

# Interciencia

Revista Científica de la Clínica Internacional

AÑO 2 Nº 1 Febrero 2011

4

**Artículo Original**

La traqueostomía precoz mejora el pronóstico de los pacientes críticos

24

**Caso Clínico**

Deterioro cognitivo asociado a hipotiroidismo: la importancia de buscar demencias reversibles

11

**Artículo de Revisión**

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

28

**Caso Clínico**

Razonando la terapéutica: los Beta-Bloqueadores y su intromisión en Hemangiomas Infantiles



Interciencia. 2011; 1(1).



### Nuestra Carátula:

Evidente  
Doble sistema  
pielocalicial  
gracias a la alta  
definición de  
la Resonancia  
Magnética

### SOBRE INTERCIENCIA

Interciencia es el órgano oficial de publicación científica de la Clínica Internacional. Sus páginas se encuentran accesibles libres de costo a la comunidad científica nacional e internacional y pueden ser utilizadas para fines académicos y científicos siempre y cuando se cite al autor.

El contenido de los artículos publicados en Interciencia pertenece exclusivamente a sus autores y no expresan necesariamente la opinión de los miembros del Comité Editorial ni de la Clínica Internacional.

### COMITÉ EDITORIAL

#### Editor en Jefe

**Alfredo Guerreros Benavides**

Unidad de Investigación y Docencia, Clínica Internacional, Lima, Perú

#### Editores

**Raúl León-Barúa**

Escuela de Postgrado "Víctor Alzamora Castro", Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú.

**Amador Cancelen Bustamante**

Clínica Internacional

**Roberto Berendson Seminario**

Clínica Internacional

**Luis Sánchez Acevedo**

Clínica Internacional

**Alcides García Barrionuevo**

Clínica Internacional

**Mónica Luque Galindo**

Asistente Editorial, Clínica Internacional

#### Traducción de artículos

**Elsa Sarmiento**

### CONTÁCTENOS

#### Dirección:

Unidad de Investigación y Docencia, Clínica Internacional.  
Av. Garcilaso de la Vega 1420. Piso 4, Lima 01, Lima, Perú.

#### Sitio web:

[www.clinicainternacional.com.pe/revista.html](http://www.clinicainternacional.com.pe/revista.html)

#### Correspondencia:

[aguerreros@cinacional.com.pe](mailto:aguerreros@cinacional.com.pe)

**Publicado en Lima, Perú.**



## LA ERA DEL CONOCIMIENTO

Guerros A., MD<sup>1</sup>

Me es imposible iniciar el editorial de éste segundo número sin agradecer las enormes muestras de aprecio y solidaridad que el primer número de INTERCIENCIA ha generado, lo cual nos alegra mucho, pero a la vez nos obliga a generar el difícil camino de sostenerla en el tiempo; nuestros nuevos retos incluyen: su salida trimestral, su inesperada impresión escrita, pero por sobretodo alcanzar el rigor científico que permita su indización, trayecto que iniciamos en ésta segunda edición con el codiciado ISSN.

Con ésta nueva edición la revista comienza a difundir documentos originalmente no sólo creados en la propia clínica, sino gracias a la generosidad de nuestros colaboradores, algunos realizados en otras instituciones de salud (requisito indispensable para la indización), así presentamos con inocultable orgullo, un trabajo premiado por la Seguridad Social con el Kaelin, y una serie de casos muy interesantes de hemangiomas en niños.

La Medicina actual, ha sido construida sobre una larga historia de innovación; desde el desarrollo del primer y rudimentario estetoscopio por Laënecc, al manejo actual de la robótica quirúrgica; la medicina ha aprovechado cada avance tecnológico para ponerlo al cuidado de los pacientes; y la difusión de éste avance tecnológico también ha variado dramáticamente con las nuevas tecnologías de la información, de las cuales Interciencia pretende hacer uso para ponerla al servicio de sus lectores, en el contexto además de una Institución de salud que pretende alcanzar los mejores estándares de cuidado, que necesariamente implican la difusión y transferencia del conocimiento, en eso pretende convertirse Interciencia, en una herramienta para esos fines.

A nuestros distinguidos revisores, mi eterno agradecimiento; y a Ustedes estimados amigos, nuevamente los invito a revisarla y disfrutarla.

1. Jefe de la Unidad de Investigación y Docencia. Médico Neumólogo. Sociedad Peruana de Neumología. Member of the American Thoracic Society. Member of the European Respiratory Society, Docente de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

# La traqueostomía precoz mejora el pronóstico de los pacientes críticos

William A. Milian J.<sup>1</sup>, Manuel E. Contardo Z.<sup>1</sup>

## RESUMEN

**OBJETIVOS:** Determinar si la traqueostomía precoz mejora el pronóstico de los pacientes que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos. Comparar los tiempos de ventilación mecánica, estancia en la unidad de cuidados intensivos, estancia hospitalaria, y sobrevida de los pacientes con traqueostomía precoz vs. paciente con traqueostomía tardía.

**DISEÑO:** Estudio prospectivo, observacional.

**LUGAR:** Departamento de Cuidados Intensivos del Hospital nacional Edgardo Rebagliati Martins.

**INTERVENCIÓN:** Ninguna.

**PRINCIPALES RESULTADOS:** De un total de 63 pacientes con traqueostomía, 24 tuvieron traqueostomía precoz (TQTP) definida como tiempo <12 días de tubo endotraqueal y 39 traqueostomía tardía (TQTt) definida como >12 días. No hubo diferencia significativa entre los grupos para Score APACHE II (17,08 vs. 16,9.  $p=0,456$ ), SAPS II (39,42 vs 39,38  $p=0,486$ ), GCSm (9,38 vs. 10,62  $p=0,06$ )

Se encontró diferencias estadísticamente significativas cuando se compararon el tiempo total de ventilación mecánica (17,67 vs. 27,41 días  $p=0,004$ ), estancia total en UCI (24,50 vs. 37 días  $p<0,001$ ), estancia total en hospitalización (46,38 vs. 65,23 días  $p=0,02$ ), el número de recambios de tubo endotraqueal en el grupo de TQTP fue menor que el grupo de TQTt (1,21 vs. 1,72  $p=0,013$ ), el tiempo de intubación fue menor también en el grupo de TQTP (8,33 vs. 18,97  $p<0,001$ ).

También se comparó el tiempo de ventilación mecánica luego de la traqueostomía (10,96 vs. 10,33 días  $p=0,429$ ),

así como los días en UCI luego de la traqueostomía (14,92 vs. 16,74  $p=0,302$ ) no se encontró diferencia estadísticamente significativa para los grupos de traqueostomía precoz y tardía. La sobrevida entre TQTP vs. TQTt al alta hospitalaria no tuvo diferencias significativas.

El porcentaje total de las complicaciones para la traqueostomía quirúrgica fue de 14,3%. El porcentaje de complicaciones entre médicos intensivistas y cirujanos de cabeza y cuello no tuvieron diferencias significativas.

**CONCLUSIÓN:** La traqueostomía precoz esta asociada a una disminución del tiempo de ventilación mecánica, disminución de estancia en UCI y disminución de estancia hospitalaria en comparación a la traqueostomía tardía. No se encontró diferencia significativa en la sobrevida entre estos dos grupos.

**Palabras claves:** traqueostomía, sobrevida, tiempo en ventilación mecánica, estancia en UCI, estancia hospitalaria.

## SUMMARY

**OBJETIVOS:** to determine if the early tracheostomy improve the pronostic in patient that admittied en Intensive Care Unit. To compare the mechanic ventilation times, stay in intensive care unit, hospitalary stay with early tracheostomy versus patient with last tracheostomy. To assure the sobrelife of that patient. To compare the procedure compli-cations between group of proffesionals.

**DESIGN:** Cohort, prospective and observational study.

**INTERVIEW:** None.

1. Departamento de Cuidados Intensivos. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Lima-Perú.

**MAIN RESULTS:** Of a total 63 patient with tracheostomy, 24 of them had early tracheostomy (TQTp) and 39 late tracheostomy (TQTt). There were no significant differences between the groups for APACHE II (17.67 vs 16.9  $p=0.456$ ), SAPS II (39.42 vs 39.38  $p=0.486$ ), GCSm (9.38 vs 10.62  $p=0.06$ ).

One was statistically significant difference when they were compared the ventilation mechanical total time (817.67 vs 27.41  $P=0.004$ ), total stay in ICU (24.50 vs 37  $p=0.000$ ), total stay in hospitalization (46.38 vs 65.23  $p=0.02$ ), the exchange number of endotracheal tube in TQTp group was minor than TQTt group (1.21 vs 1.72  $p=0.01$ ), the intubation time was minor also in TQTp group (8.33 vs 18.97  $p=0.000$ ).

Also one was the mechanical ventilation time soon for tracheostomy (10.96 vs 10.33  $p=0.429$ ), as well as the day in ICU soon of the tracheostomy (14.92 vs 16.74  $p=0.429$ ), as well as the day in ICU soon of the tracheostomy (14.92 vs 16.74  $p=0.302$ ) was not statistically significant difference for both early and late tracheostomy. The survival between TQTp vs TQTt at hospital discharge it did not have significant differences.

The total percentage of the complications for surgical tracheostomy was 14.3%. The complications percentage between intensive clinicals and head and Neck surgeon haven't significant difference.

**CONCLUSIONS:** Early tracheostomy is associated a diminution of mechanical ventilation time, diminution of ICU stay and hospital stay in comparison that late tracheostomy. One was not significant difference in the survival between that two groups.

**Key word:** tracheostomy, survival, mechanical ventilation times, stay in intensive care unit, hospitalary stay.

## INTRODUCCIÓN

El manejo de las vías aéreas constituye uno de los pilares fundamentales en el soporte de vida de los pacientes críticos, este manejo puede hacerse a través del tubo endotraqueal por vía translaríngea o de la traqueostomía.

La traqueostomía fue probablemente efectuada en el antiguo Egipto y la primera es atribuida a Asclepides de Bithynia alrededor de 100 A.C.<sup>1</sup>

En 1909; Chevalier Jackson describe la moderna técnica de la traqueostomía quirúrgica, la cual fue pilar fundamental en intervención en las vías aéreas por más de 40 años,<sup>2,4,16</sup> mediante este procedimiento, se consigue una vía aérea artificial, haciendo una escisión en el cuello a la altura del 2° al 3° anillo traqueal y se inserta un pequeño tubo que comunica la tráquea con el exterior. Este procedimiento estaba indicado para obstrucción de vías aéreas superiores, ya sea por cuerpos extraños, trauma e infecciones, tales como: difteria y croup.

En los años 1950 durante la epidemia de polio bulbar; pa-

Aunque la intubación endotraqueal es el procedimiento de elección para manejo de vías aéreas, la traqueostomía es considerada el procedimiento de elección para el manejo prolongado.<sup>5</sup>

tología que provocaba insuficiencia respiratoria, el apoyo con ventilación mecánica a presión positiva fue aplicada a través de vías aéreas artificiales.<sup>3</sup> Estos pacientes requirieron de un lugar y de personal médico entrenado, conduciendo con esto al inicio de las Unidades de Cuidados Intensivos. El rápido crecimiento y desarrollo de estas Unidades produjeron una población especial de pacientes que necesitaban un tubo endotraqueal prolongado o de una traqueostomía. Aunque la intubación endotraqueal es el procedimiento de elección para manejo de vías aéreas, la traqueostomía es considerada el procedimiento de elección para el manejo prolongado.<sup>5</sup> Este cambio de vía aérea artificial se hace primordial debido a la lesión laríngea. Basada en descripciones de algunos investigadores, se puede observar que la intubación prolongada puede producir severo edema laríngeo, parálisis de cuerdas vocales bilaterales, dislocación arytenoidea, este daño físico se manifiesta como ronquera postextubación u obstrucción de vías aéreas que muchas veces puede ser severa. También por supuesto la lesión translaríngea puede ser leve, no específica y sin secuela cicatrizal, mientras que por otro lado también, podría haber formación de granulomas y ulceraciones que son los mecanismos que provocan complicaciones crónicas.<sup>20</sup> Santos et-al en un estudio prospectivo<sup>21</sup> encuentra que una intubación prolongada estaba asociado a; eritema laríngeo, ulceración laríngea, aspiración, ronquera, afonía, granuloma y parálisis de cuerdas vocales verdaderas. La



duración de la intubación translaríngea puede contribuir a las complicaciones mencionadas, soportando con esto el uso de temprana traqueostomía; aunque los datos son aun conflictivos. Whited et-al<sup>22</sup> demuestra un 12% de incidencia de injuria laríngea en pacientes con intubación por más de 10 días versus un 5% de incidencia de injuria laríngea en pacientes intubados por menos de 10 días. Sin embargo otros estudios con metodologías parecidas no presentan una relación entre el tiempo de intubación y la injuria laríngea.<sup>7</sup> En adición hay un reporte de un paciente con un tubo endotraqueal por más de 87 días que no sufrió ninguna significativa complicación de las vías aéreas.<sup>23</sup>

En el año 1989, en la Conferencia de consenso de Vías aéreas artificiales de Pacientes que reciben Ventilación Mecánica, se establecieron las siguientes recomendaciones:

- i) Si se prevee que la vía aérea artificial será necesitada por menos de 10 días, el tubo endotraqueal por la ruta translaríngea es suficiente.
- ii) Si se sospecha que el paciente requerirá una vía aérea artificial por más de 21 días, la traqueostomía es preferida.
- iii) En muchos pacientes es difícil predecir el tiempo que será utilizada la vía aérea artificial, en esos casos la decisión para proceder con traqueostomía es hecha en base a la evaluación diaria para minimizar estancia hospitalaria e intubación translaríngea.<sup>5</sup>

La traqueostomía puede ser realizada por métodos:

- Traqueostomía por cirugía abierta, descrita por Chevalier Jackson.<sup>2</sup>
- Traqueostomía por dilatación percutánea, descrito por Ciaglia et-al en 1985.<sup>6</sup>



Los potenciales beneficios de la traqueostomía sobre la intubación translaríngea son: i) Evita la injuria laríngea causada por el tubo endotraqueal.

- ii) Disminuye la resistencia de la vía aérea y con ello el trabajo respiratorio, lo cual podría permitir la temprana liberación del ventilador mecánico.
- iii) Una vía aérea más segura.
- iiii) Permite al paciente hablar y comer, mejorando con esto el confort y el estado psicológico del paciente. Las desventajas son: Las complicaciones asociadas con el procedimiento quirúrgico, estenosis traqueal e infección del ostoma de la traqueostomía.<sup>7,8,9</sup>

Desde la publicación de Ciaglia et-al, muchos estudios que comparan la traqueostomía a cirugía abierta vs. Traqueostomía por dilatación percutánea, han sido descritos, pero son pocos los estudios que comparan el pronóstico de los pacientes que son traqueostomizados.

Kollerf en un estudio publicado en 1999,<sup>11</sup> concluye que la mortalidad de los pacientes con traqueostomía es menor comparado a la de pacientes con tubo endotraqueal; (13,7% vs. 26,4% RR: 0,52 IC 95% (0,26-1,05 p= 0,048) Estudio que fue criticado por algunos errores metodológicos.

Andrés Esteban, MD. del Hospital Universitario de Getafe, Madrid; en el debate sobre traqueostomía en el 15º Congreso Anual de la Sociedad Europea de Medicina de Cuidados Intensivos realizado en Barcelona-España el 29 de setiembre al 02 de octubre del 2002, sostiene que aquellos pacientes con traqueostomía mueren más que aquellos con tubo endotraqueal y que el único beneficio aportado por la traqueostomía es la facilidad para el transporte de los pacientes, así como, también, otorgar una vía aérea más segura.

Opiniones contrarias de expertos mundiales, aunados a los pocos estudios acerca del pronóstico de los pacientes traqueostomizados hacen este estudio importante porque permitirá aportar evidencias sobre estos pacientes, en cuanto a sobrevida estancia hospitalaria, estancia en UCI, días-ventilación mecánica, así como las complicaciones propias de procedimiento

También el estudio es importante por ser el primero de este tipo realizado en las Unidades de Cuidados Intensivos de los Hospitales del Perú, permitiéndonos conocer nuestra casuística y poder compararla con otras.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Este estudio de investigación fue aprobado por la Gerencia General del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, el Comité de Ética y la Oficina de Capacitación, Docencia e Investigación del Hospital.

Un documento con el consentimiento informado, por el paciente o su representante legal, fueron firmados antes de la realización de la traqueostomía.

Este estudio de Cohorte observacional, prospectivo, no randomizado fue realizado en el Departamento de Cuidados Intensivos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Lima-Perú. Se colectó todos los pacientes con traqueostomía que hayan ingresado a la Unidad entre el 01 de agosto de 2003 hasta junio de 2005. Fueron incluidos en el estudio los pacientes que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI-2C, UCI-7B) con necesidad de tubo endotraqueal y que requirieron de una traqueostomía. Fueron excluidos del estudio todos los pacientes que fueron transferidos de otros hospitales con tubo endotraqueal o traqueostomizados. Los pacientes fueron seguidos hasta su alta o muerte en el Departamento y en el Hospital.

Los pacientes fueron separados por grupos comparativos, el primer grupo con traqueostomía precoz definido como traqueostomía hecha en un tiempo menor de 12 días, el segundo grupo con traqueostomía tardía definida como aquella realizada en un tiempo mayor o igual a 12 días [Estas definiciones son arbitrarias tomadas por el autor, ya que hasta el momento, el tiempo de traqueostomía continúa siendo objeto de controversia].<sup>7,9,14,15,17,20-23</sup>

Los pacientes fueron apareados por scores pronósticos como el APACHE II [Acute Physiology and Chronic Health Evaluation],<sup>18</sup> SAPS II [Simplified Acute Physiology Score],<sup>19</sup> buscando disminuir factores confusores. También se utilizará el Score de Coma de Glasgow modificado (GCSm) para obtener el puntaje en forma objetiva en un paciente intubado<sup>17</sup>:

$GCSm = \text{motor} + \text{ojos} + [-0,3756 + (\text{motor} \times 0,5713) + \text{ojos} \times 0,4233]$

Todas las traqueostomías a cirugía abierta, fueron realizadas o por el cirujano de cabeza y cuello o por el intensivista entrenado para la realización de este procedimiento, en la cama del paciente.

Las traqueostomías fueron realizadas íntegramente en la Unidad de Cuidados Intensivos, bajo anestesia local, con lidocaína al 2% sin epinefrina y 50 - 100 microgramos de fentanilo endovenoso, ó 5mg de midazolam endovenoso para lograr una sedación leve. Una incisión fue hecha en piel a nivel del 2° a 3° cartilago traqueal. Por planos anatómicos y por disección roma se llegó a exponer los cartílagos traqueales, se realizó un corte tipo U invertida en los cartílagos, bajo visión directa se canuló un tubo de traqueostomía N° 8, con camiseta y sin fenestra, durante el procedimiento en paciente estuvo monitorizado para observar sus funciones vitales y con un tubo endotraqueal que se retiró una vez que la traqueostomía estuvo hecha.

Se puso puntos de sutura de acuerdo a la longitud de la incisión hecha en piel. La cánula de traqueostomía se aseguró con insuflación de 5cc de aire al cuff y una cinta que ata el tubo alrededor del cuello.

En un cuaderno y según protocolo fueron colectados los datos demográficos de los pacientes, tiempo de estancia en UCI, estancia hospitalaria, tiempo de ventilación me-

**Tabla 1.** Comparación de medias entre traqueostomía precoz versus tardía

| Grupo Estadístico                        |               |    |       |                |      |
|------------------------------------------|---------------|----|-------|----------------|------|
|                                          | Traqueostomía | N  | Mean  | Std. Deviation | p    |
| Edad                                     | Precoz        | 24 | 69.08 | 15.737         | .035 |
|                                          | Tardía        | 39 | 60.77 | 18.305         |      |
| Tiempo total de ventilación mecánica     | Precoz        | 24 | 17.67 | 16.447         | .004 |
|                                          | Tardía        | 39 | 27.41 | 12.305         |      |
| Estancia total en UCI                    | Precoz        | 24 | 24.50 | 15.778         | .000 |
|                                          | Tardía        | 39 | 37.00 | 13.483         |      |
| Estancia total en el hospital            | Precoz        | 24 | 46.38 | 39.966         | .020 |
|                                          | Tardía        | 39 | 65.23 | 34.235         |      |
| Apachell                                 | Precoz        | 24 | 17.08 | 5.985          | .456 |
|                                          | Tardía        | 39 | 16.90 | 6.688          |      |
| SapsII                                   | Precoz        | 24 | 39.42 | 12.374         | .496 |
|                                          | Tardía        | 39 | 39.38 | 15.782         |      |
| Score de glasgow modificado              | Precoz        | 24 | 9.38  | 3.132          | .065 |
|                                          | Tardía        | 39 | 10.62 | 3.117          |      |
| Número de recambios de tubo endotraqueal | Precoz        | 24 | 1.21  | .932           | .013 |
|                                          | Tardía        | 39 | 1.72  | .826           |      |
| Tiempo de tubo endotraqueal              | Precoz        | 24 | 8.33  | 2.565          | .000 |
|                                          | Tardía        | 39 | 18.97 | 7.375          |      |
| Días en UCI con TQT                      | Precoz        | 24 | 14.92 | 17.463         | .302 |
|                                          | Tardía        | 39 | 16.74 | 10.487         |      |
| Días de VM luego de TQT                  | Precoz        | 24 | 10.96 | 17.437         | .429 |
|                                          | Tardía        | 39 | 10.33 | 10.441         |      |

cánica, tiempo de tubo endotraqueal, N° de tubo, motivo de intubación, número de recambios de tubo endotraqueal, Score modificado de Glasgow antes del tubo y antes de la traqueostomía, APACHE II, SAPS II, tipo de traqueostomía, inicio de la traqueostomía, operador, complicaciones del procedimiento tipo de paciente con traqueostomía, días en UCI y de ventilación mecánica luego de la traqueostomía.

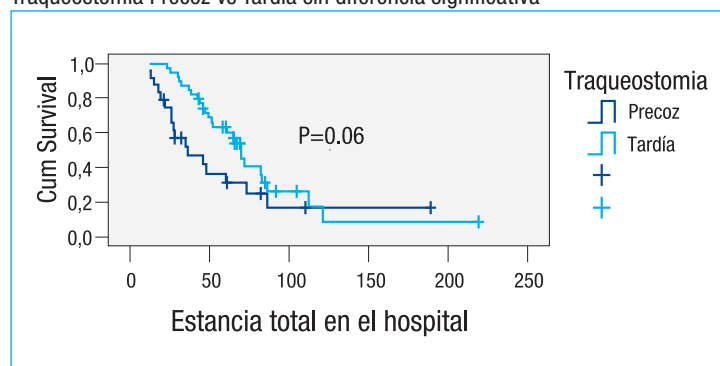
## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Variables Cuantitativas son descritas como la media  $\pm$  desviación estándar de la media. La comparación de medias fueron hechas con la prueba T de student's. La comparación entre porcentajes fueron efectuados por la prueba chi cuadrado. Se usó la curva de Kaplan-Meier para evaluar la supervivencia de los pacientes. Los datos fueron procesados por el paquete estadístico para las ciencias sociales para Windows versión 11. (Statistical Package for the Social Sciences Software. SPSS para windows. Inc. Chicago, IL, USA).

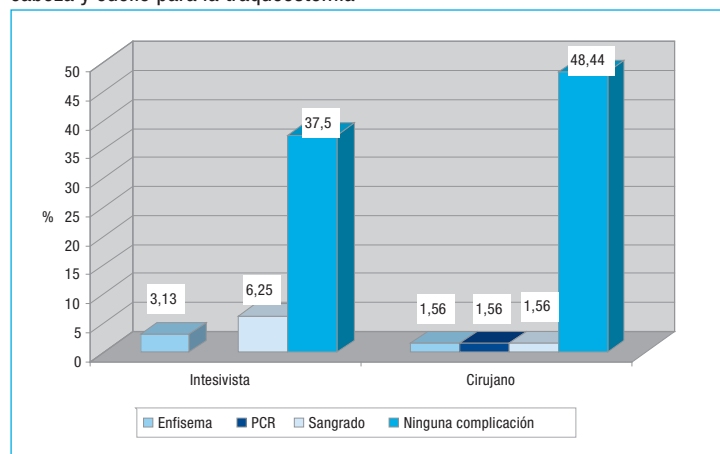
## RESULTADOS

Un total de 64 pacientes fueron incluidos en este estudio, 01 paciente en el grupo de traqueostomía tardía, con 200 días de ventilación mecánica y estancia en UCI, fue excluido del análisis estadístico por considerarse un valor extremo. De un total de 63 pacientes con traqueostomía, 24 de ellos tuvo traqueostomía precoz (TQTp) y 39 traqueos-

**Gráfico 1.** Curva de Kaplan-Meier: Sobrevida al Alta Hospitalaria. Traqueostomía Precoz vs Tardía sin diferencia significativa



**Gráfico 2.** Porcentaje de complicaciones entre intensivistas y cirujanos de cabeza y cuello para la traqueostomía



\* $P < 0,05$  no existe significancia estadística  
+Aplicación de la chi cuadrado

tomía tardía (TQTt). No hubo diferencia significativa entre los grupos para Score APACHE II (17,08 vs. 16,9  $p=0,456$ ), SAPS II (39,142 vs 39,38  $p=0,486$ ), GCSm (9,38 vs. 10,62  $p=0,06$ ).

Se encontró diferencias estadísticamente significativas cuando se comparó tiempo total de ventilación mecánica (17,67 vs. 27,41  $p=0,004$ ), estancia total en UCI (24,5 vs. 37  $p=0,000$ ), estancia total en hospitalización (46,38 vs. 65,23  $p=0,02$ ), el número de recambios de tubo endotraqueal en el grupo de TQTp fue menor que el grupo de TQTt (1,21 vs. 1,72  $p=0,013$ ), el tiempo de intubación fue menor también en grupo de TQTt (8,33 vs. 18,97  $p<0,001$ ).

También se comparó el tiempo de ventilación mecánica luego de la traqueostomía (10,96 vs. 10,33  $p=0,429$ ), así como los días en UCI luego de la traqueostomía (14,92 vs. 16,74  $p=0,302$ ) no se encontró diferencia estadísticamente significativa para los grupos de traqueostomía precoz y tardía.

El porcentaje total de las complicaciones para la traqueostomía quirúrgica fue de 14,3% y cuando se compara las complicaciones hechas por los médicos intensivista vs. las complicaciones hechas por el cirujano de cabeza y cuello

se observa que no hay diferencias estadísticamente significativas para los operadores de este procedimiento.

En la curva de Kaplan-Meier, la sobrevida al alta hospitalaria, para la traqueostomía precoz y traqueostomía tardía son iguales estadísticamente.

## DISCUSIÓN

Nuestros hallazgos demuestran que la traqueostomía precoz tiene ventajas sobre la traqueostomía tardía; disminuye el tiempo de ventilación mecánica, disminuye la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos y disminuye la estancia hospitalaria con diferencias estadísticas significativas. Estos mismos hallazgos fueron reportados por diferentes investigadores<sup>24-27,29</sup> que en recientes publicaciones concluyen que la traqueostomía precoz mejora el pronóstico en estos pacientes referidos a los tiempos mencionados. Estos resultados difieren del estudio efectuado por Sugerman et-al<sup>28</sup> quien en un estudio multicéntrico, prospectivo, randomizado de traqueostomía temprana versus traqueostomía tardía, no halla beneficio con respecto a estancia en UCI, estancia hospitalaria, así como en incidencia de neumonía, esta divergencia en los resultados fueron explicados por diversos investigadores justificando, que los médicos participantes en este estudio tuvieron un sesgo de selección, así, estuvieron renuentes a enrolar pacientes en el grupo de traqueostomía precoz a menos que estos tuvieran pobre pronóstico.

Desde nuestro punto de vista, la traqueostomía precoz mejora el pronóstico, enfocado en días-ventilador, así como en la disminución de estancia en UCI y estancia hospitalaria, además de ofrecer una vía aérea más confortable para estos pacientes. La sobrevida de los pacientes con traqueostomía precoz versus traqueostomía tardía visualizado en la curva de Kaplan-Meier no encuentra diferencia significativa al alta hospitalaria ( $p=0,059$ ), la sobrevida de los dos grupos son iguales. Frutos et-al, describe que pacientes con traqueostomía tienen una baja mortalidad en la Unidad de Cuidados Intensivos, pero una similar mortalidad en el hospital comparada con pacientes que no fueron traqueostomizados.<sup>35</sup> Brook et-al<sup>25</sup> en un análisis de cohorte de 90 pacientes con traqueostomía, encuentra que pacientes con traqueostomía temprana, (efectuada a los 10 días de ventilación mecánica) versus traqueostomía tardía (mayor de 10 días) tienen menor estancia en UCI, pero el tiempo de traqueostomía no estuvo asociado con la mortalidad hospitalaria. Boudier et-al<sup>36</sup> evalúa una cohorte de pacientes con traumatismo encéfalo craneano severo y los divide en un grupo con traqueostomía temprana versus intubación prolongada, encuentra que la traqueostomía temprana disminuye la estancia en UCI y disminuye el tiempo en ventilador mecánico, pero no encuentra diferencia entre la mortalidad en ambos grupos. Engoren et-al,<sup>37</sup> concluye que la sobrevivencia y estado funcional son pobres en pacientes con traqueostomía. Estos resultados, difieren del trabajo de Rumbak et-al<sup>29</sup> quien encuentra que los pacientes con traqueostomía precoz comparado a los pacientes

con traqueostomía tardía tienen mejor sobrevida a los 30 días ( $p=0,005$ ) y una reducción del 50% en la mortalidad.

Nuestro trabajo no encuentra diferencia significativa en la sobrevida de los pacientes con traqueostomía precoz versus traqueostomía tardía, una probable hipótesis es que tal vez la mortalidad al parecer no dependa del tiempo de traqueostomía, aunque sí podría jugar un rol importante, y esté asociado principalmente a la enfermedad de fondo y a sus complicaciones.

El número de recambios de tubo endotraqueal es mayor en el grupo de pacientes con traqueostomía tardía ( $1,72 \pm 0,826$  vs.  $1,21 \pm 0,932$ ) para  $p=0,01$ , esto está asociado con un mayor tiempo de intubación en este tipo de pacientes,<sup>29-32</sup> la traqueostomía en estos casos es demorada en un intento por extubar completamente al paciente, acto que no ocurre, ya que a mayor tiempo de intubación, mayor estrechamiento del diámetro interno del tubo endotraqueal, que es descrita hasta en 9,8%<sup>33</sup> aumentado con esto el trabajo respiratorio, este estrechamiento es producido por la humidificación de la parte interna del tubo, el acumulo de secreciones y la formación de biofilm que aumenta además el riesgo de neumonías asociadas al ventilador y que perpetua la infección y por ende el tubo endotraqueal.

Cuando se compara el tiempos de ventilación mecánica y la estancia en UCI de estos dos grupos de pacientes luego de realizada la traqueostomía, se observa que estos son iguales, es lógico suponer que una vez realizada la intervención, los dos grupos se equiparen, ya que al no haber el estrechamiento de la luz, que ocurre en el tubo endotraqueal, no se produce incremento de la resistencia en la vía aérea, así como tampoco un mayor trabajo respiratorio, estos hallazgos encontrados por más de un investigador pueden explicar en parte la observación que la traqueostomía facilita la liberación de la ventilación mecánica, posiblemente como resultado de proveer una vía no obstruida por un tiempo más largo.<sup>33</sup>

Las complicaciones producidas en la traqueostomía a cirugía abierta en nuestro estudio fue de 14,3%; dentro del rango descrito a nivel internacional que van de 6-66% dependiendo de las diversas series reportadas. Friedman et-al<sup>3</sup> reportan un porcentaje de 41% de complicaciones en traqueostomía quirúrgica abiertas y cuando tan solo tomamos las complicaciones que fueron considerados en nuestro estudio, su porcentaje de complicaciones llega a tan solo 15%, un porcentaje cercano al de nuestro estudio. Imperatore et-al, hace un seguimiento de 140 pacientes que requirieron traqueostomía, todas fueron a cirugía abierta y realizadas en la Unidad de Cuidados Intensivos por médicos del staff, ellos encuentran un porcentaje de 5,7% de complicaciones, reportando que la traqueostomía abierta, realizada en la cama del paciente, es un simple y seguro procedimiento,<sup>26</sup> este trabajo es mas concordante a nuestra realidad en donde el procedimiento es realizado en la cama del paciente y por los médicos del staff, en contraposición con la realidad de Norteamérica que si bien la

traqueostomía abierta es un procedimiento seguro, este es realizado en la sala de operaciones, acarreado con esto el riesgo inherente al transporte y aumentado los costos de procedimiento.<sup>38-40</sup>

Cuando se compara las complicaciones perioperatorias de la traqueostomía, con respecto al operador, se puede observar que el porcentaje de complicaciones del intensivista es del 9,3% vs. 4,98% de complicaciones por parte del cirujano de cabeza y cuello, estas pequeñas diferencias en las complicaciones no son estadísticamente significativas ( $p=0,25$ ), aportando con esto, más evidencia, que la traqueostomía en un procedimiento sencillo y seguro, pudiéndose realizar en las unidades de cuidados intensivos por médicos del staff, con un adecuado entrenamiento.

## CONCLUSIÓN

La traqueostomía precoz se encuentra asociada a una disminución del tiempo de ventilador mecánico, disminución de la estancia en UCI y hospitalaria en comparación a la traqueostomía tardía.

No pudimos demostrar que la traqueostomía precoz mejora la sobrevida de los pacientes en comparación que la traqueostomía tardía.

La traqueostomía es un procedimiento seguro y sencillo que puede ser realizado por médicos intensivistas entrenados.

## LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Este Estudio examina uso de la traqueostomía en tan solo una institución.

El tamaño de muestra es relativamente pequeño.

**Tabla 2.** Porcentaje de complicaciones para traqueostomía a cirugía abierta

1: enfisema ; 2: neumotorax ; 3: PCR ; 4: sangrado ; 5: falsa vía ; 6: ninguna ; 7: otras

|       |                      | Frecuencia | Porcentaje   | Valid Percent | Porcentaje Acumulado |
|-------|----------------------|------------|--------------|---------------|----------------------|
| Valid | Enfisema             | 3          | 4.8          | 4.8           | 4.8                  |
|       | PCR                  | 1          | 1.6          | 1.6           | 6.3                  |
|       | Sangrado             | 5          | 7.9          | 7.9           | 14.3                 |
|       | Ninguna complicación | 54         | 85.7         | 85.7          | 100.0                |
|       | <b>Total</b>         | <b>63</b>  | <b>100.0</b> | <b>100.0</b>  |                      |

**Tabla 3.** Principales diagnósticos de pacientes con traqueostomía

|       |                          | Frecuencia | Porcentaje   | Porcentaje acumulado |
|-------|--------------------------|------------|--------------|----------------------|
| Valid | EPOC                     | 6          | 9.5          | 9.5                  |
|       | ACV fosa posterior       | 7          | 11.1         | 20.6                 |
|       | ACV fosa anterior        | 6          | 9.5          | 30.2                 |
|       | Enfermedad neuromuscular | 6          | 9.5          | 39.7                 |
|       | Encefalopatías           | 15         | 23.8         | 63.5                 |
|       | Otros                    | 23         | 36.5         | 100.0                |
|       | <b>Total</b>             | <b>63</b>  | <b>100.0</b> |                      |

## AGRADECIMIENTO

A nuestro amigo Henry Freyre Vásquez que ayudara en los análisis estadísticos, así como a los médicos del Departamento de Cuidados Intensivos por su gran colaboración y aliento para terminar el trabajo.

## Referencias

- Dulguerev P, Gysin C, Perneger TV. Percutaneous or surgical tracheostomy: A meta-analysis. *Crit Care med* 1999;27:1617-1625.
- Friedman Y, Mizock BA. Percutaneous versus surgical tracheostomy: Procedure of choice o choice of procedure. *Crit care med* 1999;76:1684-1685.
- Friedman Y, Fildes J, Mizock B, Jacob S, Patel S, Appavu S, Roberts R. Comparison of percutaneous and surgical tracheostomies. *Chest* 1996;110:480-485.
- Jackson Ch. Tracheostomy. *Laryngoscope* 1909;19:285-290.
- Plummer AL, Grocey DR. Consensus conference on artificial airways in patients receiving mechanical ventilation [Symposium]. *Chest* 1989;96:178-180.
- Ciaglia P, Firsching R, Syniec C. Elective percutaneous dilatational tracheostomy. A new simple bedside procedure; preliminary report. *Chest*.1985;87:715-719.
- Conlan K. Tracheostomy in the Uci. *J intensive care med*. 2000;15:1-13.
- Conference Coverage of the 15th Annual Congress of the European Society of intensive care medicine. September 29,-october 2, 2002. Barcelona, Spain. <http://www.medscape.com/viewarticle/443572>.
- Heffner JE. The role of tracheostomy in weaning. *Chest* 2001;120:477-481.
- Curtis R, Rubenfeld GD, Hodson LD. Training pulmonary and critical care physicians in outcome research. Should we take the challenger. *Am J Respir Crit Care Med*.1998;157:1012-1015.
- Kollef MH, Ahrens TS, Shannon W. Clinical Predictors and outcomes for patients requiring tracheostomy in the intensive care unit. *Crit Care Med*.1992;27:1714-1720.
- Pingleton SK, Fagon JY, Leeper KV. Patient selection for clinical investigation of ventilator-associated pneumonia. Criteria for evaluating diagnostic techniques. *Chest* 1992;102:553s-556s.
- Grossman RF, Fein A. Evidence-based assessment of diagnostic test for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000;117:177s-181s.
- Heffner JE. Timing tracheostomy. Calendar watching or individualization of care. *Chest* 1998;114:361-363.
- Maziak DE, Meade MO, Todd TRJ. The timing of tracheostomy. A systematic review. *Chest* 1998;114:605-609.
- Watts SJ. Tracheostomy: the "Third way". *Arch otolaryngol Head Neck Surg*. August 2002; vol.128. Nº8.
- Gurkin MA, Parikshak M, Kralovich AK, Horst HM, Agarwal V, Payne N. Indicators for tracheostomy in patients with traumatic brain injury. *Am Surg* 2002;68:324-329.
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et-al. A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13:818-829.
- Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new simplified acute physiology score [SAPS II] based on a European/North American Multicenter study. *JAMA* 1993; 270:2957-2963.
- Blosser SA, Stauffer JL. Intubation of critically ill patients. *Clinics in Chest Med* 1996;17:355-378.
- Santos PM, Afrassabi A, Weymuller EA Jr. Risk factors associated with prolonged intubation and laryngeal injury. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 111:453-459.
- Whited RE. Laryngeal dysfunction following prolonged intubation. *Ann otol Rhinol Laryngol*. 1979;88:474-478.
- Iqbal S, Zuleika M. Eighty-seven day of orotraqueal intubation. *Anaesthesia* 1995;50:343-344.
- Moller MG, Slaikeu JD, Bonelli P, Davis AT, Et-al. Early tracheostomy versus late tracheostomy in the surgical intensive care unit. *The Am J Surg* 2005;189:293-296.
- Brook AD, Sherman G, Malean J, Kollef MH. Early versus late tracheostomy in patients who require prolonged mechanical ventilation. *Am J crit care* 2000;9:352-359.
- Imperatore F, Diurno F, Passannanti T, Et-al. Early and late complications after elective bedside surgical tracheostomy: Our experience. <http://www.medscape.com/viewarticle/472935>.
- Arabi Y, Haddad S, Shirawi N, et-al. Early tracheostomy in intensive care trauma patient improves resource utilization: a cohort study and literature review. *Critical care* 2004;8:R347-R352.
- Sugerman HJ, Wolfe MS, Pascuale MD, Frederick BR, et-al. Multicenter, randomized, prospective trial of early tracheostomy. *J Trauma*.1997;43:741-747.
- Kollef MH. Tracheostomy for respiratory failure: we need more answers. *Chest* 2004;125:7-9.
- Bach JR, Saporito LR. Criteria for extubation and tracheostomy tube removal for patients with ventilatory failure. A different approach to weaning. *Chest* 1996;110:1566-1575.
- Daley BJ, Garcia-Perez F, Ross SE. Reintubation as an outcome predictor in trauma patients. *Chest* 1996; 110:1577-1580.
- Shah Ch, Kollef MH. Endotracheal tube intraluminal volumen loss among mechanically ventilated patients. *Crit Care* 2004;32:120-125.
- Esteban A, Anzueto A, Frutos F, Alia Inmaculada, Et-al. Characteristics and outcome in adult patients receiving mechanical ventilation. A 28-day international Study. *JAMA* 2002;287:345-355.
- Frutos F, Esteban A, Apezteguía Carlos, Anzueto A, et-al. Outcome of mechanically ventilated patients who require a tracheostomy. *Crit Care* 2005;33:290-298.
- Bouderka MA, Bouaggad A, Hmamouchi B, et-al. Early tracheostomy versus prolonged endotracheal intubation in severe head injury. *J trauma*. 2004;57:251-254.
- Engoren M, Arslanian C, Fenn-Buderer N. Hospital and long-term outcome after tracheostomy for respiratory failure. *Chest* 2004;125:220-227.
- Polderman KH, Spijkstra JJ, Bree R, et-al. Percutaneous dilatational tracheostomy in the ICU: optimal organization, low complication rates, and description of a new complication. *Chest* 2003;123:1595-1602.
- Francois B, Clavel M, Desachy A, et-al. Complications of tracheostomy performed in the ICU: Subthyroid tracheostomy vs surgical cricothyroidotomy. *Chest* 2003;123:151-158.
- Anderson JD, Ravinovi R, Frankel HL, et-al. Percutaneous dilatational tracheostomy vs open tracheostomy. *Chest* 2001;120:1423-1424.

# 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

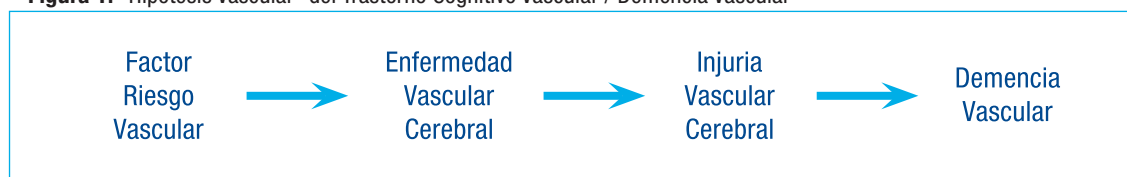
de DV y a favor de TCV de Hachinski y Bowler son:<sup>5,6</sup> Primero, la definición inapropiada de demencia basada en la típica pérdida de memoria de la EA, cuando en DV los problemas de memoria se presentan en el curso tardío de la evolución de la enfermedad, siendo los problemas en las habilidades 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.

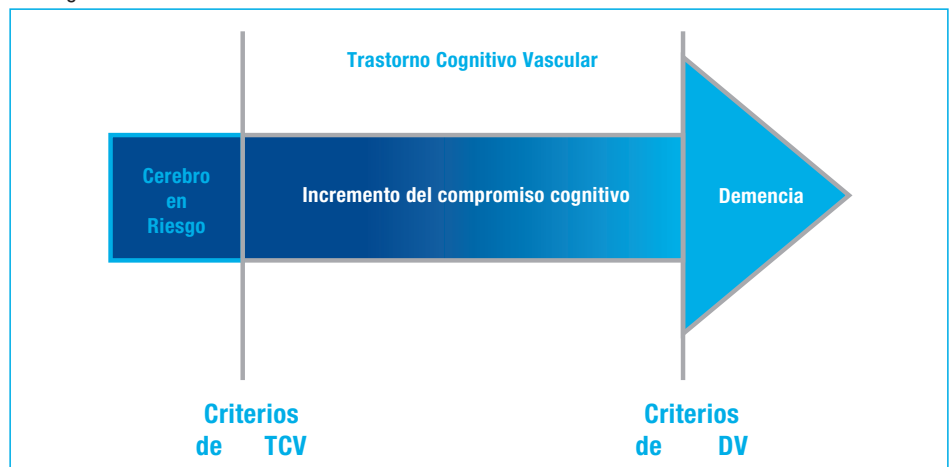
**Demencia Vascular:** Basados en los conservadores criterios del NINDS-AIREN,<sup>4</sup> es necesario demostrar evidencia de compromiso de la memoria y al menos dos otras áreas cognitivas, además de evidencia de lesión vascular cerebral (signos neurológicos focales e infartos/lesión de sustancia blanca 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 (ADDTC)<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 “volumenes 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, si 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.

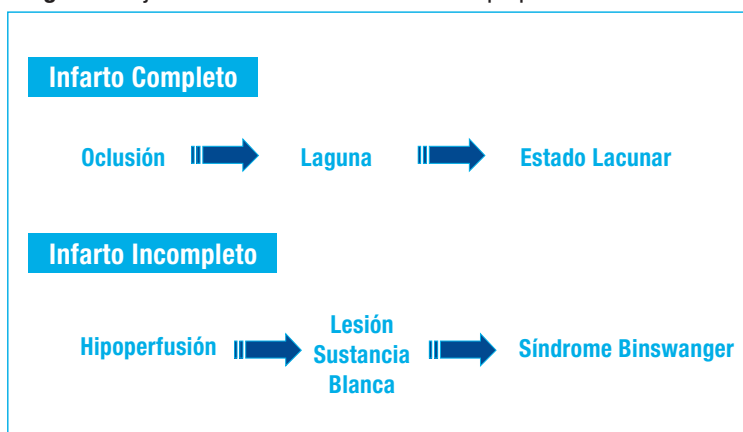
En un reporte del estudio Framingham un sub-grupo de 212 pacientes quienes presentaron un ictus isquémico incidente entre los años 1982 a 2001, fueron pareados con controles sanos y seguidos cognitivamente para detectar el desarrollo de demencia.<sup>36</sup> Durante los 10 años de seguimiento, el 19,3% 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 desórdenes, 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:

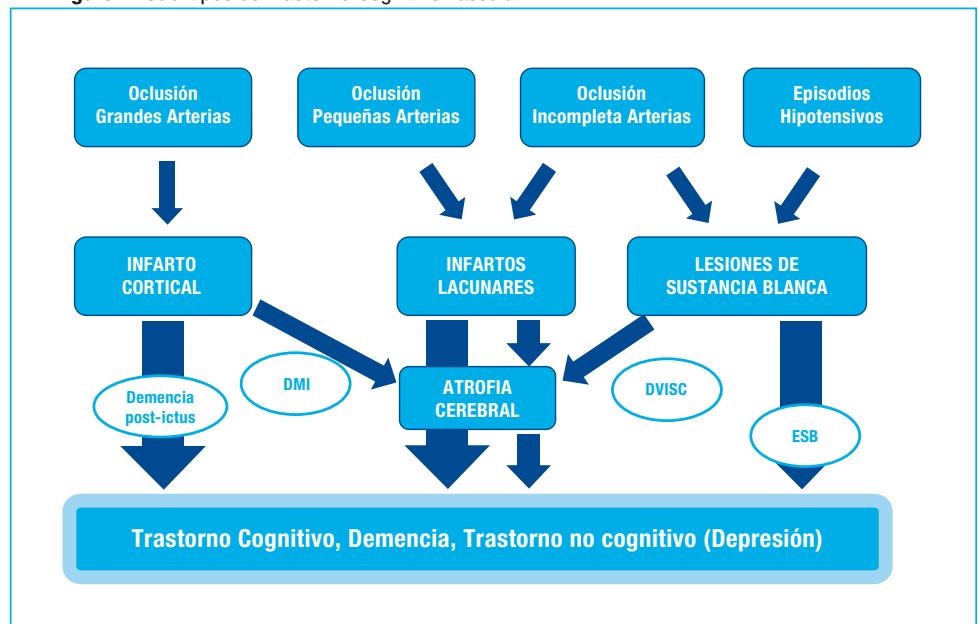
**1. Síndrome de grandes arterias:** Típicamente se manifiesta con afasia o negligencia. Es el ahora, conocido como demencia Pos-Ictus y ha sido considerado el prototipo de DV,<sup>1,13,53</sup> sin embargo, la tercera parte de ellos también reúne criterios para EA, lo cual confirma que los factores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

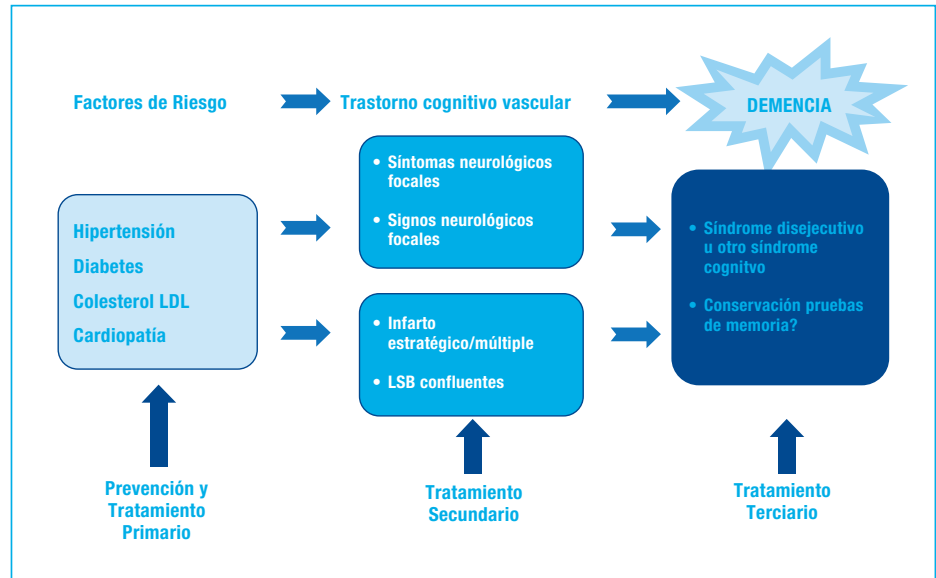
## CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE TCV/DV:

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 Vascular 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 JL, 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. Duddy 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. Chabriot H, Jouttel 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 (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. Fribank 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.

# Deterioro cognitivo asociado a hipotiroidismo: la importancia de buscar demencias reversibles

David Lira<sup>1,2,3</sup>, Nilton Custodio<sup>1,2,3</sup>, Carlos Guerreros<sup>2,4</sup>, Eduardo Moreno<sup>2,5</sup>, Liliana Bendezu<sup>1,3</sup>, Rosa Montesinos<sup>1,6</sup>

## RESUMEN

Se presentan cinco casos de pacientes de sexo femenino, referían quejas subjetivas de deterioro de memoria, con cuadros clínicos compatibles con demencia, a las que después de realizar el protocolo para el estudio de causas de esta entidad, se encontró niveles bajos de hormonas tiroideas, siendo catalogados como demencia reversible secundaria a hipotiroidismo, se les administró levotiroxina por un periodo de seis meses y se reevaluó la función cognitiva, encontramos que dos pacientes no presentaron mejoría, pero tres pacientes tuvieron recuperación de la función cognitiva. La revisión de la bibliografía muestra que la respuesta a la reposición de hormona tiroidea es variable, en caso de no obtener mejoría después de un periodo de por lo menos seis meses, debería de reevaluarse el caso para considerar otra causa de demencia.

**PALABRAS CLAVE:** demencia, deterioro cognitivo, disfunción tiroidea, hipotiroidismo.

## Cognitive impairment associated with hypothyroidism: the importance of searching reversible dementia

### ABSTRACT

Presented five cases of female patients, who reported subjective memory complaints, with clinical symptoms of dementia. After performing the study protocol for causes of dementia, we found low levels of thyroid hormones, being classified as reversible dementia secondary to hypothyroidism, they were prescribed with levothyroxine for a period of six months, at the end of the sixth month the cognitive function was re-evaluated founding that two patients had no improvement, but three patients had cognitive functional recovery. The review of the literature shows that the response to the thyroid hormone replacement is variable, if the patient does not get better after a period of at least six months, the case should be re-evaluated to consider other causes of dementia.

**KEY WORDS:** dementia, cognitive impairment, hypothyroidism, thyroid dysfunction.

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 Endocrinología. Clínica Internacional. Lima Perú.
5. Servicio de Medicina Interna. Clínica Internacional. Lima Perú.
6. Servicio de Medicina Física y Rehabilitación. Clínica Internacional. Lima Perú.

**Correspondencia:** Dr. David Lira. E-mail: davidlira@neuroconsultas.com

## INTRODUCCIÓN

La demencia es una patología cuya prevalencia aumenta progresivamente con el paso de los años, debido al incremento de los factores de riesgo, así como al aumento de la esperanza de vida tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo.<sup>1</sup>

La mayor esperanza de vida en las personas, se asocia a un mayor número de patologías sistémicas que pueden tener síntomas de deterioro cognitivo, en especial en personas mayores, que suelen estar enmascarados por su instalación lenta y progresiva o confundirse con los cambios generados por el envejecimiento normal, los que deben de ser debidamente descartados a través del protocolo de estudio de etiología de la demencia,<sup>2</sup> en pacientes con quejas subjetivas de deterioro de la memoria. Las causas de una demencia reversible son muy variadas y consideran depresión, uso de algunos medicamentos, déficit de vitamina B12 o ácido fólico, insuficiencia hepática y renal, alteraciones electrolíticas, infecciones y trastornos endocrinos que incluyen la disfunción tiroidea y las alteraciones de la paratiroides; que deben ser descartadas mediante el estudio completo y detallado adaptado a nuestra realidad.<sup>3</sup>

Las hormonas tiroideas son secretadas por la glándula tiroidea a nivel cervical y tienen múltiples funciones. El déficit de hormonas tiroideas tiene diversas formas de presentación clínica, como el hipotiroidismo clínico caracterizado por la disminución de la tiroxina libre (T4L) y triiodotironina libre (T3L) con elevación de la hormona estimulante de la tiroides (TSH), y el hipotiroidismo subclínico con elevación de la TSH y niveles normales de T4L y T3L;<sup>4</sup> las que se asocian a diversas patologías que incluyen el deterioro cognitivo, pudiendo coexistir con otras enfermedades. Algunos estudios han reportado relación entre el hipotiroidismo y la demencia, incluida la Enfermedad de Alzheimer (EA);<sup>5-8</sup> incluso los niveles séricos bajos de T4L pueden ser suficientes para determinar deterioro cognitivo,<sup>9</sup> o solamente niveles bajos de TSH en la AD<sup>10</sup> o el deterioro cognitivo.<sup>11</sup> Sin embargo, otros estudios no han encontrado relación entre disfunción tiroidea y deterioro cognitivo.<sup>12</sup>

No está claro de que manera la disfunción tiroidea afecta la función cognitiva. Al parecer tendrían que ver la amígdala y el hipocampo a nivel del lóbulo medial temporal, que presentan una alta densidad de receptores de hormona tiroidea,<sup>13,14</sup> estructuras cerebrales que tienen una gran importancia en los procesos cognitivos.

La reversibilidad del deterioro cognitivo por hipotiroidismo ha sido ampliamente discutida y algunos autores reportan que los pacientes con demencia secundaria a hipotiroidismo, pueden revertir su cuadro si reciben la hormona tiroidea en forma precoz, sin embargo otros reportes muestran que los pacientes persisten con su deterioro cognitivo una vez superado su cuadro de hipotiroidismo.<sup>12</sup>

Presentamos 5 casos de deterioro cognitivo secundario a hipotiroidismo y la respuesta terapéutica a la levotiroxina,

los que fueron tratados en la Clínica Internacional de Lima - Perú.

## CASOS CLÍNICOS

### CASO 1

Paciente de sexo femenino de 73 años de edad, con 6 años de educación, con antecedente de hipertensión arterial (HTA) y Diabetes Mellitus (DM), con un tiempo de enfermedad de 2 años caracterizado por compromiso de la memoria reciente, anomia, paronomia. Evaluada con un Mini Mental Examination State (MMSE) 15 de 20/30, Prueba del Dibujo del Reloj - versión de Manos (PDR-M) 16 4/10 y Pfeffer Functional Activities Questionnaire (PFAQ) 17 de 15/30. Se realizaron exámenes auxiliares para descartar demencia reversible con dosaje de vitamina B12, ácido fólico, entre otros con resultados normales. Los exámenes de dosaje de hormonas tiroideas fueron anormales: TSH 4,9 uIU/ml (Rango normal 0,27 - 4,2 uIU/ml), T4L 0,8 ng/dl (Rango normal 0,7 - 1,80 ng/dl), T3L 1,2 pg/ml (Rango normal 1,5 - 4,1 pg/ml). Resonancia Magnética Cerebral (IRM) con atrofia de hipocampo. Recibió tratamiento con levotiroxina hasta alcanzar niveles normales de hormonas tiroideas, sin recuperación cognitiva al cabo de 6 meses.

### CASO 2

Paciente de sexo femenino de 68 años de edad, con 14 años de educación, sin antecedentes de importancia, con



un tiempo de enfermedad de 3 años caracterizado por desorientación espacial, apraxia ideomotriz, anomia. Evaluada con MMSE de 24/30, PDR-M 10/10, PFAQ de 16/30. Se realizaron exámenes auxiliares para descartar demencia reversible con dosaje de vitamina B12, ácido fólico, entre otros con resultados normales. Los exámenes de dosaje de hormonas tiroideas fueron anormales: TSH 6,7 uUI/ml, T4L 0,9 ng/dl, T3L 2,5 pg/ml. IRM con infartos lacunares. Recibió tratamiento con levotiroxina hasta alcanzar niveles normales de hormonas tiroideas, sin recuperación cognitiva al cabo de 6 meses.

### CASO 3

Paciente de sexo femenino de 71 años de edad, con 10 años de educación, con antecedente de HTA, con un tiempo de enfermedad de 3 años caracterizado por desorientación temporo-espacial recurrente y pérdida de interés en las actividades habituales. Evaluada con MMSE de 19/30, PDR-M 5/10, PFAQ de 18/30. Se realizaron exámenes auxiliares para descartar demencia reversible con dosaje de vitamina B12, ácido fólico, entre otros con resultados normales. Los exámenes de dosaje de hormonas tiroideas fueron anormales: TSH 7,1 uUI/ml, T4L 1,2 ng/dl, T3L 0,9 pg/ml. IRM con atrofia de hipocampo y lesiones de sustancia blanca periventricular. Recibió tratamiento con levotiroxina hasta alcanzar niveles normales de hormonas tiroideas, con recuperación de las funciones cognitivas al cabo de 6 meses.

La importancia de las demencias de causa reversible radica en que su diagnóstico temprano y el tratamiento precoz logran en algunos casos su completa recuperación, dependiendo de las enfermedades asociadas...

### CASO 4

Paciente de sexo femenino de 61 años de edad, con 8 años de educación, con antecedente de DM, con un tiempo de enfermedad de 1 año caracterizado por agitación psicomotriz nocturna, falso reconocimiento, delusiones visuales, anomia. Evaluada con un MMSE de 18/30, PDR-M 2/10, PFAQ de 20/30. Se realizaron exámenes auxiliares para descartar demencia reversible con dosaje de vitamina B12, ácido fólico, entre otros con resultados normales. Los exámenes de dosaje de hormonas tiroideas fueron anormales: TSH 5,3 uUI/ml, T4L 1,0 ng/dl, T3L 2,6 pg/ml. IRM normal. Recibió tratamiento con levotiroxina hasta alcanzar niveles normales de hormonas tiroideas, con recuperación de las funciones cognitivas al cabo de 6 meses.

### CASO 5

Paciente de sexo femenino de 67 años de edad, con 10 años de educación, sin antecedentes de importancia, con un tiempo de enfermedad de 2 años caracterizado por fallas de la memoria de corto y largo plazo, anomia, apraxia constructiva. Evaluada con MMSE de 20/30, PDR-M 4/10, PFAQ de 23/30. Se realizaron exámenes auxiliares para descartar demencia reversible con dosaje de vitamina B12, ácido fólico, entre otros con resultados normales. Los exámenes de dosaje de hormonas tiroideas fueron anormales: TSH 5,8 uUI/ml, T4L 0,6 ng/dl, T3L 1,0 pg/ml. IRM normal. Recibió tratamiento con levotiroxina hasta alcanzar niveles normales de hormonas tiroideas, con recuperación de las funciones cognitivas al cabo de 6 meses.

## DISCUSIÓN

Los cinco casos clínicos presentados son de sexo femenino, que de acuerdo a los reportes de otros estudios, es el sexo con mayor proporción de patología tiroidea,<sup>18</sup> que tendría relación con el mayor incremento de anticuerpos antitiroideos con el aumento de la edad.

De nuestros pacientes los 2 primeros casos no tuvieron mejoría de la función cognitiva, pese a la administración de levotiroxina hasta normalizar los niveles de las hormonas tiroideas y un seguimiento de seis meses; respuesta diferente a los tres últimos pacientes que si tuvieron recuperación de la función cognitiva. Ésta respuesta diferente de los pacientes a la levotiroxina ha sido reportado por otros estudios que mostraron resultados contradictorios en la recuperación de la función cognitiva.<sup>10-12</sup>

Cuando analizamos los hallazgos de resonancia magnética encontramos desde hallazgos normales en los dos últimos casos hasta atrofia de hipocampo y lesiones de sustancia blanca periventricular en el tercer caso, los que mostraron mejoría de la función cognitiva con el empleo de levotiroxina. Mientras que de los dos primeros casos clínicos que no tuvieron mejoría el primero tuvo atrofia de hipocampo y el segundo infartos lacunares; que podrían sugerir que el primer caso se trataba de EA y el segundo de demencia vascular. Estos hallazgos son similares a los reportados por otros estudios que sugieren que el hipotiroidismo en sus diversos tipos, asociado a deterioro de la función cognitiva; generalmente se asocia a otro tipo de patologías que serían las determinantes del deterioro cognitivo;<sup>12</sup> como la AD donde se reporta atrofia de la amígdala y del hipocampo<sup>19</sup> o lesiones de sustancia blanca en el deterioro cognitivo.<sup>20</sup>

La incidencia de hipotiroidismo subclínico puede llegar hasta el 18% en mujeres mayores de 60 años,<sup>21</sup> siendo imprescindible el estudio de las hormonas tiroideas, para que en caso de encontrar una deficiencia, administrar el tratamiento correspondiente, por un periodo mínimo de seis meses y en caso de no encontrar mejoría de la función cognitiva reevaluar el caso para considerar otra causa de

demencia. Durante éste estudio de función tiroidea debe hacerse un seguimiento de los pacientes con hipertiroidismo en los que también se ha encontrado asociación con demencia,<sup>22</sup> y atrofia cerebral localizada.<sup>23</sup>

La importancia de las demencias de causa reversible radica en que su diagnóstico temprano y el tratamiento precoz logran en algunos casos su completa recuperación, dependiendo de las enfermedades asociadas; para su detección puede emplearse el esquema propuesto por nuestro grupo de estudio en una revisión anterior.<sup>3</sup>

## Referencias

- Nitrini R, Bottino C, Albala C, Custodio N, Ketzoian C, Llibre J, et al. Prevalence of dementia in Latin America: a collaborative study of population-based cohorts. *International Psychogeriatrics* 2009;21:622-630.
- Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001;56:1131-1132.
- Custodio N, Lira D, Montesinos R, Bendezú L, Cortijo P. Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer en países en vías de desarrollo: Aproximación a nuestra realidad. *Interciencia* 2010;1:11-21.
- Vaidya B, Pearce SHS. Management of hypothyroidism in adults. *BMJ* 2008; 337:a801.
- Ganguli M, Burmeister LA, Seaberg EC, Belle S, DeKosky ST. Association between dementia and elevated TSH: a community-based study. *Biol Psychiatry* 1996;40:714-25.
- Kalmijn S, Mehta KM, Pols HA, Hofman A, Drexhage HA, Breteler MM. Subclinical hyperthyroidism and the risk of dementia. The Rotterdam study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;53:733-737.
- Hogervorst E, Huppert F, Matthews FE, Brayne C. Thyroid function and cognitive decline in the MRC Cognitive Function and Ageing Study. *Psychoneuroendocrinology* 2008; 33:1013-1022.
- Tan ZS, Beiser A, Vasan RS, Au R, Auerbach S, et al. Thyroid function and the risk of Alzheimer Disease. *Arch Intern Med* 2008;168:1514-1520.
- Volpato S, Guralnik JM, Fried LP, Remaley AT, Cappola AR, Launer LJ. Serum thyroxine level and cognitive decline in euthyroid older women. *Neurology* 2002;58:1055-1061.
- van Osch LA, Hogervorst E, Combrinck M, Smith AD. Low thyroidstimulating hormone as an independent risk factor for Alzheimer disease. *Neurology* 2004;62:1967-1971.
- Wahlin A, Bunce D, Whalin TB. Longitudinal evidence of the impact of normal thyroid stimulating hormone variations on cognitive functioning in very old age. *Psychoneuroendocrinology* 2005;30:625-637.
- Gussekloo J, van Excel E, Craen AJ, Meinders AE, Frölich M, Westendorp RG. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA* 2004;292:2591-2599.
- Lathe R. Hormones and the hippocampus. *J Endocrinol* 2001;169:205-231.
- Koromilas C, Liapi C, Schulpis KH, Kalafatakis K, Zarros A, et al. Structural and functional alterations in the hippocampus due to hypothyroidism. *Metab Brain Dis.* 2010;25:339-354.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiat Res* 1975;12:189-198.
- Manos P, Wu R. The ten-point clock test: A quick screen and grading method for cognitive impairment in medical and surgical patients. *Int J Psych Med* 1994;24:229-244.
- Pfeffer RI, Kurosaki TT, Harrah CH Jr, Chance JM, Filos S. Measurement of functional activities in older adults in the community. *J Gerontol* 1982;37:323-329.
- Morganti S, Ceda GP, Sacconi M, Milli B, Ugoletti D. Thyroid disease in the elderly: sex-related differences in clinical expression. *J Endocrinol Invest* 2005;28(11Suppl Proceedings):101-104.
- Callen DJ, Black SE, Gao F, Caldwell CB, Szalai JP. Beyond the hippocampus: MRI volumetry confirms widespread limbic atrophy in AD. *Neurology* 2001;57:1669-1674.
- de Groot JC, de Leeuw FE, Oudkerk M, Van Gijn J, Hofman A, Jolles J, Breteler MM. Cerebral white matter lesions and cognitive function: the Rotterdam Scan Study. *Ann Neurol* 2000;47:145-151.
- Villar HC, Saconato H, Valente O, Atallah AN. Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Jul 18;(3):CD003419.
- Benseñor I, Lotufo P, Menezes P, Scazufca M. Subclinical hyperthyroidism and dementia: the Sao Paulo Ageing & Health Study (SPAH). *BMC Public Health* 2010;10:298.
- Ceresini G, Lauretani F, Maggio M, Ceda G, Morganti S, et al. Thyroid Function Abnormalities and Cognitive Impairment in Elderly People: Results of the Invecchiare in Chianti Study. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:89-93.

# Razonando la terapéutica: los Beta-Bloqueadores y su intromisión en Hemangiomas Infantiles

Rosalía Ballona Ch., MD<sup>1</sup>

## RESUMEN

Los hemangiomas infantiles son los tumores vasculares más frecuentes de la niñez, que afectan en un 80% cara y cuello; el 10% tienen crecimiento agresivo, pueden afectar la función o desfiguración del área afectada por lo que el tratamiento es una necesidad.

El tratamiento clásico con corticoides orales o intralesionales está siendo desplazado por el uso de los beta bloqueadores: Propranolol oral o Timolol tópico.

Reportamos nuestra experiencia, en casos tipo de hemangiomas infantiles: tratamiento previo con corticoides orales, propranolol desde inicio, solo tópico: timolol, ambos: propranolol más timolol. La regresión fué observada en todos los casos (100%)

Con nuestros resultados, concordantes con la literatura, consideramos a los beta-bloqueadores como medicación de primera línea en el tratamiento de los hemangiomas infantiles.<sup>2</sup>

**Palabras clave:** Hemangiomas, niños, beta-bloqueadores, propranolol, timolol.

## SUMMARY

The Infantile hemangiomas are the most common vascular tumors of childhood, affecting 80% of face and neck, 10% of them have aggressive growth that can affect the function or disfigurement of the affected area so the treatment is a necessity.

The standard treatment with oral corticosteroids or intralesional is being displaced by the use of beta blockers: propranolol oral or topical timolol.

We report about our experience that in special particularities of infantile hemangiomas: previous treatment with oral corticosteroids, propranolol from the beginning, and single topic: timolol, both: propranolol plus timolol. The regression was observed in all cases (100%).

With our results, consistent them with the literature, we consider the beta blockers such as first-line medication in the treatment of the infantile hemangiomas.

**Keywords:** Hemangioma, children, beta blockers, propranolol, timolol.

1. Jefe del Servicio de Dermatología del Instituto Nacional de Salud del Niño. Docente de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Docente de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Miembro de la The Society for Pediatric Dermatology. Miembro Titular de la Sociedad Peruana de Pediatría. Miembro Titular de la Sociedad Peruana de Dermatología. Miembro Fundador de la Sociedad Latinoamericana de Dermatología Pediátrica. Miembro Titular del Círculo Dermatológico del Perú.
2. Dra. Rosalía Ballona. Jefe de Dermatología Pediátrica del Instituto Peruano de Salud del Niño. Clínica Internacional. Médico Investigador. Miembro del

## INTRODUCCIÓN

Los hemangiomas infantiles son lesiones vasculares que ocurren solo en seres humanos y constituyen los tumores vasculares más comunes y benignos de la infancia. Se presentan en 4% a 5% de la población, afectando principalmente a prematuros, de bajo peso al nacer y es 4 veces más frecuente en el sexo femenino. La mayoría tiene como lesión precursora una pequeña mancha vascular, una pápula o una lesión telangiectásica. Su evolución natural es un proceso dinámico que hasta el momento no es claramente explicado pero que está dado por un período de proliferación (6-10 meses), estabilización y regresión o involución (5-10 años).<sup>1,2,3</sup>

Pueden ser superficiales (afectar hasta dermis superficial), son los clásicos hemangiomas llamados en fresa o tener un compromiso profundo (dermis reticular) dando la apariencia de masa, los llamados “angiomas cavernosos”, las localizaciones mixtas son también descritas. Las formas localizadas son las más frecuentes con mejor pronóstico y las formas segmentarias, son las relacionadas con las complicaciones como: ulceración, sangrado, alteración de función o daño u obstrucción de estructuras anatómicas importantes (en área centrofacial, en genitales o en pliegues, etc.).<sup>1,2</sup>

En la mayoría de pacientes las lesiones son únicas pero un 20% tienen lesiones múltiples, que pueden estar relacionadas con compromiso visceral (hígado, gastrointestinal, pulmonar, etc.). El 80% de estas lesiones tienden a afectar la cabeza y cuello reportándose un preocupante 10% de crecimiento agresivo, por lo que podemos asumir que en la mayoría de casos la no intervención puede ser la medida correcta.<sup>1,2,4,5</sup>

La actitud expectante, de no intervención que debe tener el médico tratante en la mayoría de los casos, se ve frecuentemente influenciada por el impacto psicológico que estas lesiones ocasionan tanto en el paciente como en los padres, obligando muchas veces a buscar medidas terapéuticas que brinden algún beneficio con el mínimo riesgo.

Cuando es necesario instaurar un tratamiento en los hemangiomas (debido a que la autolimitación demora años), la edad del paciente, la localización y tamaño de lesión así como probables sus complicaciones son fundamentales para la elección del mismo y quizás, si estamos frente a una lesión potencialmente agresiva es mejor proponernos objetivos claros de alcanzar como: a) prevenir o mejorar la función alterada o controlar el dolor (los hemangiomas en fase de crecimiento rápido tienden a ser dolorosos), b) prevenir o mejorar la cicatrices o desfiguración y c) evitar las complicaciones que pueden ser de por vida.<sup>5</sup>

No hay terapia “gold standard” en el control de los hemangiomas. Las terapias han sido dirigidas a evitar las complicaciones y el crecimiento rápido de estas lesiones: evitar las ulceraciones con el uso de cicatrizantes o drogas que eviten el crecimiento como el uso de corticoides, Interferón alfa, ciclofosfamida, vincristina, Imiquimod, láser

e intervenciones quirúrgicas, todas con un grado variable de respuesta. El uso de corticoides siempre ha sido lo más recomendado; en un primer momento de aplicación tópica (ejm: Clobetasol),<sup>1,6</sup> intralesionales como tratamiento efectivo (acetato de Triamcinolona, betametasona, dexametasona) cada 4-6 semanas con un máximo de 6 aplicaciones o corticoides sistémicos en casos de evolución tórpida (Prednisona o Prednisolona en dosis 3 mg/Kg/día por meses hasta el control de la fase proliferativa). La respuesta con los corticoides sistémicos ha sido satisfactoria en un 75% de casos y los efectos adversos severos como insuficiencia suprarrenal se han alcanzado desde la primera semana de su administración.<sup>1,5</sup>

**En la mayoría de pacientes las lesiones son únicas pero un 20% tienen lesiones múltiples, que pueden estar relacionadas con compromiso visceral (hígado, gastrointestinal, pulmonar, etc.).**

Como uno de los hallazgos más favorecedores en estos últimos dos años,<sup>7</sup> ha sido el uso de los beta-bloqueadores sistémicos y tópicos (Propranolol y Timolol) en el tratamiento de estas lesiones. Los reportes de su “uso experimental” en el tratamiento de los hemangiomas son cada vez más satisfactorias y prometen convertir a estas drogas como de primera línea en el tratamiento de los hemangiomas infantiles en general.

En nuestra práctica diaria no estamos exceptos de atender a pacientes con estas lesiones y al igual que en cualquier parte del mundo enfrentamos la problemática de la elección del mejor tratamiento; conocemos lo antiguo y lo nuevo, lo bueno y lo malo de los tratamientos y la necesidad de encontrar el mejor, dado que la población infantil afectada es la más frágil (neonatos o lactantes menores de 3 meses). En este reporte de casos presentamos nuestra experiencia con beta-bloqueadores en el tratamiento de hemangioma en situaciones especiales reportadas sus diferentes respuestas, con lo que esperamos aportar los diferentes comportamientos que pueden tener los hemangiomas (forma de respuesta) frente a los esquemas terapéuticos con los betas bloqueadores (respuesta conseguida de acuerdo a dosis, vía, duración de tratamiento). Se ha considerado un año de estudio debido que es el tiempo en que se pueden evaluar los resultados, de acuerdo a publicaciones internacionales.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Es un estudio de casos, observacional; donde se seleccionaron pacientes de la consulta externa de Dermatología

Pediátrica durante los años 2009 al 2010, con diagnóstico de hemangiomas gigantes de crecimiento rápido con o sin tratamiento o con alguna complicación en los que era necesario instaurar alguna medida terapéutica. El objetivo era evaluar la respuesta a tratamientos con beta bloqueadores: Propranolol tabletas vía oral o casos de hemangioma localizados con Timolol 0,5% gel, tópico.

Se seleccionó un paciente tipo para cada caso

1. Reemplazo a corticoides orales
2. Inicio de propranolol con dosis graduales
3. Respuesta lenta a propranolol por el momento de inicio
4. En reactivación de lesión
5. En hemangioma ulcerado
6. En lesiones pequeñas

### 7. Necesidad de respuesta rápida por daño de función

En los casos donde era necesario el tratamiento sistémico se solicitó: Hemograma completo, pruebas de coagulación, glucosa sanguínea, evaluación por cardiólogo pediatra, electrocardiograma basal y evaluación pediátrica general.

El tratamiento sistémico fué con Propranolol tabletas a 2 mg/Kg/día cada 8 horas con ingesta de lactancia materna o artificial; de acuerdo a la dosis requerida se preparaban sobres del medicamento. En el caso de beta bloqueador tópico fué Timolol 0,5% gel, dos veces al día. La primera dosis era administrada y luego observada en el consultorio y los controles eran mensuales. El tratamiento se mantenía hasta conseguir la remisión de la lesión. Se consideró comunicación telefónica permanente con los familiares.

**Caso 1:** Lactante mujer de 1m 22 días con diagnóstico de Hemangioma superficial gigante de hemicara izquierda, recibe tratamiento inicial con Prednisolona 2.5 mg/Kg/día. Después de dos meses de tratamiento presenta apertura ocular limitada y fascie cushignoide marcada. Ante la pobre respuesta a los 4 meses de edad se inicia tratamiento con Propranolol 2mgr /kg/día con mejoría evidente a los 7 meses de tratamiento.(Figuras 1, 2 y 3)

**Figura 1.** Fascie cushinoide por tratamiento con corticoides orales.



**Figura 2.** Lesión vascular confluyente algo abultada.



**Figura 3.** Lesiones telangiectásicas residuales.



**Caso 2:** Lactante mujer que desde los 15 días de recién nacida es diagnosticada de hemangioma hemicara izquierda de crecimiento rápido, recibiendo tratamientos incompletos con Imiquimod 5% crema y crioterapia. Al 1er mes de vida inician tratamiento Propranolol a 0,8 mg/Kg/día con aumentos graduales semanales sin ninguna respuesta evidente. A los dos meses de edad, se inicia Propranolol a 2 mg/Kg/día con respuesta favorable hasta 7 meses de tratamiento. (Figuras 4 y 5)

**Figura 4.** Lactante de 2 meses de edad, recibió 1 mes de tratamiento gradual con propranolol.



**Figura 5.** Después de 7 meses de tratamiento



**Caso 3:** Lactante mujer de 2 meses con lesión angiomatosa que compromete ángulo interno y párpados de ojo izquierdo. Recibe tratamiento con Propranolol 2 mg/Kg/día. Tratamiento administrado en forma regular observándose respuesta buena a partir del 4to mes de tratamiento y es favorable a los 11 meses de tratamiento. (Figuras 6 y 7)

**Figura 6.** Lactante de 2 meses de edad, inició tratamiento con propranolol.



**Figura 7.** Paciente 13 meses de edad, después de 11 meses de tratamiento.



**Figura 8.** Lesión vascular rojo vinoso, uniforme, abultada.



**Figura 9.** Lesión vascular con áreas claras y telangiectásicas.



**Caso 4:** Lactante varón que desde nacimiento presenta lesión vascular amplia en labio superior, tabique y ala nasal, mejilla izquierda. Ulceración de mucosa oral amplia. Desde los 20 días de recién nacido recibe Metilprednisolona 3 mg/Kg/día por 4 meses en forma irregular, con mejoría parcial. A los 7 meses de edad se le inicia con Propranolol 2 mg/Kg/día, lo recibe por 5 meses en forma regular y luego lo suspende bruscamente. Un mes después se evidencia reactivación de lesión por lo que se reinicia medicación con buena respuesta. (Figuras 8 y 9)

**Caso 5:** Lactante mujer, nace a las 34 semanas, 2da gemelar, que desde nacimiento presenta hemangioma segmentario que compromete cara interna de muslo, zona inguinal y genital: labio mayor lado derecho, con ulceración en glúteo del mismo lado. A partir del 1er mes de vida, recibe Propranolol a 2 mg/Kg/día, con respuesta muy satisfactoria a los 5 meses de tratamiento. (Figuras 10 y 11)

**Figura 10.** Hemangioma segmentario con ulceración amplia



**Figura 11.** Lesión vascular residual, tenue con tejido de cicatrización.



**Figura 12.** Lactante de 1 mes de edad inicia tratamiento tópico con timolol gel 0,5%.



**Figura 13.** A dos meses de tratamiento, involución de lesión.



**Caso 6:** Lactante mujer de 1 mes de vida, presenta desde nacimiento lesión vascular localizada en área preauricular izquierda. Recibe Timolol 0,5% gel, aplicación dos veces al día, con disminución marcada de lesión a 3 meses de tratamiento. (Figuras 12 y 13)

**Caso 7:** Lactante varón de 3 meses de vida con hemangioma capilar que compromete el parte media del dorso de la nariz y con estrabismo evidente. Recibe solo Propranolol 2 mg/Kg/día por 2 meses respuesta lenta y luego terapia combinada Propranolol más Timolol por 2 meses con respuesta muy rápida. (Figuras 14 y 15)

**Figura 14.** Lactante varón, hemangioma dorso de nariz y estrabismo.



**Figura 15.** A 4 meses de tratamiento con propranolol y dos meses con timolol.



El análisis histológico de los hemangiomas infantiles, muestra que son tumores altamente celulares, que incluyen mayormente células endoteliales, pericitos, células dendríticas y células mastoides.

### RESULTADOS

Los casos correspondieron a 5 lactantes mujeres y 2 lactantes varones. La edad de inicio del tratamiento con Propranolol fué lo más temprano al 1er mes de vida y lo más tardío a los 7 meses. En todos los casos tratados con Propranolol a 2 mg/Kg/día se evidenció una respuesta favorable a partir del 4to mes de tratamiento y el tiempo más largo de administración fué hasta 11 meses de medicación. No hubo necesidad de reajustar dosis del medicamento y se suspendía cuando en dos meses continuos no había respuesta, la lesión se mantenía telangiectásica sin mayor variación.

En los casos que recibían previamente corticoides sistémicos (casos 1 y 4) la respuesta fué más rápida, dentro de las primeras semanas comparada con los que reciben desde el inicio solo Propranolol, lo que concuerda con reportes previos.

Cuando se inicia Propranolol a dosis bajas y aumentos graduales la respuesta es más lenta como en el caso 2. En algunas localizaciones como las áreas periorificiales la tendencia es a una respuesta lenta, como lo observado en nuestra paciente caso 3.

En el caso 4, hay dos hechos a resaltar, primero la buena respuesta a pesar de iniciar tardíamente el tratamiento cuando el paciente tenía 7 meses de edad y segundo hay reactivación de lesión cuando es suspendido bruscamente.

Otro hallazgo, que concuerda con la literatura, es lo observado en la paciente caso 5, con hemangioma ulcerado donde el tratamiento conduce no solo a involución de lesión sino también a una cicatrización rápida, no observada con tratamientos clásicos.

En el caso de hemangioma localizado, la paciente caso 6, tratada con Timolol 0,5% gel la respuesta de involución

fué muy sorprendente a los 3 meses de tratamiento, quedando muy reducida.

Comprobamos que la terapia combinada, oral y tópica como está reportada en algunos casos, es efectiva, sobre todo cuando se necesita una respuesta rápida como nuestro paciente del caso 7, donde la lesión estaba condicionando un estrabismo.

En todos los casos, se evidencia que la mejoría de la lesiones queda hasta un estado de lesión telangiectásica.

## COMENTARIO

En el tratamiento de los hemangiomas agresivos o complicados los corticosteroides orales han sido de elección, estos medicamentos son efectivos cuando son indicados en fase de crecimiento de la lesión: fase proliferativa (durante los primeros meses de vida del lactante afectado), a altas dosis y por varios meses, reportándose una respuesta satisfactoria solo en el 75% de casos. Cabe resaltar que con los corticosteroides orales, la asociación entre “buena respuesta de la lesión” y los “efectos adversos que presenta el paciente” (desde trastornos neurológicos: irritabilidad, fascie cushingnoide, retardo del crecimiento, entre los más saltantes) han hecho que esta medida terapéutica, sea siempre muy discutida, más aún si se reporta que en el 25-30% de casos no hay respuesta importante.<sup>4,5</sup>

El análisis histológico de los hemangiomas infantiles, muestra que son tumores altamente celulares, que incluyen mayormente células endoteliales, pericitos, células dendríticas y células mastoides; las que adoptan apariencias arracimadas y expresan marcadores propios, con pequeños canales vasculares con luz apenas visible. La expresión de factores angiogénicos incluyendo el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), el factor básico de crecimiento de fibroblastos (bFGF) colocan a los hemangiomas como resultado de un cuadro angiogénico; pero por hallazgo dentro de ellos de células inmaduras sugiere un origen a partir de células progenitoras cuyo reservorio sería la placenta o medula ósea. Hasta el momento los hemangiomas son un conglomerado de células endoteliales de origen no preciso.<sup>8,9</sup>

En los hemangiomas hay un aumento de VEGF y en sus células endoteliales existe una mayor actividad de los receptores de VEGF-R2 (receptores relacionados con la proliferación celular), debido a que la expresión de VEGF-R1, que es la contraparte, es suprimida por la actividad del NFAT (nuclear factor of activated T cells), el cual también regula la actividad de la b1-integrina y de marcador 8 del endotelio tumoral (TEM8), los cuales forman complejos con el VEGF-R2. Por lo tanto los tratamientos que actúen a estos niveles, ya sea interfiriendo la unión con el receptor (VEGF-VEGF.R2) o con la liberación de b1-integrina o TEM8, alterarían la actividad de las células endoteliales, disminuirían el proceso de proliferación y por ende disminuirían el crecimiento de los hemangiomas. El NFAT también, es un

inductor de la secreción de metalo -proteína 9 (MMP-9), la cual induce angiogénesis en células endoteliales de la microvasculatura humana.<sup>8-12</sup>

Mientras las sofisticadas investigaciones se centran en el entendimiento de los mecanismos celulares y moleculares que contribuyen al crecimiento e involución de los hemangiomas, el día menos esperado en forma fortuita aparece el control del crecimiento de los hemangiomas con el uso del propranolol.<sup>7,8</sup>

El uso de propranolol está indicado en los casos de hemangiomas de crecimiento agresivo, localización interna como el caso de los hemangiomas hepáticos, en hemangiomas agresivamente obstructivos como los laríngeos o subglóticos;<sup>13,14</sup> pero hasta el momento no hay consenso en cuanto a dosis ni hay esquema definido a seguir, las experiencias personales abundan y los resultados excelentes obtenidos son invalorable, comparado con los resultados obtenidos con la terapia clásica de corticoides orales.

Hasta el momento los hemangiomas son un conglomerado de células endoteliales de origen no preciso.<sup>8,9</sup>

Su mecanismo de acción en los hemangiomas no es del todo claro, conocemos que el propranolol es un beta bloqueador no selectivo de receptores adrenérgicos cuyo posible efecto terapéutico en hemangiomas incluye vasoconstricción que es visible inmediatamente con cambio de color y ablandamiento de la lesión. Sus efectos mayores y más importantes están relacionados con su ligazón a receptores beta adrenérgicos incluyendo B2-AR (VEGF-R2) limitando de esta forma la actividad de los factores angiogénicos VEGF y bFGF y regulando la apoptosis de células endoteliales, también está relacionado con la disminución de la producción de VEGF, bFGF. Tiene un rol selectivo en inhibir la expresión de MMP-9, con lo que aumenta sus propiedades anti angiogénicas.<sup>8,9</sup> Estas explicaciones en hemangiomas son producto de la extrapolación de todas las actividades del propranolol en diferentes tejidos.<sup>11</sup>

Y mientras en la comunidad dermatológica no terminamos de sorprendernos con los resultados obtenidos con el propranolol vía oral, en la literatura como para cerrar el círculo, se reporta el uso de los beta bloqueadores tópicos como el Timolol 0,5% gel, sin riesgos de efectos adversos,<sup>14</sup> y el cual pudimos comprobar en un hemangioma pequeño, localizado.

Estos bloqueadores no selectivos, Propranolol como Timolol convertidos actualmente en tratamiento de primera línea en el tratamiento de los hemangiomas infantiles, han superado largamente al uso de corticoides orales pero en

este momento se enfrentan a drogas anti-hipertensivas beta bloqueadoras selectivas como el Acebutolol,<sup>15</sup> que también está siendo probado en el tratamiento de estas lesiones vasculares.

Solo nos cabe mencionar que estos fármacos no están libres de efectos adversos que hay que mencionar como: Bradicardia, hipotensión e hipoglucemia como los más relevantes, motivo por el cual debe fraccionarse la dosis y debe indicarse a los familiares que la administración con alimentos, es obligatoria.<sup>5</sup>

Consideramos necesario el reporte de nuestra experiencia y su difusión el mundo de nuestros pediatras, ya que son ellos los receptores iniciales de estos pacientes y sus indicaciones oportunas son vitales para iniciar un tratamiento precoz en casos necesarios.

## CONCLUSIONES

En caso de tratamiento de hemangiomas con propranolol:

- Respuesta más rápida, si recibió tratamiento previo con CTS orales.
- Resultados son lentos, con dosis iniciales bajas y aumentos graduales.
- El retiro brusco está asociado con reactivación de lesión.
- Las localizaciones periorificiales son de respuesta lenta.
- Se estimula la cicatrización rápida.

Con timolol tópico: En lesiones pequeñas puede ser terapia única o como coadyuvante o al retirar tratamiento con propranolol.

Acebutolol una nueva alternativa, con menos efectos que está en fase de prueba.

Los betabloqueadores son medicación de primera línea en el tratamiento de hemangiomas infantiles.

## Referencias

1. Schwartz RA, Sidor MI, Musumeci ML, Lin RL, Micali G. Infantile haemangiomas: a challenge in Paediatric Dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:631-638.
2. Chang LC, Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin S, Garzon MC, Horii KA, Lucky AW, Mancini AJ, Metry DW, Nopper AJ, Frieden IJ. Growth Characteristics of Infantile Hemangiomas: Implications for Management. *Pediatrics* 2008;122:360-367.
3. Frieden IJ, Haggstrom, Drolet BA, Mancini AJ, Friedlander SF, Boon L. Infantile hemangiomas: Current knowledge, future directions: Proceedings of a research workshop on infantile hemangiomas. *Pediatr Dermatol*. 2005;22:383-406.
4. Haggstrom AN, Frieden IJ. Hemangiomas: Past, present, and future. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:S50-S52.
5. Maguiness SM, Frieden IJ. Current Management of Infantile Hemangiomas. *Semin Cutan Med Surg*. 2010;29:106-114.
6. Garzon MC, Lucky AW, Hawrot A, and Frieden IJ. Ultrapotent topical corticosteroid treatment of hemangiomas of infancy. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:281-286.
7. Leaute-Labreze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, et al. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 2008;358:2649-2651.
8. Sans V, Dumas de la Roque E, Berge J, Grenier N, Boralevi F, Mazereeuw-Hautier J, Lipsker D, Dupuis E, Ezzedine K, Vergnes P, Taïeb A, Léauté-Labreze C. Propranolol for Severe Infantile Hemangiomas: Follow-Up Report. *Pediatrics* 2009;124:e423-e431.
9. Boscolo E, Bischoff J. Vasculogenesis in infantile hemangioma. *Angiogenesis* 2009;12:197-201.
10. Acevedo LM, Cheresch DA. Suppressing NFAT increases VEGF signaling in Hemangiomas. *Cancer Cell* 2008;14:429-430.
11. Annabla B, Lachambre MP, Plouffe K, Moumdjian R, Beliveaub R. Propranolol adrenergic blockade inhibits human brain endothelial cells tubulogenesis and matrix metalloproteinase-9 secretion. *Pharmacol Research* 2009;60:438-445.
12. Frieden IJ, Drolet BA. Propranolol for Infantile Hemangiomas: Promise, Perfil, Pathogenesis. *Pediatr Dermatol* 2009;26:642-644.
13. Truong MT, Chang KW, Berk DR, Heerema-McKenney A, Bruckner AL. Propranolol for the Treatment of a Life-Threatening Subglottic and Mediastinal Infantile Hemangioma. *J Pediatr* 2010;156:335-338.
14. Pope E, Chakkittakandiyil A. Topical Timolol Gel for Infantile Hemangiomas: A Pilot Study. *Arch Dermatol* 2010; 146:564-565.
15. Blanchet C, Nicollas R, Le Bigorre M, A Pascal, Mondain M. Management of infantile subglottic hemangioma: Acebutolol or propranolol? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010;74:959-961.

# Diagnóstico de Litiasis Urinaria por TEM

Diagnóstico  
por imágenes

Clínica  
Internacional  
Nuestros pacientes primero

Por: Raúl Marquina Díaz<sup>1</sup>, Enrique Limas Villegas<sup>2</sup>

**El desarrollo tecnológico ha permitido contar con nuevos métodos diagnósticos los cuales han relegado a aquellos procedimientos de menor certeza diagnóstica, de mayor demora en su obtención o que significasen incomodidad importante en el paciente.**

El algoritmo diagnóstico convencional para la Litiasis urinaria, generalmente incluía a la ecografía, radiografía simple del abdomen y la urografía excretoria.

En la actualidad la ecografía o ultrasonido continúa siendo un método diagnóstico de primera línea ante la posibilidad de Litiasis urinaria, ya que contribuye a la determinación de la dilatación de los sistemas pielocaliciales como signo indirecto de la enfermedad, además de evaluar otras posibilidades diagnósticas como causa de la sintomatología del paciente. La radiografía simple del abdomen tiene una capacidad limitada para detectar Litiasis, ya que es dependiente de las dimensiones del cálculo, así como de su grado de opacidad. Asimismo, depende de la interposición de otras estructuras.

La Urografía Excretoria requiere una preparación exhaustiva del paciente que ocupa tiempo, retrasa el estudio y genera incomodidad al paciente. De igual manera, su certeza depende de la función renal, textura física del paciente y de la superposición de estructuras que limitan la identificación de la Litiasis.

La Tomografía Espiral Multicorte no requiere preparación del paciente para su obtención, esta tiene una duración de escasos segundos. Si el cálculo es radiopaco no requiere el empleo de sustancias de contraste y si no lo fuese, siendo la minoría, queda aún la posibilidad que aplicando la sustancia de contraste por vía endovenosa puede determinar con certeza y prontitud el nivel de obstrucción acortando el tiempo de diagnóstico al máximo. Por otro lado, este método es capaz de otorgar información adicional que permite establecer diagnósticos alternativos a los síntomas y signos que motivaron la consulta del paciente. Desde que la institución cuenta con este equipo de Tomografía de última generación, nos ha permitido precisamente beneficiar a nuestros pacientes con procedimientos más cómodos, más certeros y de menor duración pudiendo acortar el tiempo diagnóstico, tratar rápidamente su dolencia y reincorporarlo rápidamente a sus actividades.

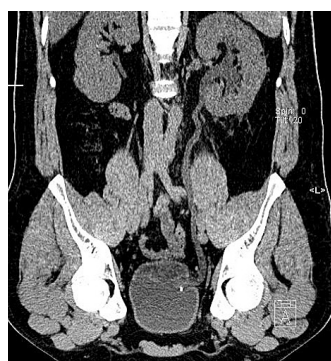
A continuación presentamos uno de los casos que hemos tenido la oportunidad de estudiar de una manera integral. Desde radiografías digitales sin y con contraste endovenoso así como con TEM.



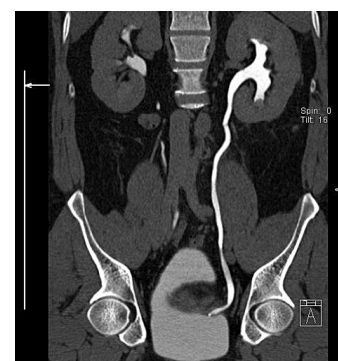
Radiografía digital simple del abdomen (La flecha señala el cálculo de difícil detección)



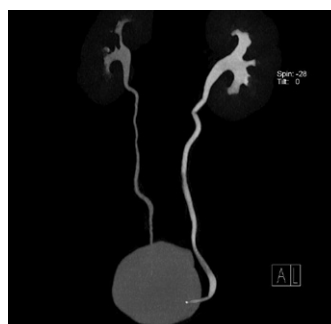
Urografía excretoria digital. Se observa la hidroureteronefrosis izquierda. La posición exacta del cálculo no es precisable.



Cálculo enclavado en el extremo distal del uréter izquierdo. TEM con reconstrucción curva (trayecto del uréter) sin contraste endovenoso.



Cálculo enclavado en el extremo distal del uréter izquierdo. TEM con reconstrucción curva (trayecto del uréter) con contraste endovenoso (UROTEM).



Cálculo enclavado en el extremo distal del uréter izquierdo. UROTEM (con contraste endovenoso) con reconstrucción 3D (MIP - Proyección de Máxima Intensidad).



Cálculo enclavado en el extremo distal del uréter izquierdo. UROTEM (con contraste endovenoso) con reconstrucción 3D de superficie. Vista posterior.

1. Jefe de Radiología e Imágenes Médicas - Clínica Internacional.

2. Médico Urólogo / Coordinador de la especialidad de Urología - Clínica Internacional Sede San Borja.