
Deterioro cognitivo y demencia de origen vascular

Cognitive deterioration and dementia of vascular origin

P. Martínez-Lage¹, J.M. Manubens²

INTRODUCCIÓN

El papel de la enfermedad vascular cerebral como causa de demencia viene siendo reconocido desde hace más de un siglo. Durante las dos últimas décadas la demencia vascular (DV) ha sido objeto de una amplia investigación y un enriquecedor debate en todo lo relacionado a su epidemiología, su etiopatogenia y sus manifestaciones tanto clínicas como radiológicas. Se asiste ahora a una nueva redefinición de las distintas formas de DV y se ha introducido el concepto de deterioro cognitivo vascular (DCV) para identificar los estadios iniciales de un proceso hipotéticamente susceptible de intervención preventiva y terapéutica. Junto a las lesiones vasculares clásicas (infartos arteriales y lacunares) se van conociendo otros tipos de lesión vascular cerebral como la leucoaraiosis (L-A) o los infartos incompletos, que contribuirían al desarrollo del deterioro intelectual y se va afinando cada vez más en la correlación clínica, neuropsicológica y radiológica. Se investigan y se reconocen con mayor asiduidad las manifestaciones conductuales y psicológicas como síntomas propios

de la DV. La epidemiología descriptiva, analítica e intervencionista ha recalado la relevancia de los factores vasculares como agentes causales de demencia.

EPIDEMIOLOGÍA

Epidemiología descriptiva

La epidemiología de la demencia es en general bien conocida. Son muy numerosos los estudios descriptivos poblacionales en los que se han analizado las cifras de prevalencia e incidencia de demencia y de sus distintos subtipos diagnósticos. A diferencia de lo observado en la enfermedad de Alzheimer (EA), en el caso de la DV las cifras de prevalencia pueden variar de unos estudios a otros¹. Diferencias geográficas en la prevalencia de enfermedad vascular cerebral o la aplicación de metodologías distintas en la investigación epidemiológica pueden explicar parte de esta variación. La ausencia de criterios diagnósticos universalmente reconocidos para la DV, la imposibilidad de utilizar las pruebas de neuroimagen como herramienta diagnóstica en la investigación epidemiológica o el distinto

ANALES Sis San Navarra 2000; 23 (Supl. 3): 149-171.

1. Centro Psicogeriátrico Landazábal. Burlada. Navarra
2. Servicio de Neurología. Hospital Virgen del Camino. Pamplona

Correspondencia

Dr. Pablo Martínez-Lage
Centro Psicogeriátrico Landazábal
C/ Landazábal 2
31600 BURLADA (NAVARRA)
Tfno: 948 136700
Fax 948 135317
Correo electrónico: pmartineza@meditex.es

trato que se da a los casos diagnosticados de "demencia mixta", que unas veces se engloban junto a los casos de EA y otras en el grupo de las DV son algunas de estas variables metodológicas.

Según los datos de EURODEM² la prevalencia de DV en Europa es de 1,6% entre las personas mayores de 65 años. Estas cifras oscilan entre un 0 y un 1% para el grupo de edad de 65 a 69 años y entre un 2 y un 8% entre las personas mayores de 90 años. Al igual que ocurre con la EA, las cifras de prevalencia aumentan con la edad. La DV es más frecuente en varones si bien esta diferencia es dependiente de la edad dado que a partir de los 85 años la prevalencia es más alta en mujeres. La DV sería responsable según los estudios europeos de un 15,8% de todas las demencias mientras que un 53,7% serían casos de EA.

En Pamplona la prevalencia de DV es del 3% entre las personas de 70 a 74 años y llega al 6% en las mayores de 90³. Estas cifras de prevalencia son menores que las encontradas en otros estudios poblacionales con similar metodología, como el llevado a cabo en Gerona⁴. Si bien el estudio Pamplona se refiere a una población urbana y el de Gerona se llevó a cabo sobre población rural, es posible que estas diferencias no se deban sólo a factores metodológicos y guarden relación con la distinta frecuencia e incidencia de la enfermedad vascular cerebral que parece ser más alta en Gerona. Al igual que en los otros estudios europeos la DV en Pamplona es más frecuente entre hombres hasta los 90 años. A partir de esta edad es más prevalente en mujeres.

La incidencia de DV en Pamplona es también similar a la observada en otras ciudades europeas⁵. El análisis de los datos conjuntos de ocho estudios europeos muestra que las cifras de incidencia de DV aumentan también con la edad desde los 0,7 casos/personas-año en el grupo de los 65-69 años a los 8,1 casos en los mayores de 90. En el estudio Pamplona se observó una caída de la incidencia por encima de los 90 años si bien el escaso número de personas de esta edad incluidas en el estudio impide sacar conclusiones a este respecto.

La contribución de los procesos vasculares al desarrollo de deterioro cognitivo y demencia es difícil de calcular en los estudios epidemiológicos. La proporción de demencias que pueden achacarse directamente a causa vascular es, como se ha mencionado, del 15%. Los dos estudios llevados a cabo en Pamplona aportan cifras similares^{3,6}. Es llamativo sin embargo que en uno de estos estudios la proporción de demencias mixtas es de 42,8% y en el otro de sólo un 12,9%. Este dato es importante si el componente vascular de la demencia mixta es susceptible de tratamiento preventivo.

Otro aspecto epidemiológico importante en el terreno del deterioro cognitivo vascular hace referencia al deterioro cognitivo que se presenta en pacientes con ictus. Hasta un 30% de los pacientes con infarto cerebral desarrollan demencia en los tres meses siguientes al ictus, lo que supone un riesgo 9 veces mayor que el que presentan los controles sin ictus⁷. La repetición del ictus puede ser el desencadenante de la demencia en algunos casos pero no en todos y muchos enfermos desarrollan demencia sin que acontezca hecho clínico alguno que la explique. Aún más, en muchos casos el tipo de demencia que se desarrolla es una EA y no una DV. Se conoce bien que los pacientes con ictus tienen un riesgo dos veces mayor de desarrollar EA que la población general. También es importante prestar atención al deterioro cognitivo, aunque no llegue a la categoría de demencia, que se asocia al ictus⁸. En un estudio reciente llevado a cabo en el Hospital Virgen del Camino en colaboración con el *Charing Cross Hospital* de Londres se pudo comprobar que un 35% de pacientes con enfermedad vascular leve o moderada (AIT, infarto asintomático, o ictus establecido) presentan deterioro cognitivo. Este dato es similar al encontrado en muchos otros estudios⁹.

A la hora de valorar cuál es el impacto de los procesos vasculares sobre la aparición de deterioro cognitivo y demencia en las personas mayores parece importante, según lo dicho, tener en cuenta no sólo los casos de DV sino también los de demencia mixta y también los de deterioro cognitivo que no alcanzan la gravedad de demencia.

Así, según el estudio canadiense en el que se incluyeron 10.000 personas mayores de 65 años, un 5% de ellos tenían deterioro cognitivo de cualquier grado achacable a causa vascular¹⁰.

Epidemiología analítica

El estudio analítico de los factores de riesgo que se asocian al desarrollo de DV está sometido también a importantes problemas metodológicos¹¹. Es fácil comprobar que cuando se comparan sujetos con DV y controles normales la mayor parte de los factores de riesgo vascular tradicionalmente reconocidos (hipertensión, diabetes, tabaquismo, hiperlipidemia, cardiopatía) se asocian significativamente a DV. Por el contrario, si la comparación se establece entre pacientes con ictus que no tienen demencia y pacientes con DV los resultados son poco consistentes. En otras palabras, si bien se conocen bien los factores de riesgo para el accidente vascular cerebral, las condiciones que se asocian a DV han de investigarse más minuciosamente.

La repetición de varios ictus o la localización de los infartos sufridos pueden ser factores determinantes en algunos casos¹². En otros, es posible que hubiera ya un deterioro cognitivo o demencia previa a la presentación del evento cerebrovascular¹³. La asociación de patología vascular de la sustancia blanca puede también ser importante. Se ha destacado también el papel de los episodios de hipoperfusión cerebral (hipotensión ortostática, bradiarritmias) o de hipoxemia (procesos infecciosos respiratorios, apnea de sueño, epilepsia) en el desarrollo de demencia tras un ictus¹⁴. En otros trabajos se ha señalado a los estados de hipercoagulabilidad (poliglobulia, hiperfibrinogenemia) como factores que se asociarían significativamente al desarrollo de algunas formas de DV subcortical¹⁵. Por último, se ha investigado también el papel de los factores genéticos. Se han descrito algunas formas de DV hereditaria en relación con arteriopatías de depósito en los pequeños vasos cerebrales (angiopatías hereditarias, -CADASIL-, angiopatía amiloide) y se ha investigado el papel del genotipo ApoE o de las mutaciones en el factor V-Leiden. En general, salvo

en las formas hereditarias, no se puede decir que exista un marcador genético de riesgo para DV. Por el contrario sí parece que el genotipo ApoE-4 se asociaría a formas de demencia mixta en las que la patología vascular se combina con la patología Alzheimer.

Independientemente de la aparición de un ictus isquémico, es importante también recalcar el papel de los factores de riesgo vascular sobre la aparición de deterioro cognitivo y demencia¹⁶. En el estudio Pamplona sobre epidemiología de las demencias se pudo comprobar que las personas con hipertensión arterial o diabetes mostraban un rendimiento inferior en el examen Mini-Mental de Folstein. Además, entre las personas que al inicio del estudio puntuaban por encima de 24 en este test (punto de corte establecido para la detección de deterioro cognitivo), aquellas que tenían hipertensión tenían un riesgo significativamente mayor de obtener puntuaciones inferiores a 24 al cabo de tres años¹⁷. En los últimos años se han publicado numerosos estudios poblacionales que demuestran una asociación significativa entre hipertensión arterial, diabetes, fibrilación auricular y deterioro cognitivo o demencia. Aún más, se dispone ya de datos aportados por la epidemiología intervencionista según los cuales el control eficaz de la hipertensión arterial se traduce en una reducción de hasta un 50% en la incidencia de demencia¹⁸.

ANATOMÍA PATOLÓGICA DEL DCV

El espectro completo de lesiones de índole vascular capaces de producir alteración cognitiva está todavía por determinar. Son diversos los tipos de lesiones que pueden aparecer y además pueden presentarse con distintos grados de gravedad, lo que dificulta la interpretación de las observaciones. Los tres hallazgos neuropatológicos clásicamente relacionadas con demencia vascular son los infartos corticales, infartos lacunares y patología vascular de la sustancia blanca (L-A)⁵ (Tabla 1).

El infarto arterial clásico es una lesión cavitada macroscópica que ocupa un territorio arterial e involucra en la mayoría de los

casos la corteza junto con la sustancia blanca y región subcortical subyacente. Habitualmente se producen por oclusión atero-trombótica o embólica de una arteria de calibre mediano o grande y por tanto se asocian con cardiopatías embolígenas (fibrilación auricular, valvulopatías) o bien a aterosclerosis de grandes arterias (arco aórtico, ejes carotídeos o sistema vertebro-basilar).

Los infartos lacunares (Fig. 1A) son lesiones isquémicas también cavitadas cuyo tamaño es menor de 1,5 cm que aparecen en el territorio de las pequeñas arterias penetrantes del cerebro. Son por tanto lesiones subcorticales por definición y en orden de frecuencia aparecen en ganglios basales, tálamo, protuberancia o sustancia blanca hemisférica. En general, los infartos lacunares aislados no producen deterioro cognitivo¹⁹. La excepción está en algunos casos de localización estratégica o caprichosa como el infarto lacunar de la porción caudal de la rodilla de la cápsula interna o los infartos lacunares que afectan bilateralmente el tálamo²⁰. Por el contrario, sí puede aparecer demencia cuando los infartos lacunares son numerosos, cuando existe el llamado estado lacunar²¹. Se ha discutido si el estado lacunar es por sí mismo capaz de causar demencia. En primer lugar debe distinguirse el estado lacunar del estado criboso²². En este último se acumulan pequeñas cavidades que

poseen una membrana pial-glial y en las que puede observarse una arteriola central. Consisten por tanto en una dilatación de los espacios perivasculares de Virchow-Robin. Su formación se ha relacionado con atrofia cerebral, hipertensión o incluso hidrocefalia normotensiva²³. En el caso de la hipertensión se ha hipotetizado que la espiralización de las arteriolas sería responsable de la expansión del espacio perivascular. En el caso del estado lacunar, por el contrario, se acumulan focos de necrosis isquémica sin membrana glial ni vaso central. En la mayoría de los casos de demencia en los que se observa estado lacunar puede observarse también una arteriosclerosis intensa y extensa²³. Además, los infartos lacunares aparecen más allá de los ganglios basales y pasan a afectar también a la sustancia blanca donde se acompañan de otra forma de patología vascular también relacionada con patología de pequeño vaso (leucoencefalopatía arteriosclerótica). Debe tenerse en cuenta que el hallazgo de lagunas en ganglios basales o tálamo puede no ser infrecuente en autopsias de personas sin deterioro cognitivo²². Es posible que el estado lacunar puro no produzca necesariamente demencia y que el deterioro cognitivo sea más probable cuando además hay leucoencefalopatía. Esta entidad en la que se combinan lagunas y leucoencefalopatía se

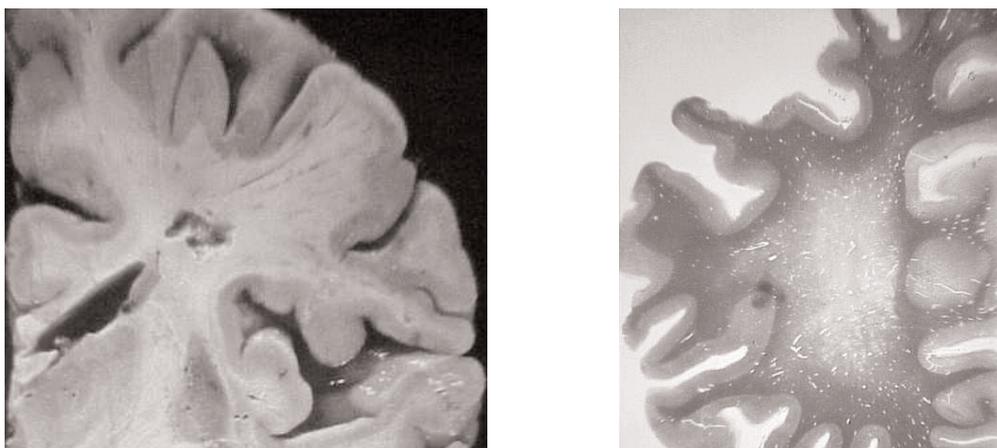


Figura 1. (A) Infarto lacunar en la sustancia blanca hemisférica, anatomía patológica macroscópica. (B) Leucoaraiosis, desmielinización en el centro semioval. (Cortesía de la Dra. T. Tuñón, Servicio de Anatomía patológica, Hospital de Navarra).

ha conocido como encefalopatía subcortical arteriosclerótica²⁴ y en muchos casos ha recibido el discutido epónimo de enfermedad de Binswanger²⁵.

La presencia de lesiones de la sustancia blanca o de leucoencefalopatía isquémica en pacientes con demencia había sido ya resaltada por Binswanger y Alzheimer. Desde el punto de vista macroscópico se observan como áreas de rarefacción y decoloración de la sustancia blanca (Fig. 1B) que toma un aspecto marrónáceo o gris. En tinciones para mielina se observa palidez de grado variable de aspecto parcheado o parcheado-confluyente que afecta a ambos hemisferios por igual. Es más acentuada en la región periventricular y zonas profundas de la sustancia blanca. Las fibras subcorticales en "U" están preservadas como también lo están la cápsula interna y el cuerpo caloso. Este último se presenta habitualmente disminuido en grosor. El aspecto microscópico²³ es también variable desde la simple vacuolización o espongirosis sin pérdida llamativa de axones o mielina, hasta desmielinización leve, disminución de la densidad de oligodendrocitos con gliosis, destrucción de mielina y pérdida axonal. En el caso de mayor intensidad se presentan también focos de necrosis (lagunas). Suele haber una reducción importante de la densidad de oligodendrocitos junto con una marcada astrocitosis reactiva. Curiosamente, a pesar del grado de destrucción tisular llama la atención la ausencia de macrófagos lo que habla a favor de una evolución lenta del proceso patológico. Sea cual sea el grado los cambios son siempre más llamativos en la periferia de un vaso si bien en los casos más intensos puede observarse desmielinización y pérdida axonal lejos de la arteriola. Se ha demostrado también la existencia de una ruptura de la barrera hematoencefálica con salida de proteínas plasmáticas al neuropilo y edema vasogénico²².

En la mayoría de los casos en los que estas lesiones alcanzan un grado de intensidad importante, se acompañan de patología de los pequeños vasos²⁶. Habitualmente se trata de una arteriopatía hipertensiva con hialinosis, lipohialinosis o fibrohialinosis. La hipertrofia e hiperpla-

sia de las células musculares de la pared arterial va dando lugar a degeneración y depósito de colágeno y lípidos que poco a poco va comprometiendo la luz vascular. Pueden encontrarse vasos totalmente ocluidos por formación de trombos locales en relación con lesiones de la íntima. A la vez, aumenta la permeabilidad de la capa endotelial y hay paso de proteínas plasmáticas como fibrinógeno a la pared vascular (degeneración fibrinoide, arteriolosclerosis o angiopatía amiloide). Junto a la arteriolosclerosis hipertensiva otras formas de patología de pequeños vasos cerebrales que pueden encontrarse en pacientes con infartos lacunares y leucoencefalopatía isquémica son la angiopatía amiloide o las angiopatías hereditarias.

Hay otros tipos de lesiones vasculares que se describen en pacientes con demencia (Tabla 1). Entre ellos destaca el concepto de "infarto incompleto". Este término se aplica a las lesiones isquémicas en las que se produce muerte neuronal que no se acompaña de reacción astrocitaria y en la que por tanto no hay destrucción del resto del parénquima y no se produce la cavitación propia del infarto clásico²⁷. Este tipo de "necrosis isquémica selectiva" se observa a menudo en la periferia de los infartos cavitados en la que la intensidad de la isquemia ha sido probablemente menor. Otros ejemplos de infarto incompleto son la esclerosis hipocámpica²⁸ o la necrosis laminar²⁹. En el caso de la esclerosis hipocámpica se observa pérdida neuronal en el sector CA1 y subiculum del hipocampo junto con una intensa gliosis. Este hallazgo se ha descrito en pacientes con episodios de anoxia cerebral y por ello se le supone un origen hipóxico-isquémico. En algunos trabajos se ha descrito como un hallazgo relativamente frecuente en pacientes con demencia en los que no siempre puede constatararse en la historia un episodio vascular. En el caso de la necrosis laminar se produce pérdida neuronal en las láminas III y V de la corteza. Dado que este fenómeno se observa en los territorios fronterizos entre dos territorios vasculares se ha relacionado con una vulnerabilidad selectiva de esas poblaciones neuronales a la isquemia. Se ha hipotetizado que los infartos incompletos podrían

Tabla 1. Lesiones anatomopatológicas relacionadas con el DCV.

Parénquima	Vasos
<ul style="list-style-type: none"> • Infartos cavitados <ul style="list-style-type: none"> Corticales Subcorticales Lacunares • Patología de la sustancia blanca <ul style="list-style-type: none"> Espongiosis Desmielinización • Esclerosis hipocámpica • Necrosis laminar • Infarto incompleto • Atrofia granular cortical • Atrofia <ul style="list-style-type: none"> Cortical Subcortical • Estado criboso • Hematomas • Placas seniles (?) 	<ul style="list-style-type: none"> • Aterosclerosis • Arteriolosclerosis • Angiopatía amiloide • Arteriopatías inflamatorias • Arteriopatías hereditarias (CADASIL)

afectar a cualquier área cerebral en la que se produjera un episodio de isquemia que por su baja intensidad o corta duración no da lugar a infarto pero sí a muerte neuronal²⁷.

La atrofia granular cortical se produce como consecuencia del acúmulo de infartos microscópicos en la corteza y se ha descrito en relación con microangiopatías como la angiopatía amiloide o algunas vasculitis así como en relación con microembolismos múltiples²³.

La atrofia cerebral tanto cortical como subcortical (reducción del peso cerebral, ensanchamiento de surcos corticales, dilatación ventricular, reducción del grosor del cuerpo calloso) es uno de los hallazgos neuropatológicos más constantes en los pacientes con demencia vascular.

ETIOPATOGENIA Y FISIOPATOLOGÍA DEL DCV

Las causas y los mecanismos por los que se produce el deterioro cognitivo y la demencia de causa vascular son tan variados como los de la patología vascular cerebral (Tabla 2). Ya se ha descrito en el epígrafe anterior cómo las lesiones que se detectan en el análisis anatomopatológico de los cerebros de pacientes con DV son muy variadas. Cada una de ellas tiene mecanismos etiopatogénicos propios cuya

descripción detallada está fuera del alcance de este trabajo. Los infartos corticales o córticosubcorticales grandes se producen habitualmente por oclusión ateroembólica de una arteria de calibre grande o mediano bien en relación con embolismo de origen cardiaco o con ateromatosis aórtica, carotídea o vertebrobasilar. Pueden producirse también infartos corticales en la región fronteriza de dos territorios vasculares por un mecanismo hemodinámico o por hipoxia. Este mecanismo puede ser especialmente importante en pacientes con estenosis ateromatosas moderadas o graves de las grandes arterias extra o intracraneales en los que se postula que las regiones fronterizas entre dos territorios vasculares se encontrarían en una situación de perfusión al límite en la que se habrían agotado los mecanismos compensatorios de la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral. En tal situación cualquier caída de tensión arterial o del contenido de oxígeno dejarían estas áreas en situación de isquemia-hipoxia. Se ha especulado que la perfusión al límite (perfusión de miseria) podría por sí misma causar disfunción neuronal (deterioro cognitivo) aun cuando no se desarrollara infarto o muerte neuronal. Sería esta una forma de disfunción neuronal isquémica reversible. No obstante, los casos bien documentados de demencia o deterioro

Tabla 2. Lesiones vasculares asociadas a DCV y sus mecanismos etiopatogénicos.

<i>Tipo de lesión</i>	<i>Mecanismo etiopatogénico</i>
Infarto cortical	Aterotrombosis Cardioembolismo Coagulopatía Infarto fronterizo (hipoperfusión)
Infarto lacunar	Arteriosclerosis Angiopátia amiloide Otras microangiopatías (diabetes, hereditarias) Embolismo (?)
Leucoaraiosis	Isquemia distal Ruptura BHE
Infarto incompleto	Hipoperfusión Anoxia Penumbra isquémica (en infartos establecidos)
Atrofia granular cortical	Microangiopatías Microembolismo
Atrofia	Asociada a infartos Infarto incompleto (?) Apoptosis (?)

cognitivo que han mejorado tras la revascularización (by-pass extra-intracraneal) o resolución de una estenosis grave (endarterectomía o angioplastia) son hasta la fecha sólo anecdóticos.

El infarto lacunar se relaciona con la oclusión de las pequeñas arterias penetrantes del cerebro²⁴ y ésta con la presencia de patología de pequeños vasos (arteriosclerosis hipertensiva, microangiopatía diabética, angiopatía amiloide, arteriopatías hereditarias). Se ha defendido también el mecanismo embólico o la oclusión del ostium de las arterias perforantes por una placa de ateroma para explicar algunos infartos de tipo lacunar. Algunas lagunas podrían corresponder a pequeñas hemorragias.

La etiopatogenia de la L-A no está del todo aclarada³⁰. Dado que habitualmente la desmielinización y vacuolización se asocian a arteriosclerosis intensa y extensa y teniendo en cuenta que es frecuente la asociación con infartos lacunares se ha postulado que la L-A obedecería a un mecanismo de isquemia por hipoperfusión mantenida. En este sentido se han descrito las lesiones propias de la L-A como "infartos incompletos" de la sustancia blanca. Algunas lesiones se localizan fundamentalmente en los territorios limítrofes entre las arterias que penetran desde el polígono de

Willis y aquellas que lo hacen desde el sistema meningocortical y podrían ser consecuencia de un estado de perfusión al límite en estas zonas. No obstante, la peculiar distribución perivascular de las lesiones iniciales ha llevado a pensar que la vacuolización y desmielinización podrían estar en relación con un aumento de la permeabilidad vascular (ruptura de la barrera hematoencefálica) con salida de proteínas plasmáticas al parénquima²², lo que podría poner en marcha un mecanismo de inflamación y reacción glial. En cualquier caso, ambos mecanismos tienen un origen eminentemente vascular.

La formulación del concepto de infarto incompleto permite un enfoque novedoso en cuanto a otros posibles mecanismos etiopatogénicos del DCV. Tales lesiones podrían ser consecuencia de episodios de isquemia que por su intensidad baja o su duración corta no producen infartos cavitados pero sí necrosis neuronal. Este fenómeno podría ocurrir cuando la isquemia tiene lugar sobre poblaciones neuronales especialmente vulnerables a la isquemia como lo son las del sector CA1 del hipocampo o las de las láminas III y V de la corteza. Es llamativo que la necrosis laminar de la corteza se produzca fundamentalmente en territorios vasculares frontera donde es más probable que se produzca

hipoperfusión en relación con disfunción de la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral (perfusión de miseria o hipoerfusión distal). En este sentido, los episodios de hipotensión arterial (hipotensión ortostática, bradiarritmias) o de hipoxia (apnea de sueño, procesos respiratorios) pueden constituirse en factores etiopatogénicos importantes³¹.

El gran dilema de la fisiopatología del DCV radica en explicar cómo una patología eminentemente aguda como es el infarto cerebral se convierte en un proceso crónico en el que las facultades intelectuales van perdiéndose de manera progresiva. Se han formulado diversas hipótesis en este sentido³².

Se ha dado importancia a la cantidad o volumen de tejido cerebral lesionado o infartado, que estaría en relación con el número de infartos y el tamaño de los mismos como principal determinante de la aparición de alteración cognitiva (hipótesis volumétrica)³³. En un principio se había establecido que aparece demencia cuando el volumen de infarto sobrepasa los 100 ml. Posteriormente, estudios anatomopatológicos y de neuroimagen han mostrado que tal umbral es variable y puede aparecer demencia con volúmenes mucho menores de infarto³⁴.

La topografía o localización de las lesiones vasculares ha sido también objeto de estudio (hipótesis topográfica)³³. En algunos casos de DV el cuadro cognitivo completo puede achacarse a la presencia de un solo infarto de localización caprichosa. Son las llamadas DV por infarto estratégico entre las que se incluyen los infartos del *gyrus* angular, los infartos talámicos bilaterales paramedianos, infartos de la arteria cerebral anterior que involucran el prosencéfalo basal, infartos subcorticales en la cabeza del núcleo caudado o infartos lacunares en la porción caudal de la rodilla de la cápsula interna²⁰. Se trata no obstante de casos poco frecuentes. Cuando se analiza la DV en conjunto, la lesión del hemisferio dominante, la afectación bilateral, la localización cortical en unos casos o subcortical en otros son circunstancias que han mostrado una asociación significativa con la existencia de

demencia en pacientes con enfermedad vascular cerebral. Algunos autores como del Ser han dado especial importancia a las lesiones isquémicas del lóbulo temporal³⁵. Otros trabajos no han señalado correlación alguna entre demencia y localización o gravedad de las lesiones. La existencia de atrofia cerebral es, como se ha señalado, uno de los hallazgos que de manera más consistente se describe en pacientes con DV. Sin embargo, los mecanismos a los que obedece dicha atrofia y su relevancia en cuanto a la aparición y progresión de la alteración cognitiva están por dilucidar.

Tradicionalmente las únicas lesiones que son objeto de análisis y cuantificación en los estudios topográficos o volumétricos han sido los infartos corticales o lacunares y la L-A. En los últimos años, la neuroimagen funcional ha aportado datos sólidos en el sentido de que las áreas cerebrales disfuncionales pueden ser más amplias que las detectadas en la neuroimagen estructural³⁶. Los fenómenos de diasquisis, según los cuales una lesión vascular produce hipoperfusión e hipofunción en áreas distantes o la presencia de infartos incompletos podrían explicar esta observación. Se ha postulado también que la isquemia podría ser responsable del arranque y posterior mantenimiento de determinados fenómenos a nivel celular y molecular, entre los que se incluyen fenómenos inflamatorio o de muerte celular programada (apoptosis) que en última instancia serían responsables de muerte neuronal.

La asociación a otra patología de tipo degenerativo (enfermedad de Alzheimer) es otra de las hipótesis que se esgrimen para explicar cómo la enfermedad vascular cerebral puede ser causa de un cuadro de deterioro cognitivo progresivo y demencia³². Es el caso de la demencia mixta que se discute más adelante.

Quedan muchas preguntas por responder en cuanto a la manera en que la lesión cerebral de origen vascular destruye el engranaje anatomofuncional que da sustento a las funciones cognitivas. En algunos aspectos como el lenguaje o la atención espacial puede existir una clara

correlación entre el déficit y la lesión de determinadas áreas corticales. Sin embargo, en el campo del deterioro cognitivo o la demencia toman mayor relevancia funciones como la memoria, orientación, funciones ejecutivas o, aún más, los trastornos psicológicos o de la conducta en los que difícilmente puede establecerse una conexión anátomo-fenomenológica. Es posible, como ha postulado Mesulam, que el funcionamiento cerebral se asiente sobre complejas redes neurales en las que determinadas poblaciones celulares corticales o de los núcleos grises subcorticales se conectan entre si mediante fibras que viajan por la sustancia blanca. Una determinada función cognitiva podría utilizar componentes de distintas redes y viceversa. Puede que una lesión en un área determinada provoque déficits en varias funciones o puede que se requieran lesiones en distintos lugares para que una función se

muestre deficitaria. También podría ocurrir que lesiones localizadas en distintas zonas ocasionaran alteraciones de una misma función. En consecuencia, según este modelo tanto el tamaño o volumen como la localización de las lesiones isquémicas son importantes y se entiende que no deben hacerse prejuicios respecto a qué funciones cognitivas han de estar afectadas³⁷.

NEUROIMAGEN EN LA DEMENCIA VASCULAR

El diagnóstico de DV sólo puede establecerse cuando se demuestra la existencia de enfermedad vascular cerebral, haya sido esta sintomática o no. La exploración neurorradiológica es por tanto imperativa en el estudio del DCV³⁸. Además, la neuroimagen estructural (TC o RM) aportará información imprescindible para el diagnóstico tanto en el sentido de demostrar la

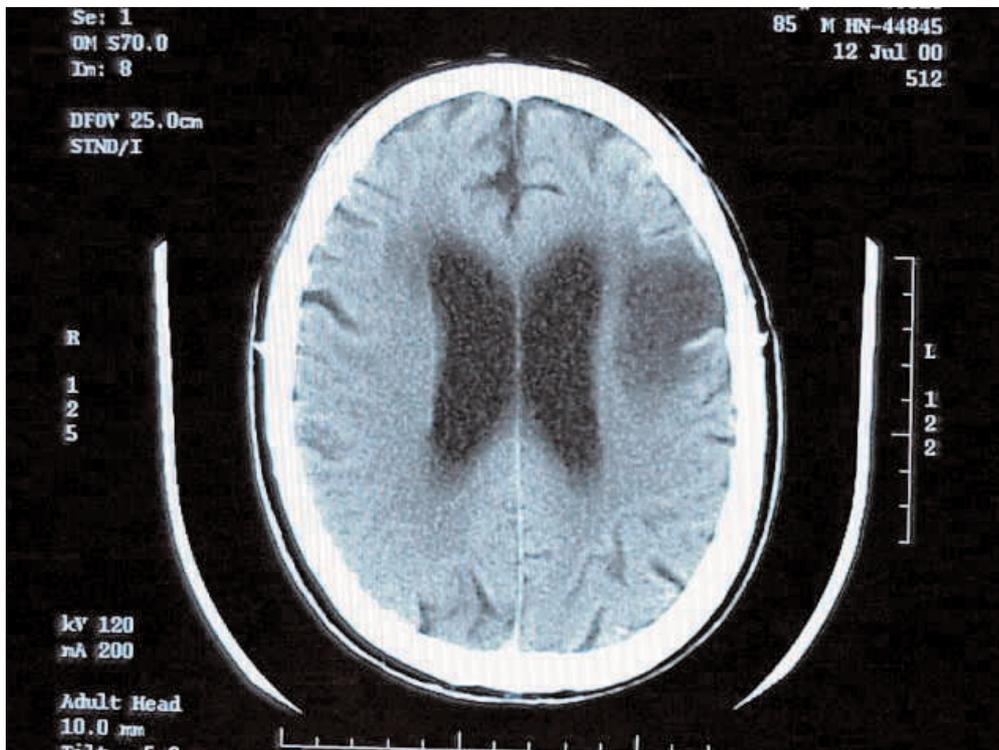


Figura 2. Infarto cortical en el territorio de la arteria cerebral media izquierda.

existencia de patología vascular cerebral como a la hora de establecer el tipo de lesiones y orientar así el diagnóstico etiológico.

Los infartos corticales aparecen en la TC como lesiones hipodensas en forma de cuña que dibujan un territorio vascular (Fig. 2). En la RM la lesión cavitada aparecerá hipointensa en las secuencias T1 e hiperintensa en las imágenes en T2 (Fig. 3). Los infartos lacunares tienen un comportamiento similar. Por definición son de pequeño tamaño, inferior a 1,5 cm y de

localización subcortical. Se presentan tanto en ganglios basales como en tálamo, sustancia blanca o tronco cerebral (Fig. 4).

La patología vascular de la sustancia blanca o L-A puede observarse en la TC como una hipodensidad de localización periventricular, sobre las astas frontales occipitales o en los centros semiovais¹⁶ (Fig. 5A). En la RM la L-A aparece en forma de lesiones hiperintensas localizadas igualmente en la región periventricular o en la sustancia blanca subcortical. A diferencia de la TC, en la RM no es infrecuente detectar

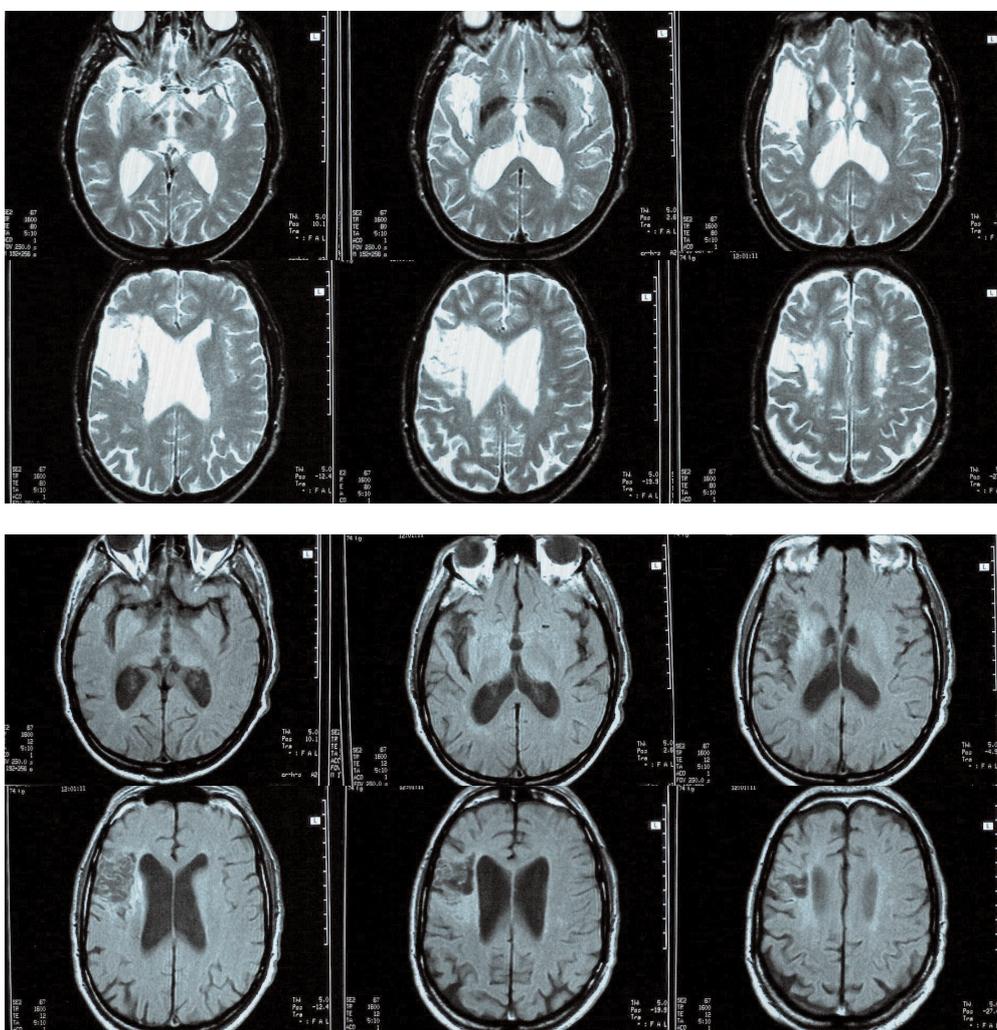


Figura 3. RM, Infarto isquémico en el territorio de la arteria cerebral media derecha.



Figura 4. TC. Infarto lacunar talámico izquierdo.

lesiones hiperintensas periventriculares en forma de casquetes sobre las astas frontales u occipitales o en forma de ribetes junto al cuerpo de los ventrículos laterales en personas normales sin deterioro cognitivo. También son frecuentes en personas mayores las lesiones hiperintensas pequeñas y puntiformes (menores de 2x2 mm) en la sustancia blanca subcortical (Fig. 5B). En general, estas lesiones carecen de significación clínica o son únicamente expresión de gliosis subependimaria (casquetes y ribetes), atrofia cerebral o aumento de los espacios perivasculares de Virchow-Robin (lesiones puntiformes). La limitación del uso de la RM radica en su excesiva sensibilidad. Las lesiones de L-A que parecen guardar relación con mecanismos vasculares y contribuyen al deterioro cognitivo son aquellas lesiones periventriculares que se presentan separadas de los ventrículos extendiéndose sobre la sustancia blanca subcortical o las

lesiones subcorticales de aspecto parcheado, parcheado-confluyente o de carácter difuso³⁹ (Figs. 5C-E). Sin embargo, incluso en este tipo de lesiones, parece que la RM no es capaz de distinguir aquellas en las que sólo hay edema o mínima desmielinización de otras en las que la desmielinización es más intensa y hay también daño axonal. Este hecho, que ha sido profundamente estudiado por el grupo de Tuñón, Delgado y Olier en el Hospital de Navarra explicaría el hecho de que pacientes con lesiones extensas de L-A presenten una función cognitiva completamente normal.

Como se ha dicho, la neuroimagen estructural es necesaria para establecer el diagnóstico de DV. Sin embargo, no se dispone hoy de datos neurorradiológicos que permitan establecer una correlación directa causa-efecto entre deterioro cognitivo y enfermedad vascular cerebral. Cuando se analizan los estudios en los que se han

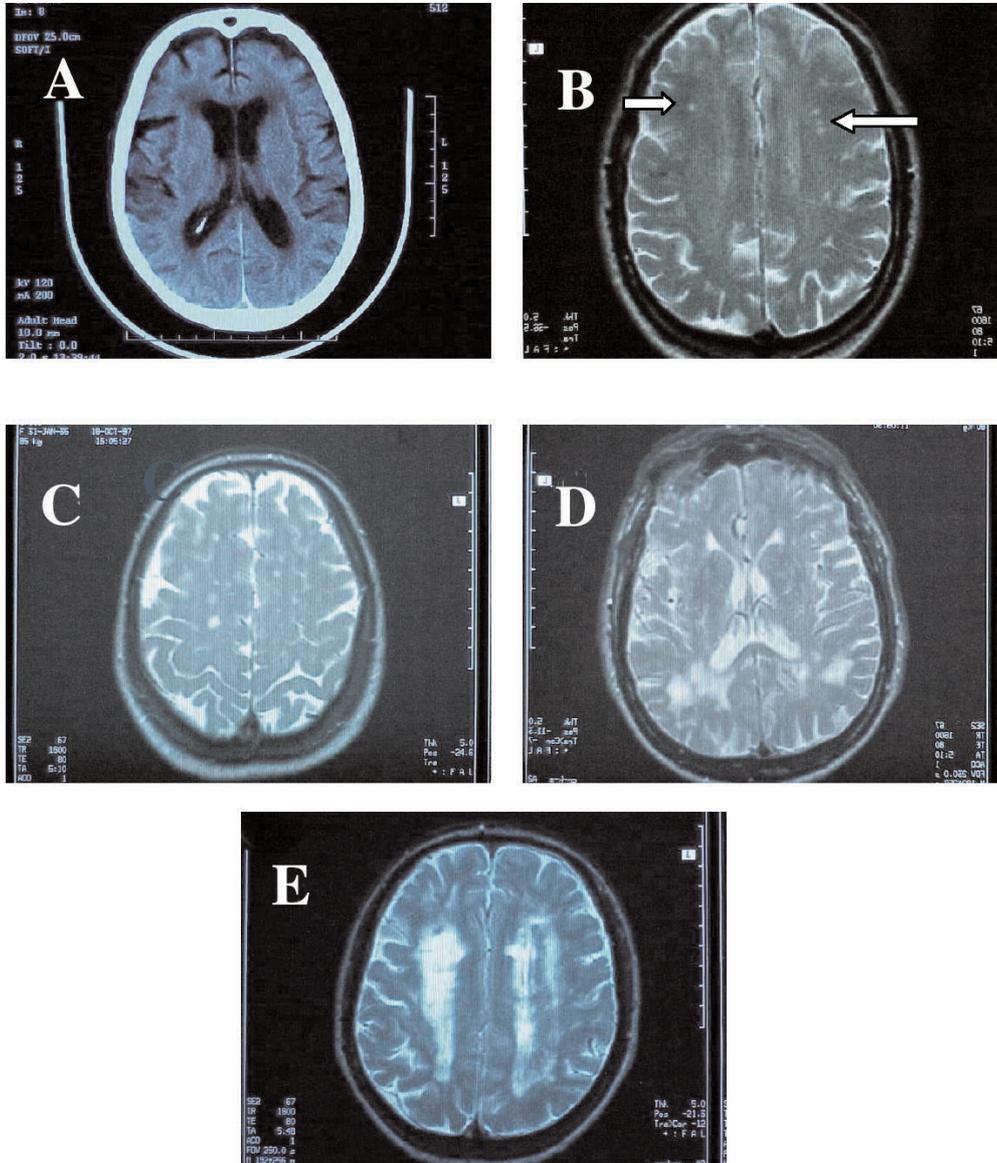


Figura 5. Leucoaraiosis. (A) TC, hipodensidad periventricular en astas frontales y occipitales; (B) RM, lesiones hiperintensas puntiformes; (C) RM, lesiones parcheadas; (D) RM, lesiones parcheadas y confluentes; (E) RM, lesiones difusas.

comparado pacientes vasculares con y sin demencia la falta de uniformidad y consistencia en los hallazgos ha limitado su aplicación clínica. En la tomografía axial el mayor número de infartos, la afectación del

hemisferio izquierdo, presencia de L-A, y especialmente la evidencia de atrofia cerebral (en cualquiera de sus medidas: volumen ventricular, dilatación del III ventrículo o de los ventrículos laterales, dilatación

de los surcos corticales) se observan con mayor frecuencia entre los pacientes cerebrovasculares demenciados⁴⁰. Los hallazgos son similares en la resonancia en la que tanto la atrofia como la presencia de lesiones hiperintensas parcheadas y confluentes de la sustancia blanca son predictores significativos de demencia⁴¹. Estos mismos parámetros se asocian con deterioro cognitivo cuando los estudios se centran selectivamente en pacientes con lesiones vasculares subcorticales. El grupo de Pullicino en Buffalo⁴² ha propuesto una serie de criterios para la valoración de la TC en el proceso diagnóstico de DV. Tales criterios se basan en la existencia de infartos, volumen ventricular, índice ventricular y grado de L-A y permiten establecer 4 niveles de probabilidad de DV desde DV ausente a DV probable (Tabla 3). A pesar de que hay una asociación lineal significativa entre porcentaje de pacientes con demencia y grado en la neuroimagen, la complejidad de las medidas que han de aplicarse hacen estos criterios poco útiles en la práctica clínica.

La aplicación de la neuroimagen funcional (SPECT y PET) al estudio del DCV se encuentra en pleno desarrollo. Las imágenes de SPECT muestran defectos parcheados irregulares de captación del trazador que son reflejo de la presencia de lesiones isquémicas. Pueden observarse también déficits de captación en zonas que inicialmente no muestran lesión en las pruebas de neuroimagen estructural³⁶. Este fenómeno se observa tanto en pacientes con infar-

tos corticales como en pacientes con infartos lacunares y L-A. Como se ha argumentado, estos hallazgos pueden corresponder a fenómenos de diasquisis, zonas de infarto incompleto o áreas hipofuncionantes en relación con fenómenos de desconexión como ocurre con las regiones frontales en pacientes con lesiones subcorticales de ganglios basales. La neuroimagen funcional (PET) en la que se combinan los estudios de flujo con determinaciones de consumo y fracción de extracción de oxígeno pueden permitir la detección de áreas de perfusión al límite o de miseria potencialmente susceptibles de intervención si están en relación con estenosis arteriales accesibles⁴³.

CLÍNICA DEL DCV. CLASIFICACIÓN DE LA DV

A lo largo de todo este capítulo se ha venido expresando la enorme heterogeneidad de lesiones, mecanismos etiopatogénicos y hallazgos neurorradiológicos que subyacen a lo que sería el cuadro clínico de la DV. La DV es una entidad heterogénea multifactorial y plurietiológica de ahí que en los últimos años se ha preferido aplicar la denominación en plural de demencias vasculares. No es posible por tanto realizar una descripción única de los aspectos clínicos sin una clasificación previa de los distintos tipos de demencia vascular.

La mayoría de los intentos de clasificación de las DV siguen el esquema de la tabla 4⁴⁴.

Tabla 3. Criterios neurorradiológicos de demencia vascular³³.

Grado	Descripción	Criterios
0	DV ausente	Sin infartos, EL-A < 3; IV, cualquiera
1	DV improbable	Un infarto; VOL < 100 ml; IV, cualquiera Infartos múltiples; VOL < 100 ml; IV < 60 EL-A: 3, IV < 60
2	DV posible	Infartos múltiples; VOL < 100 ml; IV Δ 60 Infarto(s); VOL Δ 100 ml; IV < 60 EL-A: 3; IV Δ 60 EL-A: 4; IV < 60
3	DV probable	Infarto(s); VOL Δ 100 ml; IV Δ 60 EL-A: 4; IV Δ 60

EL-A: Escala de gravedad de lesión de la sustancia blanca (método de van Swieten et al, 1990)

VOL: Volumen de infarto (Método de Nelson et al, 1980)

IV: Índice ventricular (método de Hughes y Gado, 1981)

Tabla 4. Clasificación de la demencia vascular.

Demencia Multi-infarto
Demencia por infarto estratégico
Patología de pequeño vaso
Demencia subcortical senil
Lagunas múltiples
Enfermedad de Binswanger
Angiopatía amiloide
Hipoperfusión
Isquemia global
Isquemia fronteriza
Infarto incompleto
Demencia hemorrágica

Demencia multi-infarto

Demencia multi-infarto es un término que inicialmente fue acuñado para denominar a todas las DV y recalcar el hecho de que la demencia era debida a la acumulación de múltiples infartos⁴⁵. En la actualidad se entiende por demencia multi-infarto sólo aquella que responde a la acumulación de infartos múltiples corticales en el territorio de arterias de calibre mediano o grande.

Demencia por infarto estratégico

La demencia por infarto estratégico sería aquella en la que el cuadro de demencia con múltiples déficit cognitivos sería consecuencia de una única lesión isquémica de localización caprichosa²⁰. Tal lesión puede ser tanto de tipo cortical como subcortical y responder a etiologías diversas. Se incluirían bajo este epígrafe la demencia secundaria a infarto cortical en el *gyrus* angular, la demencia que se asocia a infartos talámicos uni o bilaterales o aquella secundaria a lesión lacunar en la porción más caudal de la rodilla de la cápsula interna. Todas estas entidades muestran manifestaciones clínicas, radiológicas y etiopatogénicas muy diversas.

Demencia por patología de pequeño vaso

En el apartado de demencias por patología de pequeño vaso se incluyen también entidades distintas que tienen en común la presencia de lesiones subcorticales, lagunas y L-A. Se entremezclan de manera algo confusa conceptos topográficos, anatómicos y etiológicos. Se discute más adelante cómo la encefalopatía o demencia subcortical arte-

riosclerótica combina la presencia de lagunas múltiples y L-A; en el caso del estado lacunar cuando hay demencia es habitual que también coexista L-A; y en la enfermedad de Binswanger los hallazgos neuropatológicos y neurorradiológicos son lagunas múltiples y L-A; la angiopatía amiloide es una causa más, junto a la hipertensión de arteriopatía, infartos lacunares y L-A.

Demencia por hipoperfusión

La demencia por hipoperfusión estaría causada por lesiones isquémicas de mecanismo hemodinámico o hipóxico³¹. Se incluyen por tanto los infartos fronterizos y también la demencia que podría estar ocasionada por los todavía mal definidos (en cuanto a sus manifestaciones clínicas y detección radiológica) infartos incompletos²⁷. Nuevamente surge la confusión dado que la hipoperfusión puede también ser causa de lesión subcortical de la sustancia blanca e incluso infartos lacunares como puede ocurrir tras cirugía cardiaca.

Demencia hemorrágica

Se incluirían bajo este epígrafe los cuadros de demencia secundarios a la acumulación de hematomas intraparenquimatosos cuya etiología, factores de riesgo, neurorradiología, manifestaciones clínicas y tratamiento están en general bien establecidos. Los hematomas hipertensivos son los más frecuentes. En pacientes no hipertensos con demencia hemorrágica habrán de buscarse causas más raras de hemorragia como coagulopatías, vasculitis, malformaciones arteriovenosas. Hay algunas formas que requieren especial atención como son las demencias hemorrágicas familiares asociadas a angiopatía amiloide hereditaria.

Este tipo de clasificaciones mezclan criterios topográficos, anatomopatológicos o etiopatogénicos por lo que a la hora del diagnóstico clínico, el médico se ve limitado por la escasa información que dicha clasificación aporta para establecer correlaciones clínico-radiológicas y, sobre todo clínico-etopatogénicas. Esto es especialmente importante en los casos más incipientes de DCV. En el estado actual de conocimiento se echa en falta un método

de clasificación que permita aventurar un diagnóstico etiológico a partir del cuadro clínico. En este sentido puede ser útil inicialmente la clasificación del DCV en dos grandes grupos sindrómicos como el DCV cortical y el DCV subcortical⁴⁶.

En el DCV cortical pueden encontrarse distintas combinaciones de trastornos en el área del lenguaje, praxis, funciones visuoespaciales o visuoespaciales, cálculo y también déficit de memoria. Aunque las funciones mnésicas se consideran como una función cognitiva dispersa, sin una representación cortical concreta, está bien establecido que algunos procesos, especialmente aquellos relacionados con el registro, almacenamiento o aprendizaje de nueva información requieren la indemnidad de la corteza temporal y las formaciones hipocámpicas⁴⁷. Los infartos en el territorio de la arteria cerebral posterior y cerebral media pueden involucrar estas áreas y dar lugar a trastorno de memoria en el contexto de una DV cortical. Junto a los déficits cognitivos puede ser también importantes los síntomas conductuales y psicológicos que en general han sido poco estudiados en la DV. Se conoce bien que las lesiones frontales izquierdas pueden dar lugar a síndromes depresivos, o que las lesiones parietooccipitales pueden dar lugar a alucinaciones e ideas delirantes⁴⁸. La gran mayoría de pacientes con este tipo de DCV cortical mostrarán dos o más infartos grandes corticales o corticosubcorticales en el territorio de arterias de mediano o gran calibre, que responderán a un mecanismo aterotrombótico o cardioembólico y serán puestos de manifiesto mediante pruebas de neuroimagen. Este sería el cuadro correspondiente a la llamada demencia multi-infarto. Ha de tenerse en cuenta también la posibilidad de los infartos fronterizos de mecanismo hemodinámico o hipóxico como posible causa de DCV cortical⁴⁷. En casos mucho más raros la etiología puede estar en algunas vasculitis que afectan a arterias de mediano o gran calibre como la arteritis de células gigantes. La distribución topográfica de las lesiones en el DCV cortical hará que el cuadro cognitivo se acompañe también de distintos signos focales de daño corticoespinal, síndromes sensitivos, hemia-

nopsia u otros. Puede hipotetizarse que el patrón patocrómico clásicamente adscrito a la DV de inicio agudo y deterioro escalonado y fluctuante se produzca con mayor frecuencia en estas formas de DCV cortical.

En el caso del DCV subcortical, las características que definen fundamentalmente el patrón de deterioro cognitivo son las alteraciones de las funciones ejecutivas, los trastornos de la atención y capacidad de concentración, la pérdida de iniciativa y falta de motivación, y los cambios importantes de carácter y personalidad a lo que se suman importantes manifestaciones de tipo neuropsiquiátrico en forma fundamentalmente de trastornos afectivos, apatía o abulia²⁴. El trastorno de memoria puede ser prominente, pero a diferencia de las formas corticales los déficits de memoria pueden mejorar si se administran pistas para la evocación, se realizan tareas de aprendizaje asistido o se corrigen los déficits atencionales durante la exploración. A todo ello hay que añadir la casi constante asociación de trastornos del control motor como alteración de la marcha que se hace lenta y a pequeños pasos con riesgo de caída, rigidez paratónica, marcada lentitud de movimientos, temblor, y síndrome pseudobulbar²⁵. También es frecuente la urgencia miccional e incontinencia. Los signos focales como hemiparesia, hiperreflexia, Babinski, rigidez, exaltación de reflejos peribucales, liberación de reflejos primitivos son prácticamente una constante en la exploración. La gran mayoría de las clasificaciones propuestas para la DV han identificado el deterioro subcortical con la patología de los pequeños vasos cerebrales (arteriolosclerosis) y se han distinguido tres entidades: la enfermedad de Binswanger, el estado lacunar y la leucoencefalopatía isquémica. Las tres entidades comparten manifestaciones clínicas, radiológicas, así como factores de riesgo y es posible que las tres entidades constituyan un único síndrome con diversas etiologías. La hipertensión, la diabetes, algunas CADASIL, también la angiopatía amiloide e incluso algunos estados de hipercoagulabilidad (poliglobulia, aumento del fibrinógeno) pueden causar un cuadro clínico y neuro-

radiológico indistinguible de lo que se ha denominado enfermedad de Binswanger. También los episodios de hipotensión o hipoxia repetidos podrían contribuir etiopatogénicamente al daño isquémico subcortical. En definitiva el cuadro clínico que se ha descrito, lo que de manera generalizada se conoce como enfermedad de Binswanger, constituye en realidad un síndrome que puede responder a muy diversas etiologías y mecanismos etiopatogénicos (¿síndrome de Binswanger?)³⁷. Ha de destacarse que en estos casos de DCV subcortical no parece infrecuente que el cuadro clínico siga un curso lentamente progresivo que obliga siempre a plantear la alternativa diagnóstica de la demencia mixta si bien se han descrito casos en los que los hallazgos necrópsicos incluyen únicamente patología vascular.

Angiopatía amiloide

La angiopatía amiloide (AA) se caracteriza por el depósito de una proteína amiloide en la adventicia y la media de las pequeñas arterias y arteriolas de la corteza cerebral y en menor medida del cerebelo. Está muy relacionada con la edad y, salvo en los casos familiares, no se describe en personas menores de 60 años. Su prevalencia en personas ancianas es variable y puede observarse en un 15 a un 50% de autopsias no seleccionadas, alcanzando un 80-90% cuando se trata de pacientes con EA. Aunque clásicamente la AA se ha relacionado con la hemorragia cerebral lobar, algunos enfermos muestran únicamente infartos isquémicos o leucoencefalopatía⁴⁹. Algunos enfermos con angiopatía amiloide y demencia no presentan los cambios neuropatológicos típicos de la EA. Es decir, la AA puede por sí misma producir demencia y ésta, con toda probabilidad, obedecerá a mecanismos de tipo vascular. Esta afirmación es cierta tanto para las formas esporádicas como para las formas familiares de AA.

En algunas series consecutivas, no seleccionadas, de enfermos con AA esporádica la proporción de enfermos con demencia puede alcanzar un 30 a un 50% de los enfermos y sólo la mitad de ellos tienen EA⁵⁰. Cuando no hay una EA concomitante,

la anatomía patológica puede mostrar un acúmulo de lesiones hemorrágicas antiguas macroscópicas lobares en unos casos o más pequeñas y de localización cortical en otros; también pueden hallarse lesiones vasculares isquémicas no hemorrágicas corticales y subcorticales y, por supuesto, patología supuestamente isquémica de la sustancia blanca. La AA se ha relacionado etiológicamente también con la atrofia granular cortical²³ y se ha descrito como hallazgo anatomopatológico en casos clínica y patológicamente indistinguibles de una enfermedad de Binswanger. Esta forma de vasculopatía del pequeño vaso cerebral debe considerarse por tanto, como posible causa de demencia vascular cortical o subcortical, aún en ausencia de hemorragia cerebral, aún en ausencia de historia familiar y, especialmente en ausencia de factores de riesgo vascular. En estos casos la demencia puede seguir un curso progresivo más o menos rápido que no necesariamente debe ir precedido o acompañado de déficits neurológicos de presentación ictal. La RM puede poner de manifiesto depósitos de hemosiderina como señal de antiguas hemorragias lobares o corticales. En otros casos no hay evidencia de hemorragia pero sí de múltiples infartos y patología de la sustancia blanca.

Arteriopatía Cerebral Autosómica Dominante con Infartos Subcorticales y Leucoencefalopatía (CADASIL)

Es una forma hereditaria de DV que se caracteriza por la presencia de una arteriopatía no arteriosclerótica y sin depósito de amiloide, que afecta los pequeños vasos penetrantes de los ganglios de la base y la sustancia blanca y da lugar a infartos subcorticales, leucoencefalopatía y demencia. Las primeras descripciones de esta entidad corresponden a Sourander en el año 1977 (demencia multi-infarto hereditaria). En la última década los trabajos de Tournier-Lasserre y sus colegas en Francia han puesto de manifiesto que esta forma genética de demencia vascular, a la que denominaron con el nombre de CADASIL (acrónimo del inglés *Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical*

Infarcts and Leucoencephalopathy) puede ser más frecuente de lo que en un principio se habría pensado⁵¹. Clínicamente se caracteriza por la combinación de ictus, migraña con aura, depresión y, posiblemente, epilepsia en los miembros de una misma familia. El ictus es la forma de presentación habitual. Se trata de infartos subcorticales pequeños que en la mayor parte de los casos siguen el patrón clínico de uno de los cuatro síndromes lacunares clásicos. Aproximadamente la mitad de los enfermos con ictus presentan además otra manifestación de la enfermedad como demencia, migraña o trastornos afectivos (depresión, psicosis bipolar)⁵². La demencia es característicamente subcortical (síndrome de Binswanger) y puede seguir un patrón lentamente progresivo o avanzar de forma escalonada. En las pruebas de neuroimagen aparecen infartos subcorticales en ganglios basales y L-A profusa. El diagnóstico de presunción de CADASIL es probablemente fácil de establecer en un paciente joven que sin antecedentes de riesgo vascular presenta un ictus de tipo lacunar, muestra lesiones de la sustancia blanca en las pruebas de neuroimagen y además tiene una historia personal o familiar positiva para migraña con aura, trastornos afectivos o demencia de tipo subcortical. Debe excluirse en todo caso otras posibles causas genéticas de ictus y patología de la sustancia blanca como la angiopatía amiloide, síndrome MELAS, dislipoproteinemias, enfermedad de Fabry, homocistinuria, coagulopatías, síndrome antifosfolípido. Algunos autores han propuesto la realización de biopsia de piel y músculo en búsqueda de la angiopatía característica aunque la sensibilidad/especificidad de este test diagnóstico no están firmemente establecidas. Se conocen ya algunas mutaciones localizadas en el gen Notch-3 del cromosoma 19 por lo que pueden plantarse las pruebas genéticas para el diagnóstico.

La clasificación del DCV es tan compleja y laboriosa como necesaria para poder avanzar en el conocimiento del mismo. Los neurólogos, geriatras, psiquiatras, médicos generales deberían guiarse por criterios clínicos y etiopatogénicos a la hora de clasificar a estos pacientes en gru-

pos lo más homogéneos posible de forma que se puedan alcanzar conclusiones válidas respecto a etiología, factores de riesgo, medidas preventivas y terapéuticas.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS VIGENTES DE DEMENCIA VASCULAR

Se han formulado series de criterios que se han incluido dentro de otras herramientas diagnósticas de uso general y que desarrollan principios globales de diagnóstico de la demencia y sus distintos tipos incluida, claro está, la DV. Se trata de los propuestos por el manual diagnóstico y estadístico de la asociación Americana de Psiquiatría (*Diagnostic and Statistical Manual, DSM-IV*)⁵³ o de los incluidos en la clasificación Internacional de Enfermedades de la Organización Mundial de la Salud (CIE-10)⁵⁴.

Están disponibles también otras series de criterios que se han diseñado específicamente para la DV y que han sido formulados por consenso entre distintos grupos de expertos (Tablas 5, 6). Son los criterios del *National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Association Internationale pour la Recherche et l'enseignement en Neurosciences (NINDS-AIREN)*⁵⁵ o los establecidos por los centros diagnósticos y terapéuticos de enfermedad de Alzheimer del estado de California (*Alzheimer's Disease Diagnostic and Therapeutic Centres, ADDTC*)⁵⁶.

Una y otra propuesta de criterios merecen una serie de consideraciones a los tres niveles: definición de demencia, definición de enfermedad vascular cerebral y definición de su relación causal¹¹. En primer lugar, en ningún caso se consideran los cambios cognitivos tempranos. Sólo el deterioro avanzado que ya provoca alteraciones de las actividades cotidianas laborales o sociales (demencia) es susceptible de recibir un diagnóstico. Ninguno de estos criterios permite por tanto detectar pacientes en los que se pueda aplicar ninguna medida preventiva. La definición de demencia que se aplica parece haberse extraído más bien del cuadro clínico correspondiente a la enfermedad de Alzheimer. Por otro lado la forma en que se define la presencia de patología vascular cerebral por parte de los cri-

Tabla 5. Criterios NINDS-AIREN para demencia vascular probable.

-
- I. Los criterios para el diagnóstico de *Probable demencia vascular* incluyen *todos* los siguientes:
1. *Demencia* definida como declinar cognitivo desde un nivel de funcionamiento previo más alto que se manifiesta por alteración de la memoria y de dos o más áreas cognitivas (orientación, atención, lenguaje, funciones visoespaciales, funciones ejecutivas, control motor, praxis), que preferiblemente habrá sido establecido en la exploración clínica y se habrá documentado mediante evaluación neuropsicológica; estos déficits serán lo suficientemente graves como para interferir con las actividades de la vida diaria más allá de las limitaciones físicas debidas al ictus.
Criterios de exclusión: Se excluyen los casos con trastornos del nivel de consciencia, cuadros confusionales, psicosis, afasia o déficit sensitivo o motor grave. Quedan también excluidas otras enfermedades sistémicas o cerebrales que puedan causar deterioro cognitivo.
 2. *Enfermedad cerebrovascular* definida por la presencia de signos focales en la exploración neurológica como hemiparesia, paresia facial central, signo de Babinski, déficit sensitivo, hemianopsia, y disartria compatibles con ictus (haya o no historia previa de ictus) y evidencia de enfermedad vascular cerebral relevante por neuroimagen (TAC o RM) incluyendo *infartos múltiples de grandes arterias* o un *infarto único en lugar estratégico* (giro angular, tálamo, prosencéfalo basal, territorio de la ACP o ACA) así como *lagunas múltiples en ganglios basales y sustancia blanca* o *lesiones extensas de la sustancia blanca* periventricular, o cualquier combinación de las mismas.
 3. Una relación entre las dos entidades manifestada o sugerida por una o más de las siguientes: a) Inicio de la demencia en los tres meses siguientes a un ictus clínicamente reconocido; b) deterioro agudo de la función cognitiva; o fluctuación o progresión escalonada de los déficits cognitivos.
- II. Los datos clínicos que son compatibles con DV probable incluyen (a) Trastorno de la marcha temprano (marcha a pequeños pasos o *marche à petits pas*, o marcha parkinsoniana, apraxia-atáxica o imantación); (b) historia de inestabilidad y caídas inmotivadas frecuentes; (c) urgencia miccional o aumento de la frecuencia y otros síntomas urinarios no explicables por enfermedad urológica; (d) parálisis pseudobulbar; y (e) cambios afectivos y de personalidad, abulia, depresión, labilidad emocional u otros déficit subcorticales incluyendo el entecimiento psicomotor y anomalía de las funciones ejecutivas.
- III. Los rasgos que hacen incierto o improbable un diagnóstico de DV incluyen: (a) trastorno de memoria temprano y empeoramiento progresivo de la función mnésica y otras funciones cognitivas como lenguaje (afasia sensitiva transcortical), habilidad motora (apraxia), o percepción (agnosia) en ausencia de la correspondiente lesión focal en la imagen cerebral; (b) ausencia de signos neurológicos focales más allá del trastorno cognitivo; y (c) ausencia de lesiones cerebrovasculares en la RM o TC cerebral.
- IV. El diagnóstico clínico de DV *posible* puede hacerse en presencia de demencia (sección I-1) con signos neurológicos focales en pacientes en los que no se dispone de pruebas de imagen cerebral para confirmar un EVC definida; o en ausencia de una clara relación temporal entre demencia e ictus; o en pacientes con un inicio insidioso y un curso variable (*plateau* o mejoría) de los déficit cognitivos en los que hay evidencia de EVC relevante.
- V. Son criterios de DV *definida*: (a) criterios clínicos de DV *probable*; (b) evidencia histopatológica de EVC obtenida por autopsia o biopsia; ausencia de ovillos neurofibrilares y placas neuríticas en exceso a lo esperable por la edad; y (d) ausencia de otros procesos clínicos o patológicos capaces de producir demencia.
- VI. Puede hacerse una clasificación de DV para investigación sobre la base de las características clínicas, radiológicas y neuropatológicas en el caso de algunas subcategorías o entidades definidas como la DV cortical, DV subcortical, BD, y demencia talámica.
-

terios NINDS-AIREN (Tabla 6) puede resultar demasiado restrictiva dado que exige tanto la presencia de evidencia radiológica (enfermedad vascular cerebral relevante) como clínica (signos focales). No se especifica qué debe entenderse como "relevante" en la neuroimagen aunque se menciona la existencia de "múltiples infartos de vaso grande o un solo infarto en situación estratégica" o "múltiples lagunas en ganglios basales y sustancia blanca o lesiones extensas de la sustancia blanca". Respecto a los signos focales se hace referencia a déficits corticoespinales, sensitivos, visuales o incluso disartria, estructuras que no intervienen en los procesos cognitivos. Por otro lado, la posibilidad de que algunos déficits cognitivos puedan considerarse en sí mismos como signos focales puede inducir confusión. Los criterios ADDTC son más permisivos dado que únicamente exigen la evidencia radiológica. Por último, la forma en que debe establecerse la relación causal entre demencia y patología vascular parece también poco consistente. Los criterios NINDS-AIREN basan tal relación en el criterio patocrónico (inicio agudo coincidiendo con un ictus, curso fluctuante o deterioro escalonado), mientras que los criterios ADDTC no abordan esta cuestión crucial. Por último debe mencionarse que la mayor limitación de estos grupos de criterios radica en la ausencia de una clasificación clínico-etiotópica adecuada.

En general no se dispone de datos fehacientes de validación de estos criterios respecto a la confirmación anatomopatológica por lo que su especificidad y sensibilidad no están bien establecidas. Probablemente la aplicación de estos criterios permite reconocer adecuadamente la DV pero no son eficaces a la hora de distinguir DV y demencia mixta por lo que no parecen mayor especificidad que la clásica escala isquémica de Hachinski⁵⁷. Se ha puesto además en duda la fiabilidad interobservador y la reproducibilidad de tales criterios⁵⁷. Se hace preciso formular nuevas directrices para el diagnóstico del DCV.

EL CASO DE LA DEMENCIA MIXTA

El término de demencia mixta se aplica a aquellos casos en los que coinciden en

un mismo cerebro enfermedad vascular cerebral y cambios neuropatológicos propios de la EA. Tal coincidencia plantea siempre la duda de cuál es el papel etiopatogénico y la contribución que cada una de las patologías hace al desarrollo de demencia³³.

Está bien establecido que los factores de riesgo vascular, hipertensión, diabetes, incluso la existencia de fibrilación auricular, lo son también para el desarrollo de demencia en general y de enfermedad de Alzheimer en particular¹⁶. Se ha demostrado también que los pacientes con ictus tienen un riesgo muy elevado de desarrollar demencia¹². La enfermedad de Alzheimer se acompaña en muchos casos de patología vascular cerebral en forma de angiopatía amiloide, presencia de infartos isquémicos o patología vascular de la sustancia blanca. Un estudio reciente ha demostrado que a igualdad de carga neuropatológica de placas seniles y ovillos neurofibrilares la presencia de un infarto lacunar aumenta enormemente la probabilidad de que tales cambios cerebrales se traduzcan clínicamente en una demencia⁵⁸.

Todos estos datos confirman que la asociación de EA y patología vascular cerebral no es infrecuente y llevan a plantear la hipótesis de que en muchos casos ambos procesos contribuyen etiopatogénicamente a la aparición y progresión de cambios cognitivos y demencia. Ante la coincidencia de las dos patologías cabe plantearse si una es causa de la otra, o viceversa o si se trata simplemente de epifenómenos, de una simple coincidencia en un mismo cerebro de dos procesos que tiene una prevalencia alta entre las personas mayores. Sea cual sea la respuesta, la traducción terapéutica es evidente, ante un paciente con deterioro cognitivo parece obligado llevar a cabo todos los esfuerzos para detectar y tratar eficazmente los factores de riesgo vascular.

TRATAMIENTO DE LA DEMENCIA VASCULAR

El principal objetivo en el tratamiento del DCV debería ser la prevención primaria³⁸. Los factores de riesgo para desarrollar DCV no están bien establecidos por lo

Tabla 6. Criterios de la ADDTC para el diagnóstico de demencia vascular isquémica (DVI)

1. Demencia

Demencia es un deterioro de la función intelectual a partir de un nivel de funcionamiento previo conocido o estimado, que es suficiente para interferir en el comportamiento del sujeto en las actividades propias de la vida cotidiana, que no se reduce a una sola categoría del rendimiento intelectual y que es independiente del nivel de consciencia

El deterioro vendrá avalado por los datos de la historia clínica y debe documentarse mediante evaluación estandarizada del estado mental o mediante el examen neuropsicológico detallado en el que se apliquen test cuantificables, reproducibles y para los cuales se disponga de datos normalizados.

2. Demencia vascular isquémica probable

A Los criterios para el diagnóstico de DVI PROBABLE incluyen TODOS los siguientes:

- (1) Demencia
- (2) Evidencia de dos o más ictus isquémicos aportada por la historia clínica, signos neurológicos focales y/o estudios de neuroimagen (TAC o RM en secuencias T1) o bien historia de un episodio de ictus con una clara relación con el inicio de la demencia
- (3) Evidencia de al menos un infarto en regiones distintas al cerebelo en la TAC o RM-T1

B El diagnóstico de DVI PROBABLE viene apoyado por:

- (1) Evidencia de infartos múltiples en regiones relacionados con la función cognitiva
- (2) Historia de múltiples accidentes isquémicos transitorios
- (3) Presencia de factores de riesgo vascular (p.ej. hipertensión, cardiopatía, diabetes mellitus)
- (4) Puntuación elevada en la escala isquémica de Hachinski (versión original o modificada).

C Los rasgos clínicos que se piensa están relacionados con la DVI pero precisan más investigación incluyen

- (1) Aparición temprana de trastorno de la marcha o incontinencia urinaria
- (2) Cambios en la sustancia blanca subcortical y periventricular observados en la RM ponderada en T2 que exceden lo esperable por la edad
- (3) Hallazgos focales en las pruebas electrofisiológicas (EEG, potenciales evocados) o en las pruebas de neuroimagen fisiológica (SPECT, PET, espectroscopía por RM)

D Otros rasgos clínicos que no constituyen evidencia rotunda a favor ni en contra del diagnóstico de DVI PROBABLE incluyen:

- (1) Periodos de progresión lenta de los síntomas
- (2) Ilusiones, psicosis, alucinaciones, ideas delirantes
- (3) Crisis epilépticas

E Los siguientes aspectos clínicos arrojan dudas sobre el diagnóstico de DVI PROBABLE:

- (1) Afasia sensitiva transcortical en ausencia de la correspondiente lesión focal en estudios de neuroimagen
- (2) Ausencia de síntomas o signos centrales más allá del trastorno cognitivo

3. DVI posible

El diagnóstico de DVI posible puede establecerse si hay

- (1) Demencia y uno o más de los siguientes:
 - (2) (a) Historia o evidencia de un ictus único (pero no infartos múltiples) sin una clara relación con temporal con el inicio de la demencia
 - (b) Síndrome de Binswanger (sin ictus múltiples) que incluye todo lo siguiente
 - (i) Inicio temprano de incontinencia no explicable por enfermedad urológica, o de trastorno de la marcha (marcha parkinsoniana, imantación, marcha apráxica o marcha senil) que no se explica por causa periférica
 - (ii) Factores de riesgo vascular y
 - (iii) Cambios difusos en la neuroimagen de la sustancia blanca

4. DVI definida

Un diagnóstico de DVI definida exige el examen histopatológico del cerebro, así como

- A. Datos clínicos de demencia
- B. Confirmación patológica de infartos múltiples, algunos en zonas distintas al cerebelo

Nota: Si hay evidencia de enfermedad de Alzheimer o de algún otro proceso patológico que se piensa ha contribuido al desarrollo de demencia debería hacerse un diagnóstico de demencia MIXTA

5. Demencia mixta

Debe hacerse un diagnóstico de demencia mixta cuando se presentan una o más enfermedades cerebrales o sistémicas adicionales que se piensa guardan relación causal con la demencia

Se debería especificar el grado de certeza del diagnóstico de DVI debería especificarse como posible, probable o definida así como enumerar el (los) otro(s) proceso que contribuye a la demencia. Por ejemplo: demencia mixta por DVI probable y EA posible o demencia mixta por DVI definida e hipotiroidismo

6. Clasificación para investigación

La clasificación de la DVI para investigación debería especificar las características de los infartos que pueden separar los distintos subtipos del trastorno como son

Localización: cortical, sustancia blanca, periventricular, ganglios basales, tálamo

Tamaño: volumen

Distribución: grandes, pequeños, pequeño vaso

Gravedad: isquemia crónica frente a infarto

Etiología: embolismo, aterosclerosis, arteriolosclerosis, angiopatía amiloide, hipoperfusión

que la atención debe centrarse sobre los factores de riesgo vascular tradicionalmente reconocidos: hipertensión, diabetes, tabaquismo, hiperlipidemia. Lo mismo puede decirse en cuanto a la prevención secundaria. Una vez se ha iniciado el deterioro cognitivo, su progresión sólo puede atribuirse a la aparición de nuevos infartos por lo que la prevención del ictus lo será también del DCV. Cabe toda una serie de medidas higiénico dietéticas en relación al estilo de vida, abandono del tabaco, ejercicio y reducción del consumo de alcohol. Deben tenerse en cuenta también todas las posibilidades de tratamiento médico de los factores de riesgo (antihipertensivos, hipolipemiantes) así como el uso de antiagregantes, anticoagulación e incluso medidas quirúrgicas³⁸. Hasta la fecha, la terapéutica del DCV viene a ser la misma que la del ictus dado que en general son escasos los estudios en los que se haya investigado el efecto de una determinada medida preventiva o terapéutica sobre la función cognitiva. En los últimos años son cada vez más los trabajos en los que se muestra cómo el tratamiento de la hipertensión arterial reduce la aparición de deterioro cognitivo y el riesgo de demencia³¹. Por otro lado son cada vez más los ensayos clínicos que se centran en pacientes con DV y que muestran la eficacia de algunos fármacos como co-dergocrina, nicergolina, o pentoxifilina. Algunos antiagregantes como el triflusal pueden frenar el deterioro en pacientes con DV⁵⁹. El nimodipino se ha mostrado eficaz en el tratamiento de la DV subcortical³⁸. Por último la propentofilina, cuyo mecanismo de acción puede estar relacionado con la inhibición de la reacción inflamatoria mediada por la microglía e inducida por la isquemia, ha mostrado también buenos resultados en el tratamiento de la DV. La eficacia de todos estos fármacos podría ser mucho mayor si su utilización pudiera iniciarse en fases mucho más precoces del proceso y no sólo cuando la demencia está ya instaurada.

BIBLIOGRAFÍA

1. ROCCA WA, HOFMAN A, AMADUCCI L et al. Prevalencia de la demencia vascular en Europa: Estudio EURODEM. En: López-Pousa S, Manubens JM, Rocca WA (eds). Epidemiología e la demencia vascular. Controversias en su diagnóstico. JR Prous Editores, Barcelona, 1992; 9-30.
2. LOBO A, LAUNER LJ, FRATIGLIONI L, ANDERSEN K, DI CARLO A, BRETILER MM et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology 2000; 54 (Suppl 5): S4-S9.
3. MANUBENS JM, MARTÍNEZ LAGE JM, LACRUZ F, MURUZABAL J, LARUMBE R, GUARCH C et al. Prevalence of Alzheimer's disease and other dementing disorders in Pamplona, Spain. Neuroepidemiology 1995; 14: 155-164.
4. LLINÁS REGLÁ J. Epidemiología descriptiva. En: López-Pousa S, Vilalta Franch J, Llinás Reglá J (eds.): Manual de demencias. Prous Science, Barcelona, 1996, cap. 3, 56-74.
5. FRATIGLIONI L, LAUNER LJ, ANDERSEN K, BRETILER MM, COPELAND JR, DARTIGUES JF et al. Incidence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology 2000; 54 (suppl 5): S10-S15.
6. PÉREZ JM, TIBERIO G. Deterioro cognitivo y demencias en una población geriátrica urbana. Aten primaria 1992; 9: 365-369.
7. TATEMACHI TK, DESMOND DW. Epidemiology of Vascular Dementia. En: Prohovnik I, Wade J., Knezevic S., Tatemichi T., Erkinjuntti T. (eds.) Vascular dementia: Current concepts.: John Wiley & Sons, Chichester, 1996, Cap. 3, 40- 72.
8. POHJASVAARA T, ERKINJUNTTI T, VATAJA R, KASTE M. Dementia three months after stroke. Baseline frequency and effect of different definitions of dementia in the Helsinki Stroke Aging Memory Study (SAM) cohort. Stroke 1997; 28: 785-792.
9. TATEMACHI TK, DESMOND DW, STERN Y, PAIK M, SANO M, BAGIELLA E. Cognitive impairment after stroke: frequency, patterns, and relationship to functional abilities. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994; 57: 202-207.
10. ROCKWOOD K, EBLY E, HACHINSKI H, HOGAN D. Presence and treatment of vascular risk factors in patients with vascular cognitive impairment. Arch Neurol 1997; 54: 33-39.
11. MARTÍNEZ-LAGE P, HACHINSKI VC. Multi-infarct dementia. The vascular causes of cognitive impairment and dementia. En: Barnett H.J.M., Mohr J.P., Stein B.M., Yatsu F.M. (eds) Stroke: Pathophysiology, diagnosis, and

- management. 3rd Edition. New York: Churchill Livingstone, New York, 1998; 875-894.
12. TATEMACHI TK, SACKTOR N, MAYEUX R. Dementia associated with cerebrovascular disease, other degenerative diseases, and metabolic disorders. En: Terry R.D., Katzman R., Bick K.L. (eds.): *Alzheimer's disease*. Raven Press, New York, 1994; 123-166.
 13. HENON H, DURIEU I, LUCAS C, GODEFROY O, PASQUIER F, LEYS D. Dementia in stroke. *Neurology* 1996; 47: 852-853.
 14. MORONEY JT, BAGIELLA E, DESMOND W, PAIK MC, STERN Y, TATEMACHI TK. Cerebral hypoxia and ischemia in the pathogenesis of dementia after stroke. *Ann N Y Academy Sci* 1997; 826:433-436.
 15. TOMIMOTO H, AKIGUCHI I, WAKITA H, OSAKI A, HAYASHI M, YAMAMOTO Y. Coagulation activation in patients with Binswanger disease. *Arch Neurol* 1999; 56: 1104-1108.
 16. SCHMIDT R, SCHMIDT H, FAZEKAS F. Vascular risk factors in dementia. *J Neurol* 2000; 247: 81-87.
 17. MARTÍNEZ-LAGE P, MANUBENS JM, MARTÍNEZ LAGE JM *et al*. Vascular risk factors and cognitive performance in a nondemented elderly population. *Neurology* 1996; 56 (Suppl): A289.
 18. FORETTE F, SEUX ML, STAESSEN JA, THUIS L, BIRKENHAGER WH, BABARSKIENE MR *et al*. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998; 352 :1347-1351.
 19. HOMMEL M. Small artery occlusive disease. En: Welch KMA, Caplan LR, Reis DJ, Siesjö BK, Weir B (eds) *Primer on cerebrovascular diseases*. Academic Press, San Diego, 1997, cap. 84; 303-307.
 20. GARCÍA JH, BROWN GG. 1992. Vascular dementia: Neuropathologic alterations and metabolic brain changes. *J Neurol Sci* 1992; 109: 121-131.
 21. LOEB C. Dementia due to lacunar infarctions: A misnomer or a clinical entity. *Eur Neurology* 1995; 35: 187-192.
 22. MUÑOZ DG. Pathological basis of multi-infarct dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disorders* 1991; 5: 77-90.
 23. MORRIS JH. Vascular dementias. En : Morris JH, Esiri M.(eds.) *The neuropathology of dementias*. Cambridge University Press, Cambridge, 1997; cap. 5; 137-171.
 24. DELGADO G. Enfermedad vascular subcortical en pacientes con demencia. En: Lopez-Pousa S, Manubens JM, Rocca WA (eds). *Epidemiología e la demencia vascular. Controversias en su diagnóstico*. JR Prous Editores, Barcelona, 1992; 77-90.
 25. CAPLAN LR. Binswanger's disease-revisited. *Neurology* 1995; 45: 626-633.
 26. OLSSON Y, BRUN A, ENGLUND E. Fundamental pathological lesions in vascular dementia. *Acta Neurol Scand* 1996; Suppl 168: 31-38.
 27. GARCÍA JH, LASSEN NA, WEILLER C, SPERLING B, NAKAGAWARA J. Ischemic stroke and incomplete infarction. *Stroke* 1996; 27: 761-765.
 28. DICKSON DW, DAVIES P, BEVONA C, VAN HOEVER KH, FACTOR SM, GROBER E *et al*. Hippocampal sclerosis: a common pathological feature of dementia in very old (80 years of age) humans. *Acta Neuropathol* 1994; 88: 212-221.
 29. GRAHAM DI. Hypoxia and vascular disorders. En: Adamas JH, Duchon LW (eds.). *Greenfield's neuropathology*. Edward Arnold, London 1992; 153-300.
 30. WALLIN A, BLENNOW K. Heterogeneity of vascular dementia: Mechanisms and subgroups. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1993; 6: 177-188.
 31. BRUN A. Pathology and pathophysiology of cerebrovascular dementia: pure subgroups of obstructive and hypoperfusive etiology. *Dementia* 1994; 5: 145-147.
 32. TATEMACHI TK. How acute brain failure becomes chronic. A view of the mechanisms of dementia related to stroke. *Neurology* 1990; 40: 1652-1659.
 33. TOMLINSON BE, BLESSED G, ROTH M. Observations on the brains of old demented people. *J Neurol Sci* 1970; 11: 205-242.
 34. DEL SER T, BERMEJO F, PORTERA A, ARREDONDO JM, BOURAS C, CONSTANTINIDIS J *et al*. Vascular dementia. A clinicopathological study. *J Neurol Sci* 1990; 96: 1-17.
 35. DEL SER T, BARTOLOMÉ I, BERMEJO F. Demencia vascular cortical y subcortical. *Neurología* 1988; 3: 182-188.
 36. LAWRENCE TK, REED BR, EBERLING JL *et al*. Effects of subcortical cerebral infarction on cortical glucose metabolism and cognitive function. *Arch Neurol* 1999; 56: 809-814.
 37. MARTÍNEZ-LAGE P, HACHINSKI VC. Multi-infarct dementia. The vascular causes of cognitive impairment and dementia. En: Barnett H.J.M., Mohr J.P., Stein B.M., Yatsu F.M. (eds) *Stroke: Pathophysiology, diagnosis, and management*. 3rd Edition. New York: Churchill Livingstone, New York, 1998; 875-894.
 38. ARVANITAKIS Z, HACHINSKI V. Vascular cognitive impairment: What else do we need to learn?. En: Terry RD, Katzman R, Bick KL, Sisodia SS

- (eds.) Alzheimer's disease. Lippincott Williams & Wilkins 1999; cap. 10; 147-160.
39. MEYER JS, KAWAMURA J, TERAYAMA Y. White matter lesions in the elderly. *J Neurol Sci* 1992; 110: 1-7.
 40. GORELICK PB, CHATTERJEE A, PATEL D, FLOWERDEW G, DOLLEAR W, TABER J et al. Cranial computed tomography observations in multi-infarct dementia. A controlled study. *Stroke* 1992; 23: 804-811.
 41. LIU CK, MILLER BL, CUMMINGS JL, MEHRINGER CM, GOLDBERG MA, HOWNG SL et al. A quantitative MRI study of vascular dementia. *Neurology* 1992; 42: 138-143.
 42. PULLICINO P, BENEDICT RHB, CAPRUSO DX, VELLA N, WITHIAM-LEITCH S, KWEN PL et al. Neuroimaging criteria for vascular dementia. *Arch Neurol* 1996; 53: 723-728.
 43. PROHOVNIK I, WU A. Investigation of vascular dementia pathophysiology by functional neuroimaging. En: Prohovnik I, Wade J, Knezevic S, Tatemichi T, Erkinjuntti T (eds.) *Vascular dementia: Current concepts*. Chichester: John Wiley & Sons. 1996, cap. 9; 219-245.
 44. FRANK A, POJHASVAARA T, ERKINJUNTTI T, DIEZ-TEJEDOR E. Trastornos cognitivos relacionados con la isquemia cerebral. *Rev Clin Esp* 1996; 196: 51-61.
 45. HACHISUKI VC, LASSEN NA, MARSHALL J. Multi-infarct dementia: A cause of mental deterioration in the elderly. *Lancet* 1974; 2: 207-210.
 46. DEL SER T, BARTOLOMÉ I, BERMEJO F. Demencia vascular cortical y subcortical. *Neurología* 1988; 3: 182-188.
 47. CUMMINGS JL, BENSON DF. Vascular dementias. En: Cummings JL, Benson DF (eds). *Dementia. A clinical approach*. Butterworth-Heinemann, Boston, 1992, cap. 5; 153-176.
 48. BIRKETT DP (ed.). *Psiquiatría clínica y accidente vascular cerebral*. Masson SA, Barcelona, 1998.
 49. MARTÍNEZ-LAGE P. Demencias vasculares de etiología especial. En: Alberca R, Lopez-Pousa S (eds.) *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias*. IM & C, Madrid, 1998, cap 47; 593-606.
 50. MAVDYBUR TI. Cerebral amyloid angiopathy: The vascular pathology and complications. *J Neuropathol Exp Neurol* 1986; 45: 79-90.
 51. TOURNIER-LASSERVE E, JOUTEL A, MELKI J, WEISENBACH J, LATHROP GM, CHABRIAT H et al. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy maps to chromosome 19q12. *Nat Genet* 1993; 3: 256-259.
 52. CHABRIAT H, VAHEDI K, IBA-ZIZEN MT, JOUTEL A, NIBBIO A, NAGY TG et al. Clinical spectrum of CADASIL: a study of seven families. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Lancet* 1995; 346: 934-939.
 53. American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th Ed. Washington D.C.: American Psychiatric Press. 1995.
 54. World Health Organization. The ICD-10 Classification of mental and behavioural disorders. Diagnostic criteria for research. World Health Organization, Geneva, 1993.
 55. ROMÁN GC, TATEMACHI TK, ERKINJUNTTI T, CUMMINGS JL, MASDEN JC, GARCÍA JH et al. Vascular dementia: Diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 1993; 43: 250-260.
 56. CHUI HC, VICTOROFF JI, MARGOLIN D et al. Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the State of California Alzheimer's disease diagnostic and treatment centers. *Neurology* 1992; 42: 473-480.
 57. CHUI HC, MACK W, JACKSON E, MUNGAS D, REED BR, TINKLENBERG J et al. Clinical criteria for the diagnosis of vascular dementia. A multicenter study of comparability and interrater reliability. *Arch Neurol* 2000; 57: 191-196.
 58. SNOWDON DA, GREINER LH, MORTIMER JA, RILEY KP, GREINER PA, MARKESBERY WR et al. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer's disease. *JAMA* 1997; 277: 813-817
 59. LÓPEZ-POUSA S, MERCADAL-DALMAU J, MARTÍ-CUADROS AM, VILALTA-FRANCH J, LOZANO-GALLEGO M. Triflusal en la prevención de la demencia vascular. *Rev Neurol* 1997; 25: 1525-1528.