

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA Y NEUROCIRUGIA:**

**“DR. MANUEL VELASCO SUAREZ”**

**UNIDAD DE NEUROPSIQUIATRIA**

**“EMIL KRAEPELIN”**

**PRESENCIA DE LESIONES VASCULARES CEREBRALES Y  
FACTORES ASOCIADOS EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO  
DE DEMENCIA.**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIZACION EN PSIQUIATRIA**

**PRESENTA:**

**DR. JOSÉ ANTONIO GÓMEZ MARTÍNEZ**

**TUTOR TEORICO:**

**DRA. MARGARITA BECERRA PINO.**

**TUTOR METODOLOGICO:**

**DR. JESUS RAMIREZ BERMUDEZ**

**MÉXICO, D.F.**

**FEBRERO 2008.**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

“Concebido en forma existencial originaria, el comprender es *el proyectante estar vuelto hacia un poder-ser por mor del cual el Dasein existe cada vez*. El comprender abre el poder-ser de cada Dasein (\*\*), de tal manera, que, comprendiendo, el Dasein sabe cada vez, de algún modo, qué pasa con él. Pero este “saber” no consiste en haber descubierto un hecho, sino que consiste en estar en una posibilidad existencial. El correspondiente no-saber no reside en una carencia de comprensión, sino que debe ser entendido como un modo deficiente de proyectarse del poder-ser.”

Martin Heidegger.

Ser y tiempo.

### **Agradecimientos**

A todas las personas que en su gran calidad humana me acompañan voluntariosos, y llevados por sus mejores intenciones, siempre me han alentado en mi caminar – José C. Gómez, M<sup>a</sup> del Carmen Martínez, Hugo, German y Alejandra, Beba y Luís A.. Keichii y Hortensia Kawashima -, a los que desde su propia ruta se animaron a compartir ser y tiempo en este breve espacio que llamamos residencia – Drs. Iliana García, Héctor Blanco, Nelson Novarro, Amaranta Pernet, Álvaro Moreno, Rubén Martínez, Juan Calleja, Vanesa Alatraste, Daniel Sanjuán, Iván Castro, Juan Barges, Ernesto Ledesma, Patricia Rodríguez, Ana María Cortes, Luisa Manrique, Sandra Cardona, Cristina Beltrán, Químico Luís Tristan y Julieta Román –, a los que colaboraron en mi constitución inicial como médico-psiquiatra - Drs. Antonio Torres Ruiz, Ricardo Colin, Camilo de la Fuente, Mario Mendoza, Ana Luisa Sosa, Carlos Campillo, Ángel Ruiz Chow, Sergio Gómez Llata – y particularmente a quienes con su guía en este trabajo de tesis ayudaron a concretar esta primera fase de mi formación – Dra. Margarita Becerra y Dr. Jesús Ramírez.

A todos gracias por contribuir a mejorar mi **poder-ser**.

Dr. José Antonio Gómez Martínez.

**PRESENCIA DE LESIONES VASCULARES Y SUS FACTORES  
ASOCIADOS EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE  
DEMENCIA.**

**INDICE**

<b>I.</b>	<b>Introducción.....</b>	<b>4</b>
<b>II.</b>	<b>Marco Teórico.....</b>	<b>6</b>
	<b>Antecedentes</b>	
	<b>a) ¿Qué es demencia?.....</b>	<b>7</b>
	<b>b) Epidemiología.....</b>	<b>9</b>
	<b>c) Diagnostico.....</b>	<b>14</b>
	<b>d) Auxiliares Diagnósticos.....</b>	<b>19</b>
<b>III.</b>	<b>Planteamiento del problema.....</b>	<b>24</b>
<b>IV.</b>	<b>Hipótesis.....</b>	<b>24</b>
<b>V.</b>	<b>Objetivos.....</b>	<b>24</b>
<b>VI.</b>	<b>Justificación.....</b>	<b>25</b>
<b>VII.</b>	<b>Metodología.....</b>	<b>26</b>
<b>VIII.</b>	<b>Resultados.....</b>	<b>31</b>
<b>IX.</b>	<b>Discusión.....</b>	<b>40</b>
<b>X.</b>	<b>Conclusiones.....</b>	<b>43</b>
<b>XI.</b>	<b>Bibliografía.....</b>	<b>44</b>

## 1- INTRODUCCION

Las enfermedades que producen un deterioro intelectual se han manifestado desde tiempos ancestrales. Las aproximaciones nosológicas que relacionan las alteraciones en la memoria y juicio con la vejez pueden encontrarse descritas en textos egipcios y griegos. Sin embargo es hasta el siglo XVIII cuando Philippe Pinel introduce el termino “démence” o al menos le da un uso mas definido (1), desde entonces este concepto ha evolucionado gradualmente, particularmente vinculado a los avances tecnológicos de los últimos 100 años. Dentro de las descripciones en que es asociado histopatológicamente a un daño en el tejido nervioso se encuentran las hechas por el neuropatólogo alemán Alois Alzheimer en 1906, generándose posteriormente el epónimo de Enfermedad de Alzheimer. Así se comenzó el abordaje tecnológico de una serie de entidades clínicamente similares con afección de las funciones mentales de integración superior, evidenciadamente la memoria; a este grupo de enfermedades le llamamos DEMENCIAS. El estudio de las demencias cobra cada día mayor relevancia, no solo por la compleja muestra de integración neuropsiquiátrica en como se manifiestan, sino por el riesgo creciente en las personas mayores de 60 años (3) y su impacto en la salud pública de este grupo etareo cada vez mas numeroso (2). Las investigaciones clínicas han ayudado a identificar mas específicamente las alteraciones cognoscitivas y conductuales, así como a entender algunos mecanismos fisiopatológicos de la neurobiología de las demencias por su correlato histopatológico. De esta integración surgen varios factores viables, entre los que destacan las placas amiloideas y las marañas neurofibrilares en la demencia de Alzheimer y los cambios perivasculares por depósito de hierro en la demencia vascular, que aun día se discute sin son la causa o efecto de estas patologías. Sin embargo, estos dos factores conforman la asociación principal del síndrome demencial y representan en conjunto, demencia de Alzheimer, demencia vascular y demencia mixta (alzheimer y vascular), alrededor del 60 % (3) de las estadísticas diagnosticas.

Las primeras investigaciones de este campo en México sugieren que los factores de riesgo para la población expuesta son diferentes. Primero, la mayor prevalencia de comorbilidad en mayores de 50 años que contribuye directamente al riesgo de enfermedad vascular cerebral, tal como Diabetes Mellitus e Hipertensión Arterial Sistémica es de 15.3 % y 37.2 %, respectivamente (4). Segundo, la menor incidencia en

población mexicana de factores genéticos como la Apolipoproteína E<sub>4</sub> (5,6), ampliamente asociada a Enfermedad de Alzheimer. Y por ultimo, la menor incidencia de otros tipos de demencia en población del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de México “Dr. Manuel Velasco Suárez” (INNN), como la asociada a cuerpos de Lewy (7). El objetivo principal de esta tesis es determinar la incidencia de lesiones microvasculares en los pacientes con diagnostico de síndrome demencial del INNN, a través del análisis estadístico de la presencia, número y localización de las mismas en las imágenes realizadas por resonancia magnética durante el periodo mayo 2006 a mayo 2007. Considero pertinente, para entender el impacto que los resultados de este análisis pueden alcanzar, describir de manera puntual los aspectos clínicos, epidemiológicos y de diagnostico básicos en el abordaje de las demencias, como antesala al análisis de los datos obtenidos, los resultados y las conclusiones.

## II.- MARCO TEORICO

### 1) ANTECEDENTES

#### A) ¿Que es la demencia?

Concepto vs. definición.

La demencia es definida en el Manual de Diagnostico y Estadística de la Asociación Americana de Psiquiatría (DSM-IV / APA, 1994)<sup>(29)</sup>, como el desarrollo de una disfunción cognoscitiva manifestada por alteraciones en la memoria acompañadas por uno o mas de los siguientes síntomas: Afasia, Apraxia, Agnosia y Alteración de la función ejecutiva, que generan disfunción social o laboral y representan un deterioro significativo según el nivel de funcionalidad previo. Sin embargo, esta descripción es ambigua e insuficiente al buscar establecer en los pacientes, la etiología mas probable y en tanto el pronostico y tratamiento apropiados. Así, las definiciones operacionales o conceptuales engloban el compromiso de las funciones mentales en un SINDROME DEMENCIAL, caracterizado por alteración en 3 ó mas de las siguientes esferas de actividad mental: 1) Memoria, 2) Lenguaje, 3) Percepción (particularmente visuoespacial), 4) Praxias, 5) Calculo, 6) Conocimiento conceptual o semántica, 7) funciones ejecutivas, 8) Personalidad o conducta y 9) Expresión emocional. En el contexto de un deterioro cognoscitivo significativo, adquirido y persistente que excluye alteraciones neuropsicológicas aisladas como las ocasionadas por lesiones cerebrales focales <sup>(3)</sup>.

#### **Tipos de demencia.**

La especificidad en el diagnóstico de las demencias es importante, pues el problema cognoscitivo está relacionado con alteraciones en la conducta que determinaran el impacto en las actividades diarias del paciente <sup>(9)</sup> y su grado de funcionalidad. El síndrome demencial incluye la afección en múltiples áreas cerebrales, sin embargo cada subtipo de demencia se caracteriza por el deterioro en mayor proporción de alguna función particular. Es importante aclarar que al día de hoy no existe una clasificación universal de las demencias, probablemente debido a la dificultad nosológica que el propio síndrome representa. A continuación se presentan algunas aproximaciones que pueden orientar clínicamente la hipótesis de trabajo en el abordaje diagnostico de cada paciente que se desea estudiar. Nuestra prioridad inicial esta encaminada a precisar que

no todas las alteraciones cognitivas cumplen con el resto de los criterios diagnósticos para ser consideradas “Síndrome demencial”. El cuadro 1 expone algunas condiciones de disfunción mental potencialmente reversibles que normalmente no generan demencia.

Cuadro 1.- PRINCIPALES CAUSAS DE ALTERACION COGNOSCITIVA REVERSIBLE (10)	
1. Asociadas a alteraciones del líquido cefalorraquídeo: Hidrocefalia obstructiva	6. Por medicamentos: Litio, metotrexato, hidantoínas, ácido valproico, otros.
2. Asociadas a tumores o cáncer: Tumores cerebrales primarios, metastásicos, meningitis carcinomatosa, síndromes paraneoplásicos.	7. Por traumatismos craneales: Demencia postraumática, hematoma subdural crónico.
3. De origen metabólico: Hipoglucemia crónica, Hipotiroidismo, hipertiroidismo, Hipoparatiroidismo, hiperparatiroidismo Degeneración hepatolenticular, urémica, hipercápnica-hipóxica. Alteraciones endocrinas: Addison, Cushing.	8. De origen infeccioso: a) Infecciones bacterianas: neurosífilis, micopl. tuberculosis, neuroborreliosis, neurobrucelosis. b) Infecciones víricas: complejo demencia-sida, encefalitis herpética. c) Infecciones por hongos: Cryptococcus neoformans, Candida albicans, Coccidioides immitis, Aspergillus fumigatus. d) Infecciones parasitarias: neurocisticercosis, toxoplasmosis, cerebral.
4. Enfermedades de origen carencial: Déficit de vitamina B12, Déficit de ácido fólico, Déficit de niacina (pelagra), Encefalopatía de Wernike-Korsakoff o déficit de tiamina (B1).	9. Por vasculitis.
5. De origen tóxico: Demencia alcohólica, Enfermedad de Marchiafava-Bignami, Intoxicación por: plomo, mercurio, manganeso, aluminio, arsénico y talio.	10. Asociadas a alteraciones psiquiátricas

La Sociedad Española de Neurología considera tres grandes categorías etiológicas, mismas que se ilustran en el cuadro 2:

Cuadro 2.- Clasificación etiológica por consenso del GENCD de la SEN (10)	
Demencias degenerativas Primarias	Demencia tipo Alzheimer Otras demencias degenerativas primarias
Demencias secundarias	Demencias Vasculares. Otras demencias secundarias.
Demencias combinadas o de etiología múltiple	Mixta (vascular y degenerativa). Otras demencias combinadas.

Guías en demencias: Grupo de estudio de Neurología de la Conducta y Demencias de la Sociedad Española de Neurología. Revisión, 2002.

En el presente trabajo nos centraremos en los 3 tipos de demencia mas frecuentemente reportados como causa de síndrome demencial: La enfermedad de Alzheimer (EA), la demencia vascular y la demencia mixta.

## **B) Epidemiología**

Los trastornos mentales que tienen una larga duración, una edad de inicio más temprana, naturaleza crónica, alta prevalencia, pocos tratamientos eficaces y alto riesgo de producir discapacidad, incrementan su importancia como problemas de salud pública (11). La descripción de los casos nuevos (incidencia) o ya existentes (prevalencia) de demencia para una población, lugar y tiempo determinados, nos permiten caracterizar a los pacientes en distintas variables relacionadas a la persona (edad, sexo, ocupación, condición económica, etc.). Los indicadores obtenidos de la descripción de la demencia en una población determinada posibilitan su comparación con los de otras. Además se pueden establecer asociaciones y determinar factores de riesgo para posteriormente orientar y evaluar las medidas de prevención y control del padecimiento en términos de población. Por ejemplo, como medida experimental o de intervención podemos tratar de incidir en la segunda causa más frecuente de demencia, que es la de origen vascular, cuya historia natural ofrece amplias oportunidades de prevención donde la participación de los médicos de primer nivel de atención es decisiva, buscando mantener bajo control médico a los principales factores de riesgo (hipertensión arterial, diabetes mellitus, etc.) (12).

### **Frecuencia de las demencias.**

El cambio en la estructura demográfica indica una tendencia al incremento de la población mayor de 65 años, de manera consecuente las enfermedades relacionadas con la edad también aumentan. La demencia duplica su frecuencia cada 5 años a partir de los 60 años de edad, así se estima que la prevalencia de síndromes demenciales en personas de 60 años es de 1% (13), de 2% para personas de entre 65-70 años, de 4% para personas de entre 71 y 75 años, llegando a ser de 30 hasta 50% (3) en pacientes mayores de 85 años.

### **Prevalencia de los diferentes tipos de demencia.**

Se han identificado varios aspectos en las características clínicas y epidemiológicas del síndrome demencial que pueden dificultar su diagnóstico asertivo en la población general. Algunos de ellos son problemas relacionados con: 1) criterios diagnósticos, 2) evaluaciones clínicas, 3) tiempo que transcurre entre el inicio de síntomas y su diagnóstico 4) acceso, cobertura y calidad en los servicios de salud (3,12). Sin embargo en

países desarrollados se estima que la prevalencia de Enfermedad de Alzheimer pura es la primera causa con una proporción del 35% del total de los caso de demencia, seguida por la demencia mixta (Alzheimer / Vascular) 15%, demencia por cuerpos de Lewy 15%, demencia vascular pura 10%, Demencia asociada con otros desordenes de movimiento 6%, Demencia frontotemporal 5%, Asociadas a trastornos psiquiátricos y toxico-metabólicos 4% cada una, Demencia asociada a infecciones 3%, Demencia asociada a hidrocefalia 2.5% y otras causas < 1% (3).

En cuanto al género algunos estudios marcan una tendencia mayor en la frecuencia de demencia vascular y demencia por cuerpos de lewy en el grupo de hombres en tanto que estudios con base genética sugieren un mayor riesgo para la EA en las mujeres (12).

### **Factores de riesgo asociados en Enfermedad de Alzheimer**

Varios estudios epidemiológicos han identificado al trauma cerebral como factor de riesgo potencial para producir placas y marañas neurofibrilares, además de algunos factores de enfermedad vascular como la hipercolesterolemia, hipertensión, aterosclerosis, enfermedad coronaria, tabaquismo, obesidad y diabetes mellitus (14). Se han identificado patrones de riesgo genético autosómico dominante en la enfermedad de Alzheimer familiar, el gen de la proteína precursora de amiloide en el cromosoma 21 y mas frecuentemente alteraciones en los genes altamente homólogos para la presenilina 1 y la presenilina 2. Sin embargo, la frecuencia de enfermedad de Alzheimer familiar solo representa alrededor del 0.1% de los casos.

Dentro de los casos de Alzheimer esporádico se reporta la asociación con el alelo  $\epsilon$ 4 de la Apo-lipoproteína E, una proteína acarreadora de lípidos presente en los tejidos y suero asociada con la enfermedad cardiovascular y es esencial para el deposito de  $\beta$ -Amiloide. Los portadores homocigotos del alelo E4 tienen un riesgo 15 veces mayor, principalmente entre los 60 a 80 años de edad; los heterocigotos están asociados con un riesgo tres veces mayor que los que carecen de alelo E4, en el mismo grupo de edad (14). Después de este grupo de edad el riesgo asociado con el alelo E4 disminuye. En varios estudios se ha probado que el alelo E4 es un factor de riesgo y no es la causa de la EA (12, 22).

### **Factores de riesgo asociados en demencia vascular**

La asociación entre enfermedad vascular cerebral y demencia era reconocida desde el siglo XVII, pero es hasta 1910 cuando E. Kraepelin basado en estudios de Otto

Binswanger y Alois Alzheimer reconociera la arteriosclerosis cerebral como la principal causa de demencia senil, creencia que se mantuvo hasta que los estudios epidemiológicos de la década de 1970 la colocan como la segunda causa, después de la Demencia de Alzheimer (15, 16). En la población mundial la enfermedad vascular cerebral (EVC) se hace más común a medida que se incrementa la edad, particularmente después de los 40 años. Los estudios sobre la demencia vascular con base poblacional ratifican que la incidencia se incrementa a medida que aumenta la edad de las personas o que ésta es considerablemente más frecuente cuando existe el antecedente de enfermedad isquémica cerebral (8.49/100), cuando se compara con un grupo control (1.37/100) con riesgo relativo de 3.83 (IC 2.14 a 6.84). Cuando se busca la relación de la demencia vascular y la hipertensión arterial y se asocia a la diabetes mellitus, enfermedad vascular cerebral y enfermedad cardíaca, el riesgo relativo es de 1.8 (IC 1.0 a 3.2) (12). La prevalencia se estima de 1.5% en personas entre 70 y 75 años y se incrementa a 14 a 16 % en personas con 85 o más años, siendo más frecuente en poblaciones asiáticas. Otros factores asociados son el bajo nivel de escolaridad, infartos en el hemisferio izquierdo e infartos recurrentes (15).

La demencia asociada con la EVC se presenta clínicamente de diferentes maneras, el cuadro 3 presenta las principales de ellas.

Cuadro 3.- Patologías vasculares que pueden producir síndrome demencial	
1.- Demencia multi-infarto	Infartos extensos múltiples, de localización cortico-subcortical, usualmente con infartos incompletos perifocales que involucran a la sustancia blanca.
2.- Infartos estratégicos	Infarto cerebral único, a menudo de tamaño pequeño (lacunar), con daño en áreas funcionales críticas (Giro angular, tálamo, ganglios basales y territorios de arteria cerebral anterior y posterior)
3.- Enfermedad de pequeño vaso	<b>Subcortical:</b> Enfermedad de Binswanger, CADASIL, demencia lacunar, multilacunar.
	<b>Cortical y subcortical:</b> Angiopatía hipertensiva y arteriosclerótica, Angiopatías amiloideas, enfermedad colágeno-vascular.
4.- Enfermedad isquémico-hipóxica (hipoperfusiva).	Encefalopatía difusa isquémico-hipóxica, Infarto incompleto en sustancia blanca, infarto en zona fronteriza.
5.- Enfermedad Hemorrágica	Hematoma subdural postraumático, hemorragia subaracnoidea, hematoma cerebral, trombosis venosa.

La enfermedad de pequeño vaso en los ancianos es relevante porque produce lesiones lacunares o en sustancia blanca que pueden interrumpir los circuitos frontales cortico-

subcorticales que unen la corteza frontal con el núcleo caudado, el globo pálido/sustancia negra y el tálamo, cerrando estos circuitos las fibras tálamo-corticales. Son tres los principales síndromes que se integran a partir de la lesión en cualquier parte de estos circuitos. (Cuadro 4) (17).

Cuadro 4.- Circuitos fronto-subcorticales

Síndrome	Sitios posibles de lesión	Manifestaciones clínicas
Dorso-lateral prefrontal	Infartos corticales de la corteza dorso-lateral prefrontal, infartos de la cabeza del núcleo caudado, lesiones lacunares del putamen, tálamo y lesiones isquémicas en sustancia blanca que involucran las vías de estos segmentos.	Decremento de la fluencia verbal Disfunción ejecutiva, dificultad para la programación motora, para la secuenciación y perseverancia.
Orbito-Frontal subcortical	Infartos de la arteria cerebral anterior que involucran la corteza orbito-frontal lateral o lesiones que interrumpen las conexiones a nivel de N. Caudado, ganglios basales, tálamo o estas vías en la sustancia blanca.	Comportamiento desinhibido, manía y trastorno obsesivo-compulsivo.
Frontal-Medial subcortical.	Infartos en la Arteria Cerebral anterior que involucran territorio de la corteza frontal-medial o lesiones que interrumpen el circuito a nivel del caudado, ganglios basales, tálamo o sustancia blanca.	Apatía, enlentecimiento en el proceso de información, cambios de humor o depresión vascular.

### La demencia de Alzheimer y la Enfermedad Vasculare Cerebral

La patología cerebrovascular en un paciente con un proceso demencial juega un importante papel hacia la enfermedad de Alzheimer. Entre los factores de riesgo vasculares (hipertensión arterial, diabetes, tabaquismo, hipercolesterolemia, hiperhomocistinemia), la hipertensión arterial tiene un lugar preponderante, la Enfermedad Vasculare Cerebral está asociada con un gran incremento en el riesgo de desarrollar subsecuentemente demencia, desde 5 hasta 9 veces en contraste con pacientes sin EVC.

Este incremento en el riesgo está mediado a través de los efectos de las lesiones isquémicas cerebrales en la Enfermedad de Alzheimer. Es particularmente importante identificar los factores de riesgo que intervienen en la génesis de la enfermedad vascular cerebral y en la consecuente prevención de la demencia vascular (12, 18, 19).

### **Demencias asociadas a trastornos extrapiramidales.**

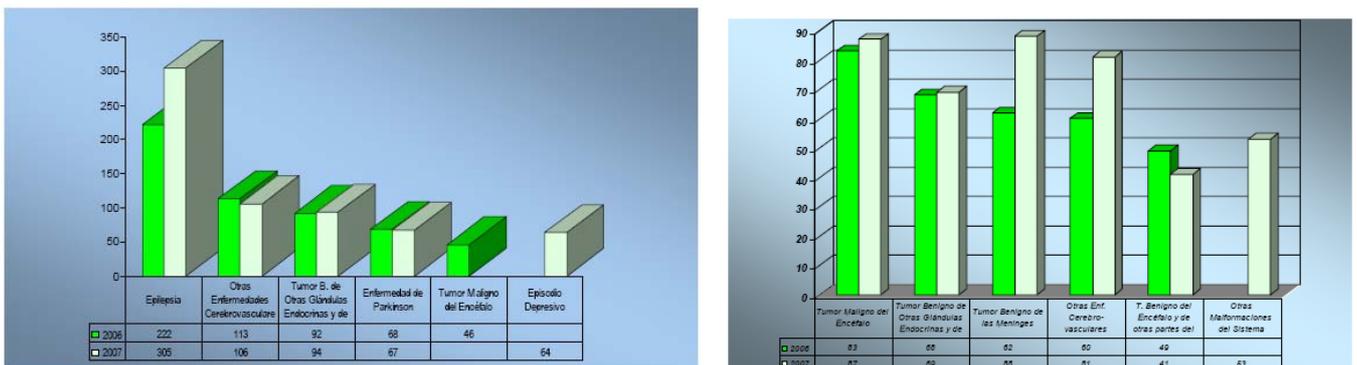
Las alteraciones en movimientos extrapiramidales como la rigidez y la bradicinesia son propias del parkinsonismo, una característica frecuente en los pacientes con demencia, a esta asociación se le conoce como demencia por cuerpos de Lewy. Otros síndromes parkinsónicos que cursan con otros síntomas neurológicos agregados a los extrapiramidales son la parálisis supranuclear progresiva, la degeneración cortico-basal, la atrofia de múltiples sistemas y la esclerosis lateral amiotrofica asociada al complejo parkinson-demencia (20). Su frecuencia se estima alrededor del 20% de los pacientes con síndrome demencial y 2/3 de ellos son hombres. Algunos de los cambios histopatológicos que se presentan en la Demencia de cuerpos de Lewy (DCLW) también se presentan en la enfermedad de Alzheimer, la diferencia radica en la presentación clínica, siendo los síntomas extrapiramidales al inicio del padecimiento y seguidos por fluctuaciones cognoscitivas y alucinaciones visuales los que predominan en el primero. El reconocimiento de la demencia en pacientes con manifestaciones extrapiramidales es importante, porque los aspectos del manejo y tratamiento son diferentes que en la demencia de Alzheimer (12,15, 20, 21).

### **Epidemiología de las demencias en México.**

En nuestro país se llevan a cabo estudios clínico-epidemiológicos para determinar la prevalencia de las demencias en México, así como las características principales de la población y la asociación con sus diferentes factores de riesgo. Entre estos cabe destacar los protocolos de investigación de las demencias del Grupo 10/66, estudios multicéntricos de carácter descriptivo realizados en China, India y Latinoamérica, en los que se ha logrado determinar que el 66% de los pacientes con diagnóstico de demencia viven en países en vías de desarrollo y sin embargo no se tienen las características socio-demográficas, antropométricas, clínicas o referentes a los cuidados de las personas de estas poblaciones. Actualmente se encuentra en la fase de seguimiento de estas poblaciones. La participación de México en los protocolos del 10/66 está dirigida por la Dra. Ana Luisa Sosa con sede en el INNN (46). Otras instituciones gubernamentales de salud involucradas en la investigación de estos rubros son el Instituto Nacional de Salud Pública y el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición (8,9,44, 48).

## Demencia de alzheimer, vascular y por cuerpos de Lewy en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de México.

Recientemente en el INNN se han realizado estudios epidemiológicos descriptivos para determinar la frecuencia clínica de los diferentes subtipos de demencia en esta institución. Aplicando los criterios operativos más recientes de diagnóstico clínico se encontró que el diagnóstico más frecuente fue Enfermedad de Alzheimer (26,6%) seguido de demencia vascular (21,1%) y demencia mixta (17,7%). La demencia fronto-temporal fue la segunda causa de demencia degenerativa observándose en un 10,5% y solo se encontró un caso de DCLW difusos (0,4% de la muestra). Además se lograron identificar los siguientes como factores de riesgo: Hipertensión, Diabetes mellitus, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia y lesiones vasculares en la Imagen por Resonancia Magnética (IRM). Presentes todos ellos en el 13 a 39% de la población estudiada y con mayor frecuencia la hipertensión, las lesiones vasculares en la IRM y la hipertrigliceridemia (7). Es de resaltar que la demencia vascular y mixta, en conjunto representan el 38.8%, datos representativos congruentes con lo reportado en el Informe de autoevaluación correspondiente a las actividades realizadas por el Instituto, durante el periodo del 1º de enero al 30 de junio del 2007 que señala que la enfermedad vascular cerebral es la 3ª causa de atención en consulta de primera vez y la 5ª en los pacientes que se ingresaron en ese lapso (23). Estos hallazgos sugieren diferencias en los factores genéticos y ambientales que afectan a la población mexicana.



Cuadro 5.- La grafica de la izquierda muestra las principales causas de consulta de primera vez, la de la derecha las principales causas de morbilidad hospitalaria. Ambas en población asistente al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de México.

## **C) Diagnostico**

Esquemáticamente el diagnostico de las demencias, requiere de manera inicial realizar un diagnóstico sintromico y posteriormente dirigir el enfoque diagnóstico a la posible etiología como hipótesis de trabajo, para finalmente establecer un plan de tratamiento adecuado a las características clínicas del paciente y encaminado a reducir los factores de riesgo.

### **Diagnóstico sintromico**

El mejor diagnóstico de la demencia se basa en una cuidadosa historia clínica, una exploración física y neuropsicológica, haciendo énfasis en los indicadores de focalización neuropsiquiátrica. La valoración neuropsicológica nos permite una cuantificación basal del paciente que comparativamente con las valoraciones subsecuentes documente la evolución en el estado cognoscitivo del paciente, además son de utilidad para hacer diagnóstico diferencial, por ejemplo entre depresión y demencia (24). Una de las pruebas de tamizaje mejor validadas para este fin es el Mini-mental State de Folstein (36), con una sensibilidad 63% y una especificidad del 96% para detectar demencia con un punto de corte de 24 de 30 puntos o menos. Si el punto de corte se ajusta a la edad y el nivel educativo la sensibilidad mejora (82%) manteniendo una especificidad muy buena (99%). Cuando esta prueba se aplica en una población de alta prevalencia de demencia (20%) el valor predictivo positivo es de 91% con un VPN de 96% (25, 28).

### **Diagnóstico etiológico**

Diagnostico diferencial.

El primer diagnostico diferencial en el abordaje del síndrome demencial tiene por objeto descartar otras causas de deterioro cognoscitivo como son la depresión o el delirium.

El síndrome confusional agudo o delirium: es una alteración aguda o subaguda del estado de conciencia del paciente con especial compromiso de la atención y orientación.

A diferencia de la demencia, el delirium tiene una tendencia a la fluctuación del nivel de conciencia a lo largo del día, a ser reversible, de corta duración y acompañarse de

manifestaciones asociadas en los ámbitos del ciclo vigilia-sueño, generalmente es un efecto fisiológico directo de una enfermedad médica (26). Sin embargo, cabe destacar que estado confusional es una condición frecuentemente agregada en los casos de demencia (27) y en ocasiones es una condición inherente al síndrome demencial como en el caso DCLW.

El diagnóstico de depresión se realiza en función de criterios clínicos. Los diagnósticos de depresión y demencia no son excluyentes y la clínica depresiva puede preceder a una demencia degenerativa primaria o acompañarla en un 30% de los casos. Puede ser que el paciente no cumpla los criterios de demencia pero existe un deterioro objetivo de la memoria (corroborado también por los familiares) con una función cognoscitiva y una actividad diaria intacta, lo que corresponde al diagnóstico de deterioro cognoscitivo leve. Si se realiza un seguimiento de estos sujetos un 12% desarrolla demencia cada año, estando demenciados un 80% a los 6 años, por lo que se debería hacer un seguimiento cada 3 o 6 meses (24, 45).

### **Criterios diagnósticos**

Se ha descrito que la aplicación estricta de los criterios diagnósticos es indispensable para llegar al diagnóstico correcto y de esta manera lograr resultados epidemiológicos más apegados a la realidad de una población determinada. Sin embargo aun día no se ha encontrado la formulación apropiada de criterios diagnósticos, pues si bien las clasificaciones de uso general como el DSM-IV, el CIE 10, NINCDS-ADRDA, etc., mencionan criterios similares (amnesia, agnosia, apraxia, afasia y alteración de funciones ejecutivas) estos describen más el tipo de alteración cognoscitiva de la Enfermedad de Alzheimer y dificultan la inclusión de otros tipos de demencia, particularmente en estadios tempranos. A continuación se exponen tablas de los criterios diagnósticos según diferentes sociedades médicas.

<b><u>Criterios DSM-IV para el diagnóstico de la demencia .</u></b>
A1.- Deterioro de la memoria
A.2.- Alguna de las siguientes alteraciones a) Afasia, b) Agnosia, c) Apraxia d) Alteración de las Funciones ejecutivas
B.- Las alteraciones previas tienen una intensidad suficiente como para repercutir en el desarrollo de las actividades ocupacionales y/o sociales, y representan un deterioro con respecto a la capacidad previa en esas funciones.
C.- Las alteraciones no aparecen exclusivamente durante un síndrome confusional agudo.
D.- Evidencia clínica, o por pruebas complementarias, de que se debe a una causa orgánica o al efecto de una sustancia tóxica.

\* (29): American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th edition. Washington DC, 1994

<b>Criterios CIE-10 para el diagnóstico de la demencia</b>	
1.- Deterioro de la memoria: - Alteración en la capacidad de registrar, almacenar y evocar información - Pérdida de contenidos mnésicos relativos a la familia o al pasado.	
2.- Deterioro del pensamiento y del razonamiento	Reducción del flujo de ideas. Deterioro en el proceso de almacenar información : o dificultad para prestar atención a más de un estímulo a la vez. o dificultad para cambiar el foco de atención
3.- Interferencia en la actividad cotidiana .	
4.- Nivel de conciencia normal, sin excluir la posibilidad de alteraciones episódicas.	
5.- Las deficiencias se hallan presentes durante al menos 6 meses.	

**\*(30): World Health Organization. The ICD-10 Classification of mental and behavioural disorders. World Health Organization, Geneva, 1992.**

<b>Criterios de la SEN para el diagnóstico de la demencia</b>		
I. Alteración de al menos dos de las siguientes áreas cognitivas:	a. Atención / concentración.	e. Praxias.
	b. Lenguaje.	f. Funciones visoespaciales.
	c. Gnosias	g. Funciones Ejecutivas.
	d. Memoria.	h. Conducta.
II. Deben de ser:	a. Adquiridas, con deterioro de las capacidades previas del paciente, comprobado a través de un informador fiable o mediante observaciones sucesivas.	
	b. Objetivadas en la exploración neuropsicológica.	
	c. Persistentes durante semanas o meses, constatadas en el paciente con nivel de conciencia normal.	
III. Estas alteraciones son de intensidad suficiente como para interferir en las actividades habituales del sujeto, incluyendo las ocupacionales y sociales.		
IV. Las alteraciones cursan sin trastorno del nivel de conciencia hasta fases terminales, aunque pueden ocurrir perturbaciones transitorias intercurrentes		

**\*(31): Robles A et al. Propuesta de criterios para el diagnóstico clínico del deterioro cognitivo ligero, la demencia y la enfermedad de Alzheimer. Neurología 2002; 17: 17-32.**

### **Criterios NINCDS-ADRDA para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer \***

#### **I.- Criterios para el diagnóstico clínico de enfermedad de Alzheimer probable :**

- Demencia, diagnosticada mediante examen clínico y documentada con el minexamen mental de Folstein, la escala de demencia de Blessed, u otras similares, y confirmada con tests neuropsicológicos.
- Deficiencias en dos o más áreas cognitivas.
- Empeoramiento progresivo de la memoria y de otras funciones cognitivas.
- No alteración del nivel de conciencia.
- Comienzo entre los 40 y los 90 años, con mayor frecuencia después de los 65.
- Ausencia de alteraciones sistémicas u otras enfermedades cerebrales que pudieran producir el deterioro progresivo observado de la memoria y de las otras funciones cognitivas.

#### **II.- Apoyan el diagnóstico de “enfermedad de Alzheimer probable”:**

- Deterioro progresivo de alguna función cognitiva específica (afasia, apraxia, agnosia).
- Alteraciones conductuales y en la realización de las actividades diarias habituales.
- Antecedentes familiares de trastorno similar, especialmente si obtuvo confirmación anatomopatológica.
- Pruebas complementarias:
  - Líquido cefalorraquídeo normal, en las determinaciones estándar

- EEG normal, o con alteraciones inespecíficas como incremento de la actividad de ondas lentas.
- Atrofia cerebral en TAC, objetivándose progresión de la misma en observación seriada

**III.- Aspectos clínicos compatibles con el diagnóstico de “enfermedad de Alzheimer probable”, tras excluir otras causas de demencia:**

- Mesetas en la progresión de la enfermedad.
- Síntomas asociados de depresión, insomnio, incontinencia, ideas delirantes, ilusiones, alucinaciones, accesos emocionales, físicos o verbales, alteraciones de la conducta sexual, pérdida de peso.
- Otras alteraciones neurológicas en algunos pacientes, especialmente en los que se hallan en fase avanzada, como hipertonía, mioclonías o alteración de la marcha.
- Convulsiones, en fase avanzada de la enfermedad.
- TAC cerebral normal para la edad del paciente.

**IV.- Aspectos que convierten el diagnóstico de “enfermedad de Alzheimer probable” en incierto o improbable:**

- Instauración brusca o muy rápida.
- Manifestaciones neurológicas focales como hemiparesia, alteración de la sensibilidad o de los campos visuales, o incoordinación en fases tempranas de la evolución.
- Convulsiones o alteraciones de la marcha al inicio o en fases muy iniciales de la enfermedad.

**V.- Diagnóstico clínico de enfermedad de Alzheimer posible:**

- Demencia, con ausencia de otras alteraciones sistémicas, psiquiátricas y neurológicas que puedan causar esa demencia, pero con una instauración, manifestaciones o patrón evolutivo que difieren de lo expuesto para el diagnóstico de “enfermedad de Alzheimer probable”.
- Presencia de una segunda alteración, cerebral o sistémica, que podría producir demencia pero que no es considerada por el clínico como la causa de esta demencia.
- En investigación, cuando se produce deterioro gradual e intenso de una única función cognitiva, en ausencia de otra causa identificable.

**VI.- Criterios para el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer definitiva :**

- Criterios clínicos de “enfermedad de Alzheimer probable”.
- Comprobación histopatológica, obtenida a través de biopsia o autopsia.

**\* 32: McKhann G et al. Clinical diagnosis of Alzheimer’s disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer’s Disease. Neurology 1984; 34: 939-944.**

**Criterios NINDS-AIREN para el diagnóstico clínico de la demencia vascular**

**I.- Criterios obligatorios para diagnosticar demencia vascular probable:**

1.- Demencia: Deterioro respecto al nivel previo de la memoria y al menos otras dos funciones cognitivas (orientación, atención, lenguaje, funciones visuospaciales, funciones ejecutivas, control motor, praxias), suficiente como para interferir en las actividades diarias (independientemente de lo que interfieran las deficiencias físicas). Se excluyen pacientes con alteración del nivel de conciencia, síndrome confusional agudo, psicosis, afasia intensa o alteración sensitivo motora notable que impidan la objetivación adecuada de las alteraciones neuropsicológicas. También se excluyen los pacientes con alteraciones sistémicas u otras enfermedades cerebrales (como la enfermedad de Alzheimer) que por sí mismas pudieran explicar las alteraciones cognitivas.

2.- Enfermedad cerebrovascular , demostrada a través de signos focales congruentes con ictus previo, con o sin relato de ictus previo, y evidencia de lesiones vasculares en la neuroimagen -TAC o RM- (infartos en territorios de arteria de gran calibre, o de una sola que afecta a localización estratégica para producir alteraciones cognitivas – circunvolución angular, tálamo, región frontobasal, territorios de arterias

cerebrales anterior o posterior-, o infartos lacunares múltiples en ganglios basales y sustancia blanca subcortical o periventricular, o combinaciones de los anteriores).

3.- Relación entre los apartados 1 y 2, inferida a partir de una o más de las siguientes circunstancias:

- Inicio de la demencia en los 3 meses siguientes a un ictus
- Deterioro brusco de funciones cognitivas
- Progresión fluctuante o escalonada de las alteraciones cognitivas

## **II.- Aspectos compatibles con una demencia vascular probable:**

a.- Alteración de la marcha en fase temprana

b.- Antecedente de inestabilidad y caídas frecuentes

c.- Aparición precoz de aumento de la frecuencia de micción, urgencia urinaria u otras alteraciones del control vesical no explicables por un trastorno urológico.

d.- Parálisis pseudobulbar

e.- Alteraciones en la personalidad o el estado de ánimo, abulia, depresión, labilidad emocional, y otras alteraciones subcorticales como enlentecimiento psicomotor y alteración de funciones ejecutivas.

## **III.- Aspectos que hacen incierto o improbable el diagnóstico de demencia vascular**

a.- Trastorno precoz de la memoria y empeoramiento progresivo de la memoria y de otra funciones cognitivas, sin que aparezcan en la neuroimagen lesiones cerebrales focales que lo expliquen.

b.- Ausencia de signos neurológicos focales aparte de las alteraciones cognitivas.

c.- Ausencia de lesiones cerebrovasculares en TAC o RM.

## **IV.- Criterios de demencia vascular posible:**

Demencia (según I.1), con signos neurológicos focales, en pacientes en los que no podemos disponer de neuroimagen confirmatoria, o en aquellos que no muestran una relación cronológica congruente entre los ictus y la demencia; también en pacientes con evidencia de enfermedad cerebrovascular, en los que la demencia tiene comienzo insidioso o evolución diferente de la esperada (mesetas prolongadas o mejorías)

## **V.- Criterios de demencia vascular confirmada:**

a.- Criterios clínicos de demencia vascular probable

b.- Evidencia histopatológica de enfermedad cerebrovascular, obtenida a través de biopsia o autopsia.

c.- Ausencia de más ovillos neurofibrilares y placas neuríticas de las esperadas por la edad

d.- Ausencia de otras alteraciones clínicas o anatomopatológicas capaces de explicar la demencia

## **VI.- Clasificación de la demencia vascular con finalidad investigadora:**

- Demencia vascular cortical
- Demencia vascular subcortical
- Enfermedad de Binswanger
- Demencia talámica

El término “Enfermedad de Alzheimer con enfermedad cerebrovascular” corresponde a los pacientes que cumplen criterios de enfermedad de Alzheimer posible y que tienen a la vez evidencia de enfermedad cerebrovascular relevante.

**\*33: Román GC et al. Vascular dementia: Diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN international workshop. Neurology 1993; 43: 250-260.**

#### **D) Auxiliares diagnósticos**

Aun cuando el diagnóstico del síndrome demencial es clínico se recomienda el uso de pruebas de laboratorio y gabinete, con el objetivo de hallar alteraciones que puedan ser la causa de la demencia. Dentro de las pruebas en sangre se recomienda realizar biometría hemática completa, VSG, iones, calcio, glucosa, función renal y hormonas tiroideas, en ausencia de hallazgos patológicos en la anamnesis y exploración, recomendada por la Guías de medicina basada en la evidencia (26). También se recomienda realizar pruebas de función hepática, cuantificación de vitamina B12, ácido fólico y serología para sífilis y HIV (19).

En cuanto a los estudios de gabinete las nuevas tecnologías en el campo de la neuroimagen como, son la Tomografía Axial Computada (TAC), la Imagen por Resonancia Magnética (IRM), la Tomografía por emisión de Positrones (PET) y la Tomografía por Emisión de Positrón Único (SPET), han generado elementos paraclínicos específicos que ayudan a establecer con mayor precisión el diagnóstico diferencial en el síndrome demencial. En varios estudios antes de la era de la TAC (26), se realizaron necropsias a pacientes con demencia y encontraron lesiones estructurales en un 6-20% de los casos. Aun realizando TAC craneales a muchos de los pacientes (un 65%) había casos de demencias tratables no diagnosticados.

#### **Imágenes obtenidas por resonancia magnética para realizar diagnóstico de la Enfermedad Vasculare Cerebral en el estudio de las demencias.**

En el pasado las imágenes cerebrales obtenidas por medio de la tomografía y de la resonancia magnética eran solo un procedimiento opcional en la valoración de los pacientes con deterioro cognoscitivo, usados principalmente para excluir las causas tratables quirúrgicamente. En los últimos años su aplicación se ha incrementado, ahora la Resonancia Magnética se utiliza como un soporte sólido al diagnóstico clínico, mostrando hallazgos positivos o esperables según la sospecha etiológica que se plantea. Por lo anterior se sugiere se realice en el abordaje de las demencias, al menos en una ocasión, una IRM para buscar correlatos específicos según la patología a la que apunta la clínica, tal como la atrofia hipocampal en la Enfermedad de Alzheimer o la presencia y relevancia de lesiones vasculares.

En los pacientes con síndrome demencial el protocolo de estudio por IRM incluye las siguientes secuencias (47). :

- 1.- Secuencia T1 ponderada (3D) para la evaluación del lóbulo temporal medial y otros patrones regionales de atrofia. Si existen infartos corticales o lacunares podrán observarse en esta secuencia.
- 2.- Secuencia FLAIR (Fluid-Attenuated Inversion Recovery) o secuencia TSE (dual-echo / Turbo Spin Echo). Estas imágenes pueden revelar infartos corticales y patología hipoxico/isquémica en la Sustancia Blanca. El uso del FLAIR tiene como ventaja que al suprimir la señal del líquido cefalorraquídeo permite la distinción entre los espacios perivasculares y las lesiones lacunares de la Sustancia Blanca que emiten una señal hiperintensa en una secuencia estándar de T2 ponderado (T-SE). Sin embargo, la sensibilidad del FLAIR se reduce en las lesiones que aparecen en regiones infratentoriales, para lo cual se requiere la Imagen por densidad de protón. Finalmente la secuencia axial T<sub>2</sub>\* Eco-gradiente es útil para detectar microhemorragias y calcificaciones.
- 3.- No se requiere de la administración de material de contraste de manera rutinaria.

En líneas generales la patología básica que conlleva cambios morfológicos, se detecta como en cualquier otro método de imagen (efecto masa, desplazamientos, efecto retráctil, obstrucciones secundarias) con la ventaja de poderla delimitar en cualquier orientación. Básicamente la buscamos en imágenes T1. Pero la información RM es además sensible a los cambios fisiológicos que en general implican una variación en la proporción agua libre/agua ligada en favor de la primera y por tanto aún no existiendo cambios morfológicos la detección patológica podría beneficiarse de los cambios en los parámetros de relajación. Refiriéndonos únicamente a los parámetros D, T1 y T2, la mayoría de patologías aumentan el agua libre extracelular (edema, necrosis, etc.) o el agua libre intracelular (p.ej., neoplasias). Por lo tanto la mayoría de patologías implicarán aumento en D y aumentos en T1 y T2. (34, 35)

Un ejemplo rápido de la gran información bioquímica que aporta la imagen por RM se encuentra en la hemorragia. Centrándonos por ejemplo en una hemorragia intraparenquimatosas, podemos diferenciar cinco fases: 1. Hiperaguda, 2. Aguda, 3. Subaguda, 4. Precrónica y 5. Crónica. La imagen RM presenta variaciones dependiendo del estado bioquímico del grupo hemo. (35)

**1. Fase hiperaguda:** El hematíe está intacto y el grupo hemo está predominantemente en forma de oxihemoglobina. La oxihemoglobina es diamagnética y no modifica la relajación de los núcleos de H con lo que, esta fase (aparte del edema) es la fase más silente en RM ya que es poca la variación en D y en T2. (si acaso algo de bajada de señal en T2 por efecto compactación y menor difusibilidad de los núcleos de H). En estas fase la TC detecta fácilmente la presencia de hemorragia.

**2. Fase aguda:** el hematíe continúa intacto y a parte de la compactación y menor difusibilidad del H lo que implica aumento de la incoherencia en la relajación (bajada del T2), la oxihemoglobina ha pasado a ser desoxihemoglobina por aumento de los electrones desapareados en el Fe<sup>+2</sup> y con propiedades paramagnéticas lo que implica problemas de susceptibilidad local, un aumento del desfase en las relajaciones de los núcleos y por tanto una caída de señal en imágenes potenciadas en T2\* y T2. Los valores del T1 no se afectan debido a la estructura cerrada del grupo hemo que impide que los núcleos de H encuentren facilidad en la relajación energética.

**3. Fase subaguda:** Se caracteriza por el cambio de desoxihemoglobina a metahemoglobina que conserva el paramagnetismo debido a los electrones desapareados pero existe un cambio estructural en la molécula del grupo hemo que se abre permitiendo a los H ponerse en contacto con zonas que favorecen su relajación. El T1 se acorta y la señal en imágenes potenciadas en T1 aumenta. El T2 continúa bajo mientras el hematíe no se lise.

**4. Fase precrónica:** Se caracteriza por el aumento de la señal en T2 debido a la lisis de los hematíes y por tanto la mayor desestructuración confiere una menor influencia spin-spin y por tanto un mayor sincronismo en la relajación. La metahemoglobina se hace extracelular por lo que es característico de esta fase el T1 corto y el T2 largo. A la vez el edema periférico se haya en fase de desaparición. Es un etapa en la que el la TC la hemorragia se hace isodensa. Por lo tanto la indicación es RM.

**5. Fase crónica:** En la evolución del coágulo, los macrófagos transforman los restos hemáticos en hemosiderina. Esta transformación suele aparecer de forma centrípeta desde la periferia. La hemosiderina es fuertemente paramagnética e implica un fuerte acortamiento en los valores del T2 y consecuentemente una disminución de la señal en las demás potenciaciones de la imagen. La hemosiderina es como un tatuaje permanente en el tejido con lo que la RM es capaz de identificar un infarto antiguo hemorrágico de un infarto antiguo isquémico. (35)

### **Uso de secuencia FLuid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) por IRM en la detección de enfermedad de pequeño vaso.**

En los pacientes en los que se sospecha de componente vascular se requiere demostración de la(s) lesión (es) por medio de la imagen, lo que delimita el peso de los factores vasculares en cada paciente y define si se trata de un componente vascular “puro” o de una demencia mixta, así como diferenciar entre las diferentes causas de enfermedad vascular, por mencionar un ejemplo CADASIL. La secuencia FLAIR tiene una alta sensibilidad en la detección de las lesiones vasculares subcorticales y las micro-hemorragias por lo que se considera una secuencia indispensable en la valoración por medio de IRM de los pacientes con síndrome demencial.

### **La Tomografía por emisión de positrones (PET) y la Tomografía por emisión de positrón único (SPECT) en el diagnóstico de la enfermedad vascular cerebral:**

En contraste con las anteriores que dan información sobre la estructura cerebral, estas técnicas estudian la función cerebral, pudiendo encontrar una disminución del metabolismo de la glucosa y bajo flujo cerebral en pacientes con demencia grave (sensibilidad 38% y especificidad 88% para pacientes con probable demencia tipo Alzheimer) (26).

En la Enfermedad Cerebro-vascular, cuando se produce un infarto cerebral, el metabolismo del territorio vascular afectado se ve comprometido rápidamente y subsecuentemente se produce un desacoplamiento entre la perfusión y el metabolismo en la periferia del infarto: la perfusión disminuye relativamente con relación al consumo de glucosa o de oxígeno; estos últimos no se ven afectados significativamente. En un infarto cerebral pueden existir otras áreas con compromiso de la perfusión y el metabolismo de la glucosa, alejadas del territorio primariamente afectado. En la etapa aguda (primeras 48 horas) los estudios de perfusión cerebral con SPECT presentan mayor sensibilidad que la tomografía computada para detectar infartos cerebrales, 79% versus 35% respectivamente, especialmente cuando se trata de infartos corticales (sensibilidad 93%). Con el uso de radiofármacos para SPECT, especialmente Tc-99m, es posible observar un fenómeno denominado “perfusión de lujo”, donde el tamaño del infarto puede ser significativamente subestimado. Esto se puede evitar obteniendo las imágenes en las primeras 24 horas del evento.

Estudios con F-18 FDG PET han sido usados para evaluar la efectividad de varios tipos de tratamiento del infarto cerebral. Por ejemplo en trombolisis en la etapa aguda, el PET

ha demostrado que tejido críticamente comprometido puede ser preservado mediante la repercusión precoz y que grandes infartos pueden ser prevenidos mediante la trombolisis en etapa aguda, dejando áreas con perfusión disminuida pero viable.

### **PET y SPECT en la Isquemia Transitoria**

Es un área donde los estudios de perfusión con SPECT o metabólicos con PET podrían ser potencialmente muy importantes. Cuando la perfusión cerebral disminuye, la extracción de oxígeno aumenta en forma compensatoria. En estados de isquemia crónicos, se produce vasodilatación máxima de los territorios afectados, lo que se denomina pérdida de la reserva vascular cerebral. El uso de la prueba con Acetazolamida con SPECT puede identificar aquellos con pérdida de la reserva vascular cerebral y en riesgo por lo tanto de desarrollar un evento isquémico.

Utilizando una combinación de radiotrazadores se puede medir con PET una serie de parámetros como volumen sanguíneo cerebral, extracción de oxígeno, metabolismo regional de oxígeno y flujo sanguíneo cerebral. De todos estos, la determinación de extracción de oxígeno parece ser el método más confiable para determinar el compromiso de la circulación cerebral incipiente. En aquellos pacientes en que se identifica aumento de la extracción de oxígeno distal a una estenosis, tienen un riesgo más elevado de tener un evento isquémico en el futuro.

### **III.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

- ¿Cual es la presencia de lesiones vasculares cerebrales en pacientes con diagnóstico de Demencia?
- ¿Cuáles son los factores asociados a las lesiones vasculares en los pacientes con demencia?

### **IV.- HÍPOTESIS**

- La presencia de lesiones vasculares en sujetos mexicanos con demencia, será mayor que la reportada en la literatura internacional.
- Los factores asociados a lesiones vasculares son similares a las reportadas de manera internacional

### **V.- OBJETIVOS**

- Determinar si la presencia de lesiones vasculares en sujetos mexicanos es mayor que la reportada en la literatura internacional.
- Determinar si los factores asociados a lesiones vasculares son similares a los reportados de manera internacional.

#### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Describir las características sociodemográficas de la población.
- Describir las características clínicas de la población
- Describir los resultados en las pruebas clinimétricas y el nivel de deterioro obtenido con ellas.
- Describir el diagnóstico establecido en el expediente.
- Describir la localización y número de lesiones en la IRM

- Correlacionar el número de lesiones vasculares y las variables clínicas numéricas.
- Comparar la presencia o no de lesiones y los datos clínicos.
- Buscar si existe asociación entre el diagnóstico de Diabetes Mellitus e Hipertensión con la presencia de lesiones vasculares.
- Correlacionar las funciones mentales obtenidas en las pruebas clinimétricas y el número total de lesiones vasculares.

## **VI.- JUSTIFICACIÓN**

- El desarrollo de lesiones vasculares del encéfalo es un proceso con respecto al cual pueden realizarse importantes maniobras de prevención primaria y secundaria. En general se ha demostrado que la demencia puede deberse a complicaciones de tipo vascular, si bien existen pocos estudios en México que evalúen la presencia de alteraciones vasculares en poblaciones diagnosticadas con Demencia.

El realizar una evaluación concienzuda al respecto, nos abre un importante campo de estudio e información, debemos recordar que en México la primera causa de muerte es condicionada por enfermedades crónico-degenerativas y dentro de esta área se encuentran los eventos vasculares. La importancia radica que estas alteraciones pueden ser modificadas por cambios en el ambiente y en los hábitos de salud, al contrario de las demencias puramente degenerativas. Si tenemos el perfil de alteraciones vasculares en una población con demencia, podemos empezar a inferir que papel juegan en el proceso demencial, además de poder implementar maniobras para realizar medidas preventivas y mejorar las intervenciones terapéuticas, lo que disminuiría costos y tiempos de atención, además de mejorar significativamente el tratamiento por lo que tener un escenario más claro sobre esta situación resulta valioso. Considerándose este trabajo una aproximación al problema

## VII. METODOLOGÍA

### a) **Diseño**

Se trata de un estudio descriptivo, transversal y observacional.

### b) **Población y muestra**

- Población: sujetos mexicanos con demencia.
- Método de recolección de la muestra: Se seleccionaron a aquellos pacientes que acudían a la consulta externa de la clínica de la memoria del INNN entre mayo del 2006 y 2007 que cumplieron con los criterios de inclusión. La selección se basó en la disponibilidad del paciente para contestar los instrumentos, escogiendo a la población accesible, obteniendo una muestra no probabilística de 72 sujetos.

### c) **Criterios de selección del estudio**

#### Criterios de Inclusión:

- Pacientes del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, “Manuel Velasco Suárez”.
- Con diagnóstico incluyente de síndrome demencial.
- Que cuente con valoración del estado cognoscitivo.
- Imagen de Resonancia Magnética realizada en el INNN entre mayo 2006 y mayo 2007.

-

#### Criterios de Exclusión:

Paciente en los que de acuerdo a la evaluación clínica o con exámenes de gabinete o laboratorio presenten evidencia de enfermedad médica que condicione la presencia de síntomas cognoscitivos breves o reversibles.

- Pacientes que no dispongan de IRM en la base de imágenes PACS a cargo del servicio de Neurorradiología.

**d) Variables e instrumentos de medición**

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	CATEGORIA	DEFINICIÓN OPERACIONAL E INSTRUMENTO
Sociodemográficas	<p>Edad</p> <p>Sexo</p> <p>Nivel socioeconómico:</p> <p><b>5: Clase Alta</b> – Es el segmento con el más alto nivel de vida. El jefe de familia de estos hogares está formado básicamente por individuos con un nivel educativo de Licenciatura o mayor. Viven en casas o departamentos de lujo con todas las comodidades.</p> <p><b>4: Clase Media Alta</b> – Este segmento incluye a aquellos que sus ingresos y/o estilo de vida es ligeramente superior a los de clase media. El perfil del jefe de familia de estos hogares está formado por individuos con un nivel educativo de Licenciatura. Generalmente viven en casas o departamentos propios algunos de lujo y cuentan con todas las comodidades.</p> <p><b>3: Clase Media</b> –El perfil del jefe de familia de estos hogares está formado por individuos con un nivel educativo de preparatoria principalmente. Los hogares pertenecientes a este segmento son casas o departamentos propios o rentados con algunas comodidades.</p> <p><b>2: Clase Media Baja</b> –El perfil del jefe de familia de estos hogares está formado por individuos con un nivel educativo de secundaria o primaria completa. Los hogares pertenecientes a este segmento son, en su mayoría, de su propiedad; aunque algunas personas rentan el inmueble y algunas viviendas son de interés social.</p> <p><b>1: Clase Baja</b> – Este es el segmento medio de las clases bajas. El perfil del jefe de familia de estos hogares está formado por individuos con un nivel educativo de primaria en promedio. Los hogares pertenecientes a este segmento son propios o rentados, los cuales son en su mayoría de interés social o de rentas congeladas.</p>	A definir según sea el caso.	Expediente Entrevista de trabajo social y puntaje obtenido para el nivel socioeconómico.

Nivel de deterioro Leve Moderado Grave Sin deterioro	<b>Deterioro cognitivo leve:</b> decremento intelectual de apariencia clínica, aunque no conlleva incapacidad funcional aparente <b>Deterioro Cognitivo Moderado:</b> Decremento en las funciones cognitivas que implica afectación en una de las áreas funcionales del paciente. <b>Deterioro cognitivo Grave:</b> El deterioro se encuentra ya muy generalizado, afectando a todos los aspectos de la persona. A nivel cognitivo, existe un deterioro global de todas las funciones, que se encuentran afectadas en mayor o menor medida.	Ordinal	Minimental y/o cognistat MMSE Leve: obtener entre 24 y 28 puntos. Moderado: entre 11 y 24 puntos. Grave: Menos de 10 puntos Sin deterioro: Más de 30 puntos COGNISTAT: Leve: de 20 a 30 puntos Moderado: de 15 a 20 puntos Grave: menor a 15 puntos Sin deterioro: Mas de 30 puntos
Numero de lesiones	Numero de lesiones vasculares referidas en la IRM	Numérica	IRM
Localización de las lesiones	Área del cerebro afectada por la lesión.	Nominal	IRM

e) Procedimiento

El anteproyecto de la tesis fue presentado ante el comité de ética e investigación de la institución participante, posterior a su aprobación se realizó la aplicación de los instrumentos a los pacientes que acudían de manera regular a la clínica de la memoria del INNN, a cada uno de los pacientes se les explico los motivos de la evaluación, así como el tiempo estimado para la realización de ésta, decidiendo libremente la participación en el mismo. La aplicación de los instrumentos se llevo a cabo en un consultorio médico posterior a su consulta habitual donde además se recabaron los datos del expediente clínico y el reporte de la RM, los pacientes fueron evaluados de mayo del 2006 a mayo del 2007. Los datos obtenidos fueron codificados en una base de datos del programa SPSS para su posterior análisis. Con el análisis estadístico se realizo la discusión y conclusiones para presentarlo en formato de tesis.

f) Instrumentos

Mini-mental State de Folstein (MINIMENTAL) (36), es un instrumento para evaluar el estado mental y es útil para cuantificar la severidad del deterioro cognoscitivo, consta de 10 reactivos divididos en varios subtests: orientación, aprendizaje, atención y cálculo, memoria y lenguaje. Para aplicarlo se requiere

de 5 a 10 minutos, y la puntuación máxima es de 30, tiene una sensibilidad 63% y una especificidad del 96% para detectar demencia con un punto de corte de 24 de 30 puntos o menos. Si el punto de corte se ajusta a la edad y el nivel educativo la sensibilidad mejora (82%) manteniendo una especificidad muy buena (99%). Cuando esta prueba se aplica en una población de alta prevalencia de demencia (20%) el valor predictivo positivo es de 91% con un VPN de 96%, ha sido validado en población mexicana (25, 28, 48).

El test Cognistat (the neurobehavioral cognitive status examination) es una prueba diseñada para evaluar las funciones cognitivas en pacientes que presentan algún tipo de problema neurológico o neuropsicológico. Evalúa independientemente el funcionamiento de cada una de las cinco áreas cognitivas de mayor importancia: lenguaje, praxia, memoria, cálculo matemático y razonamiento. Tiene un formato estructurado y los resultados numéricos finales son llevados a una gráfica estandarizada que ilustra el patrón del compromiso. Incluye cuatro categorías de impedimento: ninguno (normal), leve, moderado y severo. Su aplicación lleva entre 10 y 20 minutos dependiendo de la experiencia y habilidad del examinador y del grado de afectación mental del paciente. El COGNISTAT ha sido ampliamente usado en diversas especialidades médicas, los diversos reportes han mostrado que permite detectar alteraciones cognitivas incluso sutiles en el postquirúrgico, siendo más sensible que el MMSE en la detección de dichas complicaciones aunque con menor especificidad (47%) y un valor kappa de .69; ha sido ampliamente usado en México (49, 50, 51, 52, 53, 54).

g) **Consideraciones éticas**

El presente estudio se considera como una investigación sin riesgo debido a que el diseño del estudio contempla un estudio observacional que no involucra asignación de maniobras ni intervenciones. Todos los pacientes recibirán un consentimiento informado por escrito, siendo manejada toda la información obtenida con estricta confidencialidad.

h) **Análisis estadístico**

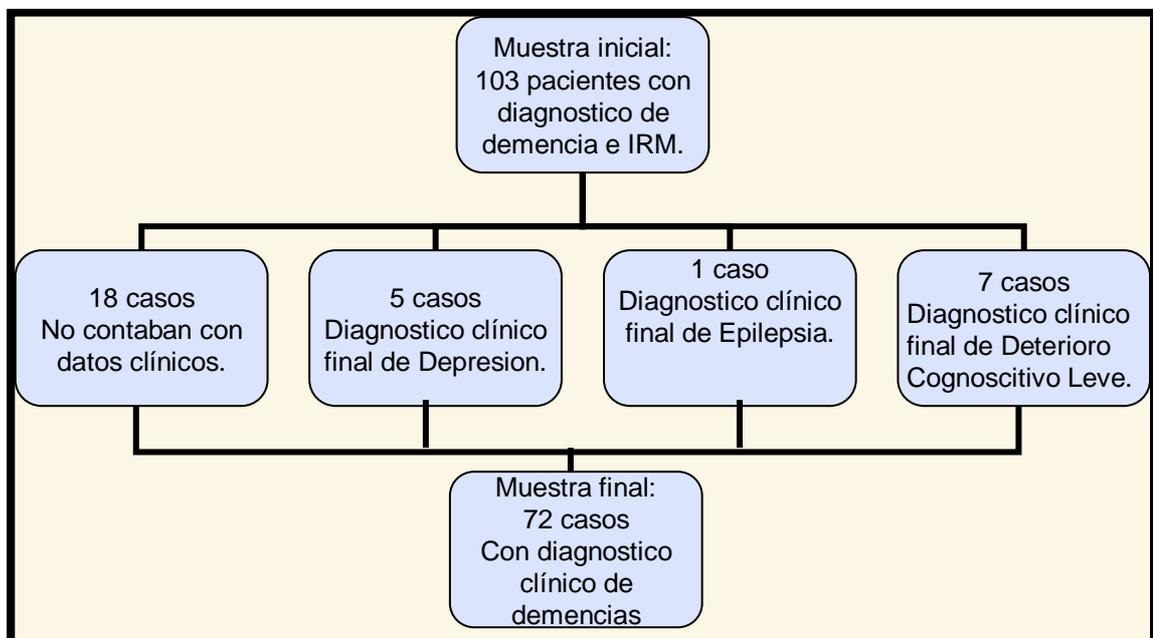
Se realizó estadística descriptiva para las características demográficas y clínicas, estableciendo frecuencias y porcentajes para las variables categóricas y

medias y desviación estándar (+/-) para las variables continuas. Inicialmente se aplico la prueba de Kolmogorov-Smirnov para observar si la muestra tenia una distribución normal, la cual tuvo ( $Z=.683$ ,  $p=.740$ ) por lo que se procedió a realizar un análisis de tipo paramétrico. El valor alpha para considerar los resultados significativos se estableció  $p=.01$ . Se realizo un análisis de correlación entre la presencia de lesiones vasculares y parámetros clínicos, como IMC, Talla, peso, hipertensión, tensión diastólica, tensión sistólica, triglicéridos, colesterol. Se realizo una comparación con t de student entre la presencia o no de lesiones vasculares y los parámetros clínicos antes mencionados. Se realizo una búsqueda de asociación con  $X^2$  entre el diagnóstico de diabetes mellitas e hipertensión con la presencia o no de lesiones vasculares y finalmente se realizo una correlación entre las funciones mentales obtenidas en el MMSE y el Cognistat y el número total de las lesiones vasculares.

## VIII.- RESULTADOS

**Selección de la muestra.-** Se capturo el registro de los pacientes con diagnostico de Demencia a los que se les solicitó Imagen por Resonancia Magnética (IRM) en el periodo de Mayo 2006 a Mayo 2007. El total fue de 103 pacientes, de los cuales 18 se excluyeron de la muestra por no contar con datos clínicos, 5 por contar con diagnostico final de trastorno depresivo, 1 por contar con diagnostico final de epilepsia y 7 mas con diagnostico de deterioro cognoscitivo leve. (Fig.1).

Figura 1.



**Características socio-demográficas de la muestra.-** La muestra analizada fue de 72 casos con Dx de demencia, siendo el promedio de edad de 68.39 con una desviación estándar de 11.33 y un rango de 40 a 87. En cuanto al genero la muestra esta compuesta por 45 (62.5%) mujeres y 27 (37.5%) hombres. El estado civil que reportó una mayor frecuencia es el de casado (51.4%) y el de menor la unión libre (5.6%), así mismo el estado socio-económico prevaleciente se encuentra por debajo del nivel 2 según la clasificación del Instituto Nacional de Neurología. (cuadro R-1).

Cuadro R-1. Datos demográficos de los pacientes.

	Numero de casos.	%
<b>Genero:</b>		
- Femenino	45	62.5
-Masculino	27	37.5
<b>Edo. Civil:</b>		
- Soltero.	6	8.3
- Casado.	37	51.4
- Divorciado.	2	2.8
- Unión Libre	4	5.6
- Viudo.	23	31.3
<b>Nivel Socio-económico:</b>		
- Nivel 1.	8	11.1
- Nivel 2.	31	43.1
- Nivel 3.	25	34.7
- Nivel 4.	1	1.4
- Nivel 5.	7	9.7

**Características Clínicas.-** En 24 pacientes la disponibilidad de peso y talla en sus expedientes permitió calcular el IMC que muestra una tendencia central de 25.43 con una Desviación Estándar de 3.54 en un rango que va de 19.04 a 31.36. El nivel sérico de colesterol y triglicéridos calculado en mg/dl osciló entre 107 y 290 para el primero, y 56 a 978 para los segundos. Además se presentaron 21 casos de diabetes mellitus tipo 2 y 15 casos de Hipertensión Arterial dentro de la muestra de 72 pacientes.

Cuadro R-2. Características Clínicas.

	$\bar{X}$	DS
- Índice de masa corporal:	25.43	3.54
- Colesterol:	191.42	40.99
- Triglicéridos:	157.22	30.19
	Nº de Casos	%
-Diabetes:	21	29.2
- Hipertensión Arterial:	15	20.8

**Mediciones Clinimétricas.-** La población fue evaluada con dos medidas clínicas, esto se debió al tiempo disponible con lo que contaba el paciente y la disponibilidad de la prueba, desafortunadamente no se pudo aplicar la batería completa a toda la población, pero se considero una información valiosa ya que las dos pruebas dan nivel de deterioro clínico que se ha mostrado equiparable, en esta aplicación se obtuvo un valor de correlación entre el total de las dos pruebas de  $r=.575$   $p=.000$ . Del total de la muestra se aplicaron a 22 pacientes el Cognistat y el MMSE, a 26 pacientes sólo el MMSE, y a 24 pacientes únicamente el Cognistat. Los principales resultados se resumen en el cuadro R-3.

Cuadro R-3. Evaluación Clinimétrica.

	$\bar{X}$	DS	Rango
- MMSE:	18.68	6.89	(4-30)
-Cognistat:			
* Orientación:	6.91	3.41	(0-12)
* Atención:	4.09	1.73	(0-8)
* Comprensión:	3.98	1.62	(0-6)
* Repetición:	8.04	3.25	(0-12)
* Denominación:	5.91	1.53	(2-8)
* Construcción:	1.72	1.64	(0-6)
* Memoria:	3.28	2.33	(0-11)
* Calculo:	1.93	1.18	(0-5)
* Analogías:	3.72	2.19	(0-8)
* Juicio:	3.09	2.02	(0-8)

#### Nivel de deterioro en base a los resultados de Cognistat y MMSE

Del total de la muestra, dos pacientes (2.8%) no obtuvieron deterioro por la evaluación clinimétrica, 14 tuvieron un deterioro leve (19.4%), 46 obtuvieron un deterioro moderado (63.9%) y 10 un deterioro grave (13.9%).

**Enfoque diagnóstico.-** La propuesta terapéutica para el manejo del paciente con demencia esta determina por la especificidad del diagnostico. En el caso particular de las demencias con componente vascular, ya sean puras o mixtas, deben considerarse los factores que incrementan el riesgo de nuevas lesiones. El análisis de nuestra muestra indica el valor que tiene la obtención de la imagen por resonancia magnética para esta tarea. A continuación se observa en el cuadroR-4 las modificaciones que se presentaron en la prevalencia de diferentes tipos de demencia, comparando la impresión clínica en el diagnostico inicial contra el diagnostico final cuando ya se contaba con los paraclínicos.

Cuadro R-4.		Enfoque Diagnostico.	
Entidades Clínicas	IDx Inicial	Dx Final	
- Deterioro Cognoscitivo:	10	0	
- Sx demencial e/e:	50	27	
- D. Alzheimer:	1	5	
- Demencia Vascular:	0	7	
- Demencia mixta:	3	18	
- D. Fronto-temporal:	1	7	
- D. Korsakoff:	1	2	
- Sx demencial sec. a leucoencefalopatía:	0	1	
- Sx demencial sec. a LEG:	0	1	
- Paralisis Supra-nuclear progresiva	0	1	
- Epilepsia:	1	1*	
- Trast. Depresivo:	1	0	
- Det. Cognoscitivo asociado a depresión:	2	2	
- Sx demencial asociado a depresión:	2	1	

## RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS DE IMAGENOLÓGÍA POR RESONANCIA MAGNÉTICA

### 1) PRESENCIA DE LESIONES VASCULARES

La muestra de 71 pacientes presentó una alta frecuencia de lesiones vasculares; solo 9 casos no tenían lesiones vasculares en su imagen de resonancia magnética. En los 62 casos (86.1%) restantes se encontraron entre 1 y 80 lesiones, exhibiendo una media de 8 lesiones vasculares de microvaso por caso.

### 2) LOCALIZACIÓN DE LAS LESIONES VASCULARES.

El total de casos con lesiones vasculares en nuestra muestra de pacientes con Diagnóstico de demencia fue de 62. La distribución de las lesiones no presenta un patrón gaussiano de normalidad, sin embargo al análisis estadístico de este subgrupo (n=62) la localización de las lesiones vasculares en las imágenes por resonancia magnética presenta una marcada tendencia a la simetría entre regiones derechas y regiones izquierdas encontrando una mediana de 4 lesiones por hemisferio con un rango de 0 a 40, así mismo la región con mas alta tasa de incidencia de lesiones fue el lóbulo frontal con una mediana de 3, tanto en izquierdo como derecho. A continuación se resumen (cuadro R-5) los valores de las medianas y sus respectivos rangos para cada una de las regiones.

Cuadro R-5. Distribución de lesiones vasculares por áreas cerebrales.

	Mediana	Rango
<b>- Hemisferio Derecho:</b>	4	(0-40).
* Frontal:	3	(0-27)
* Temporal:	0	(0-10)
* Parietal:	0	(0-20)
* Occipital:	0	(0-3)
* Núcleos de la base:	0	(0-1)
* Tálamo:	0	(0-3)
<b>- Hemisferio Izquierdo:</b>	4	(0-40).
* Frontal:	3	(0-23)
* Temporal:	0	(0-3)
* Parietal:	0	(0-20)
* Occipital:	0	(0-3)
* Núcleos de la base:	0	(0-2)
* Tálamo:	0	(0-3)

### 3) CORRELACIÓN ENTRE PRESENCIA DE LESIONES VASCULARES Y PARAMETROS CLINICOS.

Se obtuvieron correlaciones entre la presencia de lesiones vasculares y parámetros clínicos, tales como índice de masa corporal, niveles de colesterol, niveles de triglicéridos, diagnóstico de diabetes o hipertensión. A continuación se describen las correlaciones con mayor peso estadístico.

La presencia de lesiones vasculares se correlaciono positivamente con el peso ( $r=.330$ ,  $p=.016$ ) y la hipertensión arterial sistémica ( $r=.247$ ,  $p=.038$ ), la presencia de lesiones en sustancia blanca del temporal derecho se correlaciono con la tensión arterial sistólica ( $r=.288$ ,  $p=.066$ ), las lesiones corticales en el hemisferio frontal izquierdo también con la tensión arterial sistólica ( $r=.278$ ,  $p=.019$ ), las lesiones en la sustancia blanca en el frontal derecho con la hipertensión arterial sistémica ( $r=.263$ ,  $p=.025$ ), las lesiones en el parietal derecho se correlacionaron con las lesiones en las lesiones parietales derechas ( $r=.336$ ,  $p=.004$ ), las lesiones en la sustancia blanca en el parietal derecho se correlacionaron con los niveles de colesterol ( $r=.275$ ,  $p=.042$ ) y con la hipertensión ( $r=.363$ ,  $p=.002$ ), las lesiones en el frontal izquierdo con la hipertensión ( $r=.297$ ,  $p=.047$ ), las lesiones en la sustancia blanca frontal izquierda con la hipertensión ( $r=.247$ ,  $p=.011$ ); las lesiones en el parietal izquierdo y en la sustancia blanca izquierda también con la hipertensión ( $r=.357$ ,  $p=.002$ ;  $r=.363$ ,  $p=.002$ ) y las lesiones en la sustancia blanca en la región temporal derecha con el tiempo de evolución ( $r=.248$ ,  $p=.044$ ) y finalmente las lesiones totales se correlaciono positivamente con la hipertensión ( $r=.263$ ,  $p=.025$ ).

Al realizar una comparación de medias entre los niveles de colesterol, peso, IMC, Hipertensión y talla con la presencia de lesiones vasculares, se encontró que existían diferencias significativas entre el peso y la hipertensión arterial ( $t=3.83$ ,  $p=.003$ ;  $t=2.11$ ,  $p=.038$ ) (cuadro R-6/A).

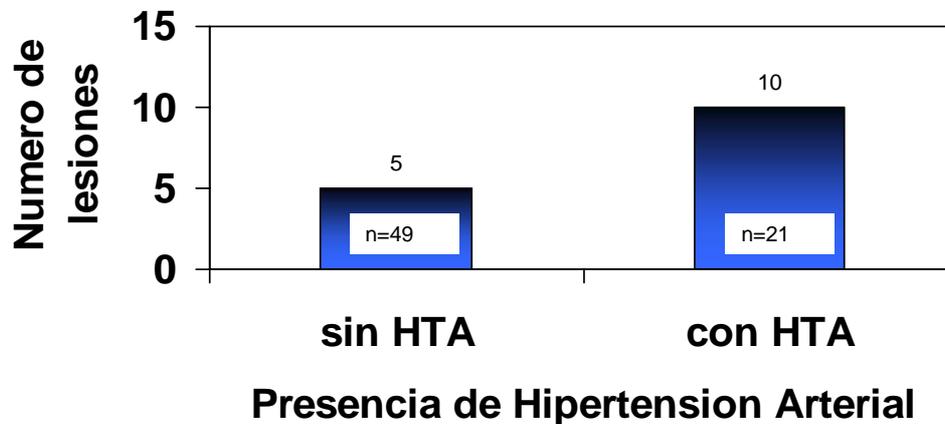
Del total de la muestra de 72 pacientes, existía el reporte de la existencia de diabetes en 15, de los cuales 14 tenían lesiones vasculares; en 54 pacientes se refería en el expediente que no tenían diabetes y de ellos 46 tenían lesiones vasculares, y en 3 pacientes no se refería en el expediente si tenían o no diabetes, no se encontró asociación significativa ( $X=.653$ ,  $p=.419$ ).

En el grupo de pacientes con diagnóstico de Hipertensión Arterial (n=21) se encontró un mayor número de lesiones vasculares, mostrando una media de 20.8 lesiones, con una desviación estándar de 21.6 y una mediana de 10. Mientras que el grupo sin este diagnóstico presenta una media de 10.6 lesiones, con una desviación estándar de 15.16 y una mediana de 5 lesiones, resultando estas diferencias significativas ( $t=-2.264$ ,  $p=.027$ ).

Cuadro R-6/A Comparación entre las medias de los parámetros clínicos y la presencia de lesiones vasculares con su significancia.

Parámetro Clínico	Lesiones Vasculares	Media	Desviación típ.	t (Sig.)
Talla	con lesiones	1.5419	.10633	.136 (p=.893)
	sin lesiones	1.5333	.04163	
Peso	con lesiones	62.75106	10.125514	3.83 (p=.003)
	sin lesiones	52.16667	5.706721	
IMC	con lesiones	25.9226	3.35278	1.88(p=.073)
	sin lesiones	22.0176	3.43502	
TA Sistólica	con lesiones	126.97	16.565	1.61 (p=.11)
	sin lesiones	117.78	9.718	
TA Diastólica	con lesiones	77.70	10.391	.133 (p=.895)
	sin lesiones	77.22	8.333	
Triglicéridos	con lesiones	160.30	138.068	.394 (p=.695)
	sin lesiones	141.44	82.827	
Colesterol	con lesiones	192.93	40.677	.617 (p=.54)
	sin lesiones	183.67	44.244	
Hipertensión Arterial	con lesiones	.34	.477	2.11 (p=.038)
	sin lesiones	.00	.000	

## Relacion entre HTA y Lesiones vasculares



**Figura 3.-** Se observa que el numero de lesiones en pacientes con diagnostico de hipertensión es el doble con respecto a los pacientes sin diagnostico de demencia.

#### 4) CORRELACIÓN ENTRE LAS FUNCIONES MENTALES Y NÚMERO TOTAL DE LESIONES VASCULARES.

Se halló una correlación inversamente proporcional y estadísticamente significativa entre el Mini examen del Estado Mental (MMSE) y el total de lesiones encontrándose una  $r = -0.293$  con una  $p = 0.028$  por medio del Coeficiente de correlación de Spearman. Lo que indica que a mayor número total de lesiones vasculares se espera un desempeño menor de las funciones mentales y en tanto una menor puntuación en el MMSE.

El análisis específico de las distintas regiones anatómicas en las que se encontraron las lesiones vasculares con respecto a las funciones mentales examinadas en el Cognistat (orientación, atención, comprensión, repetición, denominación, construcción, memoria, calculo, analogías y juicio) arrojó correlaciones inversamente proporcionales y estadísticamente significativa con respecto a los procesos de atención y repetición en relación con áreas en el hemisferio izquierdo. En el siguiente cuadro (R-7) se resumen estos elementos.

Cuadro R-7. Correlación entre lesiones vasculares y parámetros clínicos.

Localización de las lesiones vasculares.	Función Mental afectada.	Coefficiente de correlación de Serman
- <b>Hemisferio Izquierdo:</b>	Atención	$r = - 0.332, p = 0.026$
- <b>L. Frontal Izquierdo:</b>	Atención	$r = - 0.343, p = 0.021$
	Repetición.	$r = - 0.308, p = 0.038$
- <b>L. Occipital:</b>	Atención	$r = - 0.369, p = 0.013$

## IX. DISCUSIÓN

En los últimos años se ha observado que las demencias puras (sólo enfermedad de Alzheimer o exclusivamente demencia vascular) apenas existen. De hecho, en más del 80% de las demencias degenerativas (como la enfermedad de Alzheimer) existe un componente vascular (3, 4, 5). En países desarrollados se estima que la prevalencia de Enfermedad de Alzheimer pura es la primera causa con una proporción del 35% del total de los caso de demencia, seguida por la demencia mixta (Alzheimer / Vascular) 15%, demencia por cuerpos de Lewy 15%, demencia vascular pura 10%, Demencia asociada con otros desordenes de movimiento 6%, Demencia frontotemporal 5%, Asociadas a trastornos psiquiátricos y toxico-metabólicos 4% cada una, Demencia asociada a infecciones 3%, Demencia asociada a hidrocefalia 2.5% y otras causas < 1% (3). Podemos observar que en nuestro estudio estos valores se vieron bastante rebasados, ya que de 72 pacientes con demencia, 86.2% tenían presencia de alguna lesión vascular, lo que excluye la demencia pura y se acepta la hipótesis establecida. Los factores implicados para eso pueden ser secundarios al cambio en las enfermedades crónico degenerativas en nuestra población y que la presencia de lesiones vasculares, como vimos asociados a la hipertensión son mayores en los pacientes de la tercera edad. Con una prevalencia probablemente mayor que en la población general pero en este aspecto es necesario realizar un estudio de dimensiones epidemiológicas para sustentar este punto. En cuanto al género algunos estudios marcan una tendencia mayor en la frecuencia de demencia vascular y demencia por cuerpos de lewy en el grupo de hombres en tanto que estudios con base genética sugieren un mayor riesgo para la EA en las mujeres (12). Sin embargo podemos observar que en nuestra población el porcentaje de mujeres es mayor y también la presencia de lesiones vasculares, aunque esto podemos atribuirlo a que la muestra no resulto representativa en este aspecto, considerando de nuevo la necesidad de ampliar el número de pacientes para corroborar si efectivamente en población mexicana las lesiones vasculares se encuentran en mayor número en mujeres, objetivo fuera de los alcances del presente estudio.

Varios estudios epidemiológicos han identificado al trauma cerebral como factor de riesgo potencial para producir placas y marañas neurofibrilares, además de algunos factores de enfermedad vascular como la hipercolesterolemia, hipertensión, aterosclerosis, enfermedad coronaria, tabaquismo, obesidad y diabetes mellitus (14). En este caso nuestros resultados coinciden en la hipercolesterolemia y claramente en la

hipertensión, aunque desafortunadamente no con la diabetes mellitus, esto puede ser explicado por el tamaño de la muestra, que no obtuvo la suficiente potencia estadística. En la población mundial la enfermedad vascular cerebral (EVC) se hace más común a medida que se incrementa la edad, particularmente después de los 40 años.

La enfermedad de pequeño vaso en los ancianos es relevante porque produce lesiones lacunares o en sustancia blanca que pueden interrumpir los circuitos frontales cortico-subcorticales que unen la corteza frontal con el núcleo caudado, el globo pálido/sustancia negra y el tálamo, cerrando estos circuitos las fibras tálamo-corticales. Son tres los principales síndromes que se integran a partir de la lesión en cualquier parte de estos circuitos (17). Estos datos los encontramos replicados en nuestro estudio, ya que la presencia de lesiones cortico-lacunares y en sustancia blanca se encontraron presentes en buena parte de la población.

Es de resaltar que la demencia vascular y mixta, en conjunto representan el 38.8%, datos representativos congruentes con lo reportado en el Informe de autoevaluación correspondiente a las actividades realizadas por el INNN (7). La frecuencia de lesiones vasculares de microvaso en la imagen por resonancia magnética de los pacientes de esta muestra es mayor a lo esperado que incluso en población mexicana, lo que subraya la importancia de los procesos vasculares dentro del estudio y tratamiento del síndrome demencial. Se ha descrito que los cambios histo-patológicos en la demencia de Alzheimer tienen un progreso secuencial que incluyen cambios en el citoesqueleto que comienza en las células del núcleo basal de Meynert y de las cortezas entorrinal y transentorrinal con una progresión lenta que involucra la formación hipocampal, amígdala y el neocortex de asociación de los lóbulos frontal, temporal y parietal, sin embargo los procesos de la enfermedad cerebro-vascular pueden acelerar la progresión clínica de estos pacientes (18, 19, 42). Algunos estudios sugieren que condiciones inherentes al envejecimiento, tal como cambios en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica incrementan la susceptibilidad de los pacientes para presentar manifestaciones de enfermedad micro vascular (infartos lacunares, leucoaraiosis, demencia vascular, etc.) (41, 43).

En cuanto a las características socio-demográficas de esta muestra se observan características similares a las reportadas en la literatura, tal como un promedio de edad de 68.39 y una mayor proporción de casos de género femenino (62.5%). Llama la atención el hecho que el 54.2% de los pacientes se encuentren dentro de la clasificación

de nuestra institución con un nivel socio-económico igual o menor a dos, y aunque esta cifra puede estar asociada a un sesgo de selección por tratarse de una institución de asistencia pública, las condiciones de salud en los adultos mayores mantienen una relación directa con su contexto socio-económico particular (44).

La correlación de las variables clínicas con la presencia de lesiones vasculares arroja un resultados importantes: El número de lesiones vasculares es mayor en los pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial. Consecuentemente se encuentra un riesgo mayor de presentar alteraciones cognitivas, particularmente si las lesiones se encuentran en el hemisferio izquierdo (lóbulo frontal y occipital) se afecta principalmente la atención y la repetición. A este respecto el Estudio Nacional sobre Salud y envejecimiento en México (ENASEM) da muestra de la importancia de las enfermedades crónicas frecuentes en los adultos mayores (diabetes, enfermedad cerebral, enfermedad cardíaca y depresión) como factor asociado a las altas tasas de prevalencia de deterioro cognoscitivo (7.1%) y de deterioro cognoscitivo mas dependencia funcional (3.3%) en una muestra de 4,183 sujetos (8,9). En el siguiente cuadro se muestran los factores asociados a los diferentes tipos de demencia según lo encontrado por Espinola y cols. (7) , en la descripción de frecuencia de los diferentes subtipos de demencia en una muestra de 237 pacientes del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de México.

### Factores de riesgo identificados según el grupo de diagnóstico.

	Enfermedad Alzheimer	Demencia vascular	Demencia mixta	Demencia frontotemporal	Enfermedad de Parkinson	Depresión mayor	DCLW	Todas las demencias
Hipertensión:	19.7*	62.2	38.2	20.2	16.4	25.0	0	39.2
Diabetes Mellitus:	10.6	22.2	19.3	12.0	12.7	0	0	13.3
Hipertrigliceridem.:	39.1	42.9	41.2	25.0	21.8	25.0	0	35.6
Hipercolesterolem.:	38.8	45.3	44.4	25.0	18.2	25.0	0	26.9
Fibrilación Auricular	1.5	8.9	5.9	0	3.6	0	0	4.1
Alt. vasculares en IRM:	19.4	100	100	10.0	23.6	25.0	0	36.2

- \* Expresados en porcentaje sobre el número de casos de los que se dispone de datos.
- DCLW = Demencia por cuerpos de Lewy.
- IRM = Imagen por Resonancia Magnética

En resumen, la enfermedad vascular cobra mayor importancia por ser una causa determinante del declive en la funcionalidad cognoscitiva potencialmente prevenible, o incluso reversible. Así mismo estas observaciones pueden ser útiles para el desarrollo de criterios de mayor sensibilidad y especificidad diagnóstica, además de medidas de salud pública encaminadas a la detección oportuna y prevención de estos factores.

## **CONCLUSIONES**

La presencia de lesiones vasculares en sujetos mexicanos con demencia fue superior a la reportada en la literatura internacional con un 82% vs. 15%.

Los factores asociados a lesiones vasculares son similares las reportadas en la literatura internacional, es decir asociadas al antecedente de Hipertensión, aunque se encontró compuesta la muestra mayoritariamente de mujeres contrario a lo reportado de manera internacional.

Existió además una correlación entre lesiones vasculares en el hemisferio izquierdo y el déficit en atención.

## **XI. BIBLIOGRAFIA**

1. Boller, F., Forbes, M. History of dementia and dementia in history: An overview. *J. Neurol. Sciences.* 1998; 158:125 -133.
2. Consejo Nacional de Población. Envejecimiento de la población en México, Reto del S. XXI. México. <http://www.conapo.gob.mx/publicaciones/enveje2005/>
3. Mendez, M., Cummings, J. Dementia: Significance, definition, and epidemiology. En Mendez, M., Cummings, J. Dementia, A clinical approach. 3<sup>rd</sup>. Ed. Elsevier Science Inc. Philadelphia, USA. 2003:1 - 12.
4. Wong R, Espinoza M, Palloni A. Adultos mayores mexicanos en contexto socioeconómico amplio: salud y envejecimiento. *Salud Pública Mex.* 2007;49(S4):S436-S447.
5. Yescas, P. Alonso. Apolipoproteína E: factor de riesgo para desarrollar enfermedad de Alzheimer en población mexicana. *Arch neurociencias (Mex.)*, 1998; 3: S23-S31.
6. Silva, J., Berumen, J. Valdés, R. Franco, M, et al. Genotipificación de la apoproteína E en individuos de la población mexicana con demencia tipo Alzheimer. *Revista Neurología, neurocirugía y psiquiatría* 2002; 35(3):119-124.
7. Espinola, M. Dolores, F. Ramírez, J. Sosa, A.L. y Becerra, M. Baja frecuencia clínica de la demencia por cuerpos de Lewy en el Instituto de Neurología de México. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2007; 42(6):319 – 324.
8. Mejía, S. Miguel, A., Villa, A. Ruiz, L. et al. Deterioro cognoscitivo y factores asociados en adultos mayores en México. *Salud Pública Mex.* 2007;49(S4):S475-S481.
9. Barrantes, M. García, E. Gutiérrez, L., Miguel, A., et al. Dependencia funcional y enfermedades crónicas en ancianos mexicanos. *Salud Publica Mex* 2007;49 (S4): S459-S466.
10. Guías en demencias: Grupo de estudio de Neurología de la Conducta y Demencias de la Sociedad Española de Neurología. Revisión, 2002.
11. Borges, G. Medina, M. Lopez, S.. El papel de la epidemiología en la investigación de los trastornos mentales. *Salud Pública Mex* 2004;46 (5).451-463.
12. García, F. Rodríguez, I. Peñalosa. La epidemiología de las demencias. *Rev Mex Neuroci* 2003; 4(4): 259-268.
13. Cuminnngs, J. Vinters, H. Felix, J. Neuropsiquiatría de las enfermedades con demencia. En Cuminnngs, J. Vinters, H. Felix, J. La neuropsiquiatría de la enfermedad de Alzheimer y demencias relacionadas. Atlas Medical Publishing Ltd. Barcelona, España. 2005:1 - 22.
14. Blennow, K. De Leon, M., Zetterberg, H. Alzheimer's Disease, Seminar. *Lancet.* 2006; (368):387-403.
15. Roman, G. Vascular dementia revisited: Diagnosis, pathogenesis, treatment and prevention. *Med. Clin. N. Am.* 2002; 86:477-499.
16. DeCarli, C. Vascular factors in dementia: an overview. *J. neurol. Sciences* 2004; 226:19-23.
17. Garret, A. DeLong, M. Strick, P. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Ann. Rev. Neurosci.* 1986; 9: 357-81.
18. Roman, G., Royall. D. A diagnostic dilemma: is "Alzheimer's dementia" Alzheimer's disease, vascular dementia, or both?. *Lancet, Neurol.* 2004; (3):141.
19. Roman, G. Vascular dementia may be the most common form of dementia in the elderly. *J. neurol. sciences.* 2002; 203: 7-10.

20. Mendez, M., Cummings, J. 7, Parkinsonian disorders with dementia. En Mendez, M., Cummings, J. Dementia, A clinical approach. 3<sup>rd</sup>. Ed. Elsevier Science Inc. Philadelphia, USA. 2003: 235-264.
21. Mendez, M., Cummings, J. 4, Alzheimer's Disease. En Mendez, M., Cummings, J. Dementia, A clinical approach. 3<sup>rd</sup>. Ed. Elsevier Science Inc. Philadelphia, USA. 2003: 67-119.
22. Salloway, S. Gur, T. Berzin, T. Zipser, B., et al. Effect of ApoE genotype on microvascular basement membrane in Alzheimer's disease. *J. neurol. sciences.* 2002; 203: 183-187.
23. Informe de autoevaluación del Instituto Nacional de Neurología. 2007. [www.innn.edu.mx/archivos/transparencia/autoeva2007.pdf](http://www.innn.edu.mx/archivos/transparencia/autoeva2007.pdf).
24. Camus, V. Kraehenbühl, H. Preisig, M. Büla, C, Waeber, G. Geriatric depression and vascular diseases: what are the links?. *J. affect disord.* 2004; 81: 1-16.
25. Strub, R., Black, W. Cap. 2 The mental status examination: A rationale and overview. En *The mental status examination in neurology.* F.A. Davis Company, Philadelphia, USA. 2000: 1-7.
26. Moralejo, M. Fuertes, A. Demencias curables, ¿existen realmente?. *An. Med. Int. (Madrid).* 2004;12 (21): 38-42.
27. Schultz, S. The Neuropsychiatry of aging. *Am J. Psychiatry.* 2005; 162: 993-1995.
28. Lindeboom, J. Weinstein, H. Neuropsychology of cognitive ageing, minimal cognitive impairment, alzheimer's disease, and vascular cognitive impairment. *Euro J. pharmacol.* 2004; 490: 83-86.
29. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th edition. Washington DC, 1994.
30. World Health Organization. The ICD-10 Classification of mental and behavioural disorders. World Health Organization, Geneva, 1992.
31. Robles A. Propuesta de criterios para el diagnóstico clínico del deterioro cognitivo ligero, la demencia y la enfermedad de Alzheimer. *Rev. Neurol.* 2002;17: 7-32.
32. McKhann G. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984; 34: 939-944.
33. Román GC. Vascular dementia: Diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN international workshop. *Neurology* 1993; 43: 250-260.
34. Ebmeier, K, Donaghey, C. Dougall, N. Neuroimaging in dementia. *Internat. Rev. Neurobiol.* 2005; 67: 43-72.
35. Gili, J. 14. Consideraciones básicas en la interpretación de las imágenes de resonancia magnética. En: *Introducción biofísica a la resonancia magnética en neuroimagen.* Institut de Diagnòstic per la Imatge (IDI). Hospital Universitari Vall d'Hebron. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona, España. 2005.
36. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR, "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12(3): 189-198.
37. Kiernan RJ, Mueller J, Langston JW, Van Dyke C. The Neurobehavioral Cognitive Status Examination: a brief but quantitative approach to cognitive assessment. *Ann Intern Med.* 1987; 107(4): 481-5.
38. Mc Keith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry E.K., Dickson D.W., Hansen L.A., et al. for the Consortium on Dementia with Lewy bodies. Consensus Guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies. (DLB) Report of the Consortium on DLB international workshop. *Neurology* 1996; 47:1113-1124.

39. Jellinger K, Danielczyk W, Fischer P, Gabriel E., Clinicopathological analysis of dementia disorders in the elderly. *J Neurol Sci* 1990; 95: 239-258
40. Barker WW, Luis CA, Kashuba A, Luis M, Hargwood DG, Loewenstein D, Waters C, et al. Relative frequencies of Alzheimer disease, Lewy body, vascular and frontotemporal dementia and hippocampal sclerosis in the State of Florida Brain Bank. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2002; 16:203-212.
41. Farrall, A. Wardlaw, Joanna. Blood-brain barrier: Ageing and microvascular disease – systematic review and meta-analysis. *Neurobiology of aging*. 2007. Article in press.
42. Berzin, T. Zipser, B. Rafii, M. Kuo-Leblanc, V. et al. Agrin and microvascular damage in Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging* 2000; (21): 349 -355.
43. Farkas, E. Luiten, P. Cerebral microvascular pathology in aging and Alzheimer's disease. *Progress in neurobiology*. 2001; (64): 575-611.
44. Wong, R. Espinoza, M. Palloni, A. Adultos mayores en contexto socioeconómico amplio: salud y envejecimiento. *Salud Pública Mex*. 2007; 49 S-4: s436-s447.
45. McCall, V., Dunn, A. Cognitive deficits are associated with functional impairment in severely depressed patients. *Psychiatry research*. 2003; 121: 179-184.
46. Prince, M., Ferri, C., Acosta, D., Sosa, A. L., et al. The Protocols for the 10/66 dementia research group population-based research programme. *BMC Public Health* 2007; 7: 165-187.
47. Straaten, E.C. Scheltens, Ph. Barhof, F. MRI and CT in the diagnosis of vascular dementia. *J Neurol Sci* 2004; 226: 9 – 12.
48. Becerra B, Ortega- Soto H, Torner C. Validez y reproductibilidad del examen cognoscitivo breve (Minimental State Examination) en una unidad de cuidados intensivos especiales de un hospital psiquiátrico. *Salud Mental* 1992, 41-45.
49. Kierman R, Mueller J, Langston J. The Neurobehavioral Cognitive Status Examination. Part 1: A Brief but Quantitative Approach to Cognitive Assessment. *Ann Int Med* 1987; 107: 481-485
50. Cammermeyer M, Evans J. A Brief Neurobehavioral Exam Useful Early Detection of Postoperative Complications in Neurosurgical Patients. *J Neurosc Nurs* 1998; 20:314-323
51. Royall D, Mahurin J, Gray K. Bedside Assessment of Executive Cognitive Impairment. The Executive Interview. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40: 1221-1226.
52. Treviño Frenk I, Cantú Brito C, García Ramos G. Alteraciones cognitivas y factores asociados en una cohorte hospitalaria de pacientes con infarto cerebral. Cartel No. 75. XXX Reunión Anual de la Academia Mexicana de Neurología. *Rev Mex Neuroci* 2006; 7 (5)
53. Juárez Comboni S, García Ramos G, Cantú Brito C. Prevalencia de alteraciones cognitivas y factores determinantes en pacientes con diabetes mellitas (DM). Cartel No. 135 XXX Reunión Anual de la Academia Mexicana de Neurología. *Rev Mex Neuroci* 2006; 7 (5)
54. Ramírez-Bermudez J, Higuera J, Sosa AL, López-Meza E, López-Gómez M, Corona T. Is dementia reversible in patients with neurocysticercosis? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 Aug;76(8):1164-6