



Artículo de revisión

Diferenciación clínica del déficit cognitivo del CADASIL con respecto a otras demencias vasculares

Clinical differentiation of the cognitive deficit of CADASIL with respect to the other vascular dementias

Felipe González¹, Haftner Urrutia¹, Hugo Fuel¹, Mauricio Díaz¹ y Johanna Andrea Gutierrez-Vargas^{2*}

1 Programa de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Corporación Universitaria Remington. Medellín, Colombia.

2 Grupo de Investigación en Salud del Adulto Mayor (GISAM). Grupo de investigación en Salud Familiar y Comunitaria. Facultad de Ciencias de la Salud, Corporación Universitaria Remington. Medellín, Colombia.

Resumen

En el mundo hay unos 47 millones de personas que padecen demencia, y cada año se registran cerca de 10 millones de nuevos casos. La demencia es una de las principales causas de discapacidad y dependencia entre las personas mayores de 65 años. La demencia vascular constituye la segunda causa de demencia en adultos mayores y en ocasiones su diagnóstico es poco asertivo por la variedad y similitud de síntomas entre las diferentes enfermedades que originan demencia vascular, incluyendo CADASIL (acrónimo inglés de *Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy*); particularmente el déficit cognitivo es de los síntomas más complejos de diagnóstico, teniendo en cuenta que su manifestación clínica depende de la magnitud y localización de la lesión. La enfermedad de CADASIL, aunque se constituye como una infrecuente causa de demencia vascular de naturaleza hereditaria a nivel mundial, representa una patología de gran importancia en el ámbito nacional, dado que en familias colombianas se ha reportado mutaciones que conllevan a dicha patología. Por lo tanto, su diagnóstico y tratamiento constituyen un reto para el personal clínico, sabiendo que la identificación temprana y precisa es la mejor estrategia para evitar la progresión precoz de la enfermedad y el mejoramiento de la calidad de vida del paciente. De acuerdo con lo anterior, se realizó una revisión de la diferenciación clínica del déficit cognitivo del CADASIL con respecto a las demás demencias vasculares, con el fin de generar una herramienta que apoye la diferenciación clínica de dicha patología.

Palabras clave: arteriopatía hereditaria, infarto cerebral, infarto lacunar, diagnóstico clínico

Abstract

In the world, there are approximately 47 million people who have dementia, and every year they register near 10 million new cases. The dementia is one of the principal reasons for disability and dependence between people older than 65 years old. Vascular dementia constitutes the second reason of dementia in the elders, and sometimes the diagnosis is slightly assertive because of the variety and similarity of symptoms between the different diseases that originate vascular dementia, including CADASIL (*Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy*). Particularly, the cognitive deficit is one of the most complex symptoms of diagnosis, bearing in mind that its clinical manifestation depends on the magnitude and location of the injury. CADASIL disease, though it constituted as an infrequent reason of vascular dementia of hereditary nature worldwide, represents a pathology of great importance in the national area, because, in Colombian families, there have been reported mutations that carry to the above-mentioned pathology. Therefore, its diagnosis and treatment constitute a challenge for the clinical personnel, knowing that the early and precise identification is the best strategy to avoid the rapid progression of the disease and the improvement of the quality of life of the patient. In agreement with the previous information, there was made a review of the clinical differentiation of the cognitive deficit of CADASIL regarding other vascular dementias, to generate a tool that supports the clinical differentiation of the pathology mentioned above.

Keywords: hereditary arteriopathy, cerebral infarct, lacunar stroke, clinical diagnosis

Introducción

En el mundo hay unos 47 millones de personas que padecen demencia, y cada año se registran cerca de 10 millones de nuevos casos. Adicionalmente, la demencia es una de las principales causas de discapacidad y dependencia entre las personas mayores en el mundo; impactando de forma física, psicológica, social y económica a las familias de quien la padece (OMS, 2017). La demencia puede definirse como un síndrome clínico caracterizado por una variedad de síntomas y signos manifestados por dificultades en la memoria,

trastornos en el lenguaje, cambios psicológicos y psiquiátricos, sobre todo conductuales y deterioro en las actividades de la vida diaria (Votano, Parham y Hall, 2010).

Con respecto a su origen, la demencia principalmente está determinada por un deterioro neuronal, y la patología más conocida que la origina es la enfermedad de Alzheimer; sin embargo, también existen otros tipos de demencia como la demencia de tipo vascular y la demencia mixta, esta última genera déficit a nivel neuronal y vascular (Kalaria et al., 2008). Por otra parte, las demencias vasculares son la segunda causa de demencia después del Alzheimer (Alzheimer's Disease International y Bupa, 2013; Serrano et

* Correspondencia: Johanna Andrea Gutierrez-Vargas. Facultad de Ciencias de la Salud, Corporación Universitaria Remington. PBX de la institución: 322-10-00, dirección: calle 51 No. 51-27 Parque Berrio Medellín Colombia. Correo electrónico: johanna.gutierrez@uniremington.edu.co

al., 2007). Las vasculopatías demenciales se caracterizan por afectar individuos mayores de 65 años; este término se introdujo para describir pacientes que presentaban algún grado de déficit cognitivo o demencia asociada a la aparición de infartos y micro-infartos de forma lacunar; que se definen como infartos isquémicos de tamaño entre 2-20 mm de diámetro, producido por oclusión de las arteriolas cerebrales perforantes, que irrigan la región subcortical del cerebro, la profundidad de la sustancia blanca, los ganglios basales y la protuberancia (Serrano et al., 2007).

Existen diferentes tipos de demencias vasculares, que dependen del tipo de daño cerebral y de la localización de la lesión, así pues, se tienen: aquellas que generan multi-infartos en regiones corticales y sub corticales; las que generan un único infarto cerebral estratégicamente localizado; las que generan daño lacunar en la sustancia blanca del cerebro por daño en los pequeños vasos corticales y sub corticales (e.g. *Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy*; CADASIL), y la encefalopatía sub-cortical de Biswanger (Fernandez et al., 2010; Maluenda y Riveros, 2005).

Respecto a cifras epidemiológicas, se calcula que aproximadamente un tercio de los individuos a los 85 años generan demencia, de éstos una sexta parte al menos tendrá una demencia de tipo vascular y se ha calculado una prevalencia de esta en los países en desarrollo de 0,6 a 2,1% para los mayores de 65 años (Bayona, 2010). En cuanto al costo anual de los cuidados en la demencia, se calcula en el Reino Unido en 17 billones de libras esterlinas, más que la enfermedad cardíaca, cerebrovascular y el cáncer. Por otro lado, el costo anual por paciente en los Estados Unidos se estima en 57 000 dólares, en Italia 64 000 dólares, en Suecia 24 000 dólares y en Canadá, 14 000 (Alzheimer's Disease International y Bupa, 2013; Kurz y Lautenschlager, 2010).

Las personas con demencias vasculares tienen múltiples presentaciones clínicas, donde podemos encontrar los trastornos psiquiátricos, alteraciones del humor, el lenguaje y la vigilia, problemas psicomotores, problemas de la memoria y principalmente un déficit cognitivo, lo que hace que en su conjunto el diagnóstico diferencial entre ellas sea difícil. Por lo anterior, se realizó una revisión de la diferenciación clínica del déficit cognitivo del CADASIL con respecto de las demás demencias vasculares, revisando literatura científica actualizada, con el fin de generar una herramienta que apoye al personal médico en una temprana identificación y diferenciación clínica del CADASIL con relación a otro tipo de demencias vasculares.

1. Déficit cognitivo

El déficit cognitivo se define como una disminución en la capacidad de realizar las actividades habituales o del común con respecto al pasado, donde se ve afectado el rendimiento de la memoria, pensamiento abstracto, lenguaje, capacidad de juicio, razonamiento, capacidad de aprendizaje y habilidad visual (Avila, Vazquez y Gutierrez, 2007). Dicho de otra forma, es una entidad nosológica que describe la sintomatología previa a la demencia y debe cumplir tres características: debe ser adquirido, detectable y persistente (Avila et al., 2007).

2. Demencia

La demencia es un trastorno psiquiátrico caracterizado por el desarrollo de déficits cognitivos, como es el caso del deterioro de la memoria. Por lo tanto, los síntomas deben ser lo suficientemente graves como para desarrollar en el paciente problemas en el desarrollo de la actividad social o laboral. Son debidos a efectos fisiológicos directos de una enfermedad médica, a efectos de exposición crónica a una sustancia, o por diferentes etiologías (American Psychological Association (APA), 2002; Votano et al., 2010).

Dentro de las características principales de una demencia, encontramos desarrollo de múltiples déficits cognitivos que incluyen el deterioro de la memoria, acompañado de al menos una de las siguientes alteraciones: afasia, apraxia, agnosia o una alteración en la capacidad de ejecución. Este déficit es altamente incapacitante, interfiriendo significativamente en las actividades laborales y sociales (American Psychological Association (APA), 2002; Vázquez, 2014).

Así, para hacer un diagnóstico certero, se requiere que el deterioro de la memoria sea el síntoma más precoz y prominente. Los pacientes con demencia pierden la capacidad para aprender nueva información, además, se olvidan de la información aprendida previamente. De igual manera, pueden perder objetos de valor, por ejemplo, su cartera y llaves, pueden también olvidar la comida que empezaron a cocinar, y pueden perderse en barrios poco conocidos por ellos, entre otros. Finalmente, cuando se acentúa y se empeora pueden olvidar su ocupación, nivel de escolarización, fechas importantes,

desconocen a sus familiares y en algunos casos olvidan hasta su propio nombre (American Psychological Association (APA), 2002; Fernandez et al., 2010).

En el caso de la afasia (deterioro del lenguaje), esta se manifiesta con mal pronunciación de nombres de sujetos u objetos. En fases avanzadas, los pacientes pueden dejar de hablar hasta el punto de parecer mudos o presentar un lenguaje muy deteriorado, caracterizado por repetir lo que oye (ecolalia) y por repetir sonidos (palilalia) (American Psychological Association (APA), 2002; C. Delgado, A. Araneda y M.I. Behrens, 2017; Squarzonni et al., 2017).

Por otro lado, el deterioro en la capacidad de ejecución de tareas motoras, consiste en que, a pesar de tener todos los elementos para llevar a cabo la acción intactos (apraxia) se altera la capacidad de realizar movimientos antes rutinarios, tal es el caso del uso del cepillo, dificultades para cocinar, vestirse o dibujar (American Psychological Association (APA), 2002; Sepúlveda, 2007).

Las alteraciones que comprometen el reconocimiento de objetos, teniendo los elementos sensoriales en óptimo estado (agnosia), causa que los sujetos dejen de reconocer objetos que eran antes familiares, como mesas, sillas, y otros objetos de uso cotidiano. Esta característica clínica antes mencionada, se afecta tanto en el componente visual como en el táctil. En algunos casos no solo se afecta el reconocimiento de objetos, también presentan serias dificultades para reconocer familiares, e incluso pueden llegar a no reconocer su propia imagen cuando se ponen en frente de un espejo (American Psychological Association (APA), 2002; Kalaria et al., 2008).

Con referencia a las alteraciones de la actividad constructiva que presentan estos pacientes, se refiere a anormalidades del pensamiento abstracto, manifestándose como dificultad para llevar a cabo situaciones nuevas, además evitan situaciones que requieren el procesamiento de nueva información. La dificultad para la ejecución se evidencia por medio de la disminución en la capacidad de cambiar esquemas mentales establecidos y generar información verbal o no verbal para el desarrollo de actividades motoras consecutivas, todo esto según la arteria y área cerebral comprometida (American Psychological Association (APA), 2002; Americans et al., 2013; Hachinski et al., 2006; Lee et al., 2010).

3. Tipos de demencia

En las demencias se pueden considerar tres grandes categorías etiológicas (ver Tabla 1): demencias degenerativas neuronales como el tipo Alzheimer, demencias vasculares y demencias combinadas o mixtas (Americans et al., 2013; Maluenda y Riveros, 2005).

Tabla 1
Comparativo de las manifestaciones clínicas de las diferentes demencias

Demencia	Manifestación Clínica
Neuronal	Inicio de manera progresiva de los signos y síntomas
	Perdida de la memoria
	Dificultad para realizar tareas habituales.
	Alteraciones en el lenguaje
	Desorientación en tiempo y espacio
Vascular	Cambios en la personalidad
	Cambios de humor y comportamiento
	Falta del buen juicio
	Dificultad para realizar tareas mentales
	Variá dependiendo de la zona cerebral afectada
Mixta	Deterioro brusco o escalonado
	Trastornos de la marcha
	Caidas frecuentes
	Cambios en la personalidad y el humor
	Incontinencia sin enfermedad neurológica
Mixta	Se caracteriza por presentar signos y síntomas patológicos tanto de la demencia vascular como de la demencia neuronal, entre los más frecuentes:
	Desorientación en tiempo y espacio.
	Alteración en la marcha y la movilidad
	Perdida de la memoria
	Alteraciones en el lenguaje

Fuente: autores

3.1 Demencia Vascular

La demencia de tipo vascular es considerada la segunda causa de demencia después del Alzheimer; es una patología caracterizada por afectar individuos mayores de 65 años. Este término se introdujo para describir pacientes que presentaban algún grado de déficit cognitivo leve o demencia asociada a la aparición de infartos y micro infartos de forma lacunar en diferentes áreas cerebrales, los cuales en países Asiáticos y algunos de América Latina tienen como principal factor de riesgo patologías hipertensivas (Cardona-Gómez y Lopera, 2016; Erkinjuntti y Gauthier, 2009; Kalara et al., 2008; Rodríguez y Rodríguez, 2015; Sepúlveda, 2007).

La demencia vascular se pueden clasificar de forma general como (Erkinjuntti y Gauthier, 2009; Maluenda y Riveros, 2005):

1. Cortical: Siendo esta de aparición súbita con deterioro progresivo y que cursa con apraxias, agnosias y afasias (síntomas focales).
2. Subcortical: Es de una presentación más lenta o insidiosa con síntomas como apatía, enlentecimiento cognitivo e hipocinesia.

También se puede clasificar según la afección cerebral y localización de la lesión (Americans et al., 2013; Fernandez et al., 2010; Maluenda y Riveros, 2005) de la siguiente manera:

4. La que genera multi-infartos en regiones corticales y sub corticales.
5. La que genera un único infarto cerebral estratégicamente localizado.
6. La encefalopatía subcortical de Biswanger.
7. Las que generan lagunas en la sustancia blanca por daño en los pequeños vasos corticales y subcorticales (CADASIL).

Esta clasificación y su respectiva descripción clínica se abordará a continuación (Americans et al., 2013; Jato, 2001).

3.1.1 Multi-infarto en región cortical y sub cortical

También conocida como síndrome de pequeñas arterias, es probablemente el tipo más común de demencia vascular y se caracteriza por aparecer de forma gradual en una serie de pequeños episodios isquémicos que van a terminar en una acumulación de infartos en el cerebro que van a producir un cuadro clínico de progresión lenta de déficit cognitivo hasta llegar a la demencia (Americans et al., 2013).

En la demencia multi-infarto un paciente puede tener múltiples episodios isquémicos sin llegar a desarrollar un déficit cognitivo marcado, por lo que múltiples estudios no han podido correlacionar el número de episodios isquémicos con el déficit cognitivo (Americans et al., 2013; Rodríguez y Rodríguez, 2015).

Con respecto a el deterioro de las funciones cerebrales en este tipo de demencia es progresivo, aunque se ha visto en estos pacientes que aparecen otros síntomas antes del inicio de tal deterioro cognitivo como, por ejemplo, trastornos urinarios que se manifiestan como aumento de la frecuencia urinaria, incontinencia y urgencia miccional, también aparecen trastornos de la marcha, cambios sensitivos como hemiparesia, espasticidad, déficit en campos visuales (afección subcortical). Asimismo, pueden presentar agnosia, apraxia (afección cortical) y síndrome pseudo bulbar (alteraciones en deglución, fonación y motoras de la lengua) (Americans et al., 2013; Custodio et al., n.d.; Serrano et al., 2007). Por otro lado, estudios de diferenciación imagenológica muestran que en este tipo de demencia los ataques isquémicos ocurren generalmente en forma bilateral en el tálamo, corteza frontal y temporal (ver Tabla 2) (Americans et al., 2013).

3.1.2 Infarto cerebral estratégicamente localizado

Este tipo de infarto se localiza principalmente en el área talámica especialmente en el hemisferio cerebral izquierdo. A diferencia del anterior tipo de demencia, se debe mencionar que, en la presentación de infarto único la demencia es de menor frecuencia o no es tan marcada que cuando aparecen infartos múltiples que, además, son de presentación bilateral, cabe resaltar también que las lesiones que se producen en el hemisferio izquierdo generan más daño que las que se dan en el hemisferio derecho (Hernández-lahoz, 2016).

Adicionalmente, dependiendo de la arteria que genera el infarto, ya sean carótidas o arterias cerebrales (anterior, media, posterior) se va a tener variabilidad en los hallazgos neurológicos y neuroconductuales. Así, los síntomas asociados a este tipo de demencia aparecerán de acuerdo al área de irrigación de la arteria afectada, volumen cerebral alterado y capacidad del cerebro para

recuperarse después del episodio isquémico, pudiendo presentar desde síntomas motores a presentarse como un episodio de demencia (Bravo, Bello y Gonz, 2009; López et al., 2017). De forma general, se pueden determinar manifestaciones clínicas dependiendo si el área afectada es cortical o subcortical (ver Tabla 2).

Si el área afectada es cortical, la alteración más común se conoce como síndrome del gyrus angularis (agrafia, acalculia, incapacidad de reconocer izquierda o derecha, agnosia digital), que tiene el potencial para generar la aparición de demencia en un único episodio y alteración de funciones del lenguaje, solución de problemas matemáticos y la praxis constructiva, aunque se presente una lesión pequeña (Bayona, 2010; Hernández-lahoz, 2016).

Si la afección es en la región subcortical, se puede pensar en daño talámico dependiendo de la arteria que se afecte: arteria talámica polar y arteria talámico-subtalámica (Bravo et al., 2009; Hernández-Lahoz, 2016; López et al., 2017; Martínez-Lage, 2000; Rodríguez y Serra, 2002). El daño en la arteria talámica polar cursa con somnolencia, apatía, bradipsiquía, pérdida de iniciativa; mientras que, la lesión en la arteria talámico-subtalámica puede llevar a alteraciones de conciencia, que puede variar entre estupor y coma, parálisis de mirada vertical y confabulación como en el síndrome de Korsakoff.

3.1.3 Encefalopatía sub cortical de Biswanger

Esta enfermedad se caracteriza por la presencia de infartos lacunares en la sustancia blanca y ganglios basales, por ende, presenta un cuadro clínico en el cual se destaca la afectación de funciones constructivas con una memoria relativamente preservada. Posteriormente a esta, se da una afectación del lenguaje, la memoria y funciones visuales-espaciales (ver Tabla 2) (Abdullah, Idris y Saparon, 2017).

Adicionalmente, la apatía y la abulia suelen ser características desde el comienzo de la enfermedad, en ocasiones cursa con irritabilidad, agitación y alternando con periodos intermitentes de disminución del nivel de conciencia y periodos prolongados de somnolencia. También se presentan episodios de deterioro cognitivo agudo, con recuperaciones parciales y lenta progresión a la demencia (Abdullah et al., 2017; Ramos-Estébanez y Álvarez-Amandi, 2000).

Finalmente, es importante destacar que un rasgo diferencial de esta enfermedad es la alteración de la marcha, que se asemeja a la marcha parkinsoniana o de pequeños pasos (Abdullah et al., 2017).

3.1.4 Las que generan lagunas en la sustancia blanca por daño en los pequeños vasos corticales y sub corticales (CADASIL)

La enfermedad de CADASIL ha sido caracterizada clínicamente por presentar inicialmente episodios de migrañas con aura, accidentes cerebrovasculares (ACV) de tipo isquémicos transitorios recurrentes, alteraciones cognitivas y del comportamiento y demencia a temprana edad. Es necesario resaltar que, es una enfermedad de la que se conoce poco, y no tiene tratamiento definitivo, lo cual justifica el interés particular de muchos científicos en aportar a su entendimiento patológico, diagnóstico y de tratamiento, entre otros aspectos (López y Vilanova, 2009; Maluenda y Riveros, 2005; Serrano et al., 2007).

Base genética

Esta enfermedad tiene base genética autosómica dominante con mutaciones ubicadas en el brazo corto del cromosoma 19 (locus 19p13.12) (Bayona, 2010; Bocanegra, 2012; Choi, 2010; Mosca et al., 2011; Razvi, 2005; Restrepo y Rivera, 2016). Se ha propuesto que las mutaciones R1031C y C455R en el gen Notch3 son las principales causantes de la enfermedad; aunque un estudio realizado en Antioquia-Colombia que consistió en comparar individuos portadores de la mutación R1031C y C455R en el gen Notch3 mostró que, los pacientes con la mutación R1031C tenían mayor compromiso cognitivo, fueron más agresivos y presentaban una mayor demencia que el grupo que tenía la mutación C455R. Sin embargo, los individuos con la mutación C455R presentaron una edad de inicio más temprana pero el deterioro fue menos progresivo (Bocanegra, 2012; Moreno et al., 2010).

Estas mutaciones en el gen Notch3 producen habitualmente la adición o pérdida de un residuo de cisteína en la parte extracelular de la proteína Notch3, lo que conlleva un cambio en la estructura secundaria de la proteína y esto, a su vez, a que dicha proteína no pueda ser metabolizada, acumulándose en la membrana citoplásmica de las células de músculo liso de la pared arterial. Esto se correlaciona con depósito de material granular osmiofílico (del acrónimo inglés GOM) en los vasos sanguíneos de los pacientes que padecen la enfermedad (Choi, 2010; Hawkes et al., 2015).

Presentación clínica

Hacer un diagnóstico diferencial entre CADASIL y otro tipo de demencia se presenta como un verdadero reto para el personal médico cuando se habla de presentación clínica, teniendo en cuenta que es una enfermedad que sus mismas manifestaciones pueden llegar a ser presentadas en patologías muy prevalentes en el medio, como la hipertensión arterial, diabetes mellitus e hipercolesterolemia; más aún cuando las manifestaciones son relacionadas en general con demencias vasculares. Por ejemplo, se han descrito formas comunes familiares al CADASIL, como es el caso de la demencia vascular tipo Binswanger (Heno et al., 2007).

Los síntomas del CADASIL incluyen migraña y trastornos psiquiátricos que se van instaurando de forma progresiva como alteraciones en el humor, la motivación, el lenguaje (problemas del habla y de la voz de tipo disartria y disfonía) y la vigilia; sumado a alteraciones psicomotoras, alteraciones de la memoria reciente, trastornos afectivos de tipo ansioso o depresivo (ver Tabla 2). Estos síntomas son producidos por micro-infartos ubicados particularmente en ganglios basales, tallo cerebral y tálamo (Bayona, 2010; Heno et al., 2007; Tournier-Lasserre et al., 1993; Votano et al., 2010).

A continuación, se describen de manera detallada cada uno de los signos y síntomas antes traídos a mención:

- **Migraña:** esta patología presenta migraña con o sin aura, que generalmente precede los cambios presentados en la resonancia magnética. La migraña sin aura se caracteriza por presentar 2 criterios mayores (al menos 5 dolores de cabeza en la vida, un dolor de cabeza que dure entre 4-72 horas sin tratamiento o con falla del mismo) y 2 criterios menores

(dolor de cabeza con al menos dos de los siguientes: localización unilateral, característica pulsátil, moderada a severa intensidad que interrumpe las actividades cotidianas, empeoramiento con la actividad física; durante el episodio doloroso al menos uno de los siguientes: náuseas o vómito, fotofobia o sonofobia. Particularmente, la migraña con aura se presenta con pródromos visuales como destellos y escotomas, que duran al menos una hora o que pueden prolongarse y denominarse migraña con aura prolongada; el aura puede aparecer antes del desarrollo de la cefalea o al finalizar la misma. Cuando desaparecen estos síntomas ya mencionados, aparece el dolor pulsátil unilateral, característicamente alternando el lado de la cabeza afectada por el dolor en cada episodio. El pródromo puede estar también acompañado de náuseas, vómito, fotofobia, entre otros (Aguirre et al., 2015; Bayona, 2010).

- **Trastornos afectivos:** en algunos casos pueden llegar a ser la primera manifestación psiquiátrica de la enfermedad, junto con la historia personal de migraña con aura y antecedente familiar de accidente cerebrovascular. Se caracterizan por ser trastornos bipolares tipo II, donde existe al menos un episodio de hipomanía (ánimo elevado, expansivo, irritable que dura mínimo 4 días, donde presenta autoestima elevada no delirante, disminución de la necesidad de dormir, presión del lenguaje, fuga de ideas, distraibilidad, agitación psicomotora, entre otras), así mismo, un episodio de depresión mayor (ánimo deprimido, sentimiento de inutilidad, poco interés por las actividades cotidianas, aumento del apetito, disminución del sueño, fatiga y ansiedad (Vázquez, 2014).

Tabla 2

Manifestaciones clínicas de mayor relevancia de las demencias vasculares

Demencia Vascolar	Ubicación de la Lesión	Manifestación Clínica
Multi-Infarto	Ataques isquémicos ocurren generalmente en forma bilateral en el tálamo, corteza frontal y área temporal	Aparición de forma gradual de los signos y síntomas Aparición de síntomas (urinarios, marcha, sensitivos y visuales) antes del deterioro cognitivo Síntomas según el área afectada:
Infarto Estratégico	Afecta principalmente el hemisferio izquierdo <u>Cortical:</u> Síndrome de Gyrus Angularis <u>Subcortical:</u> Arteria polar, arteria talamo-subtalámica	Cortical: Síndrome de gyrus angularis (Agnosia, agrafia, acalculia, no distingue izquierda y derecha) Subcortical: Somnolencia, bradipsiquia, pérdida de iniciativa, estupor y coma
Binswanger	Infartos lacunares en sustancia blanca y ganglios basales	Apatía y abulia al comienzo de la enfermedad Alteración de funciones constructivas Irritabilidad y agitación en periodos intermitentes Alteración en marcha que asemeja la parkinsoniana
CADASIL	Pequeños vasos que irrigan la región cortical y subcortical	Migraña con aura y trastornos psiquiátricos que se instauran de forma progresiva como alteraciones del humor, la motivación, el lenguaje y la vigilia Trastornos afectivos: ansioso o depresivo

Fuente: autores

Conviene subrayar que, esta población puede parecer neurológicamente más comprometida que lo que realmente está, ya que las alteraciones motoras y la disminución de la flexibilidad de la mímica facial da esta impresión (Kalimo, Ruchoux, Viitanen y Kalaria, 2006). Así mismo, es de gran importancia hacer un diagnóstico clínico diferencial del CADASIL con otro tipo de demencias que no son netamente vasculares, entre las cuales figuras la demencia de la enfermedad de Huntington, demencia de la enfermedad de Wilson, demencia que acompaña al Parkinson, entre otros (Beteta, 2004).

Resumiendo, en la Tabla 2 se hace una comparación de las diferentes patologías que dan origen a una demencia vascular. En ella se resalta la relación entre la ubicación de la lesión y la manifestación clínica, para facilitar un diagnóstico de la enfermedad, un posible manejo y tratamiento.

4. Desafíos en los métodos de diagnóstico

Para el diagnóstico de una demencia se pueden usar diferentes métodos diagnóstico, como lo son la escala de isquemia de Hachinski, los criterios NINDS-AIREN (National Institute of Neurological Disorders and Stroke and Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences) y los criterios DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) (American Psychological Association (APA), 2002; Maluenda y Riveros, 2005).

Los criterios DSM-IV son los más utilizados por el personal de la salud, los cuales deben estar estrictamente presentes para diagnosticar a un paciente con demencia, por tal motivo se describen a continuación.

1. La presencia de múltiples déficits cognoscitivos que se manifiesta por:
 - A. Deterioro de la memoria, que es el deterioro de la capacidad para aprender nueva información o recordar información aprendida previamente.
 - B. Una o más de las siguientes alteraciones cognoscitivas:
 - a. Afasia: alteración del lenguaje.
 - b. Apraxia: Deterioro de la capacidad para llevar a cabo actividades motoras, a pesar de que la función motora está intacta.
 - c. Agnosia: Fallo en el reconocimiento o identificación de objetos a pesar de que la función sensorial está intacta.
 - d. Alteración de la actividad constructiva: Planificación, organización, secuenciación y abstracción.
2. El déficit cognoscitivo en cada uno de los criterios A1 y A2 provocan un deterioro significativo de la actividad laboral o social y representan una merma importante del nivel previo de actividad.

- Los signos y síntomas neurológicos (e.g. exageración de los reflejos tendinosos profundos, respuesta de extensión plantar, parálisis pseudobulbar, anomalías en la marcha, debilidad de una extremidad) o las pruebas de laboratorio sugerentes de la presencia de una enfermedad cerebrovascular se estiman etiológicamente relacionadas con la alteración (e.g. infartos múltiples que implican al córtex y a la sustancia blanca acompañante).
- El déficit no aparece exclusivamente en el trascurso de un delirium.

Discusión

Diferentes formas de diagnóstico deben ser usadas para detectar una demencia de tipo vascular y su grado de compromiso en el paciente, no obstante, en el ámbito médico la más usada es la clasificación DSM-IV, como se mencionó anteriormente, dejando de lado importantes herramientas de neuroimagen y pruebas bioquímicas y/o genéticas.

Métodos genéticos, tales como la PCR (reacción en cadena de la polimerasa) ayudan a confirmar la(s) mutación(es) en el gen comprometido, y determinar si un paciente tiene o padecerá la enfermedad, aunque la confirmación de la mutación no revela el grado de afección del paciente; en contraste con lo anterior es necesario el uso de las ayudas de neuroimagen, por ejemplo, la resonancia magnética nuclear, la cual es mucho más resolutive que la tomografía computarizada, lo cual orienta al personal médico a establecer el área y grado (tamaño del infarto) de compromiso cerebral y, por ende, correlacionar esto con su manifestación clínica. Si bien, uno de los principales problemas que afronta la mayor parte de la población que padece esta enfermedad, a la hora de hacer uso de estas ayudas diagnósticas, es la limitación económica. Por lo tanto, el reducido uso conjunto de estas herramientas diagnósticas genera, no solo una importante desestimación de la verdadera incidencia de las demencias vasculares, sino que a su vez se puede llegar a brindar al paciente quizás, un diagnóstico poco verídico y, por ende, un manejo y tratamiento inespecífico que no ayuda con el mejoramiento de la calidad de vida.

El reto para la comunidad médica es conocer con claridad las diferencias entre las manifestaciones clínicas dadas por CADASIL en relación a otro tipo de demencias y, a su vez, hacer uso de diferentes herramientas diagnósticas, lo cual hará que disminuya el grado de error en el diagnóstico no solo del CADASIL, sino de otro tipo de demencias.

Declaración de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Referencias

Abdullah, E., Idris, A., & Saparon, A. (2017). Papr reduction using scs-slm technique in stfbc mimo-ofdm. *ARPN Journal of Engineering and Applied Sciences*, 12(10), 3218–3221. <http://doi.org/10.1111/ijlh.12426>

Aguirre, J., Casado, I., Moreno, A., Prieto, L., & Sánchez, A. (2015). Guía para el diagnóstico y tratamiento de las cefaleas, 1–84. <http://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>.

Alzheimer's Disease International, & Bupa. (2013). La Demencia en América: El coste y la prevalencia del Alzheimer y otros tipos de demencia, 20.

American Psychological Association (APA). (2002). *F84.5 Trastorno de Asperger [299.80]. DSM-IV-TR Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*.

Americans, N., Article, S., Hagher, H., Mokhber, N., Azarpazhooh, M. R., Haghghi, M. B., World Health Organization. (2013). The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. *LACAPAP E-Textbook of Child and Adolescent Mental Health*, 55(1993), 135–139. <http://doi.org/10.4103/0019>.

Avila, M., Vazquez, E., & Gutierrez, M. (2007). Deterioro cognitivo en el adulto mayor. *Revista Trimestral Ciencias Holguin*, 8(4), 1–11.

Bayona, H. (2010). Vascular dementia : a challenge for clinicians Revisión, 26(3).

Beteta Edmundo. (2004). Neuropatología De Las Demencias*. *Revista de Neuro-Psiquiatría*, 67(12), 80–105. <http://doi.org/10349234>.

Bocanegra, Y. (2012). Simposio 1 DEMENCIA VASCULAR Coordinador: Luis Alfredo Villa, 12, 41–103.

Bravo, F., Bello, C., & Gonz, J. (2009). Infarto talámico bilateral y deterioro cognitivo progresivo: discusión de un caso . *Psychiatry*

Interpersonal and Biological Processes, 41–48.

C. Delgado, A. Araneda, & M.I. Behrens. (2017). ARTICLE IN PRESS Validación del instrumento Montreal Cognitive. *Sociedad Española de Neurología*, 1–10. <http://doi.org/10.1016/j.nrl.2017.01.013>.

Cardona-Gómez, G. P., & Lopera, F. (2016). Dementia, preclinical studies in neurodegeneration and its potential for translational medicine in South America. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 8(DEC), 1–12. <http://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00304>.

Choi, J. C. (2010). Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: a genetic cause of cerebral small vessel disease. *Journal of Clinical Neurology (Seoul, Korea)*, 6(1), 1–9. <http://doi.org/10.3988/jcn.2010.6.1.1>.

Erkinjuntti, T., & Gauthier, S. (2009). The concept of vascular cognitive impairment. *Dementia in Clinical Practice*, 24(24), 79–85. <http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1159/000197886>

Fernandez, L. L., Henrique, L., Fornari, T., Pacheco García, L., & Hilbig, A. (2010). As diversas faces da síndrome demencial: como diagnosticar clinicamente? The several faces of dementia syndrome: How to diagnose clinically? *Scientia Medica (Porto Alegre)*, 20(2), 185–193.

Hachinski, V., Iadecola, C., Petersen, R. C., Breteler, M. M., Nyenhuis, D. L., Black, S. E., Leblanc, G. G. (2006). National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards. *Stroke*, 37(9), 2220–2241. <http://doi.org/10.1161/01.STR.0000237236.88823.47>.

Hawkes, M. A., Wilken, M., Bruno, V., Pujol-Lereis, V., Povedano, G., Saccoliti, M., Ameriso, S. F. (2015). Arteropatía cerebral autosomal dominante con infartos subcorticales e leucoencefalopatía (CADASIL) na Argentina. *Archivos de Neuro-Psiquiatría*, 73(9), 751–754. <http://doi.org/10.1590/0004-282X20150113>.

Henao Arboleda, E., Aguirre Acevedo, D. C., Pacheco, C., Yamile-Bocanegra, O., & Lopera, F. (2007). Seguimiento de las características cognitivas en una población con enfermedad cerebrovascular heredi. *Revista de Neurología*, 45(12), 729–733.

Hernández-lahoz, C. (2016). Demencia por infarto estratégico, (enero 2006). Jato, M. (2001). Demencia vascular. *Revista Alzheimer*, 20(1338), 4–11.

Kalaria, R. N., Maestre, G. E., Arizaga, R., Friedland, R. P., Galasko, D., Hall, K., Antuono, P. (2008). Alzheimer's disease and vascular dementia in developing countries: prevalence, management, and risk factors. *Lancet Neurology*, 7(9), 812–826. <http://doi.org/10.1590/0004-282X20150113>.

Kalimo, H., Ruchoux, M.-M., Vütanen, M., & Kalaria, R. N. (2006). CADASIL: a Common Form of Hereditary Arteriopathy Causing Brain Infarcts and Dementia. *Brain Pathology*, 12(3), 371–384. <http://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2002.tb00451>.

Kurz, A. F., & Lautenschlager, N. T. (2010). The concept of dementia: retain, reframe, rename or replace? *International Psychogeriatrics*, 22(1), 37. <http://doi.org/10.1017/S1041610209991013>.

Lee, Y., Back, J. H., Kim, J., Kim, S.-H., Na, D. L., Cheong, H.-K., Kim, Y. G. (2010). Systematic review of health behavioral risks and cognitive health in older adults. *International Psychogeriatrics*, 22(2), 174. <http://doi.org/10.1017/S1041610209991189>.

López, J., & Vilanova, J. R. (2009). CADASIL y CARASIL. *Neurología*, 24(2), 125–130.

López Banet, E., Páez Granda, D., Orcajada Zamora, V., & Vázquez Sáez, V. (2017). Infartos estratégicos del tálamo: una causa infrecuente de demencia vascular. *Medicina Clínica*, (xx), 7753. <http://doi.org/10.1016/j.medcli.2017.04.010>.

Maluenda O, F., & Riveros M, R. (2005). Descripción de síntomas neuropsiquiátricos en pacientes con demencia vascular severa. *Tesis de licenciatura en psicología*. Santiago de Chile: Universidad de Chile, 60.

Moreno S, Sepúlveda D, Garcia G, Saldarriaga A, Arboleda J, Kosik K, L. F. (2010). Correlación Genotipo-Fenotipo en CADASIL. Desempeño cognitivo en pacientes portadores de las mutaciones R1031C y C455R. *International Journal*, (2), 109–122.

Mosca, L., Marazzi, R., Ciccone, A., Santilli, I., Bersano, A., Sansone, V., Penco, S. (2011). NOTCH3 gene mutations in subjects clinically suspected of CADASIL. *Journal of the Neurological Sciences*, 307(1–2), 144–148. <http://doi.org/10.1016/j.jns.2011.04.019>.

Demencia, O. P. A. S. (2013). Una prioridad de salud pública. *Washington, DC: Organización Panamericana de la Salud, World Health Organization*, 112.

- P. Martínez-Lage, J. M. M. (2000). Deterioro cognitivo y demencia de origen vascular. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría Y Neurociencias*, 23, 149–171. Retrieved from
- Ramos-Estébanez, C., & Rebollo Álvarez-Amandi, M. (2000). Enfermedad de Binswanger: Un tipo frecuente de demencia vascular. *Revista de Neurología*, 31(1), 53–58.
- Razvi, S. S. M. (2005). The prevalence of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) in the west of Scotland. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 76(5), <http://doi.org/10.1136/jnnp.2004.051847>.
- Restrepo, T., & Rivera, D. (2016). Vascular hereditary dementia CADASIL type in con enfermedad cerebrovascular hereditaria en Antioquia (Colombia), (Abril 2001).
- Rodríguez García, P. L., & Rodríguez García, D. (2015). Diagnóstico del deterioro cognitivo vascular y sus principales categorías. *Neurología*, 30(4), 223–239. <http://doi.org/10.1016/j.nrl.2011.12.014>.
- Rodríguez Mutuberría, L., & Serra Valdés, Y. (2002). Caracterización clínico-imagenológica de la enfermedad de binswanger. *Revista Cubana de Medicina*, 41(3), 174–177.
- Sepúlveda, A. D. (2007). DETERIORO Y DEMENCIA Orientación para médicos no especialistas . DEMENTIA and IMPAIRMENT Directions for no specialist physicians . *Dementia*, 1(2), 115–126.
- Serrano Pozo, a., Franco Macías, E., Gil Néciga, E., & Jiménez Hernández, M. D. (2007). Demencia vascular. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 9(73), 4682–4688. [http://doi.org/10.1016/S0211-3449\(07\)75431-0](http://doi.org/10.1016/S0211-3449(07)75431-0)
- Squarzoni, P., Tamashiro-Duran, J., Duran, F., Leite, C., Wajngarten, M., Sczufca, M., Busatto, G. (2017). High frequency of silent brain infarcts associated with cognitive deficits in an economically disadvantaged population. *Clinics*, 72(8), 474–480. [http://doi.org/10.6061/clinics/2017\(08\)04](http://doi.org/10.6061/clinics/2017(08)04)
- Tournier-Lasserre, E., Joutel, A., Melki, J., Weissenbach, J., Lathrop, G. M., Chabriat, H., Maciazek, J. (1993). Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy maps to chromosome 19q12. *Nature Genetics*, 3(3), 256–9. <http://doi.org/10.1038/ng0393-256>
- Vázquez, G. H. (2014). Los trastornos bipolares hoy: más allá del DSM–5. *Psicodebate*, 14(2), 1515–225. <http://doi.org/10.18682/pd.v14i2.353>
- Votano, J., Parham, M., & Hall, L. (2010). Demencia clasificacion etiologica y diferenciacion cognitiva, 3, 13–29.