

Gustavo Román

# Avances en el diagnóstico y manejo de la demencia vascular<sup>1</sup>

---

- **Patofisiología**
- **Aspectos clínicos**
- **El compromiso cognoscitivo**
- **Aspectos terapéuticos**

---

1 Conferencia dictada en Bogotá el 18 de marzo de 2004 en el XI Congreso Colombiano de Psiquiatría Biológica.

LOS CAMBIOS vasculares de la diabetes a nivel periférico son ínfimos comparados con las alteraciones que esta entidad produce a nivel cerebral. Es interesante observar que los médicos generales le prestan mucha atención a la circulación en los dedos de los pies en los pacientes con diabetes e ignoran los cambios que se manifiestan por lesiones de la circulación cerebral. Estas lesiones corresponden a un compromiso de la célula endotelial y del músculo liso del vaso sanguíneo que son el resultado de la acción de diversos factores relacionados con el envejecimiento y la inflamación, con la producción de factores de oxidación, el aumento de homocisteína y prostaglandinas, los cambios mecánicos a nivel de la pared del vaso y los cambios de gluco-oxidación.

### **PATOFISIOLOGÍA**

El daño del endotelio y los factores de inflamación están relacionados con la patogénesis de la demencia vascular, de tal manera que es necesario centrar nuestra atención en la célula endotelial como la vía final común de un gran número de factores ambientales asociados o no al envejecimiento que producen una serie de cuadros clínicos muy heterogéneos, ya se trate de lesiones de los vasos cortico-subcorticales, de lesiones de pequeños vasos, cambios hemorrágicos o hipoperfusión cerebral.

En términos generales la demencia vascular puede ser originada por lesiones que comprometen grandes o pequeños vasos. Un infarto de la arteria cerebral posterior produce cambios en los circuitos de la memoria, de tal forma que el 25% de los pacientes con infartos de esta arteria presentan amnesia bien sea verbal o amnesia global en lesiones bilaterales. La lesión de los pequeños vasos compromete la sustancia blanca e interrumpe los circuitos cortico-subcorticales ocasionando un patrón de demencia de tipo subcortical, muy diferente del patrón cortical de la enfermedad de Alzheimer, caracterizado por disfunción ejecutiva, apatía, déficit atencional y cambios de personalidad.

La arterioesclerosis disminuye el diámetro de las arterias pequeñas, fenómeno que asociado con los cambios del envejecimiento produce oclusión arteriolar. Cuando se obstruye el vaso se producen infartos lacunares

---

pero cuando hay hipoperfusión se presenta la enfermedad de Binswanger. Las arterias cortas son resistentes a estos cambios razón por la cual son poco frecuentes los infartos y la hipoperfusión en el cuerpo calloso, en tanto, que en los territorios cerebrales irrigados por las arterias medulares largas son más susceptibles al envejecimiento y a los cambios producidos por la hipoperfusión y la hipotensión arterial. Los infartos lacunares son más frecuentes en el área lenticulo-estriada, en tanto que la cápsula interna y la cápsula extrema por donde transitan los haces colinérgicos poseen una mayor protección debido a la vascularización doble que proviene del piso de la ínsula y del área lenticulo-estriada.

Las lagunas se definen como un pequeño infarto quístico de la sustancia cerebral producido por un infarto isquémico y raramente son el resultado de la reabsorción de una pequeña hemorragia focal o de la dilatación de los espacios perivasculares. La primera descripción de las lagunas fue hecha en 1838 por DECHAMBRE un interno de La Salpetriere pero fue PIERRE MARIE quien describió el estado lacunar que observó en las autopsias de los pacientes ancianos que presentaban marcha a pequeños pasos, hemiparesias leves y cambios progresivos en la atención y en la velocidad de la respuesta, síntomas que conforman el patrón típico de las enfermedades por lagunas cerebrales múltiples.

Los conceptos modernos sobre lagunas cerebrales están basados en los estudios de MILLER FISHER. En sus estudios clínicos sobre las lagunas FISHER, describió la patogénesis y manifestaciones clínicas que incluyen síndromes como disartria-mano torpe o hemiparesia atáxica. En sus trabajos FISHER no reconoció que las lagunas podrían producir problemas de tipo cognoscitivo y comportamental porque consideraba que la demencia vascular era producida por la combinación de infartos de grandes y pequeños vasos cerebrales. Sus conclusiones se basaron en los resultados obtenidos en esa época en la que no se contaba con la resonancia nuclear magnética funcional (RNMF), técnica de incuestionable valor investigativo que nos ha permitido hoy en día conocer la existencia de los circuitos cerebrales implicados en el comportamiento y la inteligencia.

En 1975 al realizar mi tesis de grado en el Hospital de La Salpetriere en París revisé los aspectos clínicos de 100 casos de infartos lacunares en el servicio de neuropatología, la mayoría de ellos conformados por “lagunas

silenciosas”, es decir, sin manifestaciones clínicas de tipo neurológico o cognoscitivo, porque solamente el 10% de los pacientes mostraban síntomas de demencia que se asociaban con lesiones de la sustancia blanca y con lagunas situadas en el tálamo.

## **ASPECTOS CLÍNICOS**

Los pacientes con demencia vascular presentan síntomas específicos que la diferencian de la enfermedad de Alzheimer en la cual son tempranas las alteraciones de la memoria y el lenguaje. En la demencia subcortical de tipo vascular se observa lentificación de las funciones cognoscitiva y motora, con alteraciones de la marcha, tendencia a la apatía y la depresión, síntomas afectivos que se observan muy tardíamente en el paciente con Alzheimer que permanece eutímico la mayor parte del desarrollo de la enfermedad. Desafortunadamente, la lentificación de los procesos cognoscitivos y motores no es considerada por los médicos como síntomas de un cuadro demencial a pesar del gran compromiso que ocasiona en las funciones ejecutivas y en la vida diaria, impacto que es mayor que el observado en los pacientes con enfermedad de Alzheimer.

Una de las manifestaciones clínicas de la demencia vascular es la llamada parálisis pseudobulbar descrita en 1877, que resulta del compromiso bilateral de la vía piramidal, en particular de las vías cortico-bulbares. Los síntomas se manifiestan por incontinencia emocional y parálisis voluntaria de los músculos de la cara que desaparece cuando el paciente ríe o llora (disociación automático-voluntaria). En este caso las lesiones vasculares están localizadas en los opérculos rolándicos, el cuerpo estriado y la protuberancia.

Los doctores HANNA y ANTONIO DAMASIO demostraron la existencia de una vía ponto-cerebelosa cuya posible función es el control de los mecanismos relacionados con la manifestación de las emociones como el llanto y la risa, y cuya interrupción originaría incontinencia emocional, síntoma que es típico en los pacientes con enfermedad vascular múltiple. Al interrumpirse la vía ponto-cerebelosa descrita por los DAMASIO, las estructuras cerebelosas perderían el control cortical superior y se expresarían en forma automática, dando lugar a la incontinencia afectiva.

---

Un segundo circuito con especial importancia clínica es el tracto mamilotalámico de Vic D' Azyr o circuito hipocampo-mamilo-talámico que posee conexiones con la corteza del cíngulo, cuya lesión puede originar cambios selectivos en la memoria, sobre los cuales han hecho énfasis autores como JEAN DELAY y SERGE BRION en Francia. La interrupción de las conexiones a nivel del hipocampo o de los cuerpos mamilares produce alteraciones profundas de la memoria y comportamientos catatónicos. Los infartos lacunares en la región de la rodilla de la cápsula interna producen cambios de comportamiento y compromiso de la memoria por la desactivación que ocasiona la hipoperfusión vascular. Con la ayuda de la resonancia magnética cerebral (RNM) se pudo comprobar que varios cuadros de abulia y amnesia son originados por infartos en el núcleo caudado.

Los infartos a nivel talámico son lesiones muy pequeñas, localizadas en la región anterior del tálamo, en el territorio de la arteria de Percheron que irriga los núcleos anteriores del tálamo o pueden estar localizados y afectar en forma bilateral los núcleos mediales y centrales del tálamo o el núcleo dorsomedial y ocasionar lesiones del tracto mamilotalámico. La lesión crítica en estos pacientes es el compromiso de las proyecciones del tálamo anterior hacia el cíngulo, lesiones muy pequeñas que con frecuencia pasan desapercibidas en los estudios con RMN cerebral y, por lo tanto, las manifestaciones clínicas del paciente son consideradas como reacciones de naturaleza emocional o estados catatónicos que requieren tratamiento psiquiátrico.

Los infartos de mayor tamaño localizados en el tálamo producen estupor o coma con alteraciones de los movimientos oculares que son fácilmente diagnosticados pero cuando las lesiones son tan pequeñas, los cambios en el comportamiento son con frecuencia, mal diagnosticados y mal tratados.

Las lesiones lacunares cerebrales no deben ser consideradas como lesiones benignas aunque sean frecuentes en la población general. Las llamadas "lagunas silenciosas" se presentan en el 25% de la población mayor de 65 años, como lo demostró el estudio de morbilidad cardiovascular realizado en los Estados Unidos en el cual se le practicó RNM cerebral a los 3.300 participantes, que al momento de ingresar al

estudio fueron considerados como pacientes “normales” porque se encontraron normotensos y no tenían historia de problemas ictales o coronarios.

El estudio de VERMEER y colaboradores, un estudio prospectivo a cinco años, mostró que la presencia de lagunas cerebrales en el tálamo aumenta más de dos veces el riesgo de desarrollar demencia y en un 27% las cifras de mortalidad.

## **EL COMPROMISO COGNOSCITIVO**

El control de la función ejecutiva, es por analogía, el centro de comando o la torre de control que planea la estrategia más apropiada para resolver el problema y monitorea en forma permanente el comportamiento, generalmente complejo, que finalmente lleva a la solución del problema. La falta de control ejecutivo o disfunción ejecutiva se expresa en forma de pensamiento y comportamiento desorganizados y la expresión de emociones que no tienen respaldo afectivo.

Hoy sabemos que el control ejecutivo es una función del lóbulo frontal. Durante muchos años se consideró al lóbulo frontal como la parte silenciosa del cerebro, que además era imposible de ser estudiada. Hoy conocemos que el llamado “sentido común” está en el lóbulo frontal, estructura que está conectada con el cerebelo, el hipocampo y el sistema límbico.

Los estudios del profesor ALEXANDER LURIA en pacientes que habían sido heridos en el lóbulo frontal en la Segunda Guerra Mundial permitieron al científico ruso describir la incapacidad de estos pacientes para realizar movimientos secuenciales. La más famosa de las pruebas diseñadas por LURIA es la denominada *melodía cinética* en la cual se le solicita al enfermo que cambie un patrón de movimiento por otro; por ejemplo, se le pide que muestre la mano, después el puño y que más tarde golpee la mano sobre la mesa. Esta prueba ha mostrado ser efectiva para sospechar o diagnosticar un compromiso del lóbulo frontal. Los enfermos con demencia vascular presentan incapacidad en la ejecución de la prueba de *melodía cinética*, resultado que permite diferenciarlos de los pacientes con enfermedad de Alzheimer, aunque es necesario tener en cuenta el solapamiento de los dos tipos de demencia.

---

Otra prueba empleada para valorar las funciones ejecutivas es el dibujo del reloj, prueba desarrollada por ROYALL, en la cual se le solicita al paciente que dibuje un reloj redondo, coloque los números y coloque las manecillas marcando la 1:45. Más tarde, se le muestra un reloj que debe ser copiado por el probando. Los pacientes con demencia vascular son capaces de copiar el dibujo del reloj pero tienen serias dificultades para dibujar el reloj sin verlo y colocar las manecillas en la hora solicitada.

Los pacientes con demencia vascular tienen, en términos generales, mejor memoria verbal a largo plazo y mayor compromiso en las pruebas de función ejecutiva al compararlos con los pacientes con enfermedad de Alzheimer.

Recientemente se han desarrollado pruebas de fluidez fonética, como la prueba FAS. En ella se le solicita al enfermo que nombre todos los animales que recuerde y se contabiliza el número de animales nombrados por el paciente durante un minuto. A continuación se aplica el componente de fluidez fonémica en el cual se le pide al probando que diga todas las palabras que comienzan en inglés por la letra "F", por la letra "A" y por la letra "S" y se le da un minuto para cada una de ellas, aunque solamente se contabilizan las palabras que comienzan por "F". El punto de corte, que depende del grado de instrucción del enfermo, se sitúa en 14-15 palabras en un minuto. El paciente afectado por una demencia vascular es incapaz de nombrar más de 4-5 palabras y con frecuencia presenta perseveraciones, nombrando en forma iterativa "el perro y el gato... el perro y el gato...".

Los pacientes con enfermedad de Alzheimer presentan mejores resultados en esta prueba, especialmente en el componente fonético y nombran un mayor número de palabras que empiezan por la letra "F" que los pacientes con demencia vascular.

Existe una variante de la prueba de fluidez fonémica en la cual se solicita al probando que nombre verbos, es decir, palabras que implican una acción o un efecto, durante un minuto. Esta variante parece tener una mayor sensibilidad y permite utilizarla como estrategia de tamizaje para distinguir los pacientes dementes de los no dementes, los que tienen un déficit cognoscitivo mínimo de los probandos normales y los enfermos de Alzheimer de los pacientes con demencia vascular. Además, la sencillez de la prueba permite aplicarla en los servicios de atención primaria en los

cuales el médico debe atender a un número elevado de pacientes durante un tiempo de consulta muy corto.

En los últimos años se ha descrito y estudiado el CADASIL una patología subcortical que semeja la enfermedad de Binswanger, pero que tiene una etiología genética de tipo autosómico dominante, en la cual se presentan depósitos en los vasos sanguíneos cerebrales que comprometen la perfusión y el funcionamiento cerebral. El CADASIL ha renovado el concepto de la enfermedad de Binswanger y ha puesto de manifiesto la gran variabilidad que presentan las lesiones vasculares cerebrales.

En algunos pacientes la depresión constituye el primer síntoma clínico, otros permanecen asintomáticos a pesar de presentar extensas lesiones de la sustancia blanca y otros muestran un deterioro significativo y precoz de las funciones ejecutivas.

El 26% de los pacientes que presentan insuficiencia cardiaca congestiva al salir del hospital muestran disfunción cognoscitiva severa y, en algunos casos, síntomas de demencia vascular. Si se calcula que en Estados Unidos existen cuatro y medio millones de pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva es dado esperar que un millón de ellos debe presentar déficit cognoscitivo secundario a la hipoperfusión cerebral y cardiaca debida al compromiso de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y a las mayores cifras de tensión sistólica. Este hecho clínico y epidemiológico nos permite concluir que en nuestros hospitales y en nuestros consultorios sólo estamos viendo la punta del Iceberg.

Existe compromiso de la vía colinérgica en los pacientes con demencia vascular. Las fibras colinérgicas que parten del núcleo basal de Meissner que está situado en espacio perforado anterior, conforman fascículos muy bien definidos que pasan por la parte externa del putamen, en la cápsula externa y extrema, y llevan inervación colinérgica a la corteza cerebral y al hipocampo.

Las lesiones vasculares o de la sustancia blanca que interrumpen la inervación colinérgica producen déficit de acetilcolinesterasa una enzima que tiene acción sobre la vascularización cerebral. El doctor MARCEL MESULAM pionero de las investigaciones de las vías colinérgicas, ha demostrado en los estudios *post mortem* de los pacientes con lesiones de la

---

sustancia blanca disminución de las redes colinérgicas y del factor de crecimiento nervioso (NGF).

En los estudios con animales de investigación cuando se estimula el núcleo basal de Meissner se produce intensa vasodilatación en toda la corteza cerebral, posiblemente mediada por el NOS, efecto que es más patente en la microcirculación del neocórtex. Este mecanismo de vasodilatación puede explicarnos la razón por la cual algunos infartos cerebrales producen lesiones tan extensas en el flujo vascular cerebral.

## **ASPECTOS TERAPÉUTICOS**

A continuación, hablaremos de la utilización de los tres fármacos que han sido aprobados para el tratamiento del Alzheimer pero que también son utilizados para el tratamiento de los pacientes con demencia vascular pura o de los enfermos que presentan una mezcla de enfermedad de Alzheimer e infartos cerebrales.

La administración de galantamina, rivastigmina o donepezil a los pacientes con demencia vascular, al cabo de seis meses logra aumentar las puntuaciones en el Adas-cog, en un porcentaje mayor que el obtenido por los enfermos del grupo control. La administración de donepezilo a dosis de 5 mg, en una sola toma, mejora el desempeño de los pacientes en las funciones instrumentales de la vida cotidiana, tales como, usar el teléfono, usar los utensilios de cocina, ser capaces de calentar una sopa, actividades que dependen de una función ejecutiva intacta. Los resultados obtenidos por el grupo investigador han mostrado ser estadísticamente significativos al compararlos con el grupo placebo. Este hecho sugiere que al mejorar la actividad colinérgica en los pacientes con demencia vascular mejoran las funciones ejecutivas relacionadas con el diario vivir.

Si las tres medicaciones han mostrado resultados terapéuticos y un patrón de efectos secundarios similares, cabe preguntarnos ¿cuál fármaco debemos usar en primer lugar? Yo respondería que la medicación que tengamos disponible a la mano, en dosis adecuadas: 5 mg diarios de donepezilo en una sola toma, en tanto que la galantamina y la rivastigmina requieren titular la dosis. La dosis de galantamina debe ser incrementada lentamente, iniciando con dosis de 6 mg hasta alcanzar la dosis de 24 mg;

la rivastigmina debe iniciarse con dosis de 3 mg, dosis que debe ser incrementada cada mes, hasta alcanzar la dosis de 12 mg diarios.

El aumento del calcio intracelular mediante un mecanismo de apoptosis, produce lesión y muerte neuronal. La memantina bloquea el receptor NMDA impidiendo la entrada de calcio al interior de la neurona. El fármaco ha sido aprobado recientemente en Estados Unidos para el tratamiento de pacientes con enfermedad de Alzheimer moderada a severa. Se han realizado con él, dos estudios con pacientes con demencia vascular leve a moderada donde se observaron cambios discretos en las diferentes escalas que miden las funciones ejecutivas y cognitivas. Algunos autores recomiendan utilizar la memantina junto con otros fármacos colinérgicos en el tratamiento de los pacientes con demencia vascular.

Anteriormente, mencionamos la importancia de factores como la edad y la capacidad de reserva cognoscitiva en la etiopatogenia de la demencia vascular. Cabe recordar aquí que PASTEUR sufrió a los 46 años de edad el primero de tres infartos cerebrales, pero este hecho no fue óbice para que el científico francés pudiera desarrollar las vacunas de la rabia y del cólera y el mecanismo de la pasteurización.

Es necesario tener fe en el futuro, porque afortunadamente, no todos los infartos cerebrales producen un déficit cognoscitivo severo.

## LECTURAS SELECCIONADAS

ADOLPHS R, TRANEL D, DAMASIO AR.

Dissociable neural systems for recognizing emotions. *Brain Cogn* 2003; 52(1): 61-9.

ADOLPHS R, DAMASIO H, TRANEL D, DAMASIO AR.

Cortical systems for the recognition of emotion in facial expressions.

*J Neurosci* 1996; 16(23): 7678-87.

MESULAM LA, SIDDIQUET, COHEN R.

Cholinergic denervation in a pure multi-infarct state: observations on cadasil. *Neurology* 2003; 60(7): 11 83-5

ROMAN GC.

Vascular dementia: distinguishing characteristics, treatment and prevention.

*J Am Geriatr Soc* 2003; 51 (suppl dementia): S296-304.

ROMAN GC.

Vascular dementia revisited: diagnosis, pathogenesis, treatment and prevention.

*Med Clin North Am* 2002; 86(3): 477-99.

---

ROMAN GC.

Redefining Dementia: clinical criteria for the diagnosis of vascular dementia.

*Acta Neurol Scand* 2002; 178(suppl): 6-9.

ROYALL DR, CORDESA JA, POLKM

CLOX: an executive clock drawing test. *J Neural Neurosurg Psychiatry* 1998; 64(5) 588-94

