

Jorge Téllez-Vargas, MD

# Demencia vascular: etiopatogenia, criterios clínicos y estrategias terapéuticas

---

- Epidemiología
- Criterios diagnósticos NINDS-ARIEN
- Déficit cognoscitivo vascular
- Demencia vascular subcortical
- Factores de riesgo
- Manifestaciones neuropsiquiátricas
- Lesiones anatomopatológicas
- Diagnóstico clínico
- Prevención
- Tratamiento
- Conclusiones

---

\* Profesor titular de psiquiatría. Profesor de psicopatología, Facultad de Psicología, Universidad El Bosque. Miembro del Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum (CINP), de la International Society of Bipolar Disorders, de la International Neuropsychiatry Association (INA) y miembro internacional de la Asociación Americana de Psiquiatría (APA). Miembro fundador y presidente inaugural de la Asociación Colombiana de Psiquiatría Biológica. Fundador y director científico de la Asociación Colombiana contra la depresión y el pánico (ASODEP). Bogotá.  
E-mail: [tellezjorge@hotmail.com](mailto:tellezjorge@hotmail.com)

---

LA DEMENCIA VASCULAR es la segunda forma clínica de demencia y su prevalencia aumenta en forma significativa, en la medida en que la población envejece. Sin embargo, a pesar de constituir una causa frecuente de incapacidad y de originar altos costos en el tratamiento, continúa siendo una entidad que suscita controversias y mitos, a tal punto, que muchos médicos e investigadores niegan su existencia como entidad clínica, a pesar de la alta incidencia de accidentes cerebrovasculares que presentan los adultos mayores y los ancianos y del déficit cognoscitivo que ocasionan <sup>(1)</sup>.

De otro lado, varios autores consideran que se trata de una entidad médica de difícil diagnóstico y no tienen en mente esta posibilidad diagnóstica, con lo cual se origina un subregistro de casos. Afortunadamente, con la publicación de los criterios NINDS-ARIEN para el diagnóstico de la demencia vascular (DV) <sup>(2)</sup>, se ha comenzado a cerrar la brecha, que durante décadas ha impedido el estudio adecuado de esta entidad.

En el presente capítulo revisaremos los aspectos epidemiológicos, clínicos y terapéuticos, así como los avances en la patogenia y anatomía patológica de la DV.

## **EPIDEMIOLOGÍA**

Los datos obtenidos en las diferentes investigaciones no son homogéneos dado la disparidad en los criterios con que se realizan los estudios, lo cual no permite hacer conclusiones, ni comparar los datos, sobre la prevalencia e incidencia de la demencia vascular <sup>(3)</sup>. Sin embargo, como lo comentamos anteriormente, con la publicación y utilización de los criterios NINDS-AIREN estas falencias podrán ser corregidas.

En general, la DV representa entre el 15-20% del total de las demencias, constituyendo la segunda causa más frecuente de demencia después de la enfermedad de Alzheimer <sup>(1)</sup>. Se calcula que, a partir de los 65 años, el 50-60% de las demencias corresponden a enfermedad de Alzheimer (EA), el 10-25% a demencia vascular, el 10-15% a formas mixtas de enfermedad de Alzheimer y demencia vascular (demencia mixta), y el 10-15% restante a demencias de otra causa <sup>(5, 6)</sup>.

La prevalencia de DV oscila entre el 0,8 y 3,1% en mayores de 65 años, siendo menos frecuente en los países occidentales, caso contrario a lo observado en China y Japón, países en los cuales la DV es más frecuente que la enfermedad de Alzheimer<sup>(6)</sup>. La prevalencia aumenta con la edad, aunque en menor proporción que en la EA y, a diferencia de ésta, es más frecuente en el sexo masculino.

La incidencia de la demencia vascular se incrementa con la edad de forma exponencial, observándose un 0,27% pacientes año entre 60 y 69 años y un 2,74% por encima de los 80 años<sup>(4)</sup>.

Los estudios poblacionales muestran que la supervivencia es menor en la demencia vascular que en la enfermedad de Alzheimer, dado que la mortalidad anual puede superar el 10%.

En Colombia los estudios realizados han medido la prevalencia de las demencias en general y no se han realizado estudios específicos sobre la prevalencia de la DV. El estudio neuroepidemiológico nacional (EPINEURO) reportó una prevalencia de demencia de 13.1 por 1000 habitantes, en mayores de 50 años, con una mayor frecuencia de casos en las regiones sur occidental y oriental del país<sup>(7)</sup>. Resultados similares fueron encontrados por Díaz-CABEZAS *et al.* en un estudio poblacional en el departamento de Caldas<sup>(8)</sup>.

El riesgo de que un paciente con enfermedad cerebrovascular desarrolle demencia en el espacio de un año tras un ictus puede estimarse en un 5-10%, dependiendo de la edad<sup>(9)</sup> y se incrementa con cada nuevo episodio cerebrovascular<sup>(4)</sup>.

La DV tiene un pronóstico trágico. La supervivencia a 2,6 años del diagnóstico y a 6,7 años de inicio del cuadro demencial es del 50%, cifras que son ostensiblemente menores a las observadas en la EA. Se han identificado algunos factores que están relacionados con el pronóstico pobre, como sexo masculino, bajo nivel sociocultural y bajo rendimiento en las pruebas neuropsicológicas<sup>(1,4,6)</sup>. Por lo general, la causa directa de muerte suele estar relacionada con una cardiopatía isquémica asociada y con infartos cerebrales recurrentes.

## **CRITERIOS DIAGNÓSTICOS NINDS-AIREN**

Como resultado del consenso entre el National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) y la Association Internationale pour la

---

Recherche et l'Enseignement en Neurosciences (AIREN), se publicaron en 1993, los criterios para el diagnóstico de la demencia vascular, conocidos como los criterios NINDS-AIREN<sup>(2)</sup>.

De acuerdo con ellos se debe sospechar la presencia de DV si se observa:

- Aparición aguda de déficit cognoscitivo que implica compromiso de la memoria y de otros dos dominios cognoscitivos como orientación, praxis o funciones ejecutivas.
- Presencia de lesiones cerebrovasculares demostradas por neuroimagen.
- Relación temporal evidente entre el accidente cerebrovascular (*stroke*) y la aparición del déficit cognoscitivo.

Estos criterios vinieron a llenar el vacío que se observaba en los criterios del DSM-III en el cual los criterios diagnósticos son generales para los cuadros de demencia, independientemente de su etiología. Sin embargo, es preciso destacar que los criterios del DSM-IV guardan un buen grado de similitud con los criterios NINDS-AIREN.

### **DÉFICIT COGNOSCITIVO VASCULAR**

El término déficit cognoscitivo vascular (DCV), propuesto por SACHDEV<sup>(10)</sup>, se refiere a las alteraciones cognoscitivas producidas por la enfermedad cerebrovascular (ECV) e incluye desde el déficit cognoscitivo leve (DCL) hasta los cuadros de demencia vascular y puede incluir los casos de "lesiones focales" como la afasia, la apraxia y la agnosia secundarias a un accidente cerebrovascular (ACV).

Aun cuando el concepto de DCV no es aceptado por unanimidad, resulta útil para diagnosticar en forma precoz la demencia vascular, de la misma manera como el término de Déficit Cognoscitivo Amnésico es considerado como la manifestación precoz de la enfermedad de Alzheimer<sup>(11)</sup>.

El DCV tiene en cuenta las complejas interacciones entre los factores de riesgo vascular, los factores etiológicos de la ECV, los cambios cerebrales (infartos, lesiones de la sustancia blanca, atrofia neuronal), las diferencias individuales (edad, grado de escolaridad) y las características de los trastornos cognoscitivos<sup>(12,13)</sup>. La presencia del DCV es independiente del subtipo de DV, ya se trate de una demencia vascular cortical, de la

demencia multiinfarto, de la demencia posterior a un ACV, de la enfermedad vascular isquémica subcortical o de la demencia de pequeños vasos e, inclusive, los casos de demencia mixta, en la cual coinciden las manifestaciones clínicas de la DV con las manifestaciones de la enfermedad de Alzheimer <sup>(13)</sup>.

Para autores como ERKIJUNTTI, el concepto de déficit cognoscitivo vascular es la respuesta clínica a la “alzheimerización” de los cuadros de demencia <sup>(12)</sup>.

### **DEMENCIA VASCULAR SUBCORTICAL**

En el concepto de demencia vascular se incluyen diferentes mecanismos y cambios cerebrales que poseen diferente etiología y se manifiestan en forma diversa, lo que dificulta los estudios de prevalencia y las estrategias para identificar las manifestaciones tempranas de la DV e iniciar un tratamiento en forma precoz. Para contrarrestar estos factores negativos, los investigadores han encaminado sus trabajos a estudiar la demencia vascular subcortical, que constituye el cuadro clínico más homogéneo dentro de la amplia variedad de manifestaciones clínicas de la DV.

La demencia vascular subcortical (DVS) comprende la enfermedad de Binswanger y los estados lacunares, cuadros clínicos que se caracterizan por el compromiso de los pequeños vasos (factor etiológico) que origina infartos lacunares y lesiones isquémicas en la sustancia blanca (lesiones primarias cerebrales) de localización subcortical <sup>(14,15)</sup>.

La DVS definida de acuerdo con los criterios de las neuroimágenes presenta un perfil clínico específico y compromiso global de las funciones cognoscitivas y ejecutivas. El cuadro clínico, comparado con la enfermedad de Alzheimer, muestra un mayor compromiso de las funciones ejecutivas y mayor preservación de la memoria de reconocimiento <sup>(16)</sup>.

Los estudios de neuroimágenes, especialmente la resonancia magnética cerebral, permiten la identificación temprana de las lesiones isquémicas subcorticales y en la sustancia blanca, que durante mucho tiempo no presentan síntomas clínicos (“lesiones silenciosas”). La identificación precoz de las lesiones es indispensable, porque una vez se presenten las alteraciones neuronales, específicamente a nivel de hipocampo y sustan-

cia gris, los tratamientos actuales resultan ineficaces <sup>(17,18)</sup>. Además, el número de lesiones lacunares se asocia con mayor compromiso cognoscitivo, especialmente si se observan en el hemisferio derecho <sup>(19)</sup> y, por otra parte, los infartos lacunares se observan en el 33% de los adultos mayores <sup>(20)</sup>.

JOKINEN *et al.* observaron que los pacientes con DVS (leucoaraiosis) comparados con otros pacientes con compromiso de la sustancia blanca, al cabo de tres años de seguimiento, mostraron mayor compromiso cognoscitivo y menor desempeño en las prueba de Stroop (partes I y II), prueba de ruta A (Making A test), prueba de fluencia verbal y Mini-mental State Examination, y tres veces mayor posibilidad de desarrollar un cuadro de demencia, independientemente de la edad, el sexo, el nivel de escolaridad y la atrofia del lóbulo temporal medial <sup>(21)</sup>.

La DVS puede prevenirse, si se tiene en cuenta que la diabetes y la hipertensión arterial, las dos principales causas de lesión de los pequeños vasos arteriales, pueden ser controladas y prevenidas en los centros de atención primaria. Además, el identificar tempranamente las lesiones de la DVS permite disminuir la frecuencia de accidentes cerebrovasculares (stroke) como lo demuestran los resultados del Framingham Heart Study y el Rotterdam Scan Study <sup>(16)</sup>.

## FACTORES DE RIESGO

Los estudios de control de casos han identificado varios factores de riesgo, entre ellos, la edad, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, las dislipidemias, los accidentes cerebrovasculares recurrentes, la enfermedad cardiovascular, el tabaquismo, la apnea de sueño y, más recientemente, la hiperhomocisteinemia, infecciones crónicas y cifras elevadas de proteína C reactiva, especialmente en pacientes diabéticos <sup>(1,22)</sup>. Cabe recordar, como lo anotamos anteriormente, que la hipertensión arterial y la diabetes están muy relacionadas con las lesiones de los pequeños vasos y la aparición de los cuadros de demencia vascular subcortical <sup>(16)</sup>.

Los ACV recurrentes, conforman la llamada enfermedad cerebrovascular hemorrágica o isquémica, que ocasiona hipofunción en áreas cerebrales específicas, pero puede también empeorar el curso de las demencias degenerativas, como la enfermedad de Alzheimer <sup>(22)</sup>.

---

A la luz de recientes estudios, algunos autores postulan la existencia de un espectro que comprende, en un extremo los casos puros de demencia vascular, y en el otro extremo, los casos puros de enfermedad de Alzheimer y entre ellos la demencia mixta, que corresponde al 15-20% de todos los casos de demencia <sup>(23)</sup>.

### ***Género***

Una revisión de la literatura en inglés sobre la incidencia de los factores de riesgo de la DV mostró que existen variaciones de acuerdo con el género <sup>(24)</sup>. Aunque la DV es más frecuente en hombres, en las mujeres mayores de 75 años, comparadas con los hombres de la misma edad, se observa mayor frecuencia de hipertensión arterial, hiperlipidemias y diabetes. El genotipo apolipoproteína epsilon 4 (APOE-4) produce mayores efectos deletéreos en el volumen del hipocampo y compromiso de la memoria en mujeres que en hombres. La obesidad en la edad media mostró un mayor grado de relación con la demencia en mujeres que en hombres <sup>(24)</sup>.

### ***Hipertensión arterial***

Varios estudios longitudinales, sugieren que los factores vasculares, entre ellos la hipertensión arterial en la edad media de la vida, están implicados en la patogénesis de la demencia vascular y de la enfermedad de Alzheimer en la tercera edad, pero la relación es más débil, cuando la hipertensión arterial aparece en edades tardías <sup>(25)</sup>.

La hipertensión arterial crónica produce arteriosclerosis severa e impide la autorregulación cerebrovascular, disminuyendo la perfusión cerebral y ocasionando estados isquémicos que favorecen la acumulación cerebral de la proteína beta amiloide <sup>(25)</sup>.

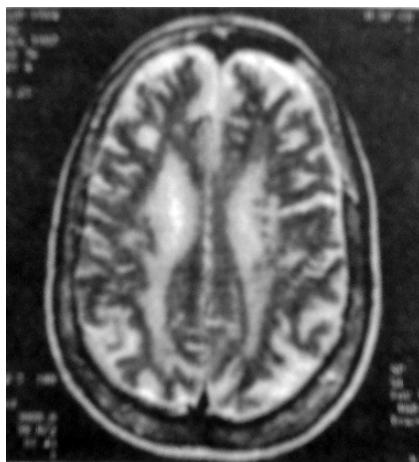
### ***Accidentes cerebrovasculares***

Los ACV están implicados en la génesis de la demencia vascular y de la enfermedad de Alzheimer, aunque los mecanismos fisiopatológicos no han sido aclarados completamente. Figura 1

Los accidentes embólicos espontáneos y asintomáticos, ocasionados por compromiso de las arterias carótidas, se han observado en el 40% de los casos de enfermedad de Alzheimer y en el 37% de los casos de demen-

cia vascular, y ocasionan síntomas depresivos precoces y disminución de las funciones cognoscitivas y de las actividades de la vida diaria <sup>(26)</sup>. De otra parte, este tipo de accidentes pueden prevenirse, si se identifican y tratan en forma precoz sus causas, especialmente las alteraciones en las arterias carótidas.

Aun cuando no se han realizado estudios sistemáticos sobre la localización de los infartos lacunares silenciosos y los síntomas de la DV, el estudio reciente de GOLD *et al.* <sup>(27)</sup> no encontró relación entre los infartos lacunares localizados en tálamo y ganglios basales y los puntajes en el Clinical Dementia Rating (CDR), en tanto que las lesiones lacunares corticales y periventriculares y la desmielinización difusa de la sustancia blanca afectan significativamente las funciones cognoscitivas, resultados que apoyan el concepto de demencia vascular subcortical, comentado anteriormente.



**FIGURA 1.**

**Estudio de resonancia magnética cerebral en donde se aprecia leucoencefalopatía severa de predominio periventricular y subcortical, en una paciente que presentó un primer episodio depresivo y compromiso de la memoria de trabajo a la edad de 50 años, con historia de varios años de hipertensión arterial. (Cortesía del servicio de medicina nuclear Hospital San José, Bogotá).**

### ***Hipoperfusión cerebral***

Los cambios arteriales secundarios al envejecimiento predisponen al adulto mayor a los efectos de la hipotensión arterial. Dependiendo de los patrones de circulación cerebral, algunas áreas como la sustancia blanca periventricular, los ganglios basales, y el hipocampo, son más susceptibles de presentar lesiones isquémicas secundarias a la hipoperfusión cerebral <sup>(28)</sup>.

Estas lesiones pueden interrumpir el circuito conformado por la corteza prefrontal y los ganglios basales, que conforma el sustrato neurobiológico de las funciones cognitivas y, específicamente, de la memoria <sup>(29)</sup>.

La hipotensión arterial y la hipoperfusión cerebral explican el alto riesgo de desarrollar déficit cognoscitivo y demencia vascular que se observa en los pacientes ancianos que presentan hipotensión ortostática, falla cardíaca congestiva o que son sometidos a cirugías como remplazos de cadera o de rodilla o *bypass* coronarios <sup>(28)</sup>.

### ***Enfermedad cardiovascular***

La enfermedad cardiovascular (enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad vascular periférica), la fibrilación auricular, la hipertrofia ventricular izquierda, la hipotensión ortostática y las arritmias cardíacas constituyen un factor de riesgo importante para la presentación de la DV <sup>(22)</sup>.

KUCZYNSKI *et al.* observaron en un estudio con emisión de positrones (PET) que los sujetos mayores de 55 años que tenían un perfil Framingham de riesgo cardiovascular presentaron alteraciones en el metabolismo de la glucosa en la corteza prefrontal, especialmente en el hemisferio izquierdo <sup>(30)</sup>.

### ***Diabetes***

Recientes estudios han mostrado que el déficit cognoscitivo y la demencia son dos complicaciones, con frecuencia no reconocidas, de la diabetes mellitus <sup>(31)</sup>. Los fenotipos asociados con obesidad y alteraciones de la homeostasis de la insulina, como la prediabetes y el síndrome metabólico, constituyen un factor de riesgo para desarrollar demencia, tanto vascular como tipo Alzheimer.

---

Tanto la diabetes tipo I como la tipo II estimulan la formación de productos avanzados finales de la glucosa (advanced glucose endproducts –AGEs–) que estimulan la producción de las especies reactivas de oxígeno (ROS) las cuales incrementan la unión de azúcares a las proteínas (glicación) y el estrés oxidativo, los dos principales mecanismos involucrados en el proceso de envejecimiento, pero que al alterarse ocasionan lesiones neuronales que producen déficit cognoscitivo y demencia <sup>(32)</sup>. Los estudios sugieren que en la diabetes, ya sea de tipo I ó II, disminuyen las defensas antioxidantes y aumentan los diversos marcadores plasmáticos de estrés oxidativo, es decir, que se presenta un estado favorable para la oxidación de moléculas orgánicas.

De otro lado, la hiperglicemia y la hiperinsulinemia aceleran el envejecimiento cerebral al inducir la hiperfosforilación de la proteína tau y la oligomerización de la proteína amiloide, fenómenos que producen microangiopatías, razón por la cual, los pacientes diabéticos son más propensos a desarrollar leucoaraiosis, lesiones que están relacionadas con déficit cognoscitivo y demencia <sup>(31)</sup>.

### ***Obesidad***

El tejido adiposo constituye la más grande glándula endocrina del organismo humano y su papel en la génesis de los procesos demenciales, comienza a ser desvelado <sup>(33)</sup>.

Los estudios sugieren resultados paradójicos: los pacientes obesos (índice de masa corporal mayor a 30) y aquellos adultos mayores con índice de masa corporal menor a 20, son más proclives a presentar demencia, ya sea vascular o de tipo Alzheimer <sup>(33, 34)</sup>.

### ***Homocisteína***

Los niveles elevados de homocisteína se relacionan con un incremento del riesgo de padecer un cuadro de demencia vascular <sup>(1, 22)</sup>.

La homocisteína es un aminoácido intermediario, producto del metabolismo de la metionina, que participa en el metabolismo del ácido fólico y otros componentes del grupo de la vitamina B. Sus niveles elevados producen lesiones en la pared arterial y aumentan la coagulabilidad sanguínea.

Los factores más comunes que producen aumento de los niveles del aminoácido son: edad avanzada, menopausia, insuficiencia renal crónica, hipotiroidismo, lupus eritematoso sistémico, bajos niveles en plasma de vitaminas-cofactores (B6, B12, y ácido fólico), trasplante cardíaco y algunos medicamentos como metrotexate, niacina, fenitoína, teofilina, óxido nítrico y contraceptivos orales a base de estrógenos.

No se ha podido dilucidar si la elevación de los niveles de homocisteína constituye un "factor de riesgo" que juega un papel en la patofisiología de la demencia vascular o si se trata de "un marcador de riesgo" que refleja un proceso subyacente como el estrés oxidativo que es responsable tanto de los niveles elevados de homocisteína como del desarrollo de cuadros demenciales<sup>(35)</sup>.

Los estudios epidemiológicos confirman que la hiperhomocisteinemia precede en el tiempo al desarrollo de la demencia y que existe una relación lineal inversa entre las concentraciones plasmáticas de homocisteína y el desempeño cognoscitivo de los adultos mayores<sup>(35)</sup>. Al parecer, las terapias con ácido fólico, vitaminas B6 y B12 disminuyen los niveles de homocisteína y reducen el riesgo de padecer un ACV o una demencia<sup>(22, 35)</sup>.

### *Tabaquismo*

La nicotina disminuye el tiempo de reacción y puede facilitar los procesos de memoria y aprendizaje pero el tabaquismo incrementa el riesgo de enfermedad cardiovascular y de demencia. Un metanálisis reciente encontró asociación entre el tabaquismo y la enfermedad de Alzheimer pero no encontró relación con demencia vascular<sup>(36)</sup>.

Algunos estudios observacionales han mostrado asociación entre el tabaquismo y la incidencia de diabetes tipo II, uno de los principales factores de riesgo de la demencia vascular. Los resultados de un metanálisis que comprendió más de un millón de participantes confirmaron la existencia de esta asociación<sup>(37)</sup>.

## **MANIFESTACIONES NEUROPSIQUIÁTRICAS**

Clínicamente la demencia vascular se caracteriza por un conjunto de alteraciones cognoscitivas que con frecuencia se asocian con signos y síntomas neurológicos focales como exageración de los reflejos tendinosos

---

profundos, respuesta plantar flexora, parálisis pseudobulbar, parestesias y anomalías en la marcha <sup>(38)</sup>.

El compromiso de las funciones cognitivas es mayor en las formas corticales, en tanto que las manifestaciones neuropsiquiátricas como depresión, apatía, irritabilidad, psicosis y alteraciones en el sueño, son más frecuentes en la demencia vascular subcortical. En algunos casos pueden presentarse episodios de tipo maníaco, que no son frecuentes.

La llamada depresión vascular se presenta en cerca del 30% de los casos de ACV y es consecuencia de la disfunción del circuito fronto-estriado <sup>(39)</sup> y al asociarse con el déficit cognoscitivo conforma un síndrome de disfunción ejecutiva y depresión, caracterizado por ideación delirante de tipo paranoide, retardo psicomotor intenso y apatía <sup>(38)</sup>. Algunos autores han encontrado relación entre la presencia de hiperintensidades en la sustancia blanca y la aparición de síntomas depresivos en la tercera edad.

La apatía o incapacidad para responder a los estímulos ambientales es un síntoma frecuente en la demencia vascular subcortical, especialmente en los cuadros de Cadasil (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) y se asocia con mayor severidad del déficit cognoscitivo, del compromiso ejecutivo y de los síntomas neuropsiquiátricos. <sup>(40)</sup>

En los episodios psicóticos que se presentan por primera vez en individuos mayores de 50 años es necesario descartar un cuadro de demencia. Las ideas delirantes persecutorias son más frecuentes en la enfermedad de Alzheimer que en los cuadros de demencia vascular.

Los trastornos de ansiedad son frecuentes, debido al compromiso de la ínsula y de la corteza orbitofrontal, que están relacionadas con la percepción subjetiva de ansiedad <sup>(38)</sup>.

Los cuadros de agitación psicomotora se presentan en el 25% de los pacientes con demencia vascular.

## **LESIONES ANATOMOPATOLÓGICAS**

Se han identificado diferentes alteraciones en la morfología y funcionamiento neuronal que están relacionadas con la aparición de la demencia vascular.

### *Lesiones en los pequeños vasos*

Las lesiones en los pequeños vasos (lesiones lacunares e hiperintensidades en la sustancia blanca) son más frecuentes en los pacientes con DV y producen una mayor atrofia cortical del lóbulo temporal medial, lo que se traduce en marcado compromiso cognoscitivo <sup>(14, 15, 41)</sup>.

### *Astrogliosis*

Se ha observado que las alteraciones en el funcionamiento de los astrocitos, la atrofia de la astroglia y la astrogliosis reactiva se desarrollan en forma paralela durante los procesos neurodegenerativos que conllevan a los cuadros de demencia, especialmente en la enfermedad de Alzheimer <sup>(42)</sup>. La atrofia astroglial produce cambios tempranos en la plasticidad sináptica y deterioro cognoscitivo temprano que se desarrollan antes de que se presenten las alteraciones neurodegenerativas.

### *APOE-4*

En el estudio longitudinal sobre el envejecimiento en Amsterdam se observó que la presencia del alelo 4 de la apolipoproteína epsilon (APOE-4) se relaciona con mayor deterioro de las funciones de memoria y un menor desempeño en el Mini Mental State y en el Verbal Learning Test <sup>(43)</sup>.

Además, el alelo APOE-4 predice la tasa de deterioro motriz de los adultos mayores y su presencia es signo de un mayor deterioro motor aun cuando se controlen otros factores como raza, deterioro cognoscitivo, índice de masa corporal y factores de riesgo vascular <sup>(44)</sup>.

### *Estrés oxidativo*

Cambios en el estrés oxidativo están relacionados con la aparición de demencia vascular y enfermedad de Alzheimer. Las mayores concentraciones de especies reactivas de oxígeno (ROS) en la vasculatura reducen la biodisponibilidad de óxido nítrico y aumentan la disfunción del endotelio incrementando la frecuencia de enfermedad cerebrovascular que está asociada con la demencia vascular <sup>(45)</sup>. En la enfermedad de Alzheimer se ha observado que el aumento de los péptidos beta amiloides incrementa la producción de ROS. Estos dos hechos, han hecho suponer a algunos

---

autores que el estrés oxidativo es un factor etiológico subyacente en ambas formas de demencia <sup>(32,45)</sup>.

### ***Déficit colinérgico***

La anatomía y la irrigación del sistema neuronal colinérgico lo hacen sensible a los efectos deletéreos de la hipertensión arterial, la hipoperfusión cerebral y las lesiones cerebrovasculares isquémicas <sup>(46)</sup>. La edad y las alteraciones en el sistema colinérgico producen alteraciones cognitivas, que subyacen tanto en la demencia vascular como en la enfermedad de Alzheimer.

El déficit colinérgico en los pacientes con DV es el resultado de la isquemia de los núcleos colinérgicos del cerebro medio que son irrigados por las arterias penetrantes procedentes de la arteria cerebral media, que son altamente susceptibles a los efectos de la hipertensión arterial, o a lesiones isquémicas en los ganglios basales o en la sustancia blanca que interrumpen las proyecciones colinérgicas corticales. Además, la estimulación colinérgica produce aumento del flujo sanguíneo en la corteza cerebral.

Estos hechos podrían explicar los buenos resultados terapéuticos obtenidos con los inhibidores de la acetilcolinesterasa en pacientes con demencia vascular, al mejorar las funciones cognitivas, la conducta y las actividades del diario vivir <sup>(46)</sup>.

## **DIAGNÓSTICO CLÍNICO**

Como se ha comentado anteriormente, los hallazgos neuropatológicos no son patognomónicos ni de la enfermedad de Alzheimer ni de la demencia vascular y, por el contrario, en ambas entidades se puede observar las mismas lesiones, ya se trate de las placas de amiloide como de las alteraciones en la microcirculación cerebral y en la barrera hematoencefálica <sup>(47)</sup>. Además, el curso clínico puede ser insidioso en ambas entidades lo que dificulta el diagnóstico preciso.

El diagnóstico clínico de la demencia vascular, de acuerdo con ROMÁN *et al.* <sup>(48)</sup> debe tener en cuenta las siguientes características:

- La heterogeneidad del síndrome y los subtipos patológicos que incluyen ACV isquémicos y hemorrágicos, eventos cerebrales hipóxicos e isquémicos y leucoencefalopatía senil.
- La variabilidad en el curso clínico que puede ser estática, progresiva o remitente.
- La especificidad de los hallazgos clínicos tempranos en el curso como alteraciones en la marcha, incontinencia y cambios en el humor o en la personalidad del paciente.
- La necesidad de establecer una relación en el tiempo entre el ACV y la aparición de los síntomas de demencia.
- La importancia de las neuroimágenes para apoyar los hallazgos clínicos.
- El valor de las pruebas neuropsicológicas para documentar y precisar el compromiso de los múltiples dominios cognoscitivos.
- El diseño de un protocolo para las evaluaciones neuropatológicas y los estudios clínicos, radiológicos y neuropsicológicos.

Estos criterios, de acuerdo con el grupo NINDS-AIREN constituyen una guía para los estudios neuroepidemiológicos que permitirá estratificar los niveles de certeza del diagnóstico clínico (definitivo, probable y posible).

El diagnóstico precoz de las alteraciones microvasculares cerebrales requiere de técnicas específicas y costosas, no siempre disponibles para el clínico. PATTON *et al.* sugieren emplear el análisis de los diferentes aspectos de la microvascularización de la retina como un marcador de estado de la microcirculación cerebral, dado que ambas circulaciones comparten aspectos morfológicos y fisiológicos y la retina, desde el punto de vista embriológico, es una prolongación del diencefalo <sup>(49)</sup>. El estudio de la circulación en la retina nos permitiría identificar a los individuos en riesgo de presentar patología vascular cerebral, como la demencia vascular.

## PREVENCIÓN

Resulta obvio pensar que el tratamiento precoz de los factores de riesgo, especialmente la hipertensión arterial y la diabetes previene el desarrollo de los cuadros de demencia <sup>(22)</sup>.

La demencia vascular es una enfermedad heterogénea que posee diferentes subtipos clínicos y variados mecanismos etiopatológicos que hacen difícil su diagnóstico y tratamiento.

Los estudios aleatorios de prevención primaria y secundaria de la demencia vascular han mostrado que al controlar los factores de riesgo se logra detener la progresión de la enfermedad, especialmente cuando se controlan la hipertensión arterial y la diabetes<sup>(50,51)</sup>. Estas estrategias deben ser implementadas desde la atención primaria para prevenir la demencia, reducir los ACV y algunos de los mecanismos involucrados en la neurodegeneración y muerte celular.

El tratamiento ideal debe incluir intervenciones cognoscitivas y estrategias farmacológicas de rehabilitación asociadas a psicoterapia cognoscitiva comportamental y, por otro lado, es preciso tener en cuenta a los familiares del paciente y diseñar para ellos terapias de psicoeducación y apoyo y, en algunos casos, terapias de familia<sup>(52)</sup>.

El tratamiento curativo, a pesar de los resultados prometedores logrados con los inhibidores de la acetilcolinesterasa y la memantina es, hoy en día, ineficaz en los casos de demencia moderada y grave<sup>(53)</sup>. Además, hoy en día, su uso en el tratamiento de la DV no ha sido aprobado en varios países.

### *Inhibidores de la acetilcolinesterasa*

Los inhibidores de la colinesterasa (IACO) han mostrado ser superiores al placebo en el tratamiento del déficit cognoscitivo vascular y los casos leves de la DV, pero los datos son insuficientes para recomendar su empleo sistemático.<sup>(53)</sup> Los resultados más prometedores se han logrado con el donepezilo y la galantamina<sup>(54)</sup>.

Los resultados obtenidos con los IACO apoyan la teoría que supone la existencia de alteraciones en el sistema colinérgico cerebral como sustrato neurobiológico de la demencia vascular y en la enfermedad de Alzheimer<sup>(46)</sup>.

**Donepezilo.** Varios estudios han mostrado su eficacia en el tratamiento de los estados leves a moderados de la DV.

Los estudios de análisis combinado con 1219 pacientes de 109 centros de Estados Unidos, Europa, Canadá y Australia mostraron mejoría en las funciones cognitivas, el funcionamiento global y las actividades del diario vivir al cabo de seis meses de tratamiento <sup>(55,56)</sup>.

La dosis diaria es de 5-10 mg, aun cuando los estudios parecer mostrar que se obtienen mejores resultados con 10 mg <sup>(56)</sup>.

Es un fármaco bien tolerado, los efectos colaterales (náuseas, diarrea, anorexia, calambres) son transitorios y en pocas ocasiones el tratamiento debe ser suspendido por los efectos indeseables <sup>(46,56)</sup>.

**Rivastigmina.** Es una molécula de segunda generación de los IACO que inhibe la acetilcolinesterasa y la butirilcolinesterasa. Es metabolizada en la sinapsis y no por las enzimas del citocromo P450, por lo cual no presenta interacciones con otras medicaciones <sup>(46)</sup>.

Ha sido aprobado para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y ha mostrado ser particularmente eficaz en prevenir y controlar las manifestaciones neuropsiquiátricas y comportamentales de la demencia de Alzheimer y de la demencia por cuerpos de Lewis.

Su perfil farmacológico la hace potencialmente útil en el tratamiento de la demencia vascular subcortical y la demencia mixta <sup>(46, 57, 58)</sup> y ha mostrado ser más eficaz en pacientes con hipertensión arterial <sup>(46)</sup>. En los pocos estudios abiertos con pacientes con demencia vascular subcortical se ha observado mejoría en la atención, las funciones ejecutivas y la apatía <sup>(57)</sup>.

Sin embargo, son necesarios estudios doble ciego controlados con placebo para precisar su eficacia terapéutica.

La dosis promedio es 6-12 mg diarios, repartida es dos tomas y administrada con las comidas.

Los efectos secundarios más frecuentes son náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal, inapetencia, dispepsia, vértigo y cefalea.

**Galantamina.** Es un alcaloide terciario e inhibidor específico y reversible de la acetilcolinesterasa, que posee efectos moduladores sobre los receptores nicotínicos centrales y ha sido aprobado para el tratamiento de los casos leves y moderados de Alzheimer.

---

En el tratamiento de la demencia vascular ha mostrado en estudios controlados ser superior al placebo y mejorar las alteraciones cognoscitivas y las actividades de la vida diaria en pacientes con demencia leve a moderada <sup>(59)</sup>.

La dosis de iniciación es de 8 mg día (4 mg dos veces al día) la cual debe ser incrementada paulatinamente hasta alcanzar la dosis de 24 mg diarios.

Los efectos secundarios reportados más frecuentemente son depresión, agitación e insomnio <sup>(46)</sup>.

### ***Memantina***

Es un antagonista no competitivo de los receptores NMDA (*N-metil-D-aspartato*), de afinidad moderada y voltaje dependiente, que bloquea los efectos de los niveles tónicos de glutamato elevados patológicamente que pueden ocasionar disfunción neuronal. El mal funcionamiento de la neurotransmisión glutamatérgica, en particular en los receptores NMDA, contribuye tanto a la expresión de los síntomas cognoscitivos como a la progresión de la enfermedad hacia demencia neurodegenerativa.

Ha mostrado poseer eficacia moderada en el tratamiento de la demencia vascular en estudios doble ciego, grupos paralelos, controlados con placebo y aleatorizados, de acuerdo con una reciente revisión de Cochrane <sup>(60)</sup>.

En otros estudios ha mostrado tener un papel neuroprotector, especialmente en la sustancia blanca <sup>(61)</sup>.

Es bien tolerada. La dosis inicial es de 5 mg en la mañana, dosis que debe incrementarse paulatinamente en 5 mg cada semana hasta alcanzar la dosis de 20 mg diarios.

Se debe evitar su administración concomitante con otros antagonistas del receptor NMDA como la amantadina, la ketamina y el dextrometorfano, porque puede provocar reacciones adversas y síntomas de psicosis tóxica. Los efectos secundarios más frecuentes son cefalea, vértigo, fatiga, ansiedad, vómito y confusión mental.

## CONCLUSIONES

La demencia vascular es una enfermedad heterogénea que posee diferentes subtipos clínicos y variados mecanismos etiopatológicos que hacen difícil su diagnóstico y tratamiento.

El diagnóstico del déficit cognoscitivo vascular resulta útil para diagnosticar en forma precoz la demencia vascular y actuar en forma rápida y adecuada sobre las complejas interacciones entre los factores de riesgo vascular, los factores etiológicos de la enfermedad cerebrovascular, las diferencias individuales y las características de los trastornos cognoscitivos.

Aun cuando, hoy en día, no se cuenta con un tratamiento específico, el empleo de los inhibidores selectivos de la acetilcolinesterasa o la memantina permite detener el progreso del déficit cognoscitivo en los pacientes con demencia vascular leve a moderada.

## REFERENCIAS SELECCIONADAS

1. Román GC. Facts, myths, and controversies in vascular dementia. *J Neurol Sci.* 2004 Nov; 226 (1-2): 49-52.
2. Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, *et al.* Vascular dementia (VaD): diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology.* 1993; 43: 250-260.
3. Rocca WA, Kokmen E. *Frequency and distribution of vascular dementia.* *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 1999 Oct; 13 suppl, 3: S9-S14.
4. Bermejo-Pareja F, Benito-León J, Vega S, Medrano MJ, Román GC; Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Incidence and subtypes of dementia in three elderly populations of central Spain. *J Neurol Sci.* 2008 Jan; 15; 264 (1-2): 63-72.
5. Rocca WA, Hofman A, Brayne C, Breteler MM, Clarke M, Copeland JR, *et al.* The prevalence of vascular dementia in Europe: facts and fragments from 1980-1990 studies. EURODEM-Prevalence Group. *Ann Neurol.* 1991 Dec; 30 (6): 817-824.
6. Román GC. *The epidemiology of vascular dementia.* *Handb Clin Neurol.* 2008; 89: 639-658.
7. Pradilla G, Vesga BE, León-Sarmiento FE y grupo GENECO. Estudio neuroepidemiológico nacional (EPINEURO) colombiano. *Rev Panam Salud Public.* 2003; 14 (2): 104-111.
8. Díaz-Cabezas R, Ruano-Restrepo MI, Chacón-Cardona JA, Vera-González A. Perfil neuroepidemiológico en la zona centro del departamento de Caldas (Colombia), años 2004-2005. *Rev Neurol.* 2006; 43: 646-652.

9. Tatemichi TK. How acute brain failure becomes chronic: a view of the mechanisms of dementia related to stroke. *Neurology*. 1990 Nov; 40 (11): 1652-1659.
10. Sachdev P. Vascular cognitive disorder. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1999; 14: 402-403.
11. Román GC, Sachdev P, Royall DR, Bullock RA, Orgogozo JM, et al. Vascular cognitive disorder: a new diagnostic category updating vascular cognitive impairment and vascular dementia. *J Neurol Sci*. 2004 Nov; 226 (1-2): 81-7.
12. Erkinjuntti T. Diagnosis and management of vascular cognitive impairment and dementia. *J Neural Transm Suppl*. 2002; (63): 91-109.
13. Erkinjuntti T, Gauthier S. The Concept of Vascular Cognitive Impairment. *Front Neurol Neurosci*. 2009; 24: 79-85.
14. Erkinjuntti T, Inzitari D, Pantoni L, Wallin A, Scheltens P, et al. Research criteria for subcortical vascular dementia in clinical trials. *J Neural Transm*. 2000; suppl, 59: 23-30.
15. Erkinjuntti T. Subcortical vascular dementia. *Cerebrovasc Dis*. 2002; 13 suppl, 2: 58-60.
16. Chui HC. Subcortical ischemic vascular dementia. *Neurol Clin*. 2007 Aug; 25 (3): 717-740.
17. Chui H. Dementia due to subcortical ischemic vascular disease. *Clin Cornerstone*. 2001; 3 (4): 40-51.
18. Mungas D, Jagust WJ, Reed BR, Kramer JH, Weiner MW, Schuff N, Norman D, Mack WJ, Willis L, Chui HC. MRI predictors of cognition in subcortical ischemic vascular disease and Alzheimer's disease. *Neurology*. 2001 Dec; 57 (12): 2229-2235.
19. Giannakopoulos P, Kövari E, Herrmann FR, Hof PR, Bouras C. Interhemispheric distribution of Alzheimer disease and vascular pathology in brain aging. *Stroke*. 2009 Mar; 40 (3): 983-986.
20. Carey CL, Kramer JH, Josephson SA, Mungas D, Reed BR, Schuff N, et al. Subcortical lacunes are associated with executive dysfunction in cognitively normal elderly. *Stroke*. 2008 Feb; 39 (2): 397-402.
21. Jokinen H, Kalska H, Ylikoski R, Madureira S, van der Flier WM, et al. Longitudinal Cognitive Decline in Subcortical Ischemic Vascular Disease - The LADIS Study. *Cerebrovasc Dis*. 2009 Mar; 10; 27 (4): 384-391.
22. Román GC. Vascular dementia prevention: a risk factor analysis. *Cerebrovasc Dis*. 2005; 20 suppl, 2: 91-100.
23. Viswanathan A, Rocca WA, Tzourio C. Vascular risk factors and dementia: how to move forward? *Neurology*. 2009 Jan; 27; 72 (4): 368-374.
24. Azad NA, Al Bugami M, Loy-English I. Gender differences in dementia risk factors. *Med*. 2007 Jun; 4 (2): 120-129.
25. Kennelly SP, Lawlor BA, Kenny RA. Blood pressure and the risk for dementia: a double edged sword. *Ageing Res Rev*. 2009 Apr; 8 (2): 61-70.

26. Purandare N, Burns A. Cerebral emboli in the genesis of dementia. *J Neurol Sci*. 2009 Feb; 26.
27. Gold G, Kövari E, Herrmann FR, Canuto A, Hof PR *et al*. Cognitive consequences of thalamic, basal ganglia, and deep white matter lacunes in brain aging and dementia. *Stroke*. 2005 Jun; 36 (6): 1184-1188.
28. Román GC. Brain hypoperfusion: a critical factor in vascular dementia. *Neurol Res*. 2004 Jul; 26 (5): 454-458.
29. Téllez-Vargas J. El síndrome demencial. En: Téllez-Vargas J, Taborda LC, Burgos C. *Psicopatología clínica: el síntoma en la neurociencia*. Segunda edición. Nuevo Milenio Editores. Bogotá. 2003; 415-432.
30. Kuczynski B, Jagust W, Chui HC, Reed B. An inverse association of cardiovascular risk and frontal lobe glucose metabolism. *Neurology*. 2009 Feb; 24; 72 (8): 738-743.
31. Sá-Roriz-Filho J, Sá-Roriz TM, Rosset I, Camozzato AL, Santos AC, *et al*. (Pre)diabetes, brain aging, and cognition. *Biochim Biophys Acta*. 2009 May; 1792 (5): 432-443.
32. Stewart R, Liolitsa D. Type 2 diabetes mellitus, cognitive impairment and dementia. *Diabet Med*. 1999 Feb; 16 (2): 93-112.
33. Whitmer RA. The epidemiology of adiposity and dementia. *Curr Alzheimer Res*. 2007 Apr; 4 (2): 117-122.
34. Fitzpatrick AL, Kuller LH, Lopez OL, Diehr P, O'Meara ES, *et al*. Midlife and late-life obesity and the risk of dementia: cardiovascular health study. *Arch Neurol*. 2009 Mar; 66 (3): 336-342.
35. Seshadri S. Elevated plasma homocysteine levels: risk factor or risk marker for the development of dementia and Alzheimer's disease? *J Alzheimer Dis*. 2006 Aug; 9 (4): 393-398.
36. Peters R, Poulter R, Warner J, Beckett N, Burch L, Bulpitt C. *Smoking, dementia and cognitive decline in the elderly, a systematic review*. *BMC Geriatr*. 2008 Dec; 8: 36-40.
37. Willi C, Bodenmann P, Ghali WA, Faris PD, Cornuz J. Active smoking and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2007 Dec; 298 (22): 2654-2664.
38. Colimon N, Martan V, Mendoza C. Manifestaciones neuropsiquiátricas de la demencia vascular. Reporte de un caso. *Rev Col Psiquiatría*. 2005 Jun; 34 (2): 302-312.
39. Gaete JM, Bogousslavsky J. Post-stroke depression. *Expert Rev Neurother*. 2008 Jan; 8 (1): 75-92.
40. Reyes S, Viswanathan A, Godin O, Dufouil C, Benisty S, *et al*. Apathy: a major symptom in CADASIL. *Neurology*. 2009 Mar; 72 (10): 905-910.
41. Staekenborg SS, van Straaten EC, van der Flier WM, Lane R, Barkhof F, Scheltens P. Small vessel versus large vessel vascular dementia: Risk factors and MRI findings. *J Neurol*. 2008 Nov; 255 (11): 1644-1651.

42. Rodríguez JJ, Olabarria M, Chvatal A, Verkhatsky A. Astroglia in dementia and Alzheimer's disease. *Cell Death Differ.* 2009 Mar; 16 (3): 378-385.
43. Dik MG, Jonker C, Comijs HC, Bouter LM, Twisk JW, van Kamp GJ, Deeg DJ. Memory complaints and APOE-epsilon4 accelerate cognitive decline in cognitively normal elderly. *Neurology.* 2001 Dec; 26; 57 (12): 2217-2222.
44. Buchman AS, Boyle PA, Wilson RS, Beck TL, Kelly JF, Bennett DA. Apolipoprotein E4 allele is associated with more rapid motor decline in older persons. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2009 Jan-Mar; 23 (1): 63-69.
45. Bennett S, Grant MM, Aldred S. Oxidative Stress in Vascular Dementia and Alzheimer's Disease: A Common Pathology. *J Alzheimer Dis.* 2009 Feb; 16 (4): 673-680.
46. Román GC. Cholinergic dysfunction in vascular dementia. *Curr Psychiatry Rep.* 2005; 7: 18-26.
47. Kalaria RN. Comparison between Alzheimer's disease and vascular dementia: implications for treatment. *Neurol Res.* 2003 Sep; 25 (6): 661-664.
48. Román GC, Tatemichi 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 Feb; 43 (2): 250-260.
49. Patton N, Aslam T, Macgillivray T, Pattie A, Deary IJ, Dhillion B. Retinal vascular image analysis as a potential screening tool for cerebrovascular disease: a rationale based on homology between cerebral and retinal microvasculatures. *J Anat.* 2005 Apr; 206 (4): 319-348.
50. Zekry D. Front Is It Possible to Treat Vascular Dementia? *Neurol Neurosci.* 2009; 24: 95-106.
51. Román GC. Vascular dementia revisited: diagnosis, pathogenesis, treatment, and prevention. *Med Clin North Am.* 2002 May; 86 (3): 477-499.
52. Black SE. Therapeutic issues in vascular dementia: studies, designs and approaches. *Can J Neurol Sci.* 2007 Mar; 34 suppl 1: S125-S130.
53. Kavirajan H, Schneider LS. Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Neurol.* 2007 Sep; 6 (9): 782-792.
54. Demaerschalk BM, Wingerchuk DM. Treatment of vascular dementia and vascular cognitive impairment. *Neurologist.* 2007 Jan; 13 (1): 37-41.
55. Román GC, Wilkinson DG, Doody RS, Black SE, Salloway SP, Schindler RJ. Donepezil in vascular dementia: combined analysis of two large-scale clinical trials. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2005; 20 (6): 338-344.
56. Malouf R, Birks J. Donepezil for vascular cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; (1): CD004395.

- 
57. Román GC. Rivastigmine for subcortical vascular dementia. *Expert Rev Neurother.* 2005 May; 5 (3): 309-313.
  58. Vincent S, Lane R. Rivastigmine in vascular dementia. *Int Psychogeriatr.* 2003; 15 suppl 1: 201-205.
  59. Erkinjuntti T, Kurz A, Gauthier S, *et al.* Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial. *Lancet.* 2002; 359: 1283-1290.
  60. McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Apr; 19, (2): CD003154.
  61. Stys PK, Lipton SA. White matter NMDA receptors: an unexpected new therapeutic target? *Trends Pharmacol Sci.* 2007 Nov; 28 (11): 561-566.

