

# Capítulo 11

## Deterioro cognitivo y demencias de origen vascular

---

P. MARTÍNEZ-LAGE

### 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 con su epidemiología, etiopatogenia y manifestaciones clínicas y 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 que contribuyen al desarrollo del deterioro intelectual, como son la leuco-araiosis (L-A) o los infartos incompletos, 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 recalcado la relevancia de los factores vasculares como agentes causales de demencia.

### Epidemiología

#### Epidemiología descriptiva

Las cifras de prevalencia de DV pueden variar de unos estudios a otros<sup>1</sup> posiblemente en relación con diferencias geográficas en la prevalencia de enfermedad vascular cerebral, o por 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 trato que se da a los casos diagnosticados de «demencia mixta», que unas veces se engloban junto a los casos de enfermedad de Alzheimer y otras en el grupo de las DV, son algunas de estas variables metodológicas.

Según los datos de EURODEM<sup>2</sup>, la prevalencia de DV en Europa es de 1,6% entre las personas mayores de 65 años. Al igual que ocurre con la enfermedad de Alzheimer, las cifras de prevalencia aumentan con la edad y 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. 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 enfermedad de Alzheimer.

En la ciudad de Pamplona la prevalencia de DV es del 3% entre las personas de 70 a 74 años, y llega al 6% en las mayores de 90<sup>3</sup>. Estas cifras de prevalencia son menores que las encontradas en otros estudios poblacionales españoles con similar metodología, como el llevado a cabo en Gerona<sup>4</sup>. 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, sino que guarden relación con la distinta frecuencia e incidencia de la enfermedad vascular cerebral, que parece ser más alta en Gerona.

La incidencia de DV en Pamplona es también similar a la observada en otras ciudades europeas<sup>5</sup>. 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.

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%. Esta cifra se refiere sólo a las formas de DV «puras» y no tienen en cuenta las formas de demencia mixta, en las que el componente vascular puede ser importante. Es llamativo en este sentido cómo algunos estudios han considerado las demencias mixtas dentro del grupo de las vasculares, mientras que en otros trabajos se han considerado conjuntamente con los casos de enfermedad de Alzheimer. Así, la proporción de casos DV/enfermedad de Alzheimer puede variar de un 47/44% a un 16/72%.

Otro aspecto epidemiológico importante en el terreno del DCV 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 nueve veces mayor que el que presentan los controles sin ictus<sup>7</sup>. 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 enfermedad de Alzheimer y no una DV. Se conoce bien que los pacientes con ictus tienen un riesgo dos veces mayor de desarrollar enfermedad de Alzheimer que la población general. También es importante prestar atención al deterioro cognitivo, aunque no llegue a la categoría de demencia, que se asocia al ictus<sup>8</sup>. En un estu-

dio 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 estudios<sup>9</sup>.

En definitiva, 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 es importante tener en cuenta no sólo los casos de DV, sino también los de demencia mixta y también los de deterioro cognitivo, que no alcanza la gravedad de demencia. Así, según el estudio canadiense en el que se incluyeron 10.000 personas mayores de 65 años, hasta un 5% de ellos tenían un deterioro cognitivo que era achacable a una causa vascular<sup>10</sup>.

### **Epidemiología analítica**

El estudio analítico de los factores de riesgo que se asocian al desarrollo de DV está sometido también a importantes problemas metodológicos<sup>11</sup>. 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, se conocen bien los factores de riesgo para el accidente vascular cerebral, pero 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 casos<sup>12</sup>. En otros es posible que hubiera ya un deterioro cognitivo o demencia previa a la presentación del evento cerebrovascular<sup>13</sup>. La asociación de patología vascular de la sustancia blanca puede también ser importante. Se ha destacado 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 ictus<sup>14</sup>. En algunos trabajos se ha señalado a los estados de hipercoagulabilidad (poliglobulia, hiperfibrinogenemia) como factores que se asociarían significativamente al desarrollo de algunas formas de DV subcortical<sup>15</sup>. Por último, se ha investigado también el papel de los factores genéticos, y de hecho existen algunas formas de DV hereditaria en relación con arteriopatías de depósito en los pequeños vasos cerebrales (CADASIL, angiopatía amiloide). En cuanto al 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. 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.

Es importante también recalcar el papel de los factores de riesgo vascular, en ausencia de un ictus clínico, sobre la aparición de deterioro cognitivo y demencia<sup>16</sup>. 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

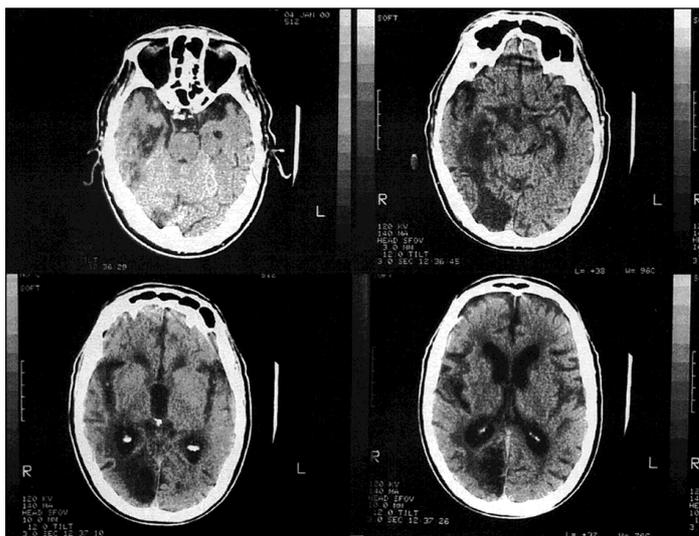
(punto de corte establecido para la detección de deterioro cognitivo) aquellas que tenían hipertensión poseían un riesgo significativamente mayor de obtener puntuaciones inferiores a 24 al cabo de tres años<sup>17</sup>. Numerosos estudios poblacionales han mostrado una asociación significativa entre hipertensión arterial, diabetes, fibrilación auricular y deterioro cognitivo o demencia. Aún más, el control eficaz de la hipertensión arterial se traduce en una reducción de hasta un 50% en la incidencia de demencia<sup>18</sup>.

## Anatomía patológica de la DV

La DV se produce como consecuencia de la acumulación de lesiones vasculares cerebrales. La idea de que la estenosis arteriosclerótica de las grandes arterias del polígono de Willis podía dar lugar a demencia por «isquemia crónica» distal quedó descartada ya en la década de 1970. Los tres hallazgos neuropatológicos clásicamente relacionados con la DV son los infartos corticales, infartos lacunares y patología vascular de la sustancia blanca (L-A). A ellos hay que sumar el papel de los infartos incompletos y de la atrofia cerebral. Este último hallazgo es probablemente el más consistente en todas las series anatomopatológicas de pacientes con DV.

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 (fig. 1). Estos infartos corticales o coticosubcorticales grandes se producen habitualmente por oclusión aterotrombótica de una arteria de calibre grande o mediano, bien en relación con embolismo de origen cardíaco 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.

Los *infartos lacunares* son lesiones isquémicas también cavitadas cuyo tamaño es menor de 1,5 cm que acontecen en el territorio de las pequeñas arterias penetrantes del cerebro

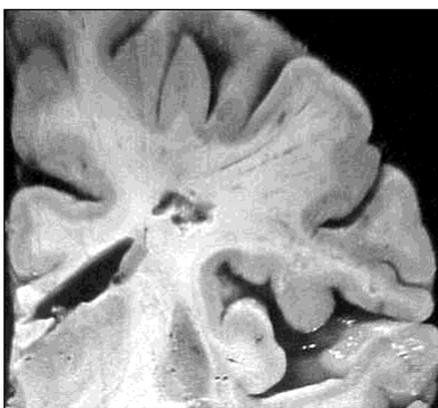


**Figura 1** Infarto cortical aterotrombótico en el territorio de la arteria cerebral posterior derecha en un paciente con demencia vascular.

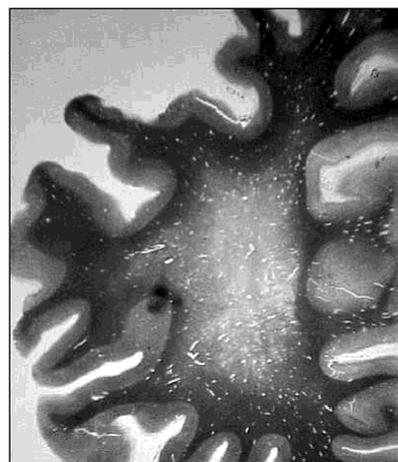
(fig. 2). El infarto lacunar se relaciona con la oclusión de las pequeñas arterias penetrantes del cerebro y ésta con la presencia de patología de pequeños vasos (arteriolosclerosis hipertensiva, microangiopatía diabética, angiopatía amiloide, arteriopatías hereditarias).

Macroscópicamente las lesiones vasculares de la sustancia blanca o de *leucoencefalopatía isquémica o leuko-araiosis* se observan como áreas de rarefacción y decoloración en las regiones periventriculares y centros semiovais (fig. 3). El aspecto microscópico es variable y va desde la simple vacuolización o espongirosis sin pérdida llamativa de axones o mielina hasta la aparición de una desmielinización leve, disminución de la densidad de oligodendrocitos con gliosis, o la destrucción franca de la mielina y la pérdida axonal. En la mayoría de los casos en los que estas lesiones alcanzan un grado de intensidad importante se acompañan de arteriolosclerosis e infartos lacunares<sup>19</sup>. Las lesiones propias de la L-A aparecen fundamentalmente en los territorios profundos limítrofes entre las arterias que penetran desde el polígono de Willis y aquellas que lo hacen desde el sistema meníngocortical, por lo que se postula que la L-A obedecería a un mecanismo de hipoperfusión e isquemia mantenida. Además, la peculiar distribución de la vacuolización y desmielinización, siempre alrededor de un vaso, ha llevado a pensar que podrían estar en relación con la salida de proteínas plasmáticas al parénquima por aumento de la permeabilidad vascular (ruptura de la barrera hematoencefálica) secundaria a la arteriolosclerosis<sup>20</sup>, lo que podría poner en marcha un mecanismo de inflamación y reacción glial.

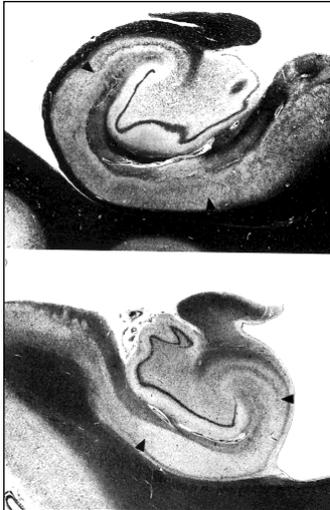
Los *infartos incompletos* son una forma de lesión tisular isquémica en la que se produce necrosis neuronal sin afectación de la glía y, por tanto, sin destrucción tisular macroscópica ni cavitación<sup>21</sup>. Los ejemplos más representativos de esta forma de «necrosis isquémica selectiva» son la *esclerosis hipocámpica* (fig. 4) y la *necrosis laminar* (fig. 5). En la esclerosis hipocámpica se produce destrucción de todas las neuronas de la porción CA1 y subículum de la formación hipocámpica como resultado de la isquemia. La necrosis laminar se observa principalmente en territorios vasculares frontera y consiste en la necrosis de las neuronas de las capas corticales más vulnerables. También se pueden observar fenómenos de «necrosis isquémica selectiva» en la periferia de infartos cavitados clásicos. Los infartos incompletos pueden estar en relación con episodios



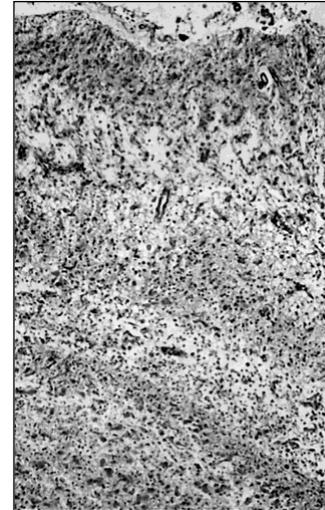
**Figura 2** Infarto lacunar en la sustancia blanca.



**Figura 3** Desmielinización en centro semioval.



**Figura 4** Despoblación neuronal en la región CA1 y subículum.



**Figura 5** Necrosis laminar. Muerte neuronal en las láminas vulnerables de la corteza cerebral.

de isquemia o hipoxia/anoxia que causan muerte neuronal en las subpoblaciones más vulnerables, pero que no son lo suficientemente intensos o prolongados como para dar lugar a un infarto cavitado clásico. En este sentido toman importancia como factores etiopatogénicos en la DV los episodios de hipotensión (arritmias, hipotensión ortostática) o todas aquellas condiciones que inducen hipoxemia (neumonías, crisis convulsivas).

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<sup>22</sup>. Se ha dado importancia al volumen de tejido cerebral lesionado 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*)<sup>22</sup>. 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 infarto<sup>23</sup>.

La topografía o localización de las lesiones vasculares ha sido también objeto de estudio (*hipótesis topográfica*)<sup>24</sup>. 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, que son poco frecuentes. Cuando se analiza la DV en conjunto, han mostrado una asociación significativa con la existencia de demencia en pacientes con enfermedad vascular cerebral la lesión del hemisferio dominante, la afectación bilateral, la localización cortical en unos casos o subcortical en otros. Algunos autores como Del Ser han dado especial importancia a las lesiones isquémicas del lóbulo temporal. 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. 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. En los últimos años la neuroimagen fun-

cional ha aportado datos sólidos en el sentido de que las áreas cerebrales disfuncionales pueden ser más amplias que las detectadas en la neuroimagen estructural<sup>25</sup>. 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 cambios a nivel celular y molecular, como fenómenos inflamatorios 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 demencia<sup>26</sup>. Es el caso de la demencia mixta.

## Clínica del DCV. Clasificación de la DV

La DV es una entidad heterogénea multifactorial y plurietiológica<sup>27</sup>, 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 (tabla 1).

**Tabla 1** Clasificación de las demencias vasculares

DEMENCIAS VASCULARES		
DV cortical	Demencia multiinfarto	Aterotrombosis Cardioembolismo Hemodinámica Otras
	Por infarto estratégico	Girus angular Arteria cerebral posterior Arteria cerebral anterior
	Esclerosis hipocámpica	Hemodinámica/anóxica
	¿Necrosis laminar?	Hemodinámica/anóxica
	DV hemorrágica	Hematomas hipertensivos Angiopatia amiloide Otras
DV subcortical	Encefalopatía subcortical arteriolosclerótica/ síndrome de Binswanger	Arteriolosclerosis hipertensiva Angiopatia diabética CADASIL Angiopatia amiloide Hemodinámica Hipercoagulabilidad
	Por infarto estratégico	Rodilla cápsula interna Infartos talámicos Arteria cerebral anterior

### **Demencia multiinfarto**

Demencia multiinfarto 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 infartos<sup>28</sup>. En la actualidad se entiende por demencia multiinfarto sólo aquella que responde a la acumulación de infartos múltiples corticales en el territorio de arterias de calibre mediano o grande que pueden tener origen aterotrombótico, cardioembólico o estar en relación con infartos fronterizos de origen hemodinámico.

### **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 caprichosa<sup>29</sup>. Tal lesión puede ser tanto de tipo cortical como subcortical y responder a etiologías diversas. Se incluirían bajo este epígrafe las demencias secundaria a infarto cortical en el girus angular, infartos talámicos uni o bilaterales, infartos en el territorio de la arteria cerebral anterior que involucran el prosencéfalo basal o incluso infarto 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 arteriosclerótica 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 hipóxico<sup>30</sup>. Se incluyen, por tanto, los infartos fronterizos y también los todavía mal definidos (en cuanto a sus manifestaciones clínicas y detección radiológica) infartos incompletos<sup>21</sup>. La hipoperfusión puede también ser causa de lesión subcortical de la sustancia blanca e incluso de infartos lacunares, como puede ocurrir tras cirugía cardíaca.

### **Demencia hemorrágica**

Se incluirían bajo este epígrafe los cuadros de demencia secundarios a la acumulación de hematomas intraparenquimatosos cuya etiología, factores de riesgo, neurorradiología, manifesta-

ciones 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.

En estos tipos de DV se entremezclan 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 clinicoradiológicas y, sobre todo, clinicoetiopatogénicas. En este sentido puede ser útil inicialmente la clasificación del DCV en dos grandes grupos sindrómicos como el *DCV cortical* y el *DCV subcortical*<sup>31</sup>.

### **DCV cortical**

Entre las manifestaciones clínicas del *DCV cortical* pueden encontrarse 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 hipocámpicas<sup>32</sup>. 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 al déficit cognitivo, pueden ser también importantes los síntomas conductuales y psicológicos, que 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 delirantes<sup>33</sup>. 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. Éste sería el cuadro correspondiente a la llamada *demencia multiinfarto*. Ha de tenerse en cuenta también la posibilidad de los infartos fronterizos de mecanismo hemodinámico o hipóxico como posible causa de DCV cortical<sup>30</sup>. 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<sup>34</sup>. 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, hemianopsia u otros. Puede hipotetizarse que el patrón patocrónico clásicamente adscrito a la DV de inicio agudo y deterioro escalonado y fluctuante se produzca con mayor frecuencia en estas formas de DCV cortical.

### **DCV subcortical**

En el caso del *DCV subcortical*, las características que definen 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 de carácter y personalidad, a lo que se suman importantes manifestaciones de tipo neuropsiquiátrico en forma de trastornos afectivos, apatía o abulia<sup>19</sup>. El trastorno de memoria puede ser prominente, pero a diferencia de las formas corticales, los déficit de memoria pueden mejorar si se administran pistas para la evocación, se realizan tareas de aprendizaje asistido o se corrigen los déficit 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 pseudobulbar<sup>35</sup>. También es frecuente la urgencia miccional e incontinencia. Los signos focales como hemiparesia, hiperreflexia, Babinski, rigidez, exaltación de reflejos peribucal, 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 angiopatías hereditarias (CADASIL), también la angiopatía amiloide e incluso algunos estados de hipercoagulabilidad (poliglobulia, aumento del fibrinógeno) pueden causar un cuadro clínico y neurorradiológico 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)<sup>36</sup>. 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.

### **Angiopatia 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 enfermedad de Alzheimer. Aunque clásicamente la AA se ha relacionado con la hemorragia cerebral lobar, algunos enfermos muestran únicamente infartos isquémicos o leucoencefalopatía<sup>34</sup>. Algunos enfermos con angiopatía amiloide y demencia no presentan los cambios neuropatológicos típicos de la enfermedad de Alzheimer. 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 enfermedad de Alzheimer<sup>37</sup>. Cuando no hay una enfermedad de Alzheimer 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 cortical<sup>38</sup>, 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, aun en ausencia de hemorragia cerebral, aun 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 déficit neurológicos de presentación ictal. La resonancia magnética 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. El diagnóstico de sospecha de AA, lejos de ser puramente académico, es importante ante un enfermo con patología vascular cerebral en el que se plantea el uso de anticoagulantes/antiagregantes, dado el riesgo de hemorragia cerebral que la acompaña.

### **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 arteriolosclerótica 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 multiinfarto hereditaria). En la última década los trabajos de Tournier-Lasserre y cols. 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 pensado<sup>39</sup>. 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)<sup>40</sup>. 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

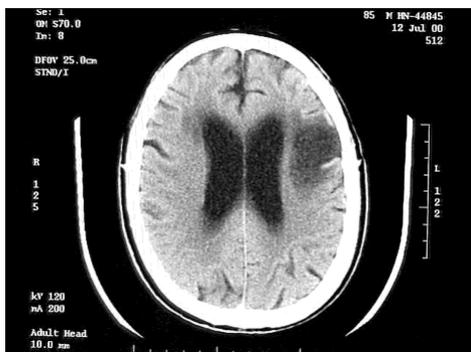
de CADASIL es probablemente fácil de establecer en un paciente joven que sin antecedentes de riesgo vascular presenta un ictus de tipo lacunar, muestra lesiones de la sustancia blanca en las pruebas de neuroimagen y además tiene una historia personal o familiar positiva para migraña con aura, trastornos 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.

## Neuroimagen en la DV

El diagnóstico de DV sólo puede establecerse cuando se demuestra la existencia de enfermedad vascular cerebral, haya sido ésta sintomática o no. La exploración neurorradiológica es, por tanto, imperativa en el estudio del DCV<sup>41</sup>. Además, la neuroimagen estructural (TAC o RM) aportará información imprescindible para el diagnóstico tanto en el sentido de demostrar la existencia de patología vascular cerebral como a la hora de establecer el tipo de lesiones y orientar así el diagnóstico etiológico.

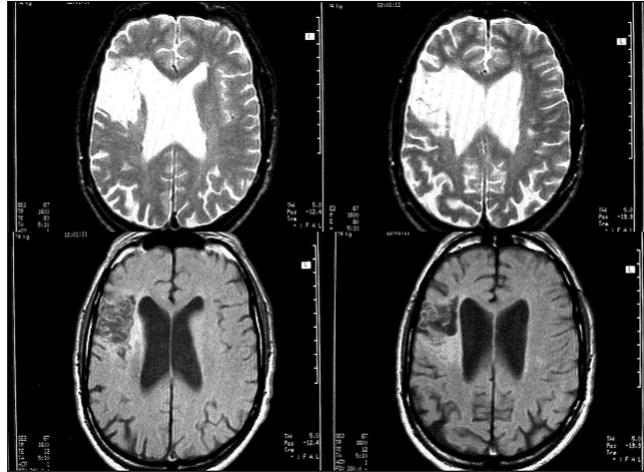
Los infartos corticales aparecen en la TAC como lesiones hipodensas en forma de cuña que dibujan un territorio vascular (fig. 6). En la RM la lesión cavitada aparecerá hipointensa en las secuencias T1 e hiperintensa en las imágenes en T2 (fig. 7). Los infartos lacunares tienen un comportamiento similar. 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. 8).

La patología vascular de la sustancia blanca o L-A puede observarse en la TAC como una hipodensidad de localización periventricular, sobre las astas frontales occipitales o en los centros semiovais (fig. 9). 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 TAC, en la RM no es infrecuente detectar en personas sanas sin deterioro cognitivo lesiones hiperin-



**Figura 6** TAC cerebral. Infarto cortical en territorio de la arteria cerebral media izquierda.

**Figura 7** Resonancia magnética. Infarto cortical en territorio de la arteria cerebral media derecha hiperintenso en T2 (parte superior de la figura) e hipointenso en T1 (parte inferior).



**Figura 8** TAC cerebral infartos lacunares bilaterales en ganglios basales.

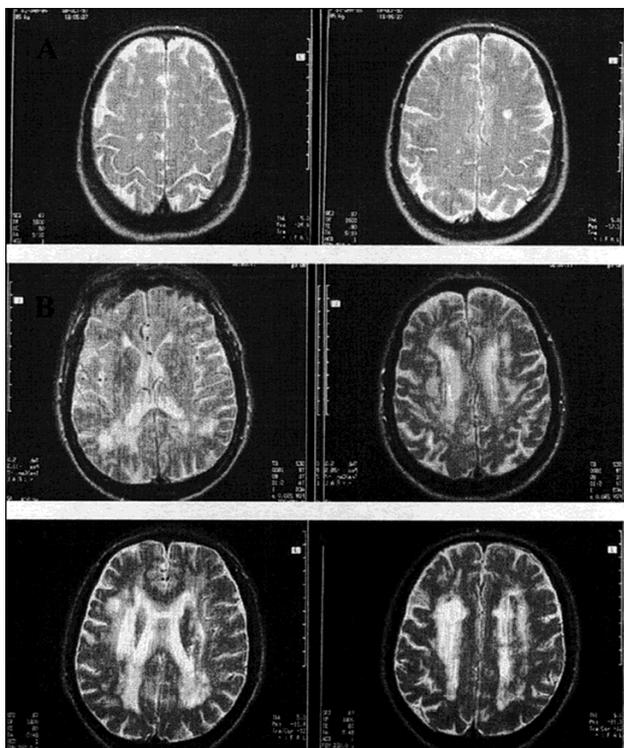
**Figura 9** TAC cerebral. Leuko-araiosis periventricular. Hipodensidad de la sustancia blanca en región periventricular frontal



tensas periventriculares en forma de casquetes sobre las astas frontales u occipitales o en forma de ribetes junto al cuerpo de los ventrículos laterales. También son frecuentes en personas mayores las lesiones hiperintensas pequeñas y puntiformes (menores de  $2 \times 2$  mm) en la sustancia blanca subcortical. 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 difuso <sup>42</sup> (fig. 10). 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 explicaría la observación clínica de que algunos pacientes con lesiones extensas de L-A presentan una función cognitiva completamente normal.

La neuroimagen estructural es necesaria para establecer el diagnóstico de DV, pero no se dispone de datos neurorradiológicos que permitan establecer una correlación directa causa-efecto entre deterioro cognitivo y enfermedad vascular cerebral. El grupo de Pullicino <sup>43</sup> ha propuesto una serie de criterios para la valoración de la TAC 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 cuatro niveles de probabilidad de DV desde DV ausente a DV probable (tabla 2). 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.



**Figura 10** Resonancia magnética. Leuko-araiosis. (A) Lesiones parcheadas en los centros semiovaes. (B) Lesiones parcheadas-confluentes y lesiones periventriculares que se extienden hacia la sustancia blanca periventricular. (C) Lesiones parcheadas y difusas.

**Tabla 2** Criterios neurorradiológicos de demencia vascular. Pullicino y cols., 1996

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 $\Delta$ 60 Infarto(s); VOL $\Delta$ 100 ml; IV < 60 EL-A: 3; IV $\Delta$ 60 EL-A: 4; IV < 60
3	DV probable	Infarto(s); VOL $\Delta$ 100 ml; IV $\Delta$ 60 EL-A: 4; IV $\Delta$ 60

EL-A: escala de gravedad de lesión de la sustancia blanca (método de Van Swieten y cols., 1990).  
VOL: volumen de infarto (método de Nelson y cols., 1980).  
IV: índice ventricular (método de Hughes y Gado, 1981).

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 déficit de captación en zonas que inicialmente no muestran lesión en las pruebas de neuroimagen estructural<sup>25</sup>. Este fenómeno se observa tanto en pacientes con infartos corticales como en pacientes con infartos lacunares y L-A. Estos hallazgos pueden corresponder a fenómenos de diasquiasis, 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 frección de extracción de oxígeno, puede permitir la detección de áreas de perfusión al límite o de miseria potencialmente susceptibles de intervención si están en relación con estenosis arteriales accesibles<sup>44</sup>.

### **Criterios diagnósticos vigentes de demencia vascular**

Entre las diversas series de criterios para el diagnóstico de la DV que se han formulado en las últimas décadas, los propuestos por el grupo de expertos del *National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences* (NINDS-AIREN)<sup>45</sup> han sido los más aceptados. Según ellos, puede establecerse el diagnóstico de DV probable cuando hay demencia, hay patología vascular cerebral y se puede demostrar una relación causa-efecto. La forma de determinar dicha relación causal se basa en un criterio patocrónico (inicio agudo coincidiendo con un ictus, curso fluctuante o deterioro escalonado). Se puede formular un diagnóstico de DV posible cuando fallan los datos de neuroimagen, no puede establecerse una relación temporal entre el inicio del deterioro intelectual y un evento

**Tabla 3** 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 visuoespaciales, funciones ejecutivas, control motor, praxis), que preferiblemente habrá sido establecido en la exploración clínica y se habrá documentado mediante evaluación neuropsicológica; estos déficit 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 déficit 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, apráxica-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.
  - e) Cambios afectivos y de personalidad, abulia, depresión, labilidad emocional u otros déficit subcorticales, incluyendo el enlentecimiento psicomotor y anormalidad 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.
  - c) Ausencia de lesiones cerebrovasculares en la RM o TAC 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.
  - 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.

vascular o no es claro que el cuadro haya evolucionado de forma escalonada o fluctuante. Este dato es particularmente importante para las formas subcorticales de DV, en las que el curso de la demencia puede ser muy semejante al de las demencias degenerativas primarias.

Las principales limitaciones de estos criterios radican en su pobre fiabilidad interobservador y su limitada sensibilidad/especificidad<sup>46</sup> en los pocos estudios de correlación anatomopatológica que se han publicado. Estas cifras bajas de sensibilidad/especificidad pueden tener su explicación en la ausencia de una clasificación adecuada de las distintas formas de presentación de las «demencias vasculares» y el desconocimiento de cuál debe ser la extensión de las lesiones vasculares que se observen en las pruebas de neuroimagen. 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 aportar mayor especificidad que la clásica escala isquémica de Hachinski (tabla 3)<sup>47</sup>. Esta escala fue diseñada únicamente con el propósito de detectar patología vascular cerebral en pacientes con demencia y no para diagnosticar DV. La información aportada por la escala isquémica viene a ser un dato orientativo más como podría ser la aportada por la neuroimagen.

## 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 enfermedad de Alzheimer. 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 demencia<sup>22</sup>.

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 particular<sup>48</sup>. Se ha demostrado también que los pacientes con ictus tienen un riesgo muy elevado de desarrollar demencia<sup>24</sup>. 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 demencia<sup>49</sup>.

Todos estos datos confirman que la asociación de enfermedad de Alzheimer 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 tienen 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 primaria<sup>41</sup>. Los factores de riesgo para desarrollar DCV no están bien establecidos, por lo 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 higienicodietéticas en relación con el 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 quirúrgicas<sup>41</sup>. Hasta la fecha la terapéutica del DCV viene a ser la misma que la del ictus. 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 demencia<sup>18</sup>. 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 codergocrina, nicergolina o pentoxifilina. Algunos antiagregantes como el triflusal pueden frenar el deterioro en pacientes con DV<sup>50</sup>. El nimodipino se ha mostrado eficaz en el tratamiento de la DV subcortical<sup>41</sup>. Se han publicado ya datos que avalan la eficacia de los fármacos inhibidores de la acetil-colinesterasa en pacientes con 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, y cols.: Prevalencia de la demencia vascular en Europa: Estudio EURODEM. En: López-Pousa S, Manubens JM, Rocca WA (eds.): *Epidemiología de la demencia vascular. Controversias en su diagnóstico*. Barcelona: JR Prous Editores, 1992; 19-30.
2. Lobo A, Launer L, Fratiglioni L, y cols.: Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurology* 2000; 54(supl. 5):S4-S9.
3. Manubens JM, Martínez Lage JM, Lacruz F, Muruzábal J, Larumbe R, Guarch C, Urrutia T, Sarrasqueta P, Martínez-Lage P, Rocca W: 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*. Barcelona: Prous Science, 1996; 3:56-74.
5. Fratiglioni L, Launer L, Andersen K, y cols.: Incidence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurology* 2000; 54:S10-S15.
6. Perez JM, Tiberio G: *Deterioro cognitivo y demencias en una población geriátrica urbana. Atención primaria* 1992; 9:365-369.
7. Tatemichi TK, Desmond DW: Epidemiology of vascular dementia. En: Prohovnik I, Wade J, Knezevic S, Tatemichi T, Erkinjuntti T (eds.): *Vascular dementia: Current concepts*. Chichester: John Wiley & Sons, 1996; 3:40-72.

8. Pojasvaahra T, Erkinjuntti T, Vataja R, y cols.: 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. Tatemichi T, Desmond DW, Stern Y, y cols.: 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, y cols.: 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 HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM (eds.): *Stroke: Pathophysiology, diagnosis, and management*, 3.<sup>a</sup> ed. Nueva York: Churchill Livingstone, 1998; 875-894.
12. Tatemichi TK, Sacktor N, Mayeux R: Dementia associated with cerebrovascular disease, other degenerative diseases, and metabolic disorders. En: Terry RD, Katzman R, Bick KL (eds.): *Alzheimer's disease*. Nueva York: Raven Press, 1994; 123-166.
13. Hénon H, Durieu I, Lucas C, y cols.: Prevalence of pre-existing dementia in consecutive stroke patients. *Neurology* 1996; 47:852-853.
14. Moroney JT, Bagiella E, Desmond W, y cols.: Cerebral hypoxia and ischemia in the pathogenesis of dementia after stroke. *Ann NY Academy Sci* 1997; 826:433-436.
15. Tomimoto H, Akiguchi I, Wakita H, y cols.: Coagulation activation in patients with Binswanger's 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, y cols.: Vascular risk factors and cognitive performance in a nondemented elderly population. *Neurology* 1996; 56(supl.):A289.
18. Forette F, Seux ML, Staessen JA, y cols.: Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998; 352:1347-1351.
19. Delgado G: Enfermedad vascular subcortical en pacientes con demencia. En: López-Pousa S, Manubens JM, Rocca WA (eds.): *Epidemiología de la demencia vascular. Controversias en su diagnóstico*. Barcelona: JR Prous Editores, 1992; 77-90.
20. Muñoz DG, Hastak SM, Harper B, Lee D, Hachinski VC: Pathologic correlates of increased signals of the centrum semiovale on magnetic resonance imaging. *Arch Neurol* 1993; 50:492-497.
21. García JH, Lassen NA, Weiller C, y cols.: Ischemic stroke and incomplete infarction. *Stroke* 1996; 27:761-765.
22. Tomlinson BE, Blessed G, Roth M: Observations on the brains of old demented people. *J Neurol Sci* 1970; 11:205-242.
23. Del Ser T, Bermejo F, Portera A, y cols.: Vascular dementia: a clinicopathological study. *J Neurol Sci* 1990; 96:1-17.
24. Tatemichi TK, Sacktor N, Mayeux R: Dementia associated with cerebrovascular disease, other degenerative diseases, and metabolic disorders. En: Terry RD, Katzman R, Bick KL (eds.): *Alzheimer's disease*. Nueva York: Raven Press, 1994; 123-166.
25. Lawrence TK, Reed BR, Eberling JL, y cols.: Effects of subcortical cerebral infarction on cortical glucose metabolism and cognitive function. *Arch Neurol* 1999; 56:809-814.
26. Tatemichi TK: How acute brain failure becomes chronic. A view of the mechanisms of dementia related to stroke. *Neurology* 1990; 40:1652-1659.

27. Frank A, Pojhasvaara T, Erkinjuntti T, Díez-Tejedor E: Trastornos cognitivos relacionados con la isquemia cerebral. *Rev Clín Esp* 1996; 196:51-61.
28. Hachinski VC, Lassen NA, Marshall J: Multi-infarct dementia: A cause of mental deterioration in the elderly. *The Lancet* 1974; 2:207-210.
29. García JH, Brown GG: Vascular dementia: Neuropathologic alterations and metabolic brain changes. *J Neurol Sci* 1992; 109:121-131.
30. Brun A: Pathology and pathophysiology of cerebrovascular dementia: pure subgroups of obstructive and hypoperfusive etiology. *Dementia* 1994; 5:145-147.
31. Del Ser T, Bartolomé I, Bermejo F: Demencia vascular cortical y subcortical. *Neurología* 1988; 3:182-188.
32. Cummings JL, Benson DF: Vascular dementias. En: Cummings JL, Benson DF (eds.): *Dementia. A clinical approach*. Boston: Butterworth-Heinemann, 1992; 5:153-176.
33. Birkett DP: *Psiquiatría clínica y accidente vascular cerebral*. Barcelona: Masson SA, 1998.
34. Martínez-Lage P: Demencias vasculares de etiología especial. En: Alberca R, López-Pousa S (eds.): *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias*. Madrid: IM & C, 1998; 47:593-606.
35. Caplan LR: Binswanger's disease-revisited. *Neurology* 1995; 45:626-633.
36. Martínez-Lage P, Hachinski VC: Multi-infarct dementia. The vascular causes of cognitive impairment and dementia. En: Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM (eds.): *Stroke: Pathophysiology, diagnosis, and management*, 3.<sup>a</sup> ed. Nueva York: Churchill Livingstone, 1998; 875-894.
37. Mavdybur TI: Cerebral amyloid angiopathy: The vascular pathology and complications. *J Neuropathol Exp Neurol* 1986; 45:79-90.
38. Morris JH: Vascular dementias. En: Morris JH, Esiri M (eds.): *The neuropathology of dementias*. Cambridge: Cambridge University Press, 1997; 5:137-171.
39. Tournier-Lasserre E, Joutel A, Melki J, y cols.: Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy maps to chromosome 19q12. *Nature Genetics* 1993; 3:256-259.
40. Chabriat H, Vahedi K, Iba-Zizen MT, y cols.: Clinical spectrum of CADASIL: a study of seven families. *Lancet* 1995; 346:934-939.
41. 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; 10: 147-160.
42. Meyer JS, Kawamura J, Terayama Y: White matter lesions in the elderly. *J Neurol Sci* 1992; 110:1-7.
43. Pullicino P, Benedict RHB, Capruso DX, y cols.: Neuroimaging criteria for vascular dementia. *Arch Neurol* 1996; 53:723-728.
44. 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; 9:219-245.
45. Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, y cols.: Vascular dementia: Diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 1993; 43:250-260.
46. Chui HC, Mack W, Jackson E, y cols.: Clinical criteria for the diagnosis of vascular dementia. A multi-center study of comparability and interrater reliability. *Arch Neurol* 2000; 57:191-196.
47. Moroney JT, Bagiella E, Desmond DW, y cols.: Meta-analysis of the Hachinski ischemic score in pathologically verified dementias. *Neurology* 1997; 49:1069-1105.

48. Schmidt R, Schmidt H, Fazekas F: Vascular risk factors in dementia. *J Neurol* 2000; 247:81-87.
49. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, y cols.: Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer's disease. *JAMA* 1997; 277:813-817.
50. López-Pousa S, Mercadal-Dalmau J, Martí-Cuadros AM, y cols.: Triflusal en la prevención de la demencia vascular. *Rev Neurol* 1997; 25:1525-1528.