

# La importancia de reconocer el trastorno cognitivo vascular y su rol en la prevención de demencia vascular

Nilton Custodio<sup>1,2,3</sup>, David Lira<sup>1,3</sup>, Rosa Montesinos<sup>1,4</sup>, Liliana Bendezú<sup>1,3</sup>, Juan Escobar<sup>1</sup>, Patricia Cortijo<sup>5</sup>

## RESUMEN

Con el redescubrimiento de las causas vasculares en el deterioro cognitivo, el concepto de trastorno cognitivo vascular (TCV) busca cambiar los paradigmas establecidos en el antiguo concepto de demencia vascular. El TCV sería el resultado de una cascada de eventos: los factores de riesgo vascular conducen a enfermedad vascular cerebral, la cual origina injuria vascular cerebral en las vías nerviosas importantes para la cognición. Tanto el TCV como la enfermedad de Alzheimer (EA) se incrementan exponencialmente con la edad y sus interacciones son comunes y controversiales. No obstante la capacidad de los criterios de consenso actuales para distinguir TCV de EA es limitada, la identificación en estadios tempranos nos va a dar la oportunidad de influir sobre la tasa de progresión de la enfermedad. Actualmente, la prevención primaria y secundaria es esencialmente la misma establecida para ictus, mientras que el tratamiento sintomático de TCV es similar a EA.

**Palabras claves:** Trastorno cognitivo vascular, demencia vascular, factores de riesgo vascular.

## ABSTRACT

With the rediscovering of the importance of vascular causes related to cognitive impairment, the new concept of vascular cognitive impairment (VCI) seeks to change the paradigms established in the old concept of vascular dementia. The VCI is the outcome of a cascade of events: vascular risk factors lead to vascular disease which causes vascular brain injury (VBI) in the nervous network important for cognition. Both VCI and Alzheimer's disease (AD) increase exponentially with age, and their interactions are common and controversial. However, the capacity of current consensus criteria to distinguish VCI from AD is limited, the identification of cases at the earliest possible stage will give us the excellent opportunity to provide medical treatment that may retard the disease rate of progression. Currently, the primary and secondary prevention of VCI is essentially the same for stroke, whereas the symptomatic treatment of VCI is similar to AD.

**Keywords:** Vascular cognitive impairment, vascular dementia, vascular risk factors.

1. Unidad de Diagnóstico de Deterioro Cognitivo y Prevención de Demencia. Clínica Internacional. Lima Perú.
2. Unidad de Investigación. Clínica Internacional. Lima Perú.
3. Servicio de Neurología. Clínica Internacional. Lima Perú.
4. Servicio de Medicina Física y Rehabilitación. Clínica Internacional. Lima Perú.
5. Unidad de Neuropsicología. Clínica Internacional. Lima Perú.

**Correspondencia:** Dr. Nilton Custodio. E-mail: niltoncustodio@neuroconsultas.com

Recién a finales de la década del 60, gracias a los trabajos de Blessed y col.<sup>2</sup> se demostró que la carga patológica en individuos con demencia de inicio tardío era predominantemente como consecuencia de enfermedad neurodegenerativa.

## INTRODUCCIÓN

Desde la primera descripción clínico-patológica realizada por Alois Alzheimer en 1907, en una mujer fallecida a los 54 años de edad quien experimentó rápida declinación cognitiva y trastornos conductuales, y a pesar de la detallada descripción de los cambios ateroscleróticos, incluyendo proliferación endotelial y neo-vascularización, asociados a las placas seniles y ovillos neuro-fibrilares;<sup>1</sup> la clasificación de demencia prestó gran importancia a las demencias de origen degenerativo. Otra de las consecuencias de la descripción de Alzheimer fue que el término demencia presenil (ahora conocida como demencia de inicio temprano, de inicio < 65 años de edad) fue atribuido principalmente a EA; mientras que demencia senil (demencia de inicio tardío, ≥ 65 años de edad) fue atribuido al envejecimiento, y ser probablemente causada por cambios ateroscleróticos, y luego con el paso de los años, se asumió que podría ser atribuida principalmente a demencia vascular (DV). Recién a finales de la década del 60, gracias a los trabajos de Blessed y col.<sup>2</sup> se demostró que la carga patológica en individuos con demencia de inicio tardío era predominantemente como consecuencia de enfermedad neurodegenerativa, sobre todo EA, lo cual condujo a la redefinición de demencia senil. Desde 1991 se han sucedido una serie de reuniones con la finalidad de alcanzar consensos para la definición de DV. En 1992, Hachinski llama la atención sobre la carga que va a representar en el futuro la DV.<sup>3</sup> En febrero de 1993, se publican los criterios del National Institute of Neurological Disorders and Stroke y la Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences (NINDS-AIREN) para DV.<sup>4</sup> Pronto, Hachinski y Bowler proponen una "redefinición radical" para DV y acuñan el nombre de Trastorno Cognitivo Vascular (TCV),<sup>5,6</sup> como un término que reemplace a DV y que incluya todas las formas de compromiso cognitivo secundario a enfermedad vascular cerebral (EVC), desde deterioros leves hasta demencia. Los sólidos argumentos en contra

de DV y a favor de TCV de Hachinski y Bowler son:<sup>5,6</sup> Primero, la definición inapropiada de demencia basada en la típica pérdida de memoria de la EA, cuando en DV los problemas de memoria se presentan en el curso tardío de la evolución de la enfermedad, siendo los problemas en las habilidades ejecutivas los primeros en hacerse notar; y segundo, el nivel de compromiso cognitivo requerido evita la identificación de casos tempranos y limita la posibilidad de medidas preventivas. En ese sentido TCV es un concepto amplio en el cual se incluyen pacientes que van a ir en un continuum de compromiso cognitivo resultado de EVC, con rangos desde pacientes con alto riesgo sin una deficiencia cognitiva ("Cerebro en riesgo" es decir, individuos con factores de riesgo vascular), que pueden evolucionar a enfermedad vascular cerebral, luego podrían tener injuria vascular cerebral y finalmente terminar en demencia (Figura 1). Posteriormente, Román<sup>7</sup> propone limitar el término TCV a casos de compromiso cognitivo de naturaleza vascular sin demencia (TCV-sD), dejando intacto el término DV para pacientes con formas más severas de desorden cognitivo vascular, originando así una nueva definición: Desorden Cognitivo Vascular (DCV). En ese sentido, Sachdev<sup>8</sup> le da un respaldo a la propuesta de la denominación DCV para el gran número de pacientes con demencia y declinación cognitiva de etiología vascular, el cual podría incluir el grupo de síndromes y enfermedades caracterizadas por trastorno cognitivo resultado de una etiología vascular. Las principales categorías propuestas de DCV son: TCV (ó TCV-sD), DV, y demencia mixta (DM).

A pesar de la falta de consenso para la denominación exacta de esta entidad nosológica, es importante resaltar su importancia en el aspecto preventivo, pues la carga de DV podría disminuir en el futuro con el impacto que tendrá el control de los factores de riesgo vascular, pues con ello tendríamos menos cerebros en riesgo, menos EVC, y menos injuria vascular cerebral. Nuestro objetivo es describir los términos relacionados a DV, así como sus aspectos epidemiológicos, patogénesis, características clínicas, criterios diagnósticos actuales y algunos aspectos del tratamiento, con especial énfasis en la prevención.

## DEFINICIÓN DE TÉRMINOS RELACIONADOS A DEMENCIA VASCULAR:

**Demencia:** Según los criterios revisados del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)<sup>9</sup> se requiere documentar deterioro de memoria, además de compromiso de por lo menos un dominio cognitivo adicional (lenguaje, praxia, juicio, atención, cálculo o habilidades

Figura 1. "Hipótesis Vascular" del Trastorno Cognitivo Vascular / Demencia Vascular



visuo-espaciales), los cuales interfieren con el funcionamiento ocupacional o social y tiene que existir evidencia de ausencia de desorden sistémico o cerebral que pueda explicar la causa primaria del deterioro cognitivo.

**Demencia pre-senil y demencia senil:** Definen el deterioro cognitivo según la edad de presentación de los síntomas; así demencia presenil o demencia de inicio temprano, se manifiesta antes de los 65 años de edad; mientras que demencia senil o demencia de inicio tardío, se presenta en individuos  $\geq 65$  años de edad.<sup>10</sup> Son términos que no deberían usarse, pues presupone erróneamente que las personas de la tercera edad tienen un deterioro cognitivo asociado a edad, el cual puede ser parte de la evolución cognitiva de la edad; pero excluye la posibilidad de realizar una exhaustiva evaluación para definir la etiología de la demencia.

**Demencia tipo Alzheimer:** Los criterios del National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA)<sup>11</sup> para definir "EA definitiva" requieren características clínicas para "EA probable" y confirmación en la autopsia. Un diagnóstico de "EA probable" requiere deficiencias en dos o más áreas de la cognición, incluyendo memoria, la cual empeora progresivamente, y debe ser confirmado por evaluaciones clínicas y neuro-psicológicas y no debe estar asociada a delirio u otra enfermedad cerebral o sistémica que podría explicar la causa de la demencia. El diagnóstico es soportado por el compromiso en las actividades de la vida diaria y presencia de síntomas conductuales. Otras características de soporte incluyen resultados normales en los exámenes de laboratorio.

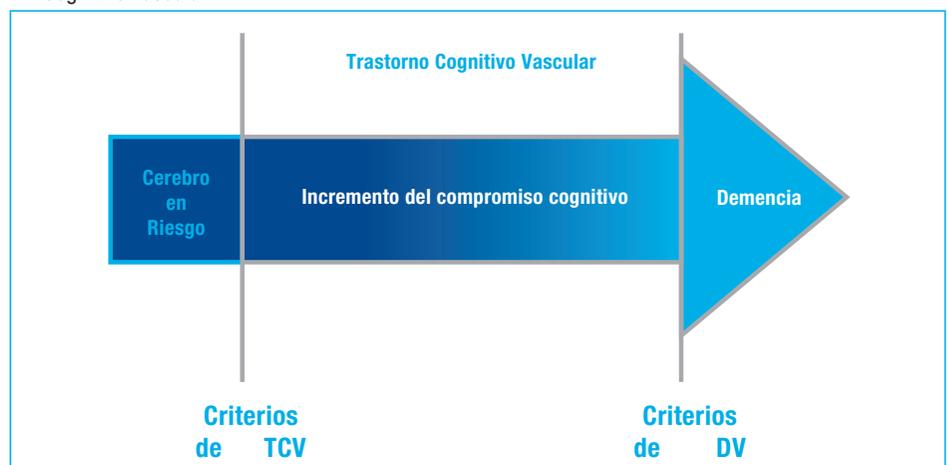
**Demencia Vascular:** Basados en los conservadores criterios del NINDS-AIREN,<sup>4</sup> es necesario demostrar evidencia de compromiso de la memoria y al menos dos otras áreas cognitivas, además de evidencia de lesión vascular cerebral (signos neurológicos focales e infartos/lesión de sustancia blanca en las imágenes cerebrales) y que el inicio de la demencia se presente dentro de los 3 meses de producido el ictus cerebral. Los criterios del Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers (ADDC)<sup>12</sup> son más liberales debido a que ellos no exigen un disturbio prominente de la memoria, no requiere signos neurológicos focales y requiere en las imágenes cerebrales de un infarto con una relación temporal con el inicio de los síntomas cognitivos, o dos infartos localizados fuera del cerebelo como evidencia suficiente para DV probable. En el contexto actual, DV puede ser definida como deficiencia del control ejecutivo que origina pérdida de la función de las

actividades de vida diaria instrumentales, sin necesidad de evidencia clínica de lesión neurológica focal y con por lo menos alguna evidencia de lesión de sustancia blanca, pudiendo esta ser focal o difusa, con o sin infarto. En el nuevo enfoque, DV estaría al final del continuum de una serie de sucesos originados por los factores de riesgo vascular-cerebral (Figura 1).

**Trastorno cognitivo vascular:** Agrupa todas las instancias donde el compromiso cognitivo puede ser atribuido a EVC y éste es mayor a lo esperado para el envejecimiento normal. DV vendría a ser un tipo localizado al final del TCV, donde el compromiso cognitivo es lo suficientemente severo para interferir con el funcionamiento social y ocupacional.<sup>13</sup> (Figura 2) El énfasis en definir TCV es llamar la atención en la prevención y tratamiento oportuno. El TCV es un síndrome o fenotipo causado por EVC. A diferencia de EA, TCV no es por sí mismo una enfermedad. TCV se origina con la aparición de los factores de riesgo vascular, los cuales generan EVC y luego injuria vascular cerebral (IVC), el cual según su localización genera diversos tipos de compromiso cognitivo. Todo hace suponer que en el futuro, el término TCV podría ser cambiado por el de Desorden Cognitivo Vascular (DCV),<sup>8</sup> dejando el término TCV restringido a individuos con factores de riesgo vascular, EVC, e IVC, pero que no califican para deterioro cognitivo, es decir el TCV sin demencia (TCV-sD), o el equivalente a trastorno cognitivo vascular leve, o pre-DV.

**Factores de riesgo vascular:** Son todos los factores de riesgo que han demostrado influir en el deterioro cognitivo de los individuos expuestos a un determinado factor. El grueso de las evidencias confirma las correlaciones entre edad,<sup>14</sup> hipertensión arterial,<sup>15,16</sup> hiperhomocisteinemia,<sup>17,18</sup> e hiperseñales de sustancia blanca, conocidas también como hiperintensidades de sustancia blanca o lesiones de sustancia blanca (LSB) en imágenes por resonancia magnética (IRM).<sup>19,20</sup> El control efectivo de la presión arterial (PA) entre sujetos hipertensos parece disminuir la tasa de progresión de lesiones de sustancia blan-

**Figura 2.** "Antiguo concepto" de Demencia Vascular y el "moderno concepto" de Trastorno Cognitivo Vascular



ca.<sup>16</sup> De la misma manera diabetes parece ser un factor de riesgo para EA y atrofia progresiva de sustancia gris, pero no hay datos claros sobre su rol en TCV.<sup>21,22</sup>

La angiopatía amiloide cerebral comprende un grupo de desórdenes, caracterizada por depósito de proteínas amiloidogénicas en la pared de los vasos sanguíneos cerebrales.

**Enfermedad vascular cerebral:** Son las lesiones vasculares que generan IVC e incluyen arterioesclerosis, aterosclerosis, angiopatía amiloide y CADASIL (Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy).<sup>10,13</sup> La arterioesclerosis es un término patológico referido a degeneración hialina del músculo liso de arteriolas pequeñas (600 a 900  $\mu$  de diámetro). La aterosclerosis está referida a una lesión inflamatoria iniciada por el depósito de colesterol que compromete la capa íntima de arterias que contienen lámina elástica interna. La angiopatía amiloide cerebral comprende un grupo de desórdenes, caracterizada por depósito de proteínas amiloidogénicas en la pared de los vasos sanguíneos cerebrales. Las proteínas depositadas pueden diferir ampliamente en la secuencia de aminoácidos, pero su conformación estructural es similar al Beta-amiloide. CADASIL es un desorden genético que afecta al gen Notch 3 y afecta las arterias pequeñas del cerebro. En la IRM se observa LSB con predilección del polo temporal, capsula externa, y cuerpo caloso, el cual es un patrón distintivo de la LSB de origen hipertensivo.<sup>10,13</sup>

**Injuria vascular cerebral:** Hace referencia a la lesión cerebral ocasionada por la EVC, la cual va a depender del tamaño de la arteria comprometida, por lo tanto tendremos lesión de grandes arterias y lesiones de pequeñas arterias. En el primer caso, puede ocasionar oclusión total y tendremos un infarto, con un cuadro clínico deficitario, generalmente motor; que en el curso de los meses, puede evolucionar hacia un cuadro clínico de deterioro cognitivo, que se conoce como demencia pos-ictus (o demencia post-stroke). En el caso de la IVC ocasionada por lesión de pequeñas arterias tenemos dos probables escenarios, que terminan en los clásicos síndromes de estado lacunar y síndrome de Binswanger, dependiendo de la oclusión completa o incompleta de la arteria.<sup>10,13</sup>

**Demencia mixta (DM):** Esta referida a la combinación de EA (patológicamente confirmada) y lesiones cerebrales isquémicas que construyen un cuadro clínico cognitivo de DV/TCV.<sup>23</sup> Sin embargo, también puede hacer referencia a la combinación de otras lesiones patológicas compatibles con otras enfermedades neurodegenerativas como de-

mencia fronto-temporal o demencia con cuerpos de Lewy y el efecto aditivo de las lesiones cerebrales isquémicas. Dado que la disfunción neurovascular parece tener un importante rol en la patogénesis de la EA, algunos investigadores consideraron que la EA podría ser un desorden vascular-cerebral primario.<sup>24</sup>

### TASA DE PREVALENCIA Y TASA DE INCIDENCIA EN DEMENCIA VASCULAR:

Los estimados de prevalencia e incidencia en DV son afectados por 2 factores principales: elección de los criterios diagnósticos y la disponibilidad de neuroimágenes. No obstante, DV es la segunda causa más común de demencia en la tercera edad, después de la enfermedad neurodegenerativa, EA. Históricamente, las tasas de prevalencia de DV han sido más elevadas en Asia comparada con los países occidentales.<sup>25</sup> En Japón, se encontró que DV era más frecuente que EA, como lo demuestran los resultados del estudio en Hisayama, donde la tasa de pacientes con DV comparado con EA variaron de 1,8:1 a 1,1:1 durante los años del estudio de 1985 a 1992.<sup>26</sup> Sin embargo, un estudio posterior realizado en China, reporta una prevalencia de 4,8% para EA y 1,1% para DV.<sup>27</sup> Además, otros estudios han mostrado una migración de la DV hacia EA, quizá reflejando el rápido incremento de la longevidad en tales países.<sup>28</sup> Estos resultados son comparables a las tasas estandarizadas para edad de 1,6% para DV en 11 estudios europeos conducidos por más de 10 años.<sup>29</sup> Las tasas de DV se incrementan con la edad, de la misma manera que EA, pero con un ligero aplanamiento de la curva. Por ejemplo se ha estimado que las tasas de EA se duplican cada 4,5 años, mientras que las tasas de DV se duplican cada 5,3 años.<sup>30</sup> No obstante los hombres son más afectados que las mujeres, el género femenino aumenta su prevalencia en edades más avanzadas, con lo cual la diferencia de sexo es menos pronunciada en la tercera edad.<sup>31</sup> Existen ciertos grupos de alto riesgo, como aquellos que han sufrido un ictus. Es posible diagnosticar demencia después de tres meses del ictus en el 20 a 30% de sujetos, y además un 25% podría desarrollar demencia en el curso de los próximos 3 años.<sup>32</sup> La tasa de incidencia de DV es aproximadamente 11 a 13 por 1000 personas/año.<sup>33,34</sup> En el Cardiovascular Health Study,<sup>33</sup> los afroamericanos experimentaron alta incidencia para DV, dependiente de edad en relación con los de raza blanca (27 vs 16 por 1000 personas/año entre los 75 y 84 años de edad).

### PATOGÉNESIS DEL TRASTORNO COGNITIVO VASCULAR:

Ante el inicio súbito de un síntoma y/o signo neurológico focal, estamos capacitados para localizar la lesión, confirmarla mediante imágenes, diagnosticar el ictus, sea isquémico o hemorrágico, y a partir de ello, identificar el factor etiológico. ¿Es posible extrapolar esta secuencia de fenómenos al concepto de TCV a través de la hipótesis vascu-

lar? (Figura 1) La respuesta es realmente difícil, pues no es fácil establecer directamente si el compromiso cognitivo es causado por injuria vascular cerebral, por varias razones: 1) Debido a que la IVC puede afectar cualquier región cerebral, no existe fenotipo neuro-conductual clásico único para TCV, pues se ha establecido hasta cinco subtipos (demencia post-ictus, demencia multi-infartos, demencia vascular isquémica subcortical, enfermedad de sustancia blanca y demencia mixta) 2) En población de la tercera edad, EA es un factor de confusión común difícil de cuantificar in vivo por la ausencia de un biomarcador confiable, de hecho, los casos de Demencia Mixta son frecuentes; y 3) No obstante, es posible atribuir que las LSB mayores de 2 a 4 mm en diámetro son el reflejo de IVC, no se logra establecer si estas lesiones son responsables del trastorno cognitivo.<sup>1,10,13</sup> De hecho, los términos “infarto estratégico” y “volúmenes críticos” para infartos y LSB son aún rudimentarios.<sup>35</sup> Debido las diversas fuentes de incertidumbre, la exactitud de criterios clínicos actuales para distinguir DV de EA, es limitada. Tengan en cuenta, que TCV/DV es un grupo de síntomas, no una enfermedad, por lo tanto el tratamiento es sólo sintomático, y busca aliviar los síntomas motores, sensoriales, cognitivos o conductuales. Así es que con este enfoque, el objetivo es revertir o minimizar los daños asociados con injuria vascular cerebral inicial o recurrente, a través de la prevención de los factores de riesgo.

### FACTORES DE RIESGO EN TRASTORNO COGNITIVO VASCULAR:

El análisis de los factores de riesgo vascular en DV están indefectiblemente asociados a EA, pues dichos factores no solo causan injuria isquémica, sí no además podrían acelerar la acumulación de las proteínas anormales típicas en EA, como el amiloide y tau fosforilada. Revisaremos inicialmente algunos estudios longitudinales basados en población y luego, algunos estudios que incluyan autopsias.

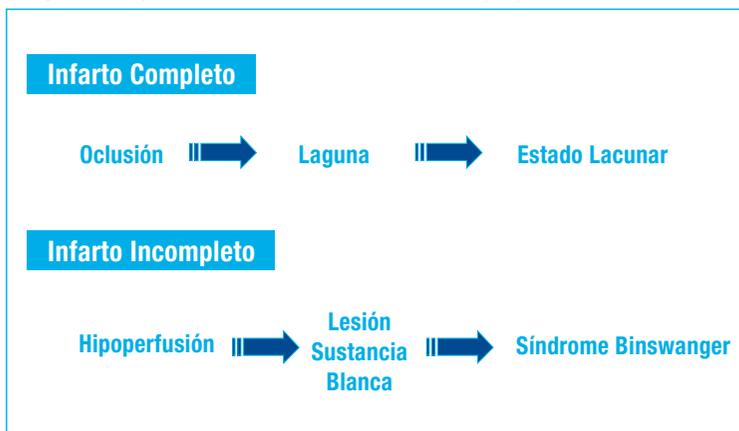
En un reporte del estudio Framingham un sub-grupo de 212 pacientes quienes presentaron un ictus isquémico incidente entre los años 1982 a 2001, fueron pareados con controles sanos y seguidos cognitivamente para detectar el desarrollo de demencia.<sup>36</sup> Durante los 10 años de seguimiento, el 19,3% de los pacientes con ictus isquémico, comparados con el 11% de los controles presentaron demencia (hazard ratio (HR): 2,0; 95% confidence interval [CI]: 1,4 a 2,9). El riesgo relativo (RR) para demencia fue ligeramente superior para hombres contra mujeres y también para ictus isquémico aterosclerótico vs cardioembólico. A diferencia de estudios previos, la diabetes no fue un factor de riesgo independiente para demencia post-ictus. En el Rotterdam Scan Study,<sup>37</sup> hipertensión de 5 a 20 años de duración fue asociado con un significativo incremento de LSB. En los participantes con más de 20 años de hipertensión y edad entre 60 y 70 años de edad al momento del seguimiento, el riesgo relativo de LSB subcortical y periventricular fue 24,3 (95% CI: 5,1 a 114,8) y 15,8 (95% CI:

3,4 a 73,5) respectivamente, comparado con los no hipertensos. En el Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC),<sup>38</sup> usando los siguientes test cognitivos: Delayed Word Recall Test (DWRT), Digital Symbol Substitution Test (DSS) y Fluency Word Test (FWT), se demostró una relación directa entre el grado de LSB y la disminución de la función cognitiva. En el North Manhattan Aging Study (NOMAS),<sup>39</sup> los investigadores siguieron 1138 individuos sin demencia en el basal (edad media 76,2) por un promedio de 5,5 años. Los 4 factores de riesgo (FR) (diabetes mellitus, hipertensión, cardiopatía y tabaquismo) fueron asociados con alto riesgo de EA ( $p < 0,10$ ), cuando se analizaron individualmente. El riesgo de EA se incrementa con el número de FR. La tasa de riesgo ajustada para EA probable por la presencia de 3 o más FR fue 3,4, comparado con ningún FR. En conclusión, el riesgo de EA se incrementa con el número de FR vascular. En el Cardiovascular Health Cognitive Study (CHCS) en 3608 participantes que fueron sometidos a evaluaciones cognitivas longitudinales usando un test cognitivo, el 3MS e IRM seriadas (con una escala de puntuación de 0 a 9 para LSB) entre 1991 y 1994, se demostró una fuerte correlación entre mayor severidad de lesión de SB con bajos puntajes en la evaluación cognitiva basal (menor rendimiento en el 3MS).<sup>40</sup> En 1919 sujetos con 2 IRM (una basal y otra, de seguimiento) realizadas en un lapso de 5 años, el 28% mostró empeoramiento de LSB. Aquellos con empeoramiento de LSB, experimentaron mayor declinación en el 3MS y en el Test de sustitución de dígitos y símbolos ( $p < 0,001$ ). Los predictores independientes de empeoramiento de LSB incluyeron tabaquismo e infarto en la IRM inicial.<sup>41</sup>

Ante el inicio súbito de un síntoma y/o signo neurológico focal, estamos capacitados para localizar la lesión, confirmarla mediante imágenes, diagnosticar el ictus, sea isquémico o hemorrágico, y a partir de ello, identificar el factor etiológico.

En los estudios prospectivos basados en población que incluyen autopsias se deja evidencia de la compleja interacción entre EVC y EA. Así, en el NUN study,<sup>42</sup> donde la tasa de autopsias de 88% fue elevada (146 de 161 muertes) entre los casos diagnosticados de EA por patología, la prevalencia de demencia fue 57% para aquellos sin infartos, 75% para aquellos con infartos de arterias grandes (OR 6,7 [95% CI = 0,9 a 48,3]) y 93% para aquellos con al menos un infarto lacunar (OR 20,7 [95% CI=1,5 a 288,0]). En ese mismo sentido; el Honolulu-Asia Aging Study (HAAS), un estudio suplementario del Honolulu Health Program, el cual comprendió a Japoneses-Americanos nacidos entre

**Figura 3.** Injuria Vascular Cerebral: Infarto de pequeñas arterias.



1900 a 1919, quienes estaban viviendo en al Isla de Oahu en 1965 (n=8006), el cual se inició en 1991(n=3734), y cada 3 años se administró un test cognitivo, el Cognitive Abilities Screening Instrument (CASI), también se logró elevadas tasas de autopsias. En el 2001, Petrovich,<sup>43</sup> reportó 220 autopsias consecutivas del estudio HAAS. Entre 79 casos de demencia, 34 casos fueron por EVC pura. En el 2002, White reporta 285 autopsias del mismo estudio.<sup>44</sup> Entre 118 pacientes con demencia o cognitivamente comprometidos, 36% fueron atribuidos a EA, y 30% fueron atribuidos en parte a microinfartos. En un estudio derivado de la cohorte HAAS se investigó si individuos con placas neuríticas (PN, o placas maduras o placas de amiloide), neocorticales escasas experimentan incremento en el riesgo de cruzar el umbral para demencia clínica cuando ellos tienen lesiones vasculares cerebrales coexistentes. Entre los 333 hombres autopsiados, 120 tenían demencia, 115 tenían resultados marginales y 98 eran cognitivamente normales. En hombres con formaciones neuro-fibrilares (ONF), la frecuencia de demencia se incrementó con el incremento en la densidad de PN, y se incrementó además ante la presencia de lesiones vasculares cerebrales. Una fuerte asociación se observa en hombres con escasas PN (1-3 /mm<sup>2</sup>) donde la frecuencia de demencia fue más del doble en sujetos con lesiones vasculares cerebrales coexistente (45% vs 20%). Entre todos los casos de demencia, 24% fueron relacionados a lesiones vasculares cerebrales.<sup>45</sup> Estos hallazgos sugieren que lesiones vasculares cerebrales están asociadas a un marcado exceso de demencia en casos con baja presencia de PN. Finalmente, el Religious Orders Study (ROS) es un estudio longitudinal, clínico-patológico de obispos, monjas y seminaristas de 40 centros en USA. Entre 1994 y 2004, 950 sujetos fueron enrollados, y la tasa de seguimiento anual con evaluación neuropsicológica fue del 95%. En 164 autopsias consecutivas, tanto EA como infartos macroscópicos fueron independientemente asociados con demencia. En el análisis de regresión logística, los infartos incrementaron el riesgo de demencia en el doble (OR: 2,12; 95% CI: 1,06 a 4,25). El riesgo de demencia se incrementó por 2,67 veces para infartos múltiples (OR: 2,67; 95% CI: 1,08 a 6,61). Simi-

larmente, volúmenes superiores a 33 ml incrementan el riesgo de demencia en 4,35 veces (OR: 4,35; 95% CI: 0,95 a 11,75).<sup>46,47</sup> No se encontró relación entre patología tipo EA e infartos. Cada unidad de patología de EA incrementó el riesgo de EA y éste no cambió después de asociarse a infarto. La presencia de uno o más infartos incrementa en forma independiente el riesgo de demencia. No hay interacción entre patología tipo EA e infartos para incrementar la probabilidad de demencia. El número, tamaño y distribución del infarto incrementa el riesgo de demencia, pero no interacciona con la patología tipo EA.<sup>46,47</sup> En conclusión, los infartos cerebrales contribuyen independientemente a la probabilidad de demencia pero no interactúan con la patología tipo EA para incrementar la probabilidad de demencia más allá de su efecto aditivo.

### Enfermedad Vascular Cerebral e Injuria Vascular Cerebral:

La EVC (arterioesclerosis, aterosclerosis, angiopatía amiloide y CADASIL) genera con el paso del tiempo diversas alteraciones que pueden ser resumidas en dos tipos de IVC (lesión de grandes arterias y lesiones de pequeñas arterias).<sup>10,13</sup> El infarto de grandes arterias genera el ya conocido síndrome deficitario, principalmente motor, y luego con el paso de los años, un cuadro clínico compatible con demencia post-ictus, como fue ya evidenciado en la cohorte del estudio Framingham por Cristina Ivan y colaboradores quienes realizaron un diseño de casos y controles para prospectivamente evaluar los factores de riesgo en pacientes con ictus.<sup>36</sup> Se demostró demencia en 19,3% de casos y en 11% de los controles. Es decir, que el ictus duplicó el riesgo de demencia. Cuando se ajustó para edad, sexo, educación, y exposición individual a factores de riesgo; el riesgo no disminuyó.

En el caso de la IVC ocasionada por lesión de pequeñas arterias dependiendo de la oclusión completa o incompleta de la arteria, tenemos dos probables escenarios, que terminan en los clásicos síndromes de estado lacunar y síndrome de Binswanger.<sup>48</sup> (Figura 3) Las lagunas son infartos profundos, pequeños, de < 2 cm diámetro, son únicos o múltiples, son clínicamente silentes o menos frecuentemente, sintomáticos. Las lagunas resultan de enfermedad de pequeños vasos con oclusión de la luz secundaria a arterioesclerosis debido a microateromas y lipohialinosis o embolismo, usualmente en pacientes con hipertensión arterial.<sup>49</sup> En el caso de oclusión incompleta de pequeñas arterias que genera el síndrome de Binswanger, estos pueden ser evidenciados en la IRM. Los focos de hiperseñal en sustancia blanca son denominados de distinta forma: Leucoaraiosis, lesiones hiperintensas, anillos y gorras periventriculares, lesiones de sustancia blanca, o hallazgos de sustancia blanca. Entre las varias causas de esta leucoencefalopatía los más probables son cambios morfológicos en la pared de las arterias perforantes, incluyendo elongación y tortuosidad de los vasos en el individuo de la terce-

ra edad, así como hipoperfusión e isquemia resultante de arterioesclerosis.<sup>50,51</sup> Finalmente, una rara enfermedad genética que afecta a pequeñas arterias es CADASIL, la cual se caracteriza por extensa anomalía de sustancia blanca con característico compromiso simétrico de la parte anterior de los lóbulos temporales y compromiso de la capsula externa y extrema, sin compromiso de la cápsula interna. Se observa además extensos cambios de sustancia blanca en el centro oval extendiéndose en algunos sectores, hacia la corteza cerebral.<sup>52</sup>

A estas alturas, con excepción de CADASIL, no hay lugar a dudas que un adecuado control de los factores de riesgo (hipertensión arterial, diabetes y dislipidemia, entre otros) va a tener un importante impacto en la incidencia de TCV/DV, y tal vez en EA.

**FENOTIPOS COGNITIVOS EN TRASTORNO COGNITIVO VASCULAR:**

Debido a que existe un grupo heterogéneo de desordenes, el TCV/DV es agrupado según su utilidad clínica, y los sub-tipos pueden ser caracterizados por factores de riesgo, mecanismos fisis-patológicos, características clínicas o respuesta al tratamiento. Los sub-tipos de TCV son comúnmente basados en la presentación clínica y soportados por los resultados de las neuro-imágenes.<sup>1,7,8,10,13,53</sup> Como recordaremos, aún hay discrepancias para establecer si TCV incluye o no a los individuos con factores de riesgo que aun no presentan deterioro cognitivo (es decir el grupo de TCV-sD, o trastorno cognitivo vascular leve, o llamado también pre-DV), consideramos importante para estar acorde con el enfoque preventivo, que TCVsD, debiera ser incluido como una entidad previa a DV; de tal manera que TCV incluya a TCVsD y DV. Finalmente, los sub-tipos de DV incluyen a demencia post-ictus, demencia multi-ictus, demencia vascular isquémica sub-cortical, enfermedad de sustancia blanca y demencia mixta.<sup>13,53</sup> (Figura 4)

En seguida describiremos brevemente las características clínicas basados en sus mecanismos de IVC:

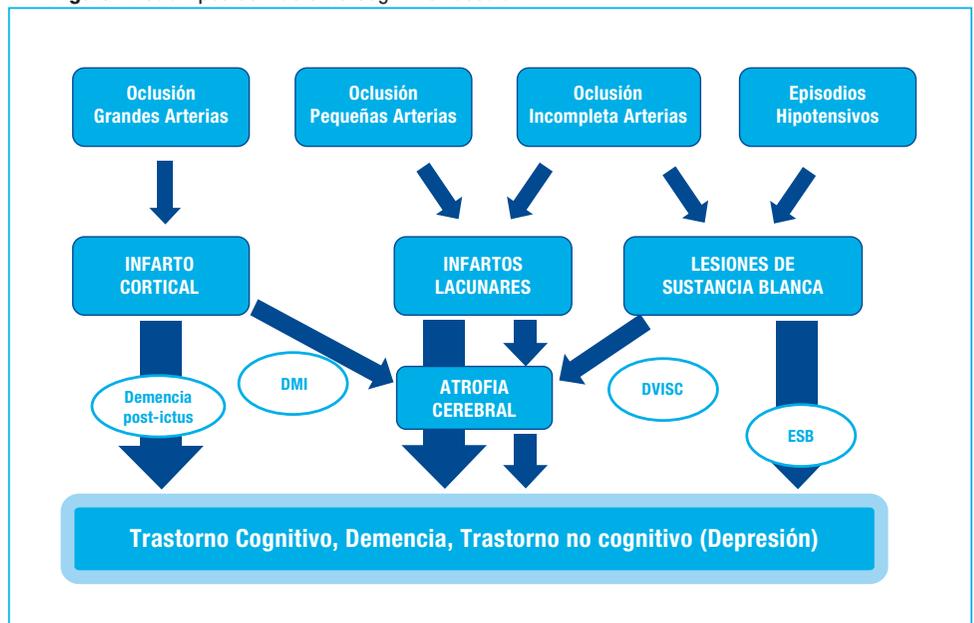
**1. Síndrome de grandes arterias:** Típicamente se manifiesta con afasia o negligencia. Es el ahora, conocido como demencia Pos-Ictus y ha sido considerado el prototipo de DV,<sup>1,13,53</sup> sin embargo, la tercera parte de ellos también reúne criterios para EA, lo cual confirma que los factores de riesgo para DV y EA son comunes, y además que los pacientes con Demencia pos-Ictus

podrían ya tener deficiencia cognitiva antes del episodio de ictus.

**2. Síndrome de pequeñas arterias:** Es el antiguamente conocido como demencia Multi-ictus (DMI), inicialmente concebido como infartos trombo-embólicos múltiples que podían causar un cuadro clínico lento y progresivo de declinación cognitiva hasta llegar a la demencia, y son los que clásicamente producen el síndrome disejecutivo.<sup>1,13,53</sup> Algunos autores han sugerido que DMI está asociado con infartos lacunares múltiples, pero otros consideran que también podría ser el resultado de daño cortical. Paradójicamente un infarto cortical grande y único puede resultar en menores consecuencias clínicas significativas que un infarto subcortical pequeño único localizado estratégicamente, debido a que sus efectos se restringen al área infartada, mientras que el infarto lacunar subcortical estratégico puede tener desde efectos clínicos remotos hasta desproporcionados para su localización y tamaño, debido a anomalías metabólicas que pueden resultar de disrupción de vías cortico-subcorticales<sup>48</sup>. Una denominación que aún se utiliza y es apropiada, es la demencia vascular isquémica

Entre todos los casos de demencia, 24% fueron relacionados a lesiones vasculares cerebrales.<sup>45</sup>

Figura 4. Sub-tipos de Trastorno Cognitivo Vascular.



DMI: Demencia multi-ictus, DVISC: Demencia Vascular isquémica Sub-cortical  
 ESB: Enfermedad de Sustancia Blanca

...existen múltiples reportes que individuos con DV responden mejor a las pruebas de memoria y responden peor a las pruebas de función ejecutiva, comparado con los individuos con EA.

mica subcortical (DVISC), que se caracteriza como la DMI, por infartos lacunares; pero se diferencia de ella por la presencia de cambios en la sustancia blanca. Históricamente, y es lo que crea confusión, incluía al estado lacunar, a la demencia por infarto estratégico o talámico, y la antigua encefalopatía subcortical arterioesclerótica (el antiguamente conocido síndrome de Binswanger).<sup>1,48,53</sup> No obstante, otros autores plantean que el infarto estratégico puede incluirse en el síndrome de grandes arterias; más frecuentemente está relacionado con síndrome de pequeñas arterias.<sup>7,10</sup>

**3. Enfermedad por lesión de Sustancia Blanca:** Producen un cuadro clínico de dudosa “lentitud cognitiva”. No obstante, estudios previos han sugerido que deficiencias cognitivas están asociadas con la mayor severidad de lesiones de sustancia blanca, es probable que la coexistencia de infartos subcorticales van a incrementar y enmascarar las lesiones de sustancia blanca y ser ellas las causas directas de las deficiencias cognitivas.<sup>1,48,53</sup> Además es importante notar que ciertas condiciones neurológicas como la EA están también asociadas con lesiones de sustancia blanca y puede significativamente influir en la presentación clínica del paciente.

**Tabla 1.** Criterios clínicos de demencia vascular: baja sensibilidad, alta especificidad

| Criterio             | Sensibilidad | Especificidad |
|----------------------|--------------|---------------|
| Hachinski            | 0,43         | 0,88          |
| DSM-IV               | 0,50         | 0,84          |
| CIE-10               | 0,20         | 0,94          |
| ADDTC posible        | 0,70         | 0,78          |
| ADDTC probable       | 0,25         | 0,91          |
| NINDS-AIREN posible  | 0,55         | 0,84          |
| NINDS-AIREN probable | 0,20         | 0,93          |

DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual, Fourth Revision.

CIE-10: Código Internacional de enfermedades-10th revisión.

ADDTC: Alzheimer's disease diagnostic and treatment Centers

NINDS-AIREN: National Institute of Neurological Disorders and Stroke y la Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences.

Modificado de Chui HC, Nielsen-Brown N. Vascular cognitive impairment. Continuum Lifelong Learning Neurol 2007;13:109-143.

**4. Demencia Mixta:** Si bien es cierto se caracteriza por efectos aditivos de síntomas cognitivos de EA y TCV, también incluye otros tipos de demencias degenerativas.<sup>1,23,48</sup>

Diferenciar los efectos cognitivos de la EVC, particularmente la enfermedad de pequeños vasos, de aquellos de la EA es un reto clínico. Se ha planteado que las lesiones de la IVC causan una disfunción cognitiva que se origina por interrupción de los haces fronto-estriatales, como ya fue demostrado en un estudio de 30 autopsias de pacientes con demencia vascular con lagunas, en el cual la mayor proporción de lagunas predominaban en los lóbulos frontales;<sup>54</sup> lo cual conduce a un compromiso de la función ejecutiva y luego compromiso de funciones cognitivas asociadas como memoria. De hecho, existen múltiples reportes que individuos con DV responden mejor a las pruebas de memoria y responden peor a las pruebas de función ejecutiva, comparado con los individuos con EA. En un estudio donde se evaluaron 62 casos clínicamente diagnosticados de DV y luego autopsiados, de los cuales 23 finalmente fueron EA, 11 fueron DV, 9 con patología mixta y 19 fueron normales; se demostró que el compromiso predominante de memoria estuvo presente en el 71% de pacientes con EA, mientras que disfunción ejecutiva se describió en solo el 45% de pacientes con DV. Así pues mientras los hallazgos muestran que el compromiso de memoria usualmente excede a la disfunción ejecutiva en pacientes con EA; lo contrario (es decir mayor disfunción ejecutiva que compromiso de memoria) no sucede en pacientes con DV.<sup>55</sup> Estos resultados indican que los efectos cognitivos de la enfermedad por pequeños vasos son variables, aumentando así las discrepancias respecto a la utilidad del compromiso de función ejecutiva como marcador clínico en DV.

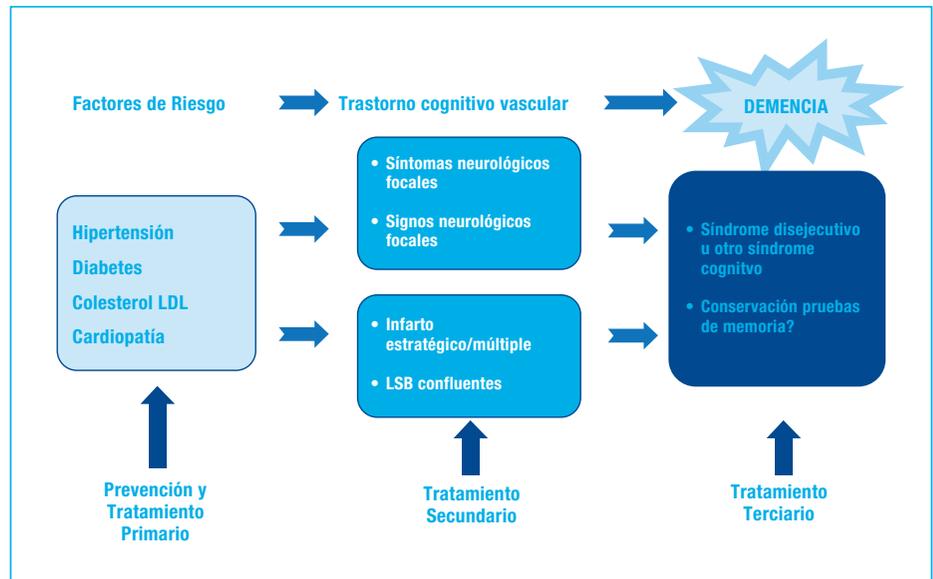
### CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE TCV/DV:

Por varias décadas, el score isquémico de Hachinski fue la piedra angular del diagnóstico de DMI.<sup>56</sup> Con el advenimiento de la TC y la IRM se revelaron lesiones asintomáticas, que representan isquemia silente o crónica, el concepto de DV se vio obligado a ser modificado y ampliado para incluir dichos hallazgos, y con ello nuevos criterios diagnósticos fueron incorporados. Estos criterios, de segunda generación requieren tres elementos básicos para el diagnóstico de DV: (1) evidencia de demencia o deterioro cognitivo, (2) evidencia de IVC, y (3) evidencia presuntiva de relación causal entre el compromiso cognitivo e IVC.<sup>13</sup> Los criterios difieren en la forma de operar cada uno de estos tres elementos diagnósticos; así, tanto el tradicional y más tarde el modificado score isquémico de Hachinski,<sup>56</sup> confían tan solo en el fenotipo característico (presencia de inicio abrupto, síntomas y signos neurológicos focales e hipertensión arterial) que en evaluar una relación causal; mientras que los criterios del NINDS-AIREN son más conservadores,<sup>4</sup> pues requieren (1) evidencia de compromiso de memoria además de otros dominios cognitivos, (2) evidencia de EVC (signos neurológicos focales y evidencia

en la IRM de infartos/LSB), y (3) inicio de demencia dentro de los 3 meses de producido el ictus. Los criterios del ADDTC son más liberales,<sup>12</sup> pues ellos (1) no requieren de compromiso prominente de memoria, (2) no requiere signos neurológicos focales y (3) requiere en las imágenes cerebrales de un infarto con una relación temporal con el inicio de los síntomas cognitivos, o dos infartos localizados fuera del cerebelo como evidencia suficiente para DV. Debemos tener en cuenta, que no obstante los criterios siguen una motivación común, ellos conducen a diferentes clasificaciones del sujeto y no son intercambiables. Un paciente que reúne criterios del ADDTC para DV probable, con frecuencia no reúne los criterios del NINDS-AIREN. Entre 480 casos de demencia incidente en el Cardiovascular Health Study Cognition Study, el número de casos clasificados como DV probable por los criterios del ADDTC, DSM-IV, y NINDS-AIREN fueron 117, 62, and 42, respectivamente.<sup>57</sup> No obstante los criterios del NINDS-AIREN son sobre todo usados en ensayos clínicos de investigación, el clínico en el día a día puede usar el que mejor sensibilidad y especificidad ha demostrado (Tabla 1).

Por otro lado, frecuentemente, a pesar de tener evidencia de IVC en las neuro-imágenes, la posibilidad de EA siempre debe ser considerada, sobre todo si el paciente tiene un deterioro cognitivo de lenta progresión, amnesia prominente (compromiso en aprendizaje y memoria, con atención preservada, pero pobres respuestas con las claves), y atrofia correspondiente del lóbulo temporal.<sup>23</sup> Además, la probabilidad de la contribución de EA e IVC se incrementa con la edad, como ya ha sido demostrado en estudios de autopsias de individuos de edad avanzada. A la fecha, limitado es el consenso para identificar y clasificar los casos de DM. Los criterios del NINDS-ADRDA para EA bajan la probabilidad de EA probable a EA posible ante la presencia de una etiología alternativa para explicar la demencia. Los criterios del NINDS-AIREN fueron desarrollados para estudios epidemiológicos y expresamente desaconsejan un diagnóstico de DM. Por el contrario los criterios del ADDTC soportan el diagnóstico de DM al permitir al clínico realizar un diagnóstico de EA probable/posible y/o IVC. Entonces, al no tener guías claras para DM, algunos consejos neuropsicológicos pueden ser tomados en cuenta:<sup>13</sup> (1) Considerar el patrón predominante y severidad del compromiso cognitivo: ejecutivo vs memoria (Los problemas ejecutivos están referidos a la incapacidad para iniciar, detener y modificar una conducta en respuesta a un estímulo que cambia, incapacidad para llevar a cabo una serie de actos consecutivos que permitan resolver un problema, incapacidad para organizar un plan de acción e incapacidad para inhibir respuestas inapropiadas y perseveración o repeti-

**Figura 5.** El enfoque preventivo del tratamiento del Trastorno Cognitivo Vascolar puede disminuir la incidencia de demencia vascular.



ción anormal de una conducta; mientras que los problemas de memoria, inicialmente con la afectación de la memoria de corto plazo, se evidencian cuando los individuos típicamente se tornan repetitivos en ciertos temas de conversación y empiezan a olvidar citas previamente programadas o no pueden comentar/discutir lo leído en los diarios o mirado en los programas de televisión, y posteriormente no recordar lo que comieron horas previas). (2) Considerar el tamaño y localización de la IVC (Infartos sintomáticos, infartos silentes, cambios de sustancia blanca). (3) Considerar la severidad y patrón de la atrofia cerebral (Hipocampo, temporal, parietal, frontal). (4) Evaluar si la extensión de la IVC puede explicar la severidad y el patrón del compromiso cognitivo. (5) Si la IVC no puede explicar adecuadamente el compromiso cognitivo, considerar la probabilidad de la coexistencia con EA.

### PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE TCV/DV

El tratamiento puede ser dividido en prevención primaria (es decir, prevenir la presentación de EVC, a través del control de los factores de riesgo), tratamiento secundario (es decir, prevenir la exacerbación o la extensión de las lesiones producidas por IVC) y tratamiento terciario (referido al tratamiento sintomático de los problemas cognitivos y/o conductuales, y que algunos autores, la mencionan como el "alivio terciario", en clara alusión al hecho de que no se produce ninguna mejoría del cuadro clínico de fondo).<sup>1,13,48</sup> (Figura 5) En el enfoque actual, se pone especial énfasis al tratamiento primario y secundario, debido a la incorporación y reconocimiento del término TCV; a diferencia de lo que sucedía mucho tiempo atrás, cuando solo nos enfocábamos al tratamiento sintomático conductual de la DV (realmente, se trata de una intervención tardía), es decir el control de los síntomas depresivos, o de los síntomas

psicóticos que se presentan en etapas muy avanzadas de la enfermedad, sin afectar la evolución progresiva de la enfermedad.

En la prevención primaria, los estudios longitudinales sugieren una asociación entre el tratamiento anti-hipertensivo y la reducción en el riesgo de deterioro cognitivo y EA. No obstante, las discrepancias surgen por la población heterogénea, la duración del tratamiento, o las propiedades neuro-específicas de los agentes anti-hipertensivos;<sup>58</sup> estas dudas pueden ser resueltas en parte por los ensayos clínicos aleatorios controlados (Randomized Controlled Trial: RCT). En ese sentido, varios estudios de meta-análisis de RCT han sido publicados, también con resultados diversos.<sup>59-63</sup> Cuando los resultados del HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial; 3336 hipertensos [PAS: 160-200, PAD<110 mmHg] mayores de 80 años de edad, recibieron un diurético-indapamida con posible adición de un Inhibidor de la Enzima Convertidora de Angiotensina-IECA [perindopril vs placebo]) son combinados en un meta-análisis con otros tres ensayos clínicos controlados con placebo de tratamiento anti-hipertensivo que evalúa demencia incidente: Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europe; 2418 hipertensos sistólicos recibieron un antagonista de los canales de calcio-ACC, nitrendipino con la posible adición de un IECA-enalapril, diurético- hidroclorotiazida, o ambos vs placebo); PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study; 6105 sujetos con Ataque Isquémico Transitorio-AIT o ictus previo recibieron un IECA-perindopril, con posible adición de un diurético-indapamida vs placebo); y el SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program; 4736 hipertensos sistólicos de edad promedio 72 años recibieron un diurético-clortalidona con posible adición de un beta-bloqueador-atenolol, o bloqueador del sistema nervioso simpático-reserpina vs placebo) el riesgo de demencia incidente fue menor levemente significativo, alcanzando un riesgo relativo de 0,87 (95% CI 0,76-1,00; p=0,045);<sup>59</sup> mientras que los meta-análisis previos habían sido inconclusos.<sup>60,61</sup> Posteriormente una

revisión Cochrane encontró resultados no significativos en términos de prevención de demencia (HR (95%CI)=0,89 (0,74-1,07)). Los estudios evaluados incluyeron el HYVET, SCOPE (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly; 4964 hipertensos mayores de 70 años de edad, sin demencia, recibieron un antagonista de los receptores de angiotensina (ARA)-candesartan con posible adición de un diurético-hidroclorotiazida), SHEP y el SYST-EUR. A pesar de los resultados, una mejoría significativa en el MMSE fue encontrada en el grupo bajo tratamiento, comparado con el grupo bajo placebo (mean difference (95%CI)=0,42 (0,30-0,53)).<sup>62</sup> Los mecanismos que pueden explicar el beneficio del tratamiento anti-hipertensivo involucran tanto a la disminución de la presión arterial como a los efectos neuroprotectores específicos de los ACC, IECA y ARA. En el futuro, son necesarios RCTs diseñados especialmente para evaluar una relación entre el tratamiento anti-hipertensivo y la declinación cognitiva o demencia, teniendo a la evaluación cognitiva como medida de evaluación primaria. También es importante evaluar el umbral de presión arterial baja que podría ser deletérea para la función cognitiva.<sup>63</sup> Respecto al rol de las estatinas y los agentes hipolipemiantes para reducir la incidencia o progresión de demencia, sobre todo de EA sólo existen datos a favor en los estudios observacionales y solo un RCT, con resultados rebatibles. Así, en un estudio observacional longitudinal realizado en una clínica de memoria en 342 pacientes con EA, mostró que sujetos tratados con estatinas y fibratos tenían una declinación en el puntaje del MMSE más lento (1,5 puntos/año), comparado con los pacientes no tratados (2,4 puntos/año) o con pacientes normo-lipémicos (2,6 puntos/año).<sup>64</sup> Un menor riesgo para EA se encontró en pacientes tratados con estatinas en el estudio MIRAGE, un estudio de casos y controles, basado en familia, realizado en 895 pacientes con EA y 1483 sujetos normales.<sup>65</sup> Un estudio randomizado, doble ciego, controlado con placebo examinó el efecto de la exposición a un año de la atorvastatina 80 mg/día en individuos con EA leve-moderada. El estudio demostró que atorvastatina produjo una significativa mejoría en la cognición (medido por una escala cognitiva para demencia: ADAScog) y memoria después de 6 meses de tratamiento. Este efecto persistió después de 1 año.<sup>66</sup> Por el contrario, estudios basados en comunidad de corte cruzado, como el Cache County Study<sup>67</sup> y el Cardiovascular Health Study<sup>68</sup> no encontraron asociación entre el uso de estatinas y el inicio subsecuente de demencia o EA. Dos estudios randomizados, el PROSPER (PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease)<sup>69</sup> y el HPS<sup>70</sup> (Heart protection Study) analizaron pravastatina y simvastatina respectivamente, y ambos fallaron para demostrar algún efecto significativo sobre la performance cognitiva. Finalmente una revisión sistematizada, no encontró alguna evidencia para recomendar el uso de las estatinas para la prevención de EA.<sup>71</sup>

El tratamiento secundario está orientado a la prevención de recurrencia de un ictus o de ataque isquémico transi-



torio (AIT), es decir en individuos que ya tienen IVC y por lo tanto, tienen mayor riesgo de deterioro cognitivo. En este sentido, en el tratamiento farmacológico para reducir el número de recaídas después del primer ictus, no hay mucho que discutir y, está bien establecido e incluye adecuado manejo de la presión arterial, anti-trombóticos, warfarina para la fibrilación auricular y endarterectomía carotídea. En el Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study (PROGRESS), 6105 sujetos quienes tenían un ictus o AIT previo fueron randomizados para recibir perindopril con o sin indapamida vs placebo y seguidos longitudinalmente por 3,9 años. El grupo bajo tratamiento mostró una reducción de 19% en el RR vs placebo en la medición cognitiva, evaluada según el MMSE, y un 43% de reducción en nuevas LSB, no obstante la diferencia no alcanza significancia estadística (8/89 [9,0%] versus 16/103 [15,5%], respectivamente;  $P=0,17$ ).<sup>72</sup> No obstante, hasta el momento, la probabilidad que la prevención de ictus recurrente sea capaz de prevenir declinación cognitiva permanece en un abierto debate; no hay lugar a dudas que la reducción de ictus juega un rol clave en la disminución del riesgo de demencia (tanto DV y DM), por lo que se puede inferir que las drogas antiplaquetarias probablemente reducen el riesgo de declinación cognitiva. No existe otro anti-agregante plaquetario superior en eficacia a aspirina, el cual reduce el riesgo de un nuevo ictus en 20 a 30%, no obstante los eventos adversos son mayores en el grupo que recibe aspirina comparado con ticlopidina y clopidogrel.<sup>73</sup> A pesar que la eficacia del tratamiento anti-trombótico en prevención de ictus ha sido bien documentada, su rol en prevención de declinación cognitiva aun no ha sido probada.<sup>74</sup> Un estudio prospectivo de 3809 individuos mayores de 65 años de edad seguidos longitudinalmente a 3 y 6 años falló para demostrar algún efecto estadístico significativo de la aspirina en prevenir algún tipo de demencia.<sup>75</sup> Pero, otros dos estudios mostraron que aspirina, warfarina o la combinación de ambos pueden prevenir declinación cognitiva.<sup>76,77</sup>

Finalmente, en el tratamiento terciario múltiples drogas han fallado para demostrar mejoría sintomática en el control de los síntomas cognitivos y conductuales, entre los que se incluyen piracetam, nicergolina, citicolina, pentoxifilina, propentofilina, nimodipino, trifusil y ginkgo biloba.<sup>13,78</sup> Respecto a la utilidad de los inhibidores de colinesterasa IChE (Donepezilo, Rivastigmina y Galantamina) y antagonistas de los receptores de NMDA (Memantina) que cierto beneficio han demostrado en el tratamiento sintomático de la EA y DM; el entusiasmo es limitado, como lo demuestra el meta-análisis de Kavirajan y Schneider<sup>79</sup>, pues los RCTs de IChE y memantina evaluados, sólo brindan escaso beneficio de incierto significado clínico. No obstante, existen algunas razones para pensar que los IChE podrían beneficiar en las respuestas cognitivas dependientes de los circuitos subcortico-frontales de pacientes con DV sin EA concomitante;<sup>80</sup> estas respuestas tienen un mínimo efecto cognitivo, no pueden ser predictivas ni se puede extrapolar a los subtipos de DV.<sup>81,82</sup>

En conclusión, tal como sucede con todo lo que recién empieza, el nuevo y moderno concepto de TCV, aún tiene cierta resistencia en la comunidad científica y muchas cosas que aclarar, como la definición exacta (el punto clave, es dónde quedan los individuos con factores de riesgo sin deterioro cognitivo). Definitivamente es la segunda causa de demencia en la edad adulta, se han reconocido varios sub-tipos de acuerdo a su mecanismo fisiopatológico, cada uno con un fenotipo cognitivo distinto, sus factores de riesgo han sido reconocidos y un adecuado control de ellos, puede tener en el futuro un impacto favorable en la disminución de la carga de demencia. No obstante, el cuadro clínico es diferente al producido por la EA, el patrón clásico propuesto de compromiso cognitivo con predominio disejecutivo en los últimos años ha sido puesto en tela de juicio. Finalmente, respecto al tratamiento sintomático, hasta que no se demuestre lo contrario, los IChE han demostrado un modesto beneficio cognitivo y pueden ser recomendados para el tratamiento de DV.

El tratamiento secundario está orientado a la prevención de recurrencia de un ictus o de ataque isquémico transitorio (AIT), es decir en individuos que ya tienen IVC y por lo tanto, tienen mayor riesgo de deterioro cognitivo.

## Referencias

1. O'Brien JT. Vascular cognitive impairment. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14:724-733.
2. Blessed G, Tomlinson BE, Roth M: The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. *Br J Psychiatry* 1968;114:797-811.
3. Hachinski VC. Preventable senility a call for action against the vascular dementias. *Lancet* 1992;340:645-648.
4. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al: Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 1993; 43:250-260.
5. Hachinski VC. Vascular dementia: a radical redefinition. *Dementia* 1994;5:130-132.
6. Hachinski VC, Bowler JV. Vascular dementia. *Neurology* 1993;43:2159-2160; author reply 2160-2151.
7. Roman GC, Sachdev P, Royall DR, et al., Vascular cognitive disorder: a new diagnostic category updating vascular cognitive impairment and vascular dementia. *J Neurol Sci* 2004;226:81-87.
8. Sachdev PS, Brodaty H, Valenzuela MJ, et al. Clinical determinants of dementia and mild cognitive impairment following ischaemic stroke: the Sydney stroke study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006;21:275-283.
9. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, DSM-IV-TR. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000.

10. Lancet Conference Writing Committee. The challenge of the dementias. *Lancet* 1996;347:1303-07.
11. McKhann, G., Drachmann, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., and Stadlan, E.M. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984;34:939-944.
12. Chui HC, Victoroff JI, Margolin D, et al. Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the State of California Alzheimer Disease Diagnostic and Treatment Centers. *Neurology* 1992;42:473-480.
13. Chui HC, Nielsen-Brown N. Vascular cognitive impairment. *Continuum Lifelong Learning Neurol* 2007;13:109-143.
14. Breteler MM, van den Ouweland FA, Grobbee DE, et al. A community-based study of dementia: the Rotterdam Elderly Study. *Neuroepidemiology* 1992;11(Suppl 1):23-8.
15. Launer LJ, Ross GW, Petrovitch H, et al. Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia aging study. *Neurobiol Aging* 2000;21:49-55.
16. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996;347:1141-5.
17. Morris MS, Jacques PF, Rosenberg IH, et al. Hyperhomocysteinemia associated with poor recall in the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Clin Nutr* 2001;73:927-33.
18. Duron E, Hanon O. Vascular risk factors, cognitive decline, and dementia. *Vasc Health Risk Manag* 2008;4:363-81.
19. Doddy RS, Massman PJ, Mawad M, Nance M. Cognitive consequences of subcortical magnetic resonance imaging changes in Alzheimer's disease: comparison to small vessel ischemic vascular dementia. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1998;11:191-199.
20. Modrego PJ, Rios C, Perez Trullen JM, et al. The cerebrovascular pathology in Alzheimer's disease and its influence on clinical variables. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 2008;23:91-96.
21. Leibson CL, Rocca WA, Hanson VA, Cha R, Kokmen E, O'Brien PC, Palumbo PJ. Risk of dementia among persons with diabetes mellitus: a population-based cohort study. *Am J Epidemiol* 1997;145:301-308.
22. MacKnight C, Rockwood K, Awalt E, McDowell I. Diabetes mellitus and the risk of dementia, Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment in the Canadian Study of Health and Aging. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002;14:77-83.
23. Jellinger KA. The enigma of mixed dementia. *Alzheimer's and Dementia* 2007;3:40-53.
24. De la Torre JC. Alzheimer disease as a vascular disorder: nosological evidence. *Stroke* 2002;33:1152-1162.
25. Ikeda M, Hokoishi K, Maki N, et al. Increased prevalence of vascular dementia in Japan: a community-based epidemiological study. *Neurology* 2001;57:839-844.
26. Yoshitake T, Kiyohara Y, Kato I, et al. Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population. The Hisayama Study. *Neurology* 1995;45:1161-68.
27. Zhang ZX, Zahner GE, Roman GC, Liu J, Hong Z, Qu QM, et al. Dementia subtypes in China: Prevalence in Beijing, Xian, Shanghai, and Chengdu. *Arch Neurol* 2005;62:447-453.
28. Suh GH, Shah A: A review of the epidemiological transition in dementia—cross-national comparisons of the indices related to Alzheimer's disease and vascular dementia. *Acta Psychiatr Scand* 2001;104:4-11.
29. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, et al. Neurologic diseases in the elderly research Group. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurology* 2000;54 (Suppl 5):S4-S9.
30. Jorm AF, Korten AE, Henderson AS: The prevalence of dementia: a quantitative integration of the literature. *Acta Psychiatr Scand* 1987;76:465-479.
31. Jorm AF, Jolley D: The incidence of dementia: a meta-analysis. *Neurology* 1998; 51:728-733
32. Leys D, Henon H, Mackowiak-Cordoliani et al: Poststroke dementia. *Lancet Neurol* 2005;4:752-759.
33. Fitzpatrick AL, Kuller LH, Ives DG, et al, Incidence and prevalence of dementia in the Cardiovascular Health Study. *Am Geriatr Soc* 2004;52:195-204.
34. Ravaglia G, Forti P, Maioli F, et al. Incidence and etiology of dementia in a large elderly Italian population. *Neurology* 2005;64:1525-30.
35. Moorhouse P, Rockwood K. Vascular cognitive impairment: current concepts and clinical developments. *Lancet Neurol* 2008;7:246-255.
36. Ivan CS, Seshadri S, Beiser A, et al. Dementia after stroke: The Framingham Study. *Stroke* 2004;35:1264-1269.
37. De Leeuw F-E, de Groot JC, Oudkerk M, et al. Hypertension and cerebral white matter lesions in a prospective cohort study. *Brain* 2002;125:765-772.
38. Mosley TH, Knopman DS, Catellier DJ, et al. Cerebral MRI findings and cognitive functioning. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Neurology* 2005;64:2056-2062.
39. Luchsinger JA, Reitz C, Honig LS, Tang M-X, Shea S, Mayeux R. Aggregation of vascular risk factors and risk of incident Alzheimer disease. *Neurology* 2005;65:545-551.
40. Longstreth WT, Manolio TA, Arnold A, et al. for the Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1996;27:1274-1282.
41. Longstreth WT, Arnold AM, Beauchamp NJ, et al. Incidence, manifestations, and predictors of worsening white matter on serial cranial magnetic resonance imaging in the elderly. The Cardiovascular Health Study. *Stroke* 2005;36:56-61.
42. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, et al. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease: The Nun Study. *JAMA* 1997;277:813-817.
43. Petrovitch H, White LR, Ross GW, et al. Accuracy of clinical criteria for AD in the Honolulu Asia Aging Study, a population-based study. *Neurology* 2001;57:226-234.
44. White L, Petrovitch H, Hardman J, et al. Cerebrovascular pathology and dementia in autopsied Honolulu-Asia Aging Study participants. *Ann NY Acad Sci* 2002;977:9-23.
45. Petrovitch H, Ross GW, Steinhorn SC, et al. AD lesions and infarcts in demented and non-demented Japanese-American men. *Ann Neurol* 2005;57:98-103.
46. Schneider JA, Wilson RS, Cochran EJ, et al. Relation of cerebral infarctions to dementia and cognitive function in older persons. *Neurology* 2003;60:1082-1088.
47. Schneider JA, Wilson RS, Bienias JL, et al. Cerebral infarctions and the likelihood of dementia from Alzheimer disease pathology. *Neurology* 2004;62:1148-1155.
48. Chui HC. Subcortical Ischemic Vascular Dementia. *Neurol Clin* 2007;25:717-740.
49. Esiri MM, Wilcock GK, Morris JH. Neuropathological assessment of the lesions of significance in vascular dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63:749-753.
50. Tullberg M, Fletcher E, DeCarli C, et al. White matter lesions impair frontal lobe function regardless of their location. *Neurology* 2004;63:246-253.
51. Gold G, Kovari E, Herrmann FR, et al. Cognitive consequences of thalamic, basal ganglia, and deep white matter lacunes in brain aging and dementia. *Stroke* 2005;36:1184-1188.

52. Chabriat H, Joussel A, Dichgans M, et al. CADASIL. *Lancet Neurol* 2009;8:643-653.
53. Stephan BCM, Matthews FE, Khaw KT, et al. Beyond mild cognitive impairment: Vascular cognitive impairment, no dementia (VCIND). *Alzheimer's Research & Therapy* 2009;4:1-9.
54. Dozono K, Ishii N, Nishihara Y, et al. An autopsy study of the incidence of lacunes in relation to age, hypertension, and arteriosclerosis. *Stroke* 1991;22:993-996.
55. Reed BR, Mungas DM, Kramer JH, et al. Profiles of neuropsychological impairment in autopsy-defined Alzheimer's disease and cerebrovascular disease. *Brain* 2007;130:731-739.
56. Hachinski, V.C., Iliff, L.D., Zilhka, E., Du Boulay, G.H., McAllister, V.L., Marshall, J., et al. Cerebral flow in dementia. *Arch Neurol* 1975;32:632-637.
57. Lopez OL, Kuller LH, Becker JT, et al. Classification of vascular dementia in the Cardiovascular Health Study Cognition Study. *Neurology* 2005; 64:1539-1547.
58. Savva GM, Stephan BCM. Epidemiological studies of the effect of stroke on incident dementia. A systematic review. *Stroke* 2010;41:e41-e46.
59. Peters R, Beckett N, Forette F, and HYVET investigators. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVETCOG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol* 2008;7:683-689.
60. Bellew KM, Pigeon JG, Stang PE, et al. Hypertension and the rate of cognitive decline in patients with dementia of the Alzheimer type. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2004;18:208-213.
61. Mielke MM, Rosenberg PB, Tschanz J, et al. Vascular factors predict rate of progression in Alzheimer disease. *Neurology* 2007;69:1850-1858.
62. McGuinness B, Todd S, Passmore P, Bullock R. Blood pressure lowering in patients without prior cerebrovascular disease for prevention of cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;2:CD004034.
63. Nagai M, Hoshida S, Kario K. Hypertension and dementia. *Am J Hypertens* 2010; 23:116-124.
64. Masse I, Bordet R, Deplanque D, et al. Lipid lowering agents are associated with a slower cognitive decline in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1624-1629.
65. Green RC, McNagny SE, Jayakumar P, et al. MIRAGE Study Group. Statin use and the risk of Alzheimer's disease: The MIRAGE Study. *Alzheimers Dement* 2006;2:96-103.
66. Sparks DL, Sabbagh M, Connor D, et al. Statin therapy in Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand* 2006; Suppl 185:78-86.
67. Zandi PP, Sparks DL, Khachaturian AS and Cache County Study investigators. Do statins reduce risk of incident dementia and Alzheimer disease? The Cache County Study. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:217-224.
68. Rea TD, Breitner JC, Psaty BM, et al. Statin use and the risk of incident dementia: the Cardiovascular Health Study. *Arch Neurol* 2005;62:1047-1051.
69. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, and PROSPER study group. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-1630.
70. Heart Protection Study Collaborative Group MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360;7-22.
71. McGuinness B, Craig D, Bullock R, Passmore P (2009) Statins for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev* (2), CD003160.
72. Tzourio C, Anderson C, Chapman N, et al. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* 2003;163:1069-1075.
73. Easton JD, Saber JL, Albers GW, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack. *Stroke* 2009;40:2276-2293.
74. Sorrentino G, Migliaccio R, Bonavita V et al. Treatment of vascular dementia: The route of prevention. *Eur Neurol* 2008;60:217-223.
75. Sturmer T, Glynn RJ, Field TS, et al. Aspirin use and cognitive function in the elderly. *Am J Epidemiol* 1996;143:683-691.
76. Richards M, Meade TW, Peart S, Brennan PJ, Mann AH: Is there any evidence for a protective effect of antithrombotic medication on cognitive function in men at risk of cardiovascular disease? Some preliminary findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:269-272.
77. Meyer JS, Rogers RL, McClintic K, Mortel KF, Lofti J: Randomized clinical trial of daily aspirin therapy in multi-infarct dementia. A pilot study. *J Am Geriatr Soc* 1989;37:549-555
78. Kaye J. Treatment of vascular dementia. In: Qizilbash N, Schneider LS, Chui H, et al, editors. Evidence-based dementia practice. Oxford, UK: Blackwell Science, 2002:589-607.
79. 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;6:782-792.
80. Swartz RH, Sahlas DJ, Black SE. Strategic involvement of cholinergic pathways and executive dysfunction: Does location of white matter signal hyperintensities matter?. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2003;12:29-36.
81. Roman GC, Wilkinson DG, Doody RS, et al. Donepezil in vascular dementia: combined analysis of two large-scale clinical trials. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005; 20:338-344.
82. Firbank MJ, Wiseman RM, Burton EJ, et al. Brain atrophy and white matter hyperintensity change in older adults and relationship to blood pressure. Brain atrophy, WMH change and blood pressure. *J Neurol* 2007;254:713-721.