

Demencia Vascular y Deterioro Cognitivo de Origen Vascular

Gustavo Román

Servicio de Alzheimer y Demencias, Instituto Neurológico Hospital Metodista. Houston, Texas, EE.UU.

Belén Pascual

Servicio de Alzheimer y Demencias del Instituto Neurológico, Hospital Metodista e Instituto de Investigación del Hospital Metodista. Houston, Texas, EE.UU.

Correspondencia: Gustavo Román, M.D. Jefe del Servicio de Alzheimer y Demencias. Instituto Neurológico Hospital Metodista. 6560 Fannin Street, Suite 802, Houston, Texas 77030 EEUU. Tel. 1+ 713-441-1150 Correo electrónico: GCRoman@tmhs.org

Resumen

La demencia vascular (DV) es la segunda causa de demencia después de la enfermedad de Alzheimer (EA) y puede considerarse la causa más común cuando se incluyen casos combinados de EA con lesiones cerebrovasculares en el anciano (demencia mixta). El diagnóstico de DV requiere de la presencia de demencia diagnosticada por pruebas cognitivas, más una lesión vascular cerebral y una relación causa-efecto entre las dos. El déficit cognitivo de origen vascular sin llegar a la demencia recibe el nombre de deterioro cognitivo leve vascular. Las lesiones vasculares más frecuentes son la demencia multi-infarto, los infartos estratégicos, y las lesiones de pequeños vasos. Estas últimas incluyen la isquemia de la sustancia blanca (leucoaraiosis) y los infartos lacunares. La localización de infartos estratégicos que causan DV incluye los territorios de las arterias cerebrales, posterior y anterior, y el compromiso bilateral de los ganglios basales o del tálamo. El patrón cognitivo más frecuente en la DV incluye la lentificación mental y motora, la disfunción ejecutiva de tipo subcortical, los déficits atencionales, la disartria y la depresión. Las *alteraciones de memoria y de lenguaje son variables*. Las imágenes cerebrales (CT, MRI, PET, SPECT) son muy útiles en el diagnóstico diferencial. El tratamiento de los factores de riesgo vascular, incluyendo hipertensión, diabetes, hiperlipidemia, tabaco, hiperhomocisteinemia, y apnea obstructiva del sueño, mejoran el pronóstico de la DV y retardan la evolución de la EA.

Palabras claves: Demencia vascular, deterioro cognitivo, accidentes cerebro vasculares, neuropsicología, infartos lacunares.

Vascular Dementia and Cognitive Impairment of Vascular Origin

Summary

Vascular dementia (VaD) is the second most common cause of dementia after Alzheimer's disease (AD), and could be considered the most common one if combined cases of AD with cerebrovascular disease (mixed dementia) are included. The diagnosis of VaD must include presence of dementia diagnosed by cognitive examination, plus evidence of cerebrovascular lesions and a cause-effect relationship between the first two criteria. Cases of cognitive decline of vascular origin without dementia are classified as *mild vascular cognitive impairment*. The most common vascular lesions capable of producing dementia include multi-infarct dementia, strategic infarcts, and small-vessel disease. The latter include ischemic white matter lesions (leukoaraiosis) and lacunar strokes. Infarct location in VaD includes anterior and posterior cerebral artery territories and bilateral lesions of basal ganglia and thalamus. The cognitive pattern in VaD frequently includes psychomotor retardation, subcortical executive dysfunction, attentional deficits, dysarthria and depression. *Memory and language deficits are variable*. Brain imaging (CT, MRI, PET, SPECT) is critical for the correct diagnosis. Treatment of vascular risk factors, including hypertension, diabetes, hyperlipidemia, hyperhomocysteinemia, tobacco smoking, and obstructive sleep apnea improve the prognosis of VaD and prevents the progression of AD.

Key words: Vascular dementia vascular, cognitive impairment, cerebro vascular lesions, neuropsychology, lacunar infarcts.

Introducción

La demencia vascular (DV) es una de las formas más comunes de demencia y su importancia ha aumentado recientemente al demostrarse que las lesiones vasculares constituyen un componente frecuente de la enfermedad de Alzheimer (EA). La DV incluye aquellos casos de demencia que resultan de lesiones vasculares o de etiologías circulatorias (Román, 1992). Aunque el concepto es simple, tanto la definición clínica como la implementación de criterios clínicos se dificultan por la variedad de las formas de presentación clínica, el número de posibles lesiones causales (isquemia, hemorragia, hipoperfusión, leucoencefalopatía) y por los diferentes mecanismos fisiopatológicos involucrados (lesiones de pequeños vasos, grandes territorios arteriales, oclusiones venosas). Numerosos estudios de neuropatología en poblaciones no seleccionadas de pacientes ancianos han demostrado la importante contribución de las lesiones vasculares cerebrales a la demencia de la EA (Gorelick et al., 2011). Esto ha llevado al concepto actual de que la mayoría de los casos de demencia en el adulto mayor son demencias mixtas, o sea la combinación de EA con DV.

Uno de los logros innegables en el control de los factores de riesgo vascular ha sido la reducción de un 25% en la incidencia del ictus vascular en los Estados Unidos y en Australia. La prevención de los factores de riesgo vascular y los avances en el tratamiento de la enfermedad cerebrovascular, hacen de la demencia mixta, la EA y la DV formas potencialmente tratables y prevenibles de demencia (Román, Nash, & Fillit, 2012). La importancia de la prevención ha llevado también al concepto de déficit cognitivo de

origen vascular, con énfasis en la prevención de la demencia.

· **Definición y Criterios de Diagnóstico:** Los criterios de DV de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de los EE UU (Román et al., 1993) incluyen todas las formas de demencia que resultan de infartos isquémicos por lesión de grandes vasos (demencia multi-infarto), lesiones de pequeños vasos arteriales cerebrales con isquemia crónica de la sustancia blanca periventricular, así como casos secundarios a hemorragia cerebral, trombosis venosas, y arresto circulatorio.

El paciente con DV debe cumplir los siguientes criterios básicos: presentar demencia, una lesión vascular cerebral y una relación causa-efecto entre las dos primeras. La definición operativa de *demencia* requiere que la severidad del deterioro cognitivo interfiera con las actividades de la vida cotidiana y que pueda comprobarse mediante pruebas neuropsicológicas en las que se demuestre alteración de memoria y de otras dos funciones cognitivas. Recientemente se ha enfatizado que la definición de demencia solo requiere la alteración de la función ejecutiva. El diagnóstico de *enfermedad vascular* se basa en la historia clínica y se comprueba por criterios radiológicos (tomografía axial computadorizada, TAC; resonancia magnética, RM). Es muy frecuente encontrar lesiones vasculares "silenciosas" cuya mayor expresión es el déficit cognitivo, la depresión, o los cambios de comportamiento. *La ausencia de lesiones vasculares en TAC/RM excluye el diagnóstico de demencia vascular.* La leucoaraiosis se considera una lesión vascular. La relación causa-efecto se basa en una definición temporal arbitraria que considera que la demencia es de causa

vascular cuando ocurre dentro de los tres meses que siguen a un ictus; o en ausencia de ictus, cuando hay historia de deterioro cognitivo abrupto, fluctuante, escalonado o por crisis. La confiabilidad de los criterios de diagnóstico NINDS-AIREN fue demostrada por Lopez y colaboradores (1994). Dos psiquiatras y dos neurólogos revisaron independientemente las historias clínicas y los resultados de los exámenes de RM de 42 pacientes con y sin demencia. La medida estadística kappa (κ) –que mide el grado de concordancia interobservador– osciló en este estudio entre 0,46 y 0,72. Estos son valores similares a los obtenidos para la EA con los criterios NINCDS-ARDRA (López et al.). No existen criterios plenamente aceptados del déficit cognitivo vascular leve, aunque recientemente Gorelick y colaboradores (2011) lanzaron una propuesta.

· **Lesiones Causales:** Existen múltiples causas posibles de demencia en pacientes con lesiones vasculares cerebrales (Tatemichi et al., 1990). La forma más conocida de DV es la llamada *demencia multi-infarto* (Hachinski et al., 1974), ocasionada por la destrucción del tejido cerebral por encima de 100 ml como resultado de oclusión de vasos cerebrales grandes (Tomlinson, Blessed, & Roth, 1970), con destrucción cortical y subcortical, frecuentemente acompañada de lesión parcial de la sustancia blanca que rodea a las zonas de necrosis y cavitación. Numerosos estudios (resumidos por del Ser, Morales, & Bermejo, 1993) demuestran que la DV puede ocurrir con volúmenes muy limitados de infarto cerebral. La bilateralidad y la *localización* de las lesiones tienen más importancia que el *volumen* cerebral perdido como causa de DV. Jean Delay y Serge Brion (Delay & Brion, 1962) describieron 3 localizaciones posibles de

los infartos cerebrales mayores que causan DV: 1) Lesiones de la arteria cerebral posterior que comprometen la región ventral-medial de los lóbulos temporal y occipital, así como el tálamo. 2) Lesiones de la arteria cerebral anterior con lesiones mediales del lóbulo frontal. 3) Lesiones basales con compromiso bilateral de los ganglios basales y del tálamo, clasificadas como lesiones de pequeños vasos. Infartos situados en estructuras relacionadas con el sistema límbico, tales como las caras mediales de los lóbulos occipitales, temporales o frontales, o ambos tálamos, pueden producir demencia con volúmenes pequeños de lesión. En estos casos la interrupción por lesiones lacunares de alguno de los componentes anatómicos del circuito de la memoria (hipocampo-mamilo-talámico-límbico) o del circuito que media la función ejecutiva (conexiones entre la corteza dorsolateral pre-frontal, el núcleo caudado dorsolateral, la porción lateral dorsomedial del *Globus Pallidus*, los núcleos ventral anterior y medio-dorsal del tálamo y las proyecciones tálamo-corticales que cierran el circuito) explican la llamada *demencia por infartos estratégicos*. Las lesiones perisilvianas izquierdas, de los hipocampos (esclerosis mesial), de la circunvolución angular y de los núcleos basales de Meynert tienen especial capacidad de generar DV.

Otro factor de importancia es el *grado de lesión de la sustancia blanca periventricular*. El estudio cuantitativo con RM de pacientes con infartos cerebrales, con y sin demencia, demuestra que el área total de lesiones de la sustancia blanca en pacientes con demencia vascular es 10 veces mayor que en el grupo control con ictus pero sin demencia (Liu et al, 1992). La demencia en estos casos estaría asociada con síndromes de desconexión por lesión de las

fibras largas de asociación cortical que viajan en la región periventricular a lo largo de la corona radiada y del centro oval (Román, 1985a), así como por interrupción de vías tálamo-corticales y cortico-estriadas. También el estudio cuantitativo del metabolismo cerebral con tomografía por emisión de positrones (PET) ha ayudado al diagnóstico diferencial de los pacientes con lesión de sustancia blanca periventricular. Un estudio reciente realizado por Pascual y colaboradores (2010) mostró cómo, a diferencia del patrón característico de hipometabolismo bilateral en la corteza de asociación parieto-temporal y el precuneus presente en los pacientes con EA, los pacientes con lesiones vasculares subcorticales con y sin demencia mostraban un patrón anatómico similar de hipometabolismo cerebral implicando principalmente la corteza frontal y los núcleos centrales, acentuándose más en aquellos pacientes con demencia. Por lo tanto, la anatomía de las anomalías metabólicas en la demencia, al menos en algunos casos, puede mostrar la independencia entre la demencia de origen vascular y la enfermedad de Alzheimer. Además, el patrón de hipometabolismo encontrado por Pascual et al, en el tálamo, el núcleo caudado y la corteza frontal correlacionó con las alteraciones en función ejecutiva, tan características del perfil neuropsicológico propio de la DV.

Finalmente, la isquemia puede interrumpir las fibras colinérgicas causando DV. Los estudios de PET han demostrado que infartos relativamente pequeños en regiones subcorticales, tales como el tálamo y la capsula interna, pueden producir una extensa depresión metabólica en la corteza cerebral ipsilateral y en el hemisferio cerebeloso contralateral por un mecanismo de diasquisis (Chukwudelunzu,

Meschia, Graff-Radford, & Lucas, 2001). Las lesiones talámicas anteriores causan depresión metabólica y disminución del flujo sanguíneo cerebral en la región frontal del hemisferio ipsilateral a la lesión (Van der Werf et al., 2003) y los infartos genículo-talámicos disminuyen el flujo sanguíneo regional en áreas temporales o parietales (Szelies et al., 1991). Esto podría explicar el síndrome frontal y los trastornos de memoria y de lenguaje que se observan a veces con lesiones lacunares del tálamo dominante.

En resumen, las lesiones de pequeños vasos cerebrales parecen tener mayor importancia en la génesis de la demencia vascular que las lesiones isquémicas resultantes de la oclusión de grandes vasos. El término "vasculopatía cerebral" se utiliza con frecuencia para designar la patología de los pequeños vasos arteriales cerebrales. Asimismo, este concepto enfatiza el importante papel que juegan a nivel de la microcirculación factores hemorreológicos tales como la concentración de fibrinógeno, la viscosidad sérica y la elasticidad eritrocitaria. Finalmente, es evidente que la causa principal de la DV es la disminución del flujo cerebral por debajo de los límites requeridos para el correcto funcionamiento cerebral. El envejecimiento conlleva la pérdida de la autorregulación del flujo vascular cerebral, debido a las alteraciones morfológicas de las vasos, a la disminución de la producción de óxido nítrico (ON) por el endotelio y al efecto de los factores de riesgo vascular tales como la hipertensión arterial, la diabetes, la hipercolesterolemia y la hiperhomocisteinemia (Román, 2008).

Efectos vasculares de la hipertensión arterial: La hipertensión arterial causa lesiones selectivas de las arteriolas que son

los vasos de resistencia a nivel cerebral. La arteriopatía hipertensiva produce *microateromatosis*, *lipohialinosis* y *necrosis fibrinoide*. La microateromatosis causa placas microscópicas de ateroma que producen estenosis y oclusión de arteriolas cerebrales de 100-400 μm de diámetro. Este proceso contribuye a la formación de lagunas cerebrales cuando la microateromatosis ocluye la luz de las arterias lenticuloestriadas o paramedianas. La lipohialinosis consiste en la desorganización de la arquitectura normal de la pared de las arteriolas de diámetro menor de 200 μm , acompañada de depósito de una sustancia hialina fibrinoide por debajo de la íntima. La lipohialinosis conduce bien sea a la oclusión del vaso con infarto isquémico o a la formación de microaneurismas cuya eventual ruptura causa la hemorragia cerebral hipertensiva. En casos de hipertensión arterial muy severa y aguda, tal como la asociada con toxemia gravídica, se puede producir necrosis fibrinoide que ocurre en arteriolas y capilares a nivel de cerebro, retina y riñón produciendo cambios segmentarios en los cuales alterna la vasoconstricción y la vasodilatación, con alteración de la permeabilidad y depósitos de un infiltrado eosinofílico brillante en el tejido conectivo. El neuropilo alrededor de los segmentos espásticos se destruye y hay edema en los astrocitos perivasculares.

La *hipertensión* es el más importante de los factores causales de la DV por varios mecanismos posibles: 1) agrava la arteriosclerosis de vasos penetrantes; 2) aumenta el umbral de autorregulación y predispone a la hipoperfusión; 3) altera la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y puede causar edema vasogénico; 4) predispone a la hidrocefalia.

La enfermedad cardiovascular, en particular cuando se acompaña de *hipotensión ortostática, arritmias o síncope* constituye también un factor de riesgo (Brun & Englund, 1986), posiblemente por la disminución de la perfusión de los territorios vasculares distales periventriculares. Con alguna frecuencia las primeras manifestaciones de la DV –usualmente cambios de comportamiento–ocurren después de *hemorragia gastrointestinal o procedimientos quirúrgicos* acompañados en el anciano de alteraciones hemodinámicas y disminución de la perfusión cerebral. También se sabe por experiencia clínica que el anciano es muy sensible a los hipotensores.

El elemento común en todos estos pacientes parece ser la pérdida de la capacidad de *autorregulación del flujo sanguíneo cerebral* en el anciano. La autorregulación es un mecanismo que mantiene estable la perfusión cerebral produciendo vasodilatación en presencia de hipotensión arterial y vasoconstricción en respuesta a la hipertensión. En el anciano y en el paciente hipertenso crónico se pierden estos mecanismos o se aumenta su umbral de respuesta, posiblemente como resultado de la arterioesclerosis de grandes arterias, de la arteriolosclerosis de pequeños vasos y de la tortuosidad y pérdida de la elasticidad de las arteriolas.

Estudios de flujo cerebral con inhalación de Xenon¹³³ han demostrado la ausencia de vasodilatación en respuesta al aumento en la concentración de CO₂ inhalado o a la inyección de 1 gramo i.v. de acetazolamida (Diamox®) en pacientes con leucoaraiosis (Brown, Pelz, & Hachinski, 1990). Asimismo, varios estudios (Risberg, 1987; Sarti, Pantoni, Bartolini, & Inzitari, 2002) han demostrado una disminución

significativa del flujo cerebral regional en regiones frontoparietales en pacientes ancianos sometidos a cambios posturales. Desde el punto de vista terapéutico los estudios sugieren que en estos pacientes es prácticamente imposible obtener aumento del flujo cerebral mediante vasodilatación y es necesario intervenir con medicamentos que mejoren la presión de perfusión y los factores hemorreológicos.

· **Manifestaciones Clínicas:** Las lesiones más frecuentes de la vasculopatía cerebral son las causadas por los infartos lacunares (del Latín *lacuna*: fosita, cavidad diminuta), la pequeña cavidad que deja la reabsorción del tejido cerebral necrosado por oclusión de una arteriola penetrante. Los sitios anatómicos más frecuentes de localización de los infartos lacunares son el núcleo lenticular (putamen), el caudado, el tálamo, el pie del puente o protuberancia, la cápsula interna y el centro oval en la sustancia blanca frontal (Román, 1985a, 1985b, 1987). La mayoría de los infartos lacunares son múltiples, aparentemente asintomáticos, pero indican un factor de riesgo aumentado para el ictus isquémico. *Los factores de riesgo más importantes para el infarto lacunar son la edad y la hipertensión arterial.* Los infartos lacunares, en efecto, son lesiones de la vejez; la edad promedio de los pacientes es 67 años y casi la mitad de los pacientes son mayores de 70 años (Román, 1985b) sin diferencia en la distribución por sexo.

Síndromes Lacunares: Se han descrito más de una veintena de síndromes clínicos asociados a los infartos lacunares (Rebucci, Ciucci, & Loeb, 1989). Sin embargo, *el punto más importante es que la gran mayoría de los infartos lacunares son silenciosos* o se manifiestan a lo sumo por una sensación pasajera de mareo o un

ligero trastorno sensitivo o motor, sugestivo de un ataque de isquemia transitoria (AIT). Longstreth y colaboradores (1996) estudiaron una muestra aleatoria de población asintomática por encima de 65 años de edad en los EE.UU. Reclutaron más de 5.000 participantes y a 3.301 de ellos se les practicó RM cerebral. A pesar de la ausencia de historia de ictus previo se encontró presencia de infartos lacunares silenciosos en la tercera parte de la población estudiada. Un estudio similar en Rotterdam demostró que las lesiones lacunares silenciosas (especialmente en el tálamo) doblan el riesgo de desarrollar demencia (Vermeer et al., 2003).

Los infartos lacunares producen déficits puntuales sensitivos o motores que incluyen la *hemiparesia motora pura*, hemiparesia acompañada de ataxia (*hemiparesia atáxica*), la *disartria-mano torpe*, en el cual se conjugan una disartria –a veces severa, una paresia facial central y una lentitud y torpeza motora de la mano, con signos piramidales del mismo lado (hiperreflexia y signo de Babinski). Los síntomas sensitivos incluyen el *síndrome hemisensitivo puro* y el *síndrome sensitivomotor*. En ocasiones el déficit sensitivo se torna en dolor intolerable (*síndrome talámico de Dejerine-Roussy*). Un infarto lacunar muy raramente produce un *síndrome combinado sensitivo-motor* con déficit motor piramidal y sensitivo del mismo lado. Los infartos *talámicos anteriores* frecuentemente presentan manifestaciones de tipo frontal (Van der Werf et al., 2003) en particular en las lesiones del núcleo dorsomedial que tiene extensas proyecciones al cíngulo. En la región ventral anterior del tálamo cruza el tracto hipocampo-mamilo-talámico de Vic d’Azyr cuya lesión explica los déficit amnésicos de algunos de estos pacientes. Clínicamente, los infartos anteriores

izquierdos, causados por oclusión de la arteria talámica polar, se presentan con desorientación, pérdida de espontaneidad, problemas de atención y de melodía cinética, alteraciones de lenguaje de tipo afasia frontal con disminución de la producción de lenguaje, frases cortas y parafasias verbales. Hay problemas de memoria verbal y no verbal. En los infartos derechos la mayor diferencia es la ausencia de afasia. El infarto *talámico paramediano* resulta de la oclusión de la arteria paramediana tálamo-subtalámica de Percheron; tienen una apariencia en “alas de mariposa” con lesiones de las formaciones intralaminares del tálamo. Se presenta clínicamente con pérdida de conciencia inicial por interrupción del sistema reticular activador ascendente, seguido de hipersomnias; hay alteraciones de la mirada conjugada vertical, apatía, falta de motivación y de atención. Puede existir un cuadro de mutismo aquinético y un síndrome amnésico completo, retrogrado y anterógrado, acompañado de confabulación y reducción del cociente intelectual, especialmente verbal; este cuadro clínico se conoce como *demencia talámica* (Castaigne et al., 1981). Los efectos metabólicos a distancia inducidos por estas lesiones (*diasquisis cortical*), y las alteraciones circulatorias regionales que causan (Chukwudelunzu et al., 2001), pueden explicar el carácter cambiante de los trastornos cognitivos del infarto talámico.

Las lesiones de la sustancia blanca periventricular han sido demostradas por métodos radiológicos modernos, en especial la RM cerebral, cuya sensibilidad ha demostrado frecuentemente en el anciano lesiones múltiples, a veces extensas, de la sustancia blanca periventricular las cuales se conocen en

patología como estado *criboso*, *estado lacunar*, *atrofia intersticial del cerebro* y *encefalopatía subcortical de Binswanger*.

El *estado criboso* (*état criblé*) se observa en la RM del anciano como lesiones puntiformes, brillantes, hipertensas y bilaterales de la sustancia blanca y ganglios basales que corresponden a la dilatación del espacio perivascular de Virchow-Robin como resultado del estiramiento y tortuosidad de los vasos penetrantes asociado a la edad. La pared de estos vasos se encuentra alterada, engrosada, dilatada y ectática; se vuelve permeable al plasma, a las proteínas y a factores inflamatorios que causan astrocitosis y gliosis perivascular. Las imágenes en la RM se deben a la presencia de líquido en los espacios perivasculares dilatados con gliosis de sus paredes (Román, 1996).

El *estado lacunar* (*état lacunaire*) se debe a la presencia de lagunas múltiples. Las lesiones son redondeadas con un tamaño de 2-5 mm, hipertensas en secuencias T2. Aunque la mayoría de las lagunas corresponden a zonas de isquemia limitada al territorio de una arteria penetrante, en ocasiones la reabsorción de una pequeña hemorragia produce una cavidad similar. Mas raramente estas imágenes corresponden a la dilatación localizada del espacio perivascular, a telangiectasias, pequeños angiomas o malformaciones vasculares, o a un divertículo congénito de la pared ventricular. En términos prácticos, casi todas las lesiones hipertensas y redondeadas de menos de 1 cm de diámetro en la sustancia blanca y ganglios basales del anciano corresponden a infartos lacunares (Román, 1996).

La *enfermedad de Binswanger* es una leucoencefalopatía periventricular isquémica del anciano, causada muy

probablemente por isquemia crónica (Caplan, 1995; Román, 1987). Las lesiones de la sustancia blanca respetan, típicamente, las fibras arcuatas y se manifiestan radiológica y patológicamente por una disminución de la densidad de la mielina. La TAC en la enfermedad de Binswanger muestra hipodensidad de la sustancia blanca periventricular, en forma difusa pero más severa alrededor de las astas frontales y occipitales de los ventrículos laterales y en el centro oval, con dilatación ventricular. Las lesiones son bilaterales y prácticamente simétricas, no toman el medio de contraste y respetan las regiones subcorticales. El término "leucoaraiosis" (del Griego *leuko*, blanco y *araiosis*, rarefacción) ha sido utilizado por algunos para describir esta apariencia rala de la sustancia blanca en la TAC. La RM es más sensible que la TAC a los cambios de la mielina y permite observar múltiples lesiones de la sustancia blanca en un alto porcentaje de personas mayores de 65 años de edad. Una línea fina de hiperintensidad periventricular se considera normal, así como las pequeñas zonas redondeadas e hiperintensas (los llamados "capuchones" o "gorras" –*caps* en inglés) que se observan en los ángulos de las astas frontales y occipitales de los ventrículos laterales. Las lesiones más extensas y difusas de la sustancia blanca periventricular corresponden a la enfermedad de Binswanger. Estas lesiones deben diferenciarse de causas obvias de alteración de la sustancia blanca tales como edema, inflamación, metástasis, isquemia, trauma y las pocas enfermedades de la sustancia blanca que pueden verse en el anciano, tales como la esclerosis múltiple y las raras leucodistrofias de comienzo tardío (adreno-leucodistrofia, leucodistrofia de células globosas, leucodistrofia

metacromática). En las enfermedades de la mielina las lesiones no respetan las fibras arqueadas y con frecuencia toman el medio de contraste (Román, 1996).

El diagnóstico diferencial más difícil, tanto clínico como radiológico, es con el *síndrome de hidrocefalia normotensa de Hakim*, en el cual es frecuente encontrar lagunas, estado criboso, palidez periventricular de la sustancia blanca y dilatación ventricular—cambios propios de la enfermedad de Binswanger (Román, 1991).

Los factores del riesgo para el desarrollo de lesiones extensas de la sustancia blanca periventricular incluyen edad avanzada, hipertensión arterial, infartos lacunares silenciosos, cigarrillo y una de sus secuelas: la disminución del volumen espiratorio forzado en 1 segundo (VEF1). También son factores de riesgo la hipotensión ortostática y el bajo nivel socioeconómico que podría indicar menor atención médica, dieta inadecuada y pobre control de la hipertensión arterial (Longstreth et al., 1996); así como la diabetes, la estenosis carotídea y el aumento del fibrinógeno. Recientemente, hemos identificado la apnea obstructiva del sueño (AOS) como un factor frecuente de lesiones de la sustancia blanca causadas por los efectos nocivos de la AOS como son la hipoxemia repetida, los episodios hipertensivos recurrentes, la hiperestimulación simpática y alteraciones de la estructura del sueño.

Demencia Subcortical vs. Demencia Cortical: Las manifestaciones clínicas de la DV corresponden a las de una *demencia subcortical* (Cummings, 1994), en la demencia cortical de tipo Alzheimer en la cual predominan los déficit de memoria, la acalculia, las alteraciones del juicio, la afasia y las dificultades en las tareas visoespaciales. En contraste, la lentificación

de los procesos mentales y motores, los déficits atencionales, la disartria y la depresión son más frecuentes en la demencia subcortical tipo Binswanger que en la demencia cortical tipo Alzheimer.

Síndrome pseudobulbar: La parálisis pseudobulbar afecta la inervación supranuclear de los músculos de la cara, la lengua y la faringe. Se la llama también *parálisis bipyramidal* para enfatizar el compromiso bilateral corticobulbar de la vía piramidal. Generalmente se presenta en individuos que han sufrido en el pasado una hemiplejía con recuperación parcial o total y que sufren otro ictus con compromiso piramidal del lado opuesto al primero. En los días que siguen al nuevo ictus el paciente desarrolla la parálisis pseudobulbar. En pacientes con infartos lacunares la parálisis pseudobulbar puede progresar en forma lenta e insidiosa sin estar acompañada de una franca hemiplejía. En estos casos las lagunas múltiples afectan selectivamente las fibras corticobulbares bilateralmente. Usualmente el síndrome pseudobulbar es causado por lesiones lacunares bilaterales de la cápsula interna o del puente. En este último caso pueden observarse también signos cerebelosos y a veces la llamada “paraplejía protuberancial.”

La facies pseudobulbar es típica, con debilidad asimétrica de los músculos faciales periorales que confieren al paciente una apariencia triste e inexpresiva. La boca está entreabierta y hay salivación por las comisuras labiales a causa de dificultades para la deglución. El paciente no puede hacer pucheros con los labios, ni silbar, ni sorber líquidos con una pajilla. En contraste con la dificultad para los movimientos orales voluntarios, hay una sorprendente disociación automático-voluntaria y los

movimientos faciales están intactos durante la risa o el llanto, por ejemplo. Las dificultades para la deglución resultan de la inmovilidad de la lengua y la faringe. El paciente presenta regurgitación nasal y aspiración de saliva y alimentos y con frecuencia necesita de la inserción de una sonda gástrica permanente para ser alimentado.

Alteraciones de la marcha y la postura: La marcha típica del paciente con estado lacunar es la llamada “marcha a pequeños pasos” (*marche a petits pas de Dejerine*) que se considera una forma de apraxia de la marcha en el anciano. Pierre Marie (Marie, 1901) la describió así: “...*el paciente avanza lentamente arrastrando los pies, no de manera espástica sino con suavidad; los pies no avanzan más de 10 a 15 centímetros con cada paso; todas las articulaciones de los miembros inferiores están en ligera flexión y el tronco se encuentra ligeramente inclinado hacia adelante*”. Dejerine (1914) comparaba esta marcha con la de alguien que camina a tientas en la oscuridad, lentamente y con precaución. En ocasiones se observa la imposibilidad para levantar los pies del suelo o “marcha magnética” y en raros casos hay incapacidad total para caminar o para ponerse de pie, en ausencia de déficit sensitivo motor suficiente (*astasia abasia*). Domínguez y colaboradores (2000) encontraron marcha anormal en más del 70% de pacientes con leucoaraiosis confirmada por TAC.

Tendencia a las caídas: En el anciano esta es una manifestación poco conocida de las lesiones de la sustancia blanca periventricular. En ocasiones puede ser el motivo de consulta, pero más frecuentemente la fractura del cuello del fémur en un anciano llama la atención de manera dramática sobre la existencia de

lesiones lagunares y de la sustancia blanca que habían pasado desapercibidas. Masdeu, Lantos, & Wolfson (1986) y Masdeu y colaboradores (1989) en un estudio de pacientes ancianos con tendencia a las caídas y un grupo control pareado por edad y sexo, encontraron que aquellos que presentaban hipodensidades periventriculares en la TAC tenían un riesgo casi seis veces mayor de caer que los controles. Asimismo, en contraste con los controles, los pacientes con historia de caídas presentaban al examen alteraciones del equilibrio y una marcha más lenta. En este estudio se excluyeron pacientes con enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva y con otros problemas neurológicos, ortopédicos y reumatológicos que también pueden causar alteraciones de la marcha y del equilibrio.

Signos piramidales y extrapiramidales: El paciente con enfermedad de Binswanger presenta en forma constante anomalías neurológicas de tipo motor tales como signos piramidales unilaterales o bilaterales, reflejos vivos y signo de Babinski. Existen también alteraciones de tipo extrapiramidal con rigidez en rueda dentada (en ocasiones difícil de distinguir de la rigidez paratónica, oposiciónismo o *gegenhalten* del anciano) usualmente sin temblor. La combinación de bradiquinesia, rigidez, disartria o mutismo, así como las alteraciones de la marcha y las frecuentes caídas, llevan a un diagnóstico erróneo de *enfermedad de Parkinson o de parálisis supranuclear progresiva (Enfermedad de Steele-Richardson-Olszewski)*. Este cuadro clínico se conoce como “Parkinsonismo arteriopático” o “Parkinsonismo de la mitad inferior” y responde en forma poco satisfactoria a la medicación dopaminérgica.

Problemas de micción: Las alteraciones miccionales son problemas frecuentes en la enfermedad de Binswanger pero generalmente pasan desapercibidas por el médico, o se les considera, en el hombre, síntoma del prostatismo frecuentemente observado en este grupo de edad. Los síntomas urinarios más comunes son las micciones imperiosas y el aumento de la frecuencia urinaria. La nocturia es un síntoma común y en ocasiones produce fragmentación del sueño e impide el descanso nocturno. Con la progresión de la enfermedad puede presentarse incontinencia como resultado de la urgencia urinaria: el paciente se queja de que la micción no le da espera. Sin embargo, la incontinencia urinaria de tipo frontal – completamente inadvertida por el paciente – también es frecuente. Este último tipo de incontinencia se conoce como anosognosia de la micción. El 47% de los pacientes estudiados por Domínguez y colaboradores (2000) presentaban incontinencia urinaria. No es raro encontrar historia de prostatectomías repetidas en estos pacientes. El cistometrograma usualmente muestra contracciones fuertes de la vejiga en respuesta a aumentos mínimos del contenido vesical (vejiga hiperactiva o hiperrefléxica). La incontinencia fecal es rara y usualmente ocurre en fases muy tardías de la enfermedad de Binswanger.

Reflejos anormales de tipo involutivo: Es frecuente encontrar reflejos “primitivos” (normalmente presentes en el neonato) que reaparecen con la DV. Las lesiones frontales corticales y subcorticales producen liberación de los reflejos de prehensión palmar y tónico plantar, palmomentoniano y las respuestas orales que incluyen el reflejo masetero exaltado, de búsqueda, de succión o chupeteo y el reflejo de trompa o de hociqueo.

· *Perfil neuropsicológico:* El deterioro cognitivo de origen vascular se caracteriza por la presencia de alteraciones cognitivas difusas donde predomina el trastorno atencional y disejecutivo, la lentitud psicomotora y la pérdida de memoria, en especial de la memoria de fijación. Los dominios cognitivos más afectados implican la abstracción, la flexibilidad mental, la velocidad en el procesamiento de la información y la memoria de trabajo. Sin embargo, la memoria verbal, especialmente la retención, se conserva relativamente íntegra. Es frecuente observar un cuadro de tipo frontal con cambios de personalidad, pérdida de la iniciativa, apatía y eventualmente abulia profunda. Los cambios tempranos incluyen una disminución de la actividad y de la espontaneidad. El paciente parece deprimido, retraído y se torna pasivo. Hace sus labores habituales muy lentamente, hay perseveración y dificultades para mantener la concentración y la atención por largo rato. Estos déficits cognitivos son más acusados en pacientes con lesiones vasculares extensas de la sustancia blanca periventricular.

El *síndrome de disfunción ejecutiva* aparece en las primeras etapas del deterioro cognitivo de origen vascular en las que el paciente no es capaz de abstraer para planificar e iniciar su trabajo o vida social y, por lo tanto, fracasa en los objetivos que se propone (Looi & Sachdev, 1999; Pascual et al., 2010). Las *alteraciones de memoria* son variables. Los fallos son menos frecuentes que en la enfermedad de Alzheimer y si al paciente se le dan “claves” que evocan el recuerdo mejora notablemente (Looi & Sachdev; Pascual et al.; Tierney et al., 2001). No obstante, el paciente se torna olvidadizo, se le nota confuso, tiene dificultades para la orientación, se pierde

con facilidad y no tiene conciencia de sus fluctuaciones mentales.

En el deterioro cognitivo de origen vascular, considerando la variabilidad individual, las *alteraciones del lenguaje* pueden ser muy diferentes de unos casos a otros. Dependiendo de qué áreas cerebrales estén afectadas así será el proceso de la enfermedad desde el punto de vista comunicativo y lingüístico. En la mayoría de los casos, la fluencia verbal en los pacientes con deterioro cognitivo de origen vascular está reducida en mayor grado que la enfermedad de Alzheimer (Jones, Laukka, & Bäckman, 2006; Pascual et al., 2010), al igual que la complejidad gramatical de las oraciones que utilizan en su discurso (Looi & Sachdev, 1999). Las *alteraciones del habla* consisten en cambios en la prosodia y en la enunciación a causa de la disartria espástica. La pronunciación de las consonantes está más afectada que la de las vocales, pero la mayoría de los sonidos labiales, dentales y guturales están afectados. El lenguaje es lento, con un componente diatónico; la voz es nasal, gruesa, jaloneada, monótona y con frecuentes interrupciones, carente de entonación y de melodía. Puede observarse palilalia (repetición continua patológica de una palabra o de una frase).

El *síntoma neuropsiquiátrico* más frecuente en el deterioro cognitivo de origen vascular es la depresión, vinculado a la desconexión entre regiones relacionadas con los circuitos fronto-subcorticales (Stewart, 2007). En general, hay una correlación entre el comienzo de la depresión en los mayores y las hiperintensidades en la sustancia blanca, la historia de hipertensión y la enfermedad arterial coronaria (Dalvy et al, 2010). En menor frecuencia, en estos pacientes aparecen delirios y alucinaciones

del mismo modo que en la enfermedad de Alzheimer (Staekenborg et al., 2010). Aunque también se han asociado al deterioro cognitivo de origen vascular la apatía, la irritabilidad, el comportamiento agresivo y la ansiedad (Staekenborg et al.). A veces el paciente presenta en fases tempranas cambios de hipomanía, con agitación psicomotora, comportamiento irracional y confusión. Con frecuencia hay crisis de llanto, sollozos o de risas patológicas como parte de la “incontinencia emocional” del síndrome pseudobulbar.

Además de estas características comunes, el deterioro cognitivo de origen vascular se caracteriza por su *heterogeneidad neuropsicológica*. El grado y las características del deterioro cognitivo dependerán de la localización y el grado de afectación de las áreas cerebrales implicadas. En ocasiones, una sola lesión vascular cuando se produce en una zona cerebral estratégica puede causar una DV. Lesiones vasculares cerebrales localizadas en áreas corticales relacionadas principalmente con una función cognitiva provocarán un déficit restringido a esa área cognitiva. Este es el caso de las lesiones cerebrovasculares que afectan a áreas cerebrales terciarias como la encrucijada temporoparietal, que generan un trastorno afásico que se acompaña de dificultades en el cálculo y trastornos apráxicos, en especial de las apraxias ideomotoras por imitación. Así pues el paciente con deterioro cognitivo de origen vascular puede presentar un cuadro neuropsicológico focal que afecta únicamente al lenguaje, las apraxias, las agnosias visuales o las funciones frontales. No obstante, algunos infartos focales en el tálamo también pueden provocar trastornos cognitivos múltiples, causando una DV caracterizada por trastornos de la memoria, del lenguaje y

de las funciones ejecutivas de forma simultánea. En general, el deterioro cognitivo de origen vascular se caracterizaría por una progresión escalonada en relación con los diferentes lesiones vasculares cerebrales que pueden sufrir los pacientes con DV, dando lugar a una afectación cognitiva global que afecta a más de un área cognitiva y que interfiere en las actividades de la vida diaria de los pacientes.

Conclusiones

Uno de los puntos de progreso más relevantes en el campo de la demencia en los últimos años ha sido la demostración que en la gran mayoría de los pacientes ancianos con EA existen abundantes lesiones vasculares cerebrales. Esto ha permitido formular estrategias para la eliminación de factores de riesgo vascular.

Eliminar estos factores requiere el tratamiento temprano y adecuado de la hipertensión arterial, la diabetes, la hiperlipidemia, el fumar, la hiperhomocisteinemia y la apnea obstructiva del sueño; el control de estos factores mejora el pronóstico de la DV y previene la progresión de la EA.

Referencias

Brown, M. M., Pelz, D. M., & Hachinski, V. (1990). Xenon-enhanced CT measurement of cerebral blood flow in cerebrovascular disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 53, 815.

Brun, A., & Englund, E. (1986). A white matter disorder in dementia of the Alzheimer type: A pathoanatomical study. *Annals of Neurology*, 19(3), 253-262.

Caplan, L. R. (1995). Binswanger's disease-revisited. *Neurology*, 45(4), 626-633.

Castaigne, P., Lhermitte, F., Buge, A., Escourolle, R., Hauw, J. J., & Lyon-Caen, O. (1981). Paramedian thalamic and midbrain infarct: Clinical and neuropathological study. *Annals of Neurology*, 10(2), 127-148.

Chukwudelunzu, F. E., Meschia, J. F., Graff-Radford, N. R., & Lucas, J. A. (2001). Extensive metabolic and neuropsychological abnormalities associated with discrete infarction of the genu of the internal capsule. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 71, 658-662.

Cummings, J. L. (1994). Vascular subcortical dementias: Clinical aspects. *Dementia*, 5(3-4), 177-180.

Dalby, R. B., Frandsen, J., Chakravarty, M. M., Ahdidan, J., Sørensen, L., Rosenberg, R., Videbech, P., & Ostergaard, L. (2010). Depression severity is correlated to the integrity of white matter fiber tracts in late-onset major depression. *Psychiatry Research*, 184(1), 38-48.

Dejerine, J. (1914). *Semiologie des Affections du Systeme Nerveux*. Paris: Masson.

Delay, J., & Brion, S. (1962) *Les Démences Tardives*. Paris: Masson et Cie.

del Ser, T., Morales, J. M., & Bermejo, F. (1993). Evaluación del deterioro mental y de la demencia. En F. Bermejo, & T. del Ser (Eds.), *Demencias: Conceptos actuales* (pp. 13-38). Madrid: Díaz de Santos S.A.

- Domínguez, R. O., Bartolomé, E. L., Serra, J. A., Marschoff, E. R., Famulari, A. L., D'Abbraccio, G. L., González, S. E., & Bagg, E. (2000). Enfermedad cerebrovascular y alteraciones de la marcha: Análisis cualitativo y cuantitativo. *Revista de Neurología*, 31(1), 1-8.
- Gorelick, P. B., Scuteri, A., Black, S. E., Decarli, C., Greenberg, S. M., Iadecola, C., et al. (2011) Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 42(9), 2672-713.
- Hachinski, V.C., Lassen, N.A., Marshall, J. (1974) Multi-infarct dementia. A cause of mental deterioration in the elderly. *Lancet*. 2(7874): 207-210.
- Jones, S., Laukka, E. J., & Bäckman, L. (2006). Differential verbal fluency deficits in the preclinical stages of Alzheimer's disease and vascular dementia. *Cortex*, 42(3), 347-355.
- Looi, J. C., & Sachdev, P. S. (1999). Differentiation of vascular dementia from AD on neuropsychological tests. *Neurology*, 53(4), 670-678.
- Longstreth, W. T., Manolio, T. A., Arnold, A., Burke, G. L., Bryan, N., Jungreis, C. A., et al. (1996). Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The Cardiovascular Health Study. *Stroke*, 27, 1274-1282.
- Lopez, O. L., Larumbe, M. R., Becker, J. T., Rezek, D., Rosen, J., Klunk, W., & DeKosky, S. T. (1994). Reliability of NINDS-AIREN clinical criteria for the diagnosis of vascular dementia. *Neurology*, 44(7), 1240-1245.
- Liu, C. K., Miller, B. L., Cummings, J. L., Mehringer, C. M., Goldberg, M. A., Howng, S. L., & Benson, D. F. (1991). A quantitative MRI study of vascular dementia. *Neurology*, 42, 138-143.
- Marie, P. (1901). Des foyers lacunaires de désintégration et de différents autres états cavitaires du cerveau. *Revue de Médecine*, 21, 281-298.
- Masdeu, J. C., Lantos, G., & Wolfson, L. (1986). Hemispheric white matter lesions in the elderly prone to falling. *Acta Radiologica. Supplement*, 369, 392.
- Masdeu, J. C., Wolfson, L., Lantos, G., Tobin, J. N., Grober, E., Whipple, R., & Amerman, P. (1989). Brain white-matter changes in the elderly prone to falling. *Archives of Neurology*, 46(12), 1292-1296.
- Pascual, B., Prieto, E., Arbizu, J., Marti-Clement, J., Olier, J., & Masdeu, J. C. (2010). Brain glucose metabolism in vascular white matter disease with dementia: Differentiation from Alzheimer disease. *Stroke*, 41(12), 2889-2893.
- Rebucci, G. C., Ciucci, G., & Loeb, C. (Eds). (1989). Symposium on Lacunar Infarcts. Clinical Aspects and Diagnostic Examinations. *European Neurology*, 29(Suppl. 2), pp 1-50.
- Risberg, J. (1987). Frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type. III. Regional cerebral blood flow. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 6(3), 225-233.

- Román, G. C. (1985a). The identity of lacunar dementia and Binswanger disease. *Medical Hypotheses*, 16(4), 389-391.
- Román, G. C. (1985b). *Lacunar dementia*. En J. T. Hutton & A. D. Kenny (Eds.), *Senile dementia of the Alzheimer's type*. New York: Alan R. Liss. pp. 1-21.
- Román, G. C. (1987). Senile dementia of the Binswanger type. A vascular form of dementia in the elderly. *JAMA*, 258(13), 1782-1788.
- Román, G. C. (1991). White matter lesions and normal-pressure hydrocephalus: Binswanger disease or Hakim syndrome? *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, 12(1), 40-41.
- Román, G. C. (1992). Vascular dementia. *New Issues in Neurosciences*, 4, 75-196.
- Román, G. C. (1996). Impact of magnetic resonance imaging on vascular dementia research. *Stroke*, 27, 1269-1273.
- Román, G. C. (2008). The epidemiology of vascular dementia. *Handbook of Clinical Neurology*, 89, 639-658.
- Román, G. C., Nash, D. T., & Fillit, H. (2012). Translating current knowledge into dementia prevention. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, in press.
- Román, G. C., Tatemichi, T. K., Erkinjuntti, T., Cummings, J. L., Masdeu, J. C., Garcia, J. H., et al. (1993). Vascular dementia: Diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*, 43(2), 250-260.
- Sarti, C., Pantoni, L., Bartolini, L., & Inzitari, D. (2002). Cognitive impairment and chronic cerebral hypoperfusion: What can be learned from experimental models. *Journal of Neurological Science*, 203-204, 263-266.
- Staekenborg, S. S., Su, T., van Straaten, E. C., Lane, R., Scheltens, P., Barkhof, F., & van der Flier, W. M. (2010). Behavioural and psychological symptoms in vascular dementia; differences between small- and large-vessel disease. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 81(5), 547-551.
- Stewart, J. T. (2007). Psychiatric and behavioral manifestations of vascular dementia. *American Journal of Geriatric Cardiology*, 16(3), 165-170.
- Szelies, B., Herholz, K., Pawlik, G., Karbe, H., Hebold, I., & Heiss, W. D. (1991). Widespread functional effects of discrete thalamic infarction. *Archives of Neurology*, 48(2), 178-182.
- Tatemichi, T. K., Foulkes, M. A., Mohr, J. P., Hewitt, J. R., Hier, D. B., Price, T. R., & Wolf, P. A. (1990). Dementia in stroke survivors in the Stroke Data Bank cohort. Prevalence, incidence, risk factors, and computed tomographic findings. *Stroke*, 21(6), 858-866.
- Tierney, M. C., Black, S. E., Szalai, J. P., Snow, W. G., Fisher, R. H., Nadon, G., & Chui, H. C. (2001). Recognition memory and verbal fluency differentiate probable Alzheimer disease from subcortical ischemic vascular dementia. *Archives of Neurology*, 58(10), 1654-1659.
- Tomlinson, B. E., Blessed, G., & Roth, M. (1970). Observations on the brains of demented old people. *Journal of*

Neurological Sciences, 11, 205-242.

Van der Werf, Y. D., Scheltens, P., Lindeboom, J., Witter, M. P., Uylings, H. B. M., & Jolles, J. (2003). Deficits of memory, executive functioning and attention following infarction in the thalamus: A study of 22 cases with localised lesions.

Neuropsychologia, 41(10), 1330-1344.

Vermeer, S. E., Prins, N. D., den Heijer, T., Hofman, A., Koudstaal, P. J., & Breteler, M. M. B. (2003). Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *New England Journal of Medicine*, 348, 1215-1222.