacientes que a pesar de haber tenido un infarto no tienen DVa, por ejemplo aquellos pacientes en los que ya tenían una enfermedad de Alzheimer e hicieron un infarto cerebral (Demencia Mixta), o en aquellas personas que tienen infartos silenciosos, otra de las limitantes

**TABLA 1.** CIRCUITOS ANATÓMICOS QUE COMUNICAN LA CORTEZA FRONTAL CON LOS GANGLIOS DE LA BASE.

1. Area motora suplementaria
2. Campos visuales frontales
3. Región dorsolateral prefrontal (síndrome disejecutivo)
4. Area orbitofrontal lateral (desinhibición y obsesivo compulsivo)
5. Corteza del cíngulo (síndrome apático)

es que algunos pacientes no tienen fallas de memoria profunda y en los que otras áreas como la conducta es la afectada, la fluidez verbal, las funciones ejecutivas o el afecto están comprometidas (7).

La escala de Hachinski utilizada desde 1974 establece un puntaje para el diagnóstico probable de demencia vascular entre más puntos se sumen, si es menor de 4 es más probable otro tipo de demencia, entre 5 a 6 una patología mixta o más de 7 para sospecha de DVa (4). Es de anotar que no se tienen en cuenta las neuroimágenes ya que en esa época no eran comunes, esto disminuiría la sensibilidad de la prueba, sin embargo el incluir síntomas como el inicio agudo, o la presencia de signos o de síntomas

focales hace que sea un infarto cerebral una causa posible dentro del diagnóstico (Tabla 4).

Los criterios del NINDS AIREN toman en cuenta los tres elementos básicos necesarios para lograr el diagnóstico de DVa: pérdida cognoscitiva, lesiones cerebrovasculares demostradas por TAC o RM, exclusión de otros tipos de demencia como Alzheimer. Estos criterios requieren una unión lógica entre lesiones vasculares y demencia. Una relación temporal que muchas veces es difícil de cumplir, particularmente en pacientes con ACVs silentes (en los tres meses siguientes al ACV). Estos criterios poseen una sensibilidad baja debido a que omiten muchas de las demencias vasculares, pero tiene alta especificidad lo que indica que cuando el sujeto cumple con los criterios es muy poco probable que sufra de otro tipo de demencia (Tabla 5) (14,15).

Para los criterios de California se requiere que se presente la demencia, con al menos un infarto por imágenes, o el infarto en relación temporal o dos o más infartos cerebrales (16).

El diagnóstico de demencia requiere de la presencia del compromiso de la memoria y de las habilidades intelectuales que causan alteración del funcionamiento de la vida diaria, así como en la conducta del individuo en los asuntos usuales. La alteración debe ser debida a déficits cognoscitivos y no a pérdida de la funcionalidad debida al ACV. La alteración cognoscitiva leve compromete las activi-

**TABLA 2. FACTORES DE RIESGO PARA DEMENCIA VASCULAR.**

1. Edad avanzada
2. Bajo nivel de educación
3. Ser fumador
4. Historia familiar de demencia
5. Tipo de ACV: ACV recurrente, ACV del lado izquierdo
6. Otros síntomas: disfagia, alteración para la marcha, incontinencia urinaria
7. Lesiones de sustancia blanca en las imágenes cerebrales
8. Complicaciones post-ACV hipóxico-ischémicas (neumonía por aspiración, arritmias cardíacas o convulsiones)

**TABLA 3. ÁREAS DEL CEREBRO QUE LLEVAN A DEMENCIA VASCULAR:**

1. Lóbulo temporal medial y occipital (Arteria cerebral posterior) compromiso del tálamo, produciendo amnesia, afasia, dificultades visoespaciales, apraxia construccional
2. Hipocampo (Arteria coroidea anterior)
3. Lóbulo frontal medial, cíngulo anterior (Arteria cerebral anterior), sobre todo con lesiones aneurismáticas de la Arteria comunicante anterior, con apatía, abulia, amnesia, afasia, compromiso de esfínteres y trastorno de la marcha
4. Giro angular (Arteria cerebral media), compromiso parietal, con síndrome de Gertsman cuando se compromete el hemisferio dominante o hemi-inatención con hemi-negligencia en el lado no dominante, alteraciones visoespaciales y alexia con agrafia
5. Infartos de cápsula interna (Arteria coroidea anterior, cerebral media) con confusión, abulia, inatención
6. Demencia talámica (Arterias paramedianas, arteria de Percherón, ramas de Arteria cerebral posterior) con demencia sobre todo por lesiones bilaterales del núcleo medio-dorsal.
7. Lesiones de sustancia blanca con curso crónico, con fluctuaciones, con cambios eminentemente disejecutivos, con cambios del afecto, marcha a pequeños pasos, incontinencia, Parkinsonismo de la parte inferior del cuerpo, con parálisis pseudobulbar
8. Compromiso de los núcleos caudados

dades de la vida diaria, aunque puedan ser personas independientes, los pacientes con alteraciones moderadas requieren asistencia diaria y los casos severos precluyen la independencia por la falta de ideación inteligible.

Se habla de demencia probable si hay: historia de demencia, 2 o más ACV o un ACV único con relación temporal clara con el inicio de la demencia y al menos un infarto, visualizado en las imágenes sin incluir lo del cerebelo.

Se requieren al menos dos ACV, además por historia y examen o por estudios de neuroimágenes. La excepción será un caso raro en el que un sólo infarto se presenta con una clara relación temporal al inicio de la demencia. Sin embargo en la práctica es frecuentemente difícil establecer una relación temporal entre el ACV y el cambio cognoscitivo, cuando hay más de dos infartos no se requiere la relación de temporalidad.

**TABLA 4. ESCALA DE HACHINSKI MODIFICADA**

Puntaje	Característica
0,1,2	Inicio abrupto
0,1	Deterioro escalonado
0,1	Quejas somáticas
0,1	Incontinencia emocional
0,1	Historia de hipertensión
0,1,2	Historia de ACV
0,1,2	Síntomas neurológicos focales
0,1,2	Signos neurológicos focales
Modificado de Ann Neurol 1980;7:486-488	

Soportan el diagnóstico los infartos múltiples en áreas del cerebro que son reconocidas que alteran las funciones cognoscitivas, la historia de múltiples ataques isquémicos transitorios, los factores de riesgo cardiovascular y la escala de Hachinski de más de 7, o uno modificado mayor de 4.

Algunas de las características clínicas asociadas con demencia vascular son: aparición relativamente temprana de alteraciones de la marcha o incontinencia urinaria, cambios de la sustancia blanca periventricular excesivos para la edad, cambios focales en los estudios electrofisiológicos, o en los estudios por imágenes fisiológicas.

Otras características que podrían estar asociadas: los períodos de lentificación progresiva de los síntomas, ilusiones, alucinaciones, delirios y las convulsiones en 12,5% de los pacientes con demencia multi infarto.

Las características que deben hacer dudar en el diagnóstico son: afasia transcortical sensitiva, afasia fluida anómica (en ausencia de infartos por imágenes) y ausencia de síntomas y signos neurológicos centrales diferentes de la atención cognoscitiva.

Las lesiones sencillas pueden producir DVa, cuando causan una alteración de la memoria y al menos en otras dos funciones cognitivas de suficiente severidad para causar alteraciones de las actividades de la vida diaria. Los ítems tales como alteraciones en el desarrollo psicomotor, los déficit en funciones cognoscitivas, o los cambios afectivos y de la personalidad soportan el diagnóstico.

De acuerdo a los criterios de diagnóstico los puntos que hacen parte de la mayoría de los criterios de diagnóstico son:

**TABLA 5. CRITERIOS DEL NINDS – AIREN PARA DVa**

• Demencia definida por un deterioro cognoscitivo que está precedido de un funcionamiento alto, caracterizado por la alteración de la memoria más dos áreas cognoscitivas adicionales.
• Evidencia de enfermedad cerebrovascular ratificada en el examen clínico dada por síntomas focales consistentes con un ACV.
• Evidencia en las imágenes de Enfermedad Cerebrovascular relevante incluyendo múltiples infartos, lesiones estratégicas, lesiones múltiples gángliobasales o de la sustancia blanca con infartos lacunares o enfermedad de sustancia blanca periventricular extensa o la combinación de las anteriores.
• Relación temporal entre la demencia con el infarto cerebral que se manifiesta o infiere por una o más de las siguientes características: inicio abrupto de la demencia o dentro de los 3 meses de sucedido el infarto cerebral, compromiso fluctuante o escalonado de los síntomas cognoscitivos.

---

La asociación temporal del inicio de la demencia con la presentación del ACV en los tres meses siguientes, la presencia de infartos bilaterales en la sustancia gris, con compromiso de ambos lóbulos frontales, temporales, parietales, así como los talámicos o de ganglios basales y finalmente la presencia de síntomas o de signos en el examen físico consistentes con infartos cerebrales previos.

### Alteración vascular cognoscitiva

La sigla en inglés VCI (vascular cognitive impairment), también introducida por Hachinski, es muy controvertida porque tiende a ignorar las alteraciones propias secundarias a los infartos cerebrales (agnosia, apraxia, afasia), pero útil en cuanto detecta en forma temprana las alteraciones cognoscitivas luego del ACV, incluyendo las personas con deterioro cognoscitivo mínimo de origen vascular, también se ha considerado ésta entidad como una sombrilla que abarca la DVa. El término demencia multi-infarto ha sido reemplazado por el de la demencia vascular, sin embargo los criterios diagnósticos para DVa consideran la pérdida de memoria como uno de los pilares importantes y el VCI tiene en cuenta más la alteración de las funciones ejecutivas como punto cardinal para el daño vascular (17). Ahora los nuevos criterios toman en cuenta: evidencia de demencia o alteración cognoscitiva, evidencia de daño vascular cerebral por historia o ratificado por imágenes y relación entre el daño cerebral vascular y la alteración cognoscitiva. Se considera que el daño vascular cognoscitivo es el resultado de una cascada de eventos que se inician con los factores de riesgo vascular, que llevan a un infarto cerebral, éste mismo a un daño cerebral vascular y finalmente a la alteración vascular cognoscitiva. Debido a que los infartos cerebrales se pueden presentar en cualquier localización esto hace que el fenotipo de los pacientes no sea siempre el mismo, otra de las situaciones que hace difícil el diagnóstico, como se mencionó previamente no es la memoria la función intelectual más comprometida, se considera que la atención, el aprendizaje, y las funciones ejecutivas o sus combinaciones puedan estar alteradas en diferentes grados, el síndrome disejecutivo es el más relacionado con daño vascular subcortical (18). El VCI abarca patologías como la demencia vascular, el daño mixto demencia neurodegenerativa primaria (Enfermedad de Alzheimer

) más demencia vascular, el deterioro cognoscitivo vascular y el deterioro cognoscitivo vascular sin demencia (19).

### Leukoaraiosis

Se conoce como el “enrarecimiento de la sustancia blanca”, el término fue acuñado en 1987 por Hachinski (20) el daño de la misma en los centros semiovaes en personas por encima de los 60 años es de gran interés por las diferentes alteraciones en el curso y forma de presentación en las demencias de origen vascular (21). La presencia de cualquier lesión de la sustancia blanca se ha reportado entre 11 y 89% de sujetos ancianos. Es el resultado de la depresión de la oxigenación por fallas en la circulación en períodos prolongados, la clave en el daño de éstas áreas se explica por el tipo de circulación; la irrigación está dada por las arterias penetrantes largas originadas de la red pial localizada en la superficie del cerebro, éstas arterias nacen en ángulos rectos desde los vasos aracnoideos y corren a través de las capas perpendiculares de la superficie del cerebro, entrando a través del curso de las fibras mielinizadas, ésta circulación va hasta las paredes ventriculares, éstos vasos no se ramifican y dan irrigación a unidades metabólicas en forma cilíndrica. Es un área de circulación limítrofe debido a la falta de anastomosis con otros vasos sanguíneos, haciéndola susceptible de daño sistémico o focal por disminución en el flujo sanguíneo cerebral. A continuación se enumeran las posibles causas que llevan a la leucoencefalopatía periventricular: cambios en las paredes de las arterias perforantes (elongación y tortuosidad), hipoperfusión e isquemia (arterioesclerosis), edema cerebral focal, hipoxia, acidosis, lentificación del drenaje venoso de la sustancia blanca profunda, cambios hipertensivos subagudos crónicos y alteración de la perfusión en territorios susceptibles anatómicamente (pérdida de la autorregulación cerebral).

Estas lesiones de la sustancia blanca periventricular deben considerarse como evidencia aislada de ECV. Se ha sugerido que en la DVa los cambios de la sustancia blanca corresponden al menos al 25% de los casos. Estas lesiones se presentan más frecuentemente en personas que han sufrido de ACV o en los individuos que tienen deterioro cognoscitivo de probable origen vascular. En estudios de pacientes añosos con TAC cerebral, aquellos en los

---

que se encontró leukoaraiosis hubo diferencias con respecto a alteraciones para la marcha, fuerza de las extremidades inferiores, presencia de signos de liberación cortical, pudiendo representar un marcador de demencia temprana (22).

La severidad de los cambios neuroradiológicos se incrementa mientras los puntajes de la función neuropsicológica disminuyen con la edad. Cuando se controlan por edad, se ha encontrado una disminución de la velocidad y de la atención junto con la velocidad de procesamiento mental, concentración, funciones ejecutivas y habilidades visoespaciales medido por diferentes pruebas como el Trail Making Test A y el Stroop se correlacionan con el daño total por leuko-araiosis (23,24), aunque es de considerar que hay estudios positivos anteriormente presentados, así como también estudios negativos que no han mostrado cambios en personas sanas que tienen cambios de la sustancia blanca (25).

### Angiopatía amiloide (AA)

Es un grupo de desórdenes heterogéneo, caracterizado por el depósito de amiloide en las paredes media y adventicia de las arterias leptomeníngicas y corticales, demostrado clínicamente por la presencia de hemorragias recurrentes o lobares múltiples, deterioro cognoscitivo o ACV isquémicos. Constituye el 10% de las hemorragias intracerebrales en los ancianos. La resonancia magnética muestra lesiones difusas de la sustancia blanca con daños focales cerebrales isquémicos o hemorrágicos. Existen 8 formas hereditarias de AA, el beta amiloide el principal componente en la angiopatía alemana, forma hereditaria de hemorragia cerebral con amiloide (HCHWA-Deutch) constituye también el mayor componente en la forma esporádica y en la enfermedad de Alzheimer (18).

Una mutación puntual en el gen BRI ha demostrado ser la anomalía, sin embargo se ha relacionado con la presencia de APOE E4 (25). En la resonancia se observan lesiones tipo Binswanger, infartos lacunares, sin hemorragias intracerebrales aparentes. Con el advenimiento de las secuencias de susceptibilidad para hierro (eco gradiente T2), se pueden apreciar muy bien las microhemorragias sobre todo de localización temporal y occipital (26,27).

### Cadasil

Uno de los avances más recientes ha sido la descripción clínica y genética del CADASIL. Constituye un daño eminentemente subcortical que afecta numerosas familias en Europa y Norte América. Es un desorden autosómico dominante, de los pequeños vasos mapeado en el cromosoma 19q12. Las manifestaciones clínicas incluyen AIT y ACV (80%), déficit cognoscitivo (50%), migraña con déficits focales (40%), desórdenes del afecto (30%), y epilepsia (10%). Se inicia tempranamente en la adultez, en la ausencia de factores de riesgo para enfermedad vascular, culminando en demencia y muerte aproximadamente 20 años después del inicio de los síntomas. La demencia es de inicio lento, subcortical, frontal y se acompaña de anormalidades de la marcha y urinarias, con parálisis pseudobulbar. La resonancia muestra una combinación de lesiones lacunares pequeñas y anormalidades difusas de la sustancia blanca.

La lesión vascular de base es una microangiopatía única no amiloide, no aterosclerótica que compromete arteriolas entre (100–400  $\mu$ m) y capilares, en el cerebro pero también en otros órganos. El diagnóstico se puede establecer por biopsia de piel y se confirma con una inmunotinción marcada con un anticuerpo monoclonal Notch 3 (28).

Los vasos muestran depósito de un material eosinófilo PAS positivo en la pared arterial media que consiste en depósito granular osmiofílico y acumulación del ectodominio para el receptor de Notch 3 en la lámina basal de las células musculares lisas degeneradas, hallazgos visibles por microscopía electrónica. Las lesiones cerebrales son infartos isquémicos, lacunares, localizados en ganglios basales, tálamos, centros semioviales y puente, con áreas confluentes de leucoencefalopatía periventricular principalmente.

### Evaluación neuropsicológica

Para los estudios neuropsicológicos se recomienda que el tamizaje sea de alta sensibilidad, reconociendo que la alta tasa de falsos positivos será el resultado basado sobre errores de tipo educacional, no familiaridad cultural con el test y otros factores.

---

Usando el corte del MMSE de menos de 24 para demencia en 202 pacientes hospitalizados tres meses luego del ACV, Tatemichi et al, hallaron una sensibilidad del 84%, 76% de especificidad, una tasa de falsos positivos del 46% y de falsos negativos del 6%, soportando el uso del MMSE para el diagnóstico de demencia en ACV como tamizaje. Otros test a utilizar son: recuerdo luego de 10 minutos de 4 palabras, copia usando el test de cubos, test de fluencia verbal (animales en 1 min), secuencia de Luria de manos alternante, anillos, test de cancelación de letras para negligencia, test de tiempo de reacción y grooved peg board test.

Una vez establecido el diagnóstico de demencia vascular (DVa), se hace necesario el control de los factores de riesgo vascular para prevenir la aparición de nuevos infartos, debido a que el paciente que ya ha presentado un infarto cerebral tiene más riesgo de hacer uno nuevo, con 10 a 15% en el primer año hasta un 30% en los 5 años siguientes.

El tratamiento de la HTA lleva a una reducción de nuevos eventos en 30%, el tratamiento con antiplaquetarios disminuye en un 22 a 25% la presentación de nuevos infartos, el uso de las estatinas ha llevado a una reducción en un 25% de los infartos cerebrales en los pacientes con enfermedad coronaria.

El tratamiento de la fibrilación auricular reduce en un 70% la probabilidad de nuevos eventos de tipo cardioembólico en los pacientes afectados. La endarterectomía carotídea en lesiones sintomáticas por encima del 70% han llevado a una reducción significativa de nuevos infartos en los siguientes 30 días.

### Tratamientos para la demencia vascular

El tratamiento de la hipertensión arterial constituye una terapia importante en evitar las demencias, como se sabe es un factor de riesgo mayor para enfermedad cerebrovascular relacionada con el deterioro cognoscitivo y con la demencia. Muchos estudios epidemiológicos han encontrado una relación inversa entre las funciones cognitivas y los niveles de presión arterial medidos 15 a 20 años atrás. El uso de antihipertensivos ha demostrado prevenir el deterioro cognoscitivo, abriendo la brecha para la prevención de la demencia. Estos resultados indican que la demencia debe ser un desenlace a seguir en los estudios de las diferentes clases de

antihipertensivos (29). Es importante de acuerdo a los estudios epidemiológicos que la hipertensión en la edad media adulta parece constituir un parámetro importante en el deterioro cognoscitivo futuro. En el Vascular Dementia Project included in the Systolic Hypertension in Europe (SYST-EUR) study con seguimiento a 2 años en personas mayores de 60 años, con HTA sistólica se encontró que el uso de un calcio antagonista en el grupo activo fue capaz de reducir la presentación de demencia en un 50% cuando se le compara con placebo 3,7 vs 7,7 casos x 1000 ( $p=0,05$ ) (28), otros estudios también con resultados positivos son el SYST-EUR 2, PROGRESS, HOPE, SCOPE (30-34). Sin embargo en el estudio de combinación de antiplaquetarios (Clopidogrel vs aspirina +dipiridamol) con telmisartán (PROFESS) en cerca de 19000 pacientes, no se encontró diferencia en los desenlaces con respecto al minimal test, en pacientes con ACV reciente (35).

### Inhibidores de colinesterasa

Los resultados discrepantes obtenidos con los agentes de este tipo en DVa podrían ser explicados porque algunos clínicos confunden Alzheimer con DVa o porque se trate de una demencia mixta. Al igual que en la enfermedad de Alzheimer existe un déficit colinérgico en la DVa, bien sea por lesión de los núcleos de la base como el de Meynert o por el daño de la sustancia blanca que conecta éstos núcleos con la corteza cerebral, también se sabe que hay una deficiencia de la función de la Colina Acetil transferasa (ChAT). Se sabe que la estimulación del núcleo basal de Meynert produce aumento del flujo sanguíneo hacia la corteza frontal, explicando en determinada forma por qué el daño vascular podría llevar a una alteración de la función cortical (16).

Se ha demostrado relativa integridad de los receptores nicotínicos en los casos definitivos de la DVa. Los receptores nicotínicos controlan la vasodilatación cerebral.

De los agentes aprobados para la enfermedad de Alzheimer, están el donepecilo, la rivastigmina, y la galantamina han sido utilizados en pacientes con DVa. Un estudio con donepecilo de 24 semanas, multicéntrico, aleatorizado, placebo controlado con 1219 casos con demencia vascular leve a moderada, mostró que en 2 grupos de tratamiento con 5 mgs

y 10 mgs versus placebo una mejoría notoria en el ADAS Cog, así como en el minimental test, con beneficio en las actividades de la vida diaria y los puntajes globales, con mejor tolerancia de la dosis baja del medicamento.

Con galantamina a 24 mgs/ día, con 396 pacientes, contra 196 en placebo, en un estudio doble ciego, multicéntrico por 6 meses, medido con el ADAS Cog, y la escala CIBIC (clinician's interview-based impression of change plus caregiver input), con una mejoría sobre el placebo -1,7 (0,4-2,7 puntos) ( $p < 0,0001$ ) y en la CIBIC plus (213 (74%) vs 95 (59%) en los pacientes que permanecen estables o mejoran ( $p = 0,001$ ), con una mejoría en las actividades de la vida diaria o en los síntomas comportamentales (36).

Se ha evaluado la rivastigmina en pacientes con Alzheimer leve a moderado y factores de riesgo vascular, con aleatorización de los pacientes en 3 grupos de tratamiento uno con placebo, otro con dosis bajas de 1 a 4 mgs al día, o dosis altas entre 6 a 12 mgs al día, por 26 semanas se encontró una mejoría significativa en el ADAS Cog y en el minimental en aquellos tratados con dosis altas del medicamento (37)

De acuerdo al meta análisis recientemente publicado se dispone de 3 estudios de donepecilo, 2 de galantamina, 1 con rivastigmina y 2 con memantina con 3093 personas tratadas, durante 6 meses, con similares criterios de diagnóstico y similares medidas de pronóstico. El efecto sobre el ADAS Cog fue significativo para todos los medicamentos, con -1,10 puntos de diferencia promedio (-2,15 a -0,05 IC 95%), para rivastigmina y de -2,17 (-2,98 a -1,35 IC 95%) para donepecilo a 10mgs, para la galantamina la diferencia fue de -1,6 (-2,39 a -0,80 IC 95%)

Y para la memantina fue de -1,86 (-2,79 a -0,94 IC 95%), sin embargo los beneficios sobre la cognición en los pacientes con demencia vascular leve a moderada son inciertos, también se encontró una mayor cantidad de efectos adversos con el uso de los inhibidores de colinesterasa como son anorexia, náuseas, vómito o diarrea (38).

## Memantina

Es un agonista potente no competitivo del receptor NMDA útil en demencia severa. Un ensayo de 28

semanas de tipo pivote en pacientes con demencia vascular leve a moderada con 321 pacientes con memantina 10mg dos veces en el día o placebo. El estudio demostró buena tolerancia y mejoría en los test cognoscitivos, incluyendo el (ADAS-Cog) y el minimental test (39).

## REFERENCIAS

1. KALARIA RN, MAESTRE GE, ARIZAGA R, ET AL. Alzheimer's disease and vascular dementia in developing countries: prevalence, management, and risk factors. *Lancet Neurol* 2008; 7:812-826.
2. NITRINI R, BOTTINO CM, ALBALA C, ET AL. Prevalence of dementia in Latin America: a collaborative study of population-based cohorts. *Int Psychogeriatr* 2009; 21:622-630.
3. OTT A, BRETELER MM, VAN HARSKAMP F, CLAUS JJ, VAN DER CAMMEN TJ, GROBBEE DE, HOFMAN A. Prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia, association with education. *The Rotterdam study, BMJ* 1995; 310, 970-3.
4. HACHINSKI VC, LASSEN NA, MARSHALL J. Multi-infarct dementia: a cause of mental deterioration in the elderly. *Lancet* 1974;2:207 - 10.
5. BOGOUSLAVSKY J, VAN MELLE G, REGLI F. The Laussane Stroke Registry: Analysis of 1,000 Consecutive Patients with First Stroke. *Stroke* 1988; 19:1083-1092.
6. SCHMAHMANN J. Vascular Syndromes of Thalamus. *Stroke* 2003; 34: 2264-2278.
7. LINDLEY R, WANG J, WONG M, MITCHELL P, LIEW G, HAND P, WARDLAW J, DE SILVA D, BAKER M, ROCHTCHINA E, CHEN C, HANKEY G, CHANG H, FUNG V, GOMES L, WONG T, ON BEHALF OF THE MULTI-CENTRE RETINA AND STROKE STUDY (MCRS) COLLABORATIVE GROUP. Retinal microvasculature in acute lacunar stroke: a cross-sectional study. *Lancet Neurol* 2009;8:628-634.
8. BABIKIAN V, ROPPER A. Binswanger's Disease: A Review. *Stroke* 1987;18:2-12.
9. KINKEL W, JACOBS L, POLACHINI I, BATES V, HEFFNER R. Subcortical Arteriosclerotic Encephalopathy (Binswanger's Disease). *Arch Neurol* 1985;42:951-959.
10. IADECOLA C, PARK L, CAPONE C. Threats to mind. Aging, amyloid and hypertension. *Stroke* 2009; 40 (Suppl1): S40-44.
11. ROMAN G. Brain hypoperfusion: a critical factor in vascular dementia. *Neurol Res* 2004;26:454-458.
12. ROYALL D. The "Alzheimerization" of dementia research. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:277-278.
13. KNOPMAN D, Vascular Dementia. *Continuum* 2000; 113-133.



14. ROMÁN GC. Facts, myths, and controversies in vascular dementia. *Journal of the Neurological Sciences* 2004;226:49-52.
15. ROMÁN GC, TATEMACHI TK, ERKINJUNTTI T, CUMMINGS JL, MASDEU JC, GARCIA JH, ET AL. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 1993;43:250-60.
16. CHUI HC, VICTOROFF JI, MARGOLIN D, JAGUST W, SHANKLE R, KATZMAN R. Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the state of California Alzheimer's Disease diagnostic and treatment centers. *Neurology* 1992;42:473-80.
17. ROMÁN G, SACHDEV P, ROYALL D, BULLOCK R, ORGOGOZO J, LÓPEZ-POUSA S, ARIZAGA R, WALLIN A. Vascular cognitive disorder: a new categoring updating vascular cognitive impairment and vascular dementia. *Journal of the Neurological Sciences* 2004;226:81-87.
18. CHUI H. Vascular Cognitive Impairment: Today and tomorrow. *Alzheimer's & Dementia*. 2006;2:185-194.
19. MOORHOUSE P, ROCKWOOD K. Vascular cognitive impairment: current concepts and clinical developments. *Lancet Neurol* 2008;7:246-255.
20. HACHINSKI V, POTTER P, MERSKEY H. Leuko-araiosis. *Arch Neurol* 1987;44:21-23.
21. PANTONI L, GARCÍA JH. Pathogenesis of Leukoaraiosis. *Stroke* 1997;28:652-659.
22. STEINGART A, HACHINSKI V, LAU C, FOX AJ, DÍAZ F, CAPE R, LEE D, INZITARI D, MERSKEY H. Cognitive and Neurologic Findings in Subjects With Diffuse White Matter Lucencies on Computed Tomographic Scan (Leuko-araiosis) *Arch Neurol* 1987;44:32-35.
23. MATSUBAYASHI K, SHIMADA K, KAWAMOTO A, OZAWA T. Incidental Brain Lesions on Magnetic Resonance Imaging and Neurobehavioral Functions in the Apparently Healthy Elderly. *Stroke* 1992;23:175-180.
24. YIKLOSKI R, YIKLOSKI A, ERKINJUTTI T, SULKAVA R, RAININKO R, TILVIS R. *Arch Neurol* 1993;50:818-824
25. FERRO JM, MADUREIRA S. Age-related white matter changes and cognitive impairment. *Journal of the Neurological Sciences* 2002;203-204:221-225.
26. A VISWANATHAN, H CHABRIAT Cerebral microhemorrhage. *Stroke* 2006; 37:550-555.
27. THANVI B, ROBINSON T. Sporadic cerebral amyloid angiopathy – an important cause of cerebral haemorrhage in older people. *Age and Ageing* 2006;35:565-571.
28. DICHGANS M, MAYER M, UTTNER I, BRÜNING R, MÜLLER-HÖCKER. RUNGGER G, EBKE M, KLOCKGETHER, GASSER T. The Phenotypic Spectrum of CADASIL: Clinical Findings in 102 Cases. *Ann Neurol* 1998;44:731-739.
29. HANON O, FORETTE F. Treatment of hypertension and prevention of dementia. *Alzheimer's & Dementia* 2005;1:30-37.
30. FORETTE F, SEUX L, STAESSEN JA, THIJLS L, BIRKENHAGER WH, BABARSKIENE MR, ET AL. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998;352:1347-51.
31. FORETTE F, SEUX L, STAESSEN J, THIJLS L, BABARSKIENE M, BABEANU S, ET AL. Systolic Hypertension in Europe Investigators. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med* 2002;162:2046-52.
32. TZOURIO C, ANDERSON C, CHAPMAN N, WOODWARD M, NEAL B, MAC-MAHON S, ET AL. PROGRESS Collaborative Group. Effects of Blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* 2003;163:1069-75.
33. BOSCH J, YUSUF S, POGUE J, SLEIGHT P, LONN E, RANGOONWALA B, ET AL. HOPE Investigators. Heart outcomes prevention evaluation. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. *BMJ* 2002;324:699-702.
34. LITHELL H, HANSSON L, SKOOG I, ELMFELDT D, HOFMAN A, OLOFSSON B, ET AL. SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003;21:875-86.
35. SACCO RL, DIENER HC, YUSUF ET AL. Aspirin and Extended-Release Dipyridamole versus Clopidogrel for Recurrent Stroke. *N Eng J Med* 2008;359: 1-14.
36. ERKINJUTTI T, KURZ A, GAUTHIER S, BULLOCK R, LILIENFELD S, DAMARAJU C. Efficacy of galantamina in probable vascular dementia, and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial
37. KUMAR V, ANAND R, MESSINA J, HARTMAN, R, VEACH J. An efficacy and safety analysis of Exelon in Alzheimer's disease with concurrent vascular risk factors. *Eur J Neurol* 2000; 7: 159-69.
38. KAVIRAJAN H, SCHNEIDER L. Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Neurol* 2007; 6:782-792.
39. ORGOGOZO JM, RIGAUD AS, STOFFLER A, ET AL. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized, placebo-controlled trial (MMM 300). *Stroke* 2002; 33: 1834-39.