

Actualizaciones en el diagnóstico y tratamiento del deterioro cognitivo vascular

Ignacio Demey

*Médico especialista en Neurología.
Unidad de Neurociencias Cognitivas, Instituto de Neurociencias de Buenos Aires (Ineba), Buenos Aires, Argentina.
E-mail: idemey@ineba.net*

Verónica Somale

*Médico especialista en Neurología.
Unidad de Neurociencias Cognitivas, Instituto de Neurociencias de Buenos Aires (Ineba), Buenos Aires, Argentina.*

Ricardo F. Allegri

*Médico especialista en Neurología.
Fundación para la Lucha contra las Enfermedades Neurológicas de la Infancia (Fleni), Buenos Aires, Argentina.*

Resumen

Introducción: Los trastornos cognitivos de causa vascular representan un grupo de entidades de gran heterogeneidad etiológica y clínica. *Objetivo:* Revisar las últimas evidencias en el diagnóstico y tratamiento del deterioro cognitivo vascular. *Desarrollo:* Los conceptos de deterioro cognitivo leve vascular y demencia vascular engloban las consecuencias del daño cerebral a punto de partida vascular sobre las funciones cognitivas y conductuales. La actualización de sus criterios diagnósticos, con la incorporación a los mismos de biomarcadores y test genéticos para patologías concomitantes como la enfermedad de Alzheimer, posibilitará el desarrollo de nuevos estudios epidemiológicos y terapéuticos. En su tratamiento se deben tener presentes el control de los factores de riesgo, las terapias de rehabilitación, la prevención secundaria y el manejo farmacológico sintomático. Dentro de los fármacos disponibles existen recomendaciones basadas en estudios de tipo IIa y nivel de evidencia de grado A para la utilización del Donepecilo en pacientes con demencia vascular y de la Galantamina en demencias de causa mixta. *Conclusiones:* La detección precoz y el diagnóstico y tratamiento adecuados de los cuadros de deterioro cognitivo vascular pueden mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados. La acción médica más relevante en este tipo de cuadros debe ser la dirigida a la prevención.

Palabras clave: Deterioro Cognitivo Leve Vascular - Demencia Vascular - Factores de riesgo - Criterios diagnósticos - Tratamiento.

UPDATE ON THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF VASCULAR COGNITIVE IMPAIRMENT

Abstract

Introduction: The term vascular cognitive impairment refers to a clinical and etiological heterogeneous group of entities that may appear as a result of brain lesions caused by vascular disease. *Aim:* To update the evidence and recommendations on the diagnosis and management of vascular cognitive impairment. *Results:* vascular mild cognitive impairment and vascular dementia are entities that capture the entire spectrum of cognitive impairment following stroke or subclinical vascular brain injury. The recent update on the diagnostic criteria of these entities, with the incorporation of biomarkers and genetic tests for concomitant disorders such as Alzheimer's disease, may lead to the development of new epidemiological and therapeutics studies. Different aspects should be considered in the management of these entities: control of vascular risk factors, inclusion in rehabilitation programs, secondary prevention and symptomatic pharmacological therapy. Donepezil can be useful for cognitive enhancement in patients with vascular dementia (Class IIa; Level of Evidence A) and Galantamine can be beneficial for patients with mixed Alzheimer's disease/vascular dementia (Class IIa; Level of Evidence A). *Conclusions:* Early detection and accurate diagnosis and management of vascular cognitive impairment can benefit the quality of life of the affected patients. Prevention is still the best medical strategy in cerebrovascular disorders.

Key words: Vascular Mild Cognitive Impairment. - Vascular Dementia - Risk factors - Diagnostic criteria - Treatment.

Introducción

Los síndromes demenciales se caracterizan por la aparición de dificultades cognitivas de intensidad suficiente como para interferir en las actividades de la vida diaria, representando una declinación con respecto un estado de funcionamiento previo (1). Debido a que el principal factor de riesgo para las demencias es la edad (2), este grupo de enfermedades es considerado como una nueva epidemia en relación al envejecimiento global de la población mundial. La etiología vascular representa aproximadamente el 20% de las causas de deterioro cognitivo y demencia en individuos mayores de 65 años, y si se consideran las etiologías combinadas vascular y degenerativa este porcentaje puede aumentar de manera considerable (2). Si bien gran parte de los últimos avances en el diagnóstico precoz de los cuadros de deterioro cognitivo se ha desarrollado en el campo de las causas degenerativas, y particularmente en la enfermedad de Alzheimer (EA), el deterioro cognitivo y la demencia de etiología vascular representan un grupo de entidades y patologías de gran relevancia a nivel sanitario, por su impacto en la calidad de vida y funcionalidad de los individuos afectados, así como de sus grupos familiares. Es por ello que resulta de importancia investigar y actualizar los avances en prevención, diagnóstico y tratamiento de este grupo de etiologías. El objetivo de este artículo es revisar las últimas evidencias en relación a la afección de las funciones mentales superiores como consecuencia de un grupo heterogéneo de formas clínicas y fisiopatológicas que provocan el compromiso de los vasos que irrigan el tejido cerebral, englobadas en la actualidad bajo el concepto de deterioro cognitivo vascular (3).

Epidemiología y factores de riesgo

Como se ha mencionado, la Demencia de etiología vascular (DV) representa aproximadamente el 20% de los casos de demencia en mayores de 65 años, con una prevalencia que varía entre el 0.3% entre los 65 y 69 años y el 5.2 % en individuos mayores de 90 años (2, 4, 5). Estos valores pueden variar considerablemente según la región geográfica considerada. En Argentina, en un estudio publicado en 2004, en personas mayores de 65 años se describió una prevalencia de DV del 3.86% (6), mientras que en otros países -como el caso de Japón- la DV representa alrededor del 50% de los casos de demencia. (4, 7) Con respecto a la incidencia de la DV, ha sido estimada en 2.52 por 1000 personas-año en personas mayores de 65 años (7, 8, 9). Es frecuente la asociación entre EA y DV, representando las demencias de etiología mixta entre el 10% y el 43% de los casos según las series, compartiendo los mismos características anatomopatológicas y clínicas de ambas entidades (4, 7, 12).

Entre los pacientes que han sufrido algún tipo de evento vascular cerebral es posible encontrar un subgrupo con alteraciones en sus funciones mentales superiores secundarias a esa afección, pero que por ser de grado leve y no tener repercusión funcional en sus actividades cotidianas no cumplen con los criterios para demencia.

A este cuadro se lo denomina deterioro cognitivo leve de causa vascular (DCLV), habiéndose definido diferentes subtipos en base a las funciones cognitivas afectadas y a la probabilidad del diagnóstico, y cuyas características distintivas serán descriptas en el apartado criterios diagnósticos (3).

Entre los factores de riesgo para presentar DCLV y DV se destacan por su importancia la edad (10, 11, 12) y el antecedente de haber sufrido uno o varios accidentes cerebrovasculares (ACV) (13); dentro de los factores de riesgo demográficos también se mencionan ciertas características étnicas, presentando riesgo aumentado personas asiáticas y de raza negra (12); con respecto al sexo, en general se reconoce que la DV es más frecuente en varones (4, 5, 7, 8, 9), aunque en algunos estudios no se han encontrado diferencias entre géneros (12, 13); un bajo nivel de habilidades y capacidades cognitivas premórbido también podría representar un factor predisponente para desarrollar DV, así como residir en un área rural o en un geriátrico y la exposición ocupacional a pesticidas y fertilizantes. (4, 8, 10).

Entre los factores de riesgo vasculares y relacionados a ACV, la hipertensión arterial (HTA) es un factor de riesgo reconocido para presentar episodios isquémicos o hemorrágicos, y por consiguiente para el desarrollo de DCLV y DV (8, 14), habiéndose encontrado una asociación entre niveles mayores de tensión arterial (TA) y el grado de lesiones en sustancia blanca en estudios por imágenes (15). Recientemente se ha comenzado a reconocer la hipotensión arterial como un posible predisponente para este tipo de trastornos, vinculándose a la afectación del sistema de autorregulación cerebral en individuos mayores (14).

Entre los factores de riesgo para presentar ACV isquémicos, DCLV y DV, también se mencionan la edad, la diabetes mellitus, el tabaquismo, el stress, la obesidad, la presencia de trastornos en la homeostasia y la hiperlipemia (4, 7). Existen datos contradictorios en diferentes estudios sobre la importancia de la hiperhomocisteinemia como factor de riesgo para desarrollar DV (16). Las afecciones cardíacas y el fallo cardiovascular también contribuyen al desarrollo de estos trastornos tanto a través de las cardiopatías embolígenas (destacándose la fibrilación auricular), como debido a los efectos de la insuficiencia hemodinámica e hipoflujo cerebral que pueden producirse durante los episodios de arritmia (14). La estenosis de alto grado ($\geq 75\%$) en la arteria carótida interna izquierda se ha asociado con compromiso cognitivo y con deterioro de las funciones mentales superiores en el seguimiento (17). En los individuos que presentaron un ACV, ya sea isquémico o hemorrágico, el volumen del daño tisular, el número de lesiones y la localización de las mismas se relacionan con la presencia de DCLV y DV (8). En pacientes sin historia de ACV o AIT es frecuente encontrar en estudios por imágenes lesiones vasculares cerebrales, y estos infartos silentes han sido asociados con compromiso cognitivo (18). Por último la presencia del alelo e4 de la Apolipoproteína E, de depresión, de alcoholismo, de enfermedades genéticas o adquiridas que afecten el sistema vascular, y de apneas obstructivas

del sueño han sido mencionados como factores de riesgo para DCLV y DV (8, 19).

Etiología y clasificación

Los conceptos de DCLV y DV engloban las consecuencias del daño cerebral a punto de partida vascular

sobre las funciones cognitivas y conductuales, el cual pudo haber sido provocado por diferentes etiologías. En una primera aproximación, éstas pueden dividirse en isquémica o hemorrágica, mencionándose también la eventualidad de una combinación entre las mismas (ver Tabla 1).

Tabla 1. Causas de Demencia Vascular.

<p>Accidentes Cerebro-Vasculares de etiología isquémica</p> <p>Enfermedad de grandes vasos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Secundaria a una embolia a punto de partida cardíaco o arterial. - Secundaria a un proceso obstructivo vascular local (Ej. Accidente de placa, disección arterial, vasculitis, entre otros.). - Secundaria a procesos que generen bajo flujo sanguíneo cerebral (Ej. Paro cardiorrespiratorio).
<p>Enfermedad de pequeños vasos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Secundaria a una embolia a punto de partida cardíaco o arterial. - Secundaria a un proceso obstructivo vascular local (p. ej., accidente de placa, disección arterial, vasculitis, entre otros). - Secundaria a procesos que generen bajo flujo sanguíneo cerebral (p. ej., paro cardiorrespiratorio).
<p>Infartos estratégicos (Corticales, Subcorticales, Combinados)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Secundarios a una embolia a punto de partida cardíaco o arterial. - Secundarios a un proceso obstructivo vascular local (p. ej., accidente de placa, disección arterial, vasculitis, entre otros). - Secundarios a procesos que generen bajo flujo sanguíneo cerebral (p. ej., paro cardiorrespiratorio).
<p>Accidentes Cerebro-Vasculares de etiología hemorrágica</p> <p>Hematoma Intracraneal</p> <ul style="list-style-type: none"> - Secundario a factores de riesgo vasculares (p. ej., hipertensión arterial). - Secundario a la ruptura de malformaciones vasculares (p. ej., malformación arteriovenosa). <p>Hemorragia Subaracnoidea</p> <ul style="list-style-type: none"> - Secundaria a la ruptura de malformaciones vasculares (p. ej., aneurismas).

La probabilidad de que una lesión vascular cerebral pueda llevar a la aparición de un cuadro de DCLV o DV depende de su volumen, de su localización y del estado previo del tejido cerebral del individuo afectado. Ante una misma lesión una persona con antecedentes de daño cerebral vascular o degenerativo será más susceptible de presentar trastornos cognitivos y/o conductuales que otra con un cerebro no comprometido (20). Asimismo, si un paciente presenta ACV reiterados tendrá mayores posibilidades de exhibir dichas alteraciones que otro que haya presentado un episodio único.

Manifestaciones clínicas

En referencia al curso clínico, el inicio del cuadro puede ser abrupto, como en los casos de un ACV isquémico de un vaso de gran calibre o de un hematoma lobar, o insidioso, como en los casos secundarios a

infartos subcorticales sucesivos, en los cuales los pacientes sufren lesiones de pequeños vasos que al inicio pueden pasar inadvertidas clínicamente. Es habitual que los familiares o cuidadores describan un empeoramiento de la sintomatología de forma escalonada, con períodos de duración variable de estabilización e incluso mejoría. Esto se contrapone con la progresión clínica observada en pacientes con trastornos degenerativos (p. ej., EA), donde la marcha de la enfermedad suele ser lenta pero sostenida en el tiempo.

Como se ha mencionado, los conceptos de DCLV y DV abarcan distintas entidades tanto en relación a su etiología como en lo referido a las manifestaciones clínicas con las que pueden presentarse, pudiendo diferenciarse distintos subtipos de perfiles cognitivos (corticales, subcorticales o mixtos) en base a la localización, el volumen y el tipo de las lesiones vasculares presentes (21). Asimismo, y agregando mayor variabilidad al cuadro,

puede ocurrir que un paciente con EA u otra demencia de etiología degenerativa presente un ACV, por lo que en este caso las manifestaciones clínicas que presente resultarán de una combinación de la afectación cerebral provocada por ambas patologías (demencias de etiología mixta).

Si se tratara de un cuadro de perfil cortical, secundario a un ACV por una obstrucción de arterias de calibre mediano o grande, por un infarto estratégico a nivel de la corteza cerebral o por un hematoma lobar, las manifestaciones clínicas variarán significativamente en base a la topografía de la lesión, presentando habitualmente trastornos cognitivos de tipo cortical (p. ej., apraxia, agnosia, afasia, heminegligencia, entre otros) característicos de la región afectada combinados con otros síntomas del espectro neurológico también dependientes del área cerebral involucrada (p. ej., hemiparesia, hemianopsia, hemihipostesia, entre otros). Ante cuadros secundarios a enfermedad de pequeños vasos, con lesiones subcorticales difusas de la sustancia blanca subcortical y/o ganglios basales, puede definirse un cuadro clínico con un perfil cognitivo más distintivo, de tipo subcortical. El mismo se caracteriza por presentar a nivel de las funciones mentales superiores un enlentecimiento en la velocidad de procesamiento, trastornos atencionales y ejecutivos y dificultades mnésicas episódicas que suelen beneficiarse por el reconocimiento y con la utilización de claves, con baja frecuencia de sintomatología afásica, apráxica o agnósica. Es habitual la afectación conductual con rasgos depresivos, apatía y cambios bruscos en el carácter con aparición de episodios de llanto o risa inmotivados, llamado afecto patológico de tipo pseudobulbar. En su cuadro clínico estos pacientes suelen exhibir asimismo dificultades en la marcha y caídas, signos extrapiramidales como bradi/hipokinesia o rigidez a predominio en miembros inferiores, disartria, disfagia y trastornos esfinterianos.

Debe mencionarse que si el infarto o el hematoma se ubican en lugares estratégicos (p. ej., tálamo) los síntomas pueden ser de tipo mixto (córtico-subcorticales) o bien muy similares a los encontrados en lesiones corticales. Es por esta dependencia de los hallazgos clínicos de las zonas cerebrales involucradas en la lesión vascular, ya sea esta de etiología isquémica, hemorrágica o mixta, que en los pacientes con DV pueden encontrarse todos los síntomas y signos descriptos en la semiología neurológica, con la consiguiente variabilidad de síndromes observados en la práctica neurológica cotidiana.

Cómo ya se ha mencionado, la intensidad de la afectación cognitiva y conductual secundaria al compromiso cerebral de causa vascular puede variar considerablemente dependiendo del volumen, el número y la localización de las lesiones. Dentro de este espectro es posible encontrar pacientes con un compromiso de las funciones mentales superiores sólo evidenciable ante la aplicación de test neuropsicológicos específicos y sin repercusión en la funcionalidad del paciente (DCLV), hasta individuos con un estado severo de DV donde el paciente es totalmente dependiente de terceros para llevar a cabo sus actividades instrumentales y básicas de la vida diaria.

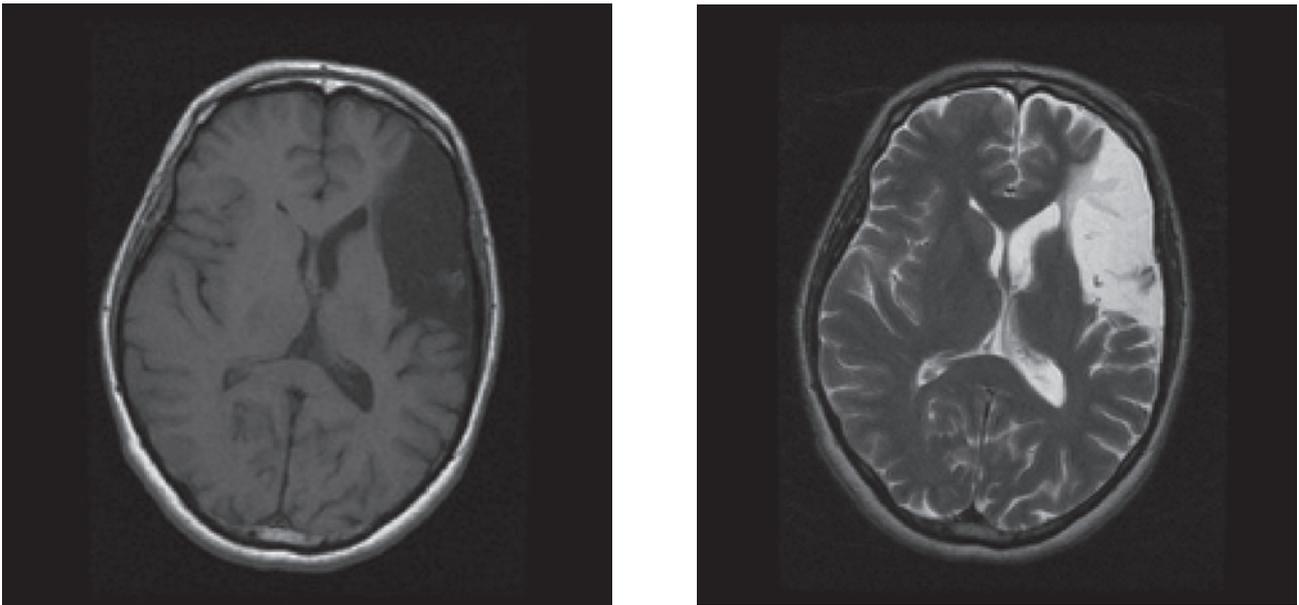
Estudios complementarios

Para el estudio de estos pacientes se recomienda la realización de imágenes estructurales cerebrales, ya sea por resonancia magnética (RM) o por tomografía computada (TC) (22). Este tipo de exámenes resulta de utilidad tanto para descartar posibles causas reversibles de deterioro cognitivo, como hidrocefalia, hematomas subdurales o tumores, como para contribuir al diagnóstico de la etiología del deterioro cognitivo. En DCLV y DV los hallazgos en estos estudios dependerán del subtipo que se esté considerando, pudiendo encontrarse lesiones territoriales bien delimitadas por la oclusión de alguna de las grandes arterias o de sus ramas principales (ver Figura 1), daño difuso subcortical en los casos secundarios a obstrucción de pequeños vasos (ver Figura 2), lesiones estratégicas, o hematomas y sus secuelas en casos subsiguientes a ACV hemorrágicos, entre otros. Las características imagenológicas también estarán determinadas por el tiempo transcurrido desde cada episodio vascular que haya presentado el paciente, difiriendo considerablemente los hallazgos en ACV agudos, subagudos y crónicos. La presencia adicional de signos involutivos a nivel del lóbulo temporal medial, involucrando hipocampo, amígdala, giro parahipocámpico y corteza entorrinal, permiten orientar el diagnóstico a una demencia de causa mixta (23). En los últimos años se ha reportado que algunas técnicas de RM como las imágenes por tensor de difusión, las medidas volumétricas, las imágenes funcionales o la espectroscopia pueden aportar datos de utilidad para el diagnóstico de estas entidades (24-27).

Con respecto a los métodos de diagnóstico por imágenes cerebrales funcionales como SPECT (*single photon emission computed tomography*) y PET (*positron emission tomography*) los hallazgos en estos estudios también muestran variaciones significativas según la causa y el tipo de la afección vascular que haya provocado el trastorno cognitivo. (28) Por último, los exámenes con PET empleando ligandos específicos para el amiloide, como el compuesto Pittsburgh tipo B (PIB) o el Florbetapir, permiten distinguir entre formas de DV puras y variantes que presentan depósito de amiloide asociado (demencias mixtas) (25, 27).

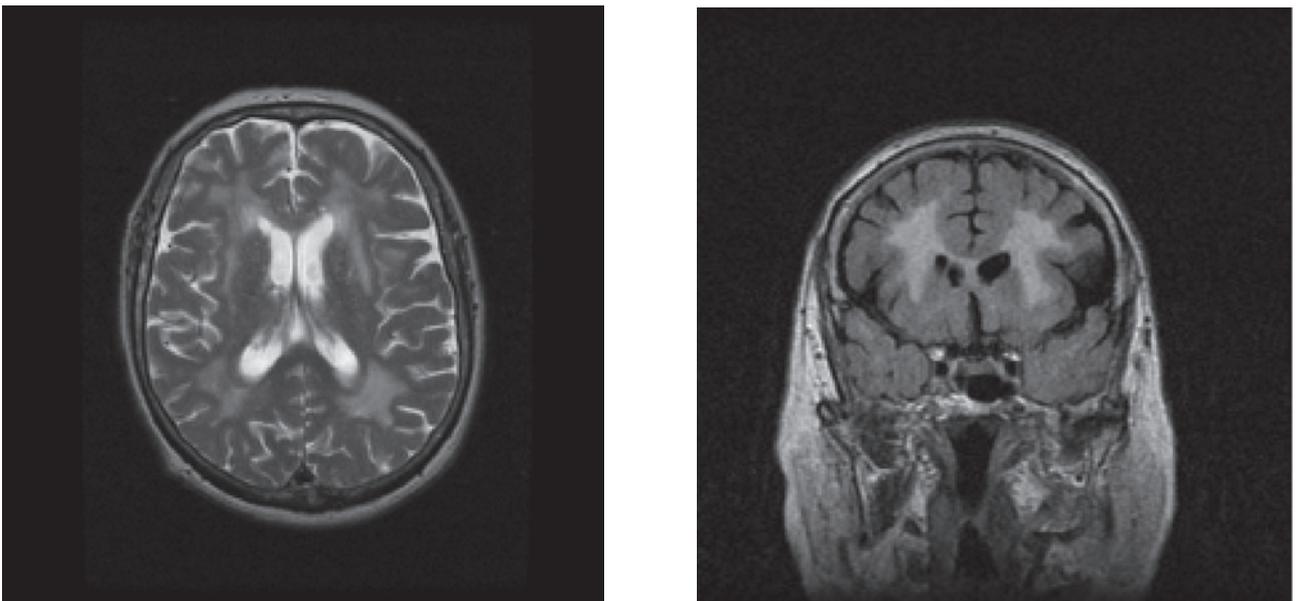
Así como siempre son necesarios los estudios por imágenes estructurales para el diagnóstico, también deben efectuarse de manera rutinaria exámenes de laboratorio sanguíneo en el procedimiento de estudio de estos pacientes para descartar eventuales comorbilidades, y de detectarse algún alteración poder diagnosticar su causa y encarar un correcto esquema terapéutico. Debe incluirse en los mismos eritrosedimentación, hemograma, ionograma, hepatograma, urea, creatinina, glucemia, perfil tiroideo, B12 y folato. (22, 23). De sospecharse otras enfermedades sistémicas, autoinmunes o genéticas asociadas deben solicitarse los exámenes necesarios adecuados para confirmar o descartar dichas patologías. Con respecto a los biomarcadores en líquido cefalorraquídeo como el A₁₋₄₂, Tau total y Tau fosforilada, los mismos pueden resultar de utilidad para el diagnóstico en casos clínicos puntuales. Se ha descripto que los pacientes con

Figura 1.



Imágenes por Resonancia Magnética cerebral ponderadas en T1, axial (A), y T2, axial, (B) de un paciente con un cuadro clínico compatible con el diagnóstico de demencia vascular secundario a oclusión de una rama principal de la arteria cerebral media izquierda.

Figura 2.



Imágenes por Resonancia Magnética cerebral ponderadas en T2, axial (A), y en FLAIR, coronal, (B), de un paciente con un cuadro clínico compatible con el diagnóstico de demencia vascular secundario a oclusión de pequeños vasos subcorticales.

DV pueden presentar aumentos moderados de Tau total con niveles de Tau fosforilada normales, pero se han encontrado superposición de los valores encontrados en estos pacientes con los de individuos controles y con EA,

no recomendándose en la actualidad la realización de rutina este tipo de estudios (30, 31).

Por último, todas las manifestaciones en la esfera cognitiva ya mencionadas deben ser cuantificadas median-

te una evaluación completa de las funciones mentales superiores, con pruebas específicas que consideren el desempeño en aspectos como orientación, memoria episódica y semántica, funciones atencionales y ejecutivas, planificación y alternancia de tareas, praxias, visuopercepción y lenguaje (21).

Criterios diagnósticos

En relación a los diferentes criterios existentes para el diagnóstico de la DV, el propuesto por *The National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Association Internationale pour la Recherche et L'Enseignement en Neurosciences* (NINDS-AIREN) sigue siendo el más utilizado (32). Se basa en la presencia de criterios clínicos y radiológicos para poder diagnosticar el cuadro como DV probable o posible, estableciéndose como DV definida únicamente cuando se cuenta con información anatomopatológica. Dentro de las críticas que se han hecho a los criterios NINDS-AIREN se mencionan la falta de validación, su baja sensibilidad (43%) pese a su alta especificidad (95%) para el diagnóstico de DV, la poca confiabilidad intra e inter evaluadores, las dificultades que presenta la aplicación de los criterios radiológicos y la exigencia de que el paciente presente trastornos mnésicos para definir demencia, sin tener en cuenta la gran variabilidad de los perfiles de déficit cognitivos de la DV (7, 22).

En 2011 la Asociación Americana del Corazón (*American Heart Association*) y la Asociación Americana de

Accidente Cerebrovascular (*American Stroke Association*) presentaron una actualización, en trabajo conjunto, de los criterios de DCLV y de DV, englobados bajo el nombre de Deterioro Cognitivo Vascular (3). Este concepto representa un síndrome que incorpora todo los grados de severidad de los trastornos cognitivos relacionados al daño vascular cerebral, incluyendo el daño cerebral subclínico, el infarto cerebral silente y el ACV clínicamente manifiesto, pudiendo ser cada uno una causa independiente de contribución a la disfunción cognitiva. Estos criterios se apoyan fundamentalmente en 2 factores: la demostración de la presencia de alteraciones neuropsicológicas evidenciadas mediante una evaluación cognitiva y la historia de un ACV clínico o presencia de enfermedad vascular en las neuroimágenes que sugieran una conexión entre el trastorno cognitivo y la enfermedad vascular. En el trabajo se aclara que estos criterios no pueden aplicarse a personas con un cuadro activo de abuso o dependencia de drogas o alcohol ni a personas que estén cursando un síndrome confusional (delirium). (ver Tablas 2 y 3) Futuros estudios que cuenten con anatomía patológica u otras técnicas permitirán definir la real especificidad y sensibilidad de estos nuevos criterios.

Tratamiento

En el tratamiento de pacientes con DCLV y DV existen múltiples aspectos a considerar, entre ellos el control de los factores de riesgo, las terapias de rehabilitación,

Tabla 2. Criterios para el Diagnóstico de Demencia Vascular (adaptado de referencia 3).

<p>- Demencia</p> <p>El diagnóstico de Demencia debe basarse en:</p> <ul style="list-style-type: none"> - una declinación de una o varias funciones cognitivas con respecto al estado basal, - en un déficit en el rendimiento en al menos 2 funciones cognitivas de severidad suficiente como para afectar las actividades de la vida diaria. <p>El diagnóstico de Demencia debe basarse en una evaluación cognitiva, y un mínimo de 4 funciones cognitivas deben ser consideradas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - atención/ejecutivo, - memoria, - lenguaje, - funciones visoespaciales. <p>La afectación de las actividades de la vida diaria deben ser independientes de las secuelas motoras o sensitivas del evento vascular.</p>
<p>- Demencia Vascular probable:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Presencia de deterioro cognitivo y evidencia en imágenes de enfermedad cerebrovascular <ol style="list-style-type: none"> a) Clara relación temporal entre un evento vascular (p. ej., ACV) y el inicio de los trastornos cognitivos; o: b) Clara relación en la severidad y el patrón de afectación cognitiva y la presencia de enfermedad cerebrovascular difusa subcortical (p. ej., CADASIL). 2. Sin historia de empeoramiento cognitivo gradual antes o después del ACV que sugiera la presencia de una enfermedad neurodegenerativa.

- Demencia Vascular posible:

Presencia de deterioro cognitivo y evidencia en imágenes de enfermedad cerebrovascular, pero:

1. Sin clara relación (temporal, severidad, patrón de déficit cognitivo) entre la enfermedad vascular (p. ej., infartos silentes, subcorticales, pequeños vasos) y el deterioro cognitivo.
2. Información insuficiente para el diagnóstico de DV (p. ej., clínica sugiere ACV pero no hay disponible RM o TC).
3. La severidad de la afasia impide una evaluación cognitiva adecuada. Sin embargo, pacientes con evaluación cognitiva normal previo al ACV que provocó la afasia pueden clasificarse como DV probable.
4. Evidencia de enfermedades neurodegenerativas u otras condiciones que puedan afectar las funciones cognitivas además de la enfermedad vascular como:
 - a. Degenerativas (p. ej., Parkinson, Lewy Bodies, Parálisis Supranuclear Progresiva).
 - b. Presencia de Enfermedad de Alzheimer confirmada por Biomarcadores (p. ej., PET, Líquido cefalorraquídeo, ligandos amiloides) o estudios genéticos (p. ej., mutación PS1).
 - c. Presencia de enfermedad oncológica, psiquiátrica o metabólica que pueda afectar las funciones cognitivas.

ACV: accidente cerebro vascular; DV: demencia vascular; TC: tomografía computada; RM: resonancia magnética; PET: Tomografía por Emisión de Positrones; PS1: presenilina 1.

Tabla 3. Criterios para el Diagnóstico de Deterioro Cognitivo Leve de causa Vascolar (DCLV) (adaptado de referencia 3).

- Deterioro Cognitivo Leve (DCL)

1. DCL-Va Incluye los 4 subtipos propuestos para la clasificación del DCL:
 - a. Amnésico Único Dominio
 - b. Amnésico Múltiple Dominio
 - c. No amnésico Único Dominio
 - d. No amnésico Múltiple Dominio
2. La clasificación del DCLV debe basarse en la evaluación cognitiva y deben considerarse un mínimo de 4 funciones cognitivas: atención/ejecutivo, memoria, lenguaje y funciones visuoespaciales.
 - La clasificación debe basarse asumiendo una declinación en la función cognitiva global con respecto a un basal previo, y compromiso de al menos una función cognitiva.
3. Las actividades de la vida diaria deben ser normales o estar levemente afectadas, independientemente de la presencia de síntomas motores o sensitivos.

- Deterioro Cognitivo Leve Vascolar (DCLV) probable

1. Presencia de deterioro cognitivo y evidencia en imágenes de enfermedad cerebrovascular; y:
 - a. Clara relación temporal entre un evento vascular (p. ej., ACV) y el inicio de los trastornos cognitivos; o
 - b. Clara relación en la severidad y el patrón de afectación cognitiva y la presencia de enfermedad cerebrovascular difusa subcortical (Ej. CADASIL).
2. Sin historia de empeoramiento cognitivo gradual antes o después del ACV que sugiera la presencia de una enfermedad neurodegenerativa.

- Deterioro Cognitivo Leve Vascolar (DCLV) posible

- Presencia de deterioro cognitivo y evidencia en imágenes de enfermedad cerebrovascular, pero:
1. Sin clara relación (temporal, severidad, patrón de déficit cognitivo) entre la enfermedad vascular (p. ej., infartos silentes, subcorticales, pequeños vasos) y el deterioro cognitivo.
 2. Información insuficiente para el diagnóstico de DV (p. ej., clínica sugiere ACV pero no hay disponible RM o TC).
 3. La severidad de la afasia impide una evaluación cognitiva adecuada. Sin embargo, pacientes con evaluación cognitiva normal previo al ACV que provocó la afasia pueden clasificarse como DCLV probable.

4. Evidencia de enfermedades neurodegenerativas u otras condiciones que puedan afectar las funciones cognitivas además de la enfermedad vascular como:
- Degenerativas (p. ej., Parkinson, Lewy Bodies, Parálisis Supranuclear Progresiva).
 - Presencia de Enfermedad de Alzheimer confirmada por Biomarcadores (p. ej., PET, Líquido cefalorraquídeo, ligandos amiloides) o estudios genéticos (p. ej., Mutación PS1).
 - Presencia de enfermedad oncológica, psiquiátrica o metabólica que pueda afectar las funciones cognitivas.

- Deterioro Cognitivo Leve Vascular (DCLV) inestable

Sujetos que cumpliendo criterios para el diagnóstico de DCLV probable o posible cuyos síntomas revierten a la normalidad deben clasificarse como DCLV inestable.

DCLV: deterioro cognitivo leve de causa vascular; ACV: accidente cerebro vascular; DV: demencia vascular; TC: tomografía computada; RM: resonancia magnética; PET: Tomografía por Emisión de Positrones; PS1: presenilina 1.

la prevención secundaria y el manejo farmacológico de los síntomas, teniendo como objetivos principales detener la progresión de la enfermedad de base, prevenir la recurrencia de eventos y mejorar el cuadro clínico del paciente.

En relación a los factores de riesgo modificables debe apuntarse a que los pacientes incorporen hábitos saludables como la realización de actividad física controlada y la suspensión del hábito de fumar y la disminución de las actividades que provoquen stress, así como también a un correcto control y tratamiento de la HTA, la diabetes, la dislipemia y, de estar presentes, de los trastornos cardíacos, hemostáticos o sistémicos (33-36).

Debe tenerse presente la importancia de un tratamiento de rehabilitación integral interdisciplinario dirigido a los síntomas presentes en cada individuo. La terapéutica precoz de las manifestaciones en la marcha, las dificultades motoras o los trastornos cognitivos, representa un pilar fundamental en la perspectiva de los pacientes vasculares (37, 38). Con respecto a los tratamientos de rehabilitación cognitiva, es en el grupo de pacientes con secuelas cognitivas secundarias a daño neurológico focal, como luego de un ACV, en las que se dispone de mayor evidencia sobre la utilidad de este tipo de terapéutica, pudiendo verse reflejada en mejorías en aspectos cognitivos, conductuales, funcionales y de calidad de vida (39, 40, 41).

En el caso de pacientes con trastornos secundarios a fenómenos isquémicos debe indicarse, según la causa subyacente, tratamiento de prevención secundaria con antiagregantes (Aspirina, Aspirina en combinación con Dipiridamol, Clopidogrel) o anticoagulantes y, eventualmente, tratamiento quirúrgico en el caso de patología arterial significativa o manejo específico de las patologías cardiológicas embolígenas.

En relación al compromiso de las funciones mentales superiores se dispone en la actualidad de fármacos que, aunque con un efecto modesto, apuntan a disminuir los trastornos cognitivos y pueden resultar de utilidad en el manejo de los pacientes con DV (42). En un primer

grupo se encuentran los inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa (Galantamina, Rivastigmina y Donepecilo) (43). En relación a la Galantamina en DV, se ha observado una mejoría leve en escalas cognitivas, globales, de actividades de vida diaria y conductuales, (44), aunque en otro estudio únicamente se evidenció mejoría en la esfera cognitiva (45). Existen pocos datos acerca de la eficacia de la Rivastigmina en DV, habiéndose reportado en un estudio una superioridad leve con respecto al placebo en escalas cognitivas, pero no en medidas de vida diaria, globales o conductuales (46). Con respecto al Donepecilo, en ensayos realizados en pacientes con DV en estadio leve a moderado mostró mejoría también de grado leve con respecto al placebo en escalas cognitivas, globales y de vida diaria (47). Se necesitan más ensayos clínicos para evaluar la utilidad de los inhibidores de la colinesterasa en DV (34).

Otro tipo de fármaco disponible para los pacientes con DV es la Memantina, un antagonista no competitivo de baja afinidad de los receptores NMDA para el glutamato. Se han reportado beneficios de grado leve en la sintomatología cognitiva y conductual en pacientes con DV en estadio leve a moderado, aunque sin mostrar mejorías en escalas globales (34, 48, 49, 50). Es preciso continuar llevando a cabo estudios randomizados y controlados para evaluar el grado de beneficio de la Memantina en los diferentes subgrupos de DV (34).

En los últimos años se han publicado algunos estudios con un agente neurotrófico llamado Cerebrolysin en pacientes con DV, habiéndose reportado en los mismos beneficios en medidas cognitivas y globales (51). Pese a estos resultados, resulta necesario efectuar más ensayos clínicos para evaluar el grado de eficacia de este fármaco en pacientes con DV (51).

En la guía de la Asociación Americana de Cardiología/Asociación Americana de Accidente Cerebrovascular publicada en 2011, se revisó la evidencia disponible sobre el tratamiento farmacológico de la sintomatología cognitiva en DV, concluyendo que existen evidencias para recomendar el Donepecilo para los pacientes con

DV (Clase IIa; Nivel de evidencia A), la Galantamina para demencias de causa mixta (DV/EA) (Clase IIa; Nivel de evidencia A), y estableciendo que no se cuenta en la actualidad con evidencia científica para establecer los beneficios de Rivastigmina o Memantina en DV (Clase IIb; Nivel de evidencia A) (3).

Por último, en relación al tratamiento de los síntomas cognitivos del DCLV, pese a que hay en la actualidad distintos ensayos clínicos en desarrollo, no hay todavía ningún medicamento aprobado para la terapéutica de esta entidad (3).

Conclusiones

Los conceptos de DCLV y DV incluyen un grupo de entidades con manifestaciones clínicas múltiples y diversas que comparten una etiología común de tipo vascular. Es debido a esta gran variabilidad, a la que también contribuye la posibilidad de cuadros de causa mixta, que estos pacientes pueden resultar un desafío en el diag-

nóstico inicial así como en el manejo clínico cotidiano. Es esperable que con la aparición de los nuevos criterios diagnósticos, así como con la aplicación de nuevas tecnologías que permitan delimitar las formas vasculares puras de las asociadas a patologías degenerativas, se puedan delimitar grupos más homogéneos de pacientes que posibiliten arribar a nuevas opciones para la detección precoz y el tratamiento adecuado de los individuos afectados, resaltando que la acción médica más importante en estos cuadros es siempre la dirigida a la prevención primaria y secundaria.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

El presente trabajo no ha recibido financiación de ningún tipo de institución pública o privada ■

Referencias bibliográficas

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Association; 1994.
2. van der Flier WM, Scheltens P. Epidemiology and risk factors of dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 2-7.
3. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, DeCarli C, Greenberg SM, Iadecola C, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42: 2672-13.
4. Kalaria RN, Maestre GE, Arizaga R, Friedland RP, Galasko D, Hall K, et al. Alzheimer's disease and vascular dementia in developing countries: prevalence, management, and risk factors. *Lancet Neurol* 2008; 7: 812-26.
5. Harvey R J, Skelton-Robinson M, Rossor MN. The prevalence and causes of dementia in people under the age of 65 years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74:1 206-1209.
6. Pages Larraya F, Grasso L, Mari G. Prevalencia de las demencias de tipo Alzheimer, demencias vasculares y otras demencias en la República Argentina. *Rev Neurol Arg* 2004; 29: 148-53.
7. Bowler JV. Vascular cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 35-44.
8. Hébert R, Lindsay J, Verreault R, Rockwood K, Hill G, Dubois MF. Vascular dementia: incidence and risk factors in the Canadian study of health and aging. *Stroke* 2000; 31:1487-93.
9. Ruitenberg A, Ott A, van Swieten JC, Hofman A, Breteler MM. Incidence of dementia: does gender make a difference? *Neurobiol Aging* 2001; 22: 575-80.
10. Hasnain M, Victor R Vieweg W. possible role of vascular risk factors in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Curr Pharm Des* 2014; 20 (38): 6007-13.
11. Gorelick PB, Nyenhuis D. Understanding and treating vascular cognitive impairment. *Continuum (Minneapolis)* 2013 Apr; 19(2 Dementia): 425-37.
12. Kuller LH, Lopez OL, Jagust WJ, Becker JT, DeKosky ST, Lyketsos C, et al. Determinants of vascular dementia in the Cardiovascular Health Cognition Study. *Neurology* 2005; 64: 1548-52.
13. Fernandez Martinez M, Castro Flores J, Perez de Las Heras S, Mandaluniz Lekumberri A, Gordejuela Menocal M, Zarranz

- Imirizaldu JJ. Risk factors for dementia in the epidemiological study of Munguialde County (Basque Country-Spain). *BMC Neurol* 2008; 8 (1): 39.
14. Moretti R, Torre P, Antonello RM, Manganaro D, Vilotti C, Pizzolato G. Risk factors for vascular dementia: hypotension as a key point. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4: 395-402.
 15. van Dijk EJ, Breteler MM, Schmidt R, Berger K, Nilsson LG, Oudkerk M, et al. The association between blood pressure, hypertension, and cerebral white matter lesions. *Hypertension* 2004; 44: 625-50.
 16. Sorrentino G, Migliaccio R, Bonavita V. Treatment of vascular dementia: the route of prevention. *Eur Neurol* 2008; 60: 217-23.
 17. Johnston SC, O'Meara ES, Manolio TA, Lefkowitz D, O'Leary DH, Goldstein S, et al. Cognitive impairment and decline are associated with carotid artery disease in patients without clinically evident cerebrovascular disease. *Ann Intern Med* 2004; 140: 237-47.
 18. Price TR, Manolio TA, Kronmal RA, Kittner SJ, Yue NC, Robbins J, et al. Silent brain infarction on magnetic resonance imaging and neurological abnormalities in community-dwelling older adults. *Stroke* 1997; 28: 1158-64.
 19. Kim H, Yun CH, Thomas RJ, Lee SH, Seo HS, Cho ER, et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for cerebral white matter change in a middle-aged and older general population. *Sleep* 2013; 36: 709-15.
 20. Viswanathan A, Rocca WA, Tzourio C. Vascular risk factors and dementia: how to move forward? *Neurology* 2009; 72: 368-374.
 21. Tamaroff L, Allegri RF. Introducción a la Neuropsicología Clínica. Buenos Aires: Ediciones de la Cuadriga; 1995.
 22. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N, et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56: 1143-53.
 23. van der Flier WM, Scheltens P. Use of laboratory and imaging investigations in dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 45-52.
 24. Watanabe T, Shiino A, Akiguchi I. Absolute quantification in proton magnetic resonance spectroscopy is superior to relative ratio to discriminate Alzheimer's disease from Binswanger's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008; 26: 89-100.
 25. Román G, Pascual B. Contribution of neuroimaging to the diagnosis of Alzheimer's disease and vascular dementia. *Arch Med Res*. 2012; 43: 671-6.
 26. Raji CA, Lopez OL, Kuller LH, Carmichael OT, Longstreth WT Jr, Gach HM, et al. White matter lesions and brain gray matter volume in cognitively normal elders. *Neurobiol Aging* 2012; 33: 834.e7-834.e16.
 27. Kloppenborg RP, Nederkoorn PJ, Grool AM, Vincken KL, Mali WP, Vermeulen M, et al. On behalf of the SMART Study Group. Cerebral small-vessel disease and progression of brain atrophy: The SMART-MR study. *Neurology* 2012; 79: 2029-2036.
 28. Weaver JD, Espinoza R, Weintraub NT. The utility of PET brain imaging in the initial evaluation of dementia. *J Am Med Dir Assoc* 2007; 8: 150-7.
 29. Lee JH, Kim SH, Kim GH, Seo SW, Park HK, Oh SJ, et al. Identification of pure subcortical vascular dementia using 11C-Pittsburgh compound B. *Neurology* 2011; 77: 18-25.
 30. van Harten AC, Kester MI, Visser PJ, Blankenstein MA, Pijnenburg YA, van der Flier WM, et al. Tau and p-tau as CSF biomarkers in dementia: a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49: 353-66.
 31. Paraskevas GP, Kapaki E, Papageorgiou SG, Kalfakis N, Andreadou E, Zalonis I, et al. CSF biomarker profile and diagnostic value in vascular dementia. *Eur J Neurol* 2009; 16: 205-11.
 32. Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN international workshop. *Neurology* 1993; 43: 250-60.
 33. Poon IO. Effects of antihypertensive drug treatment on the risk of dementia and cognitive impairment. *Pharmacotherapy* 2008; 28: 366-75.
 34. Levine DA, Langa KM. Vascular cognitive impairment: disease mechanisms and therapeutic implications. *Neurotherapeutics* 2011; 8: 361-73.
 35. Bernick C, Katz R, Smith NL, Rapp S, Bhadelia R, Carlson M, et al. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Statins and cognitive function in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Neurology* 2005; 65: 1388-94.
 36. Cramer C, Haan MN, Galea S, Langa KM, Kalbfleisch JD. Use of statins and incidence of dementia and cognitive impairment without dementia in a cohort study. *Neurology* 2008; 71: 344-50.
 37. Barrett AM, Buxbaum LJ, Coslett HB, Edwards E, Heilman KM, Hillis AE, et al. Cognitive rehabilitation interventions for neglect and related disorders: moving from bench to bedside in stroke patients. *J Cogn Neurosci* 2006; 18: 1223-36.
 38. Luft A, Macko R, Forrester L, Goldberg A, Hanley DF. Post-stroke exercise rehabilitation: what we know about retraining the motor system and how it may apply to retraining the heart. *Cleve Clin J Med* 2008; 75: 83-6.
 39. Cicerone KD, Langenbahn DM, Braden C, Malec JF, Kalmar K, Fraas M, et al. Evidence based cognitive rehabilitation: updated review of the literature from 2003 through 2008. *Arch Phys Med Rehabil* 2011; 92: 519-30.
 40. Demey I, Bavec C, Campos C, Fernandez MC, Rojas G. Estimulación y rehabilitación cognitiva. En: Arizaga R, editor. Deterioro cognitivo y demencias. Buenos Aires: Polemos; 2011. p. 185-97.
 41. Rojas G, Feldberg C, Leis A, Saux G, Somale V, Allegri R, et al. Estudio comparativo sobre la eficacia de los tratamientos de intervención cognitiva entre pacientes con deterioro cognitivo secundario a daño neurológico focal y a patología neurodegenerativa. *Neurol Arg* 2012; 4: 193-199.
 42. Kavirajan H, Schneider LS. Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet Neurol* 2007; 6 (9): 782-92.
 43. Massoud F. Cholinesterase inhibitors in vascular cognitive impairment. *Can J Neurol Sci* 2013 Jul; 40 (4): 446-7.
 44. Craig D, Birks J. Galantamine for vascular cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (1): CD004746.
 45. Auchus AP, Brashear HR, Salloway S, Karczyn AD, De Deyn PP, Gassmann-Mayer C, et al. Galantamine treatment of vascular dementia: a randomized trial. *Neurology* 2007; 69: 448-58.
 46. Birks J, McGuinness B, Craig D. Rivastigmine for vascular cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 May 31; 5: CD004744.
 47. Malouf R, Birks J. Donepezil for vascular cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (1): CD004395.
 48. McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (2): CD003154.
 49. Tanovic' A, Alfaro V. Neuroprotección con memantina (antagonista no competitivo del receptor NMDA-glutamato) frente a la excitotoxicidad asociada al glutamato en la enfermedad de Alzheimer y en la demencia vascular. *Rev Neurol* 2006; 42: 607-16.
 50. Olivares D, Deshpande VK, Shi Y, Lahiri DK, Greig NH, Rogers JT, Huang X. N-methyl D-aspartate (NMDA) receptor antagonists and memantine treatment for Alzheimer's disease, vascular dementia and Parkinson's disease. *Curr Alzheimer Res* 2012 Jul; 9 (6): 746-58.
 51. Chen N, Yang M, Guo J, Zhou M, Zhu C, He L. Cerebrolysin for vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Jan 31; 1: CD008900.